



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

Научно-практический журнал
Scientific and practical journal

ФОРМУЛЫ АРМАЦИИ Pharmacy Formulas

Том
Volume

3

№
Number

2

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 (Rosпотребнадзор); 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

Научно-практическая конференция на тему «Охрана окружающей среды. Оценка экологических рисков при обращении отходов радиофармацевтических лекарственных препаратов» прошла 2 июня в ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В первый раз почти за год – в очном формате.

Конференция была посвящена фармацевтическим, медико-биологическим и биологическим направлениям разработки, производству и применению радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) в организациях Санкт-Петербурга, а также обращению с возникающими в этом процессе медицинскими отходами. Рассматривались также проблемы гармонизации санитарного и экологического законодательства МАГАТЭ и РФ в области радиологической безопасности.

В конференции приняли участие специалисты Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, Санкт-Петербургского научно-исследовательского института радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева, Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова, Радиового института имени В.Г. Хлопина, Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины, Санкт-Петербургского научно-исследовательского центра экологической безопасности РАН, руководители и ведущие специалисты ряда медицинских и фармацевтических организаций.

Выступления участников Конференции со всей очевидностью показали, что разработка, производство и применение РФЛП в Санкт-Петербурге, как в одном из главных центров радиофармации в России, успешно

развиваются. Создаются новые препараты, позволяющие лечить те заболевания, борьба с которыми до сих пор представляла серьезную проблему для медицины.

Владимир Перельгин
Главный редактор
Vladimir Pereygin
Editor-in-Chief

Участники конференции намерены рассмотреть возможность сотрудничества по ряду направлений, объединив свои ресурсы, опыт и усилия для углубления и развития образовательной и научной деятельности в сфере ядерной

медицины и фармацевтики, а также системы экологического менеджмента.

По результатам форума издан специальный выпуск журнала «Формулы Фармации» – научное издание «Материалы научно-практической конференции: «Охрана окружающей среды. Оценка экологических рисков при обращении отходов радиофармацевтических лекарственных препаратов». В нем, по ссылке: <https://journals.eco-vector.com/PharmForm/issue/view/3384>, вы сможете ознакомиться с докладами участников и подходами к решению ряда научно-практических вопросов и подготовке специалистов в объектах ядерной медицины.

Мы выражаем надежду на продолжение дискуссий участников конференции и наших читателей по вопросам разработки, исследований и применения радиационных технологий и РФЛП в клинической практике в разделах нашего издания.

Редколлегия и редакция журнала всегда готовы оказать поддержку в оформлении рукописей, предназначенных для нашего издания. Будет предоставлена возможность оставлять под опубликованной статьей свои комментарии и участвовать в дискуссиях по вопросам, которые волнуют читателей.

Мы ценим интерес, который проявляют к журналу читатели и авторы, и приложим все усилия для его повышения. В этом деле нам очень помогут ваши пожелания и рекомендации.



FROM THE EDITOR

Scientific and Practical Conference “Environmental Protection. Environmental Risk Assessment for Radiopharmaceutical Waste Management” was held on June 02 at Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation hosting in-person event for the first time in nearly a year.

The conference was devoted to the pharmaceutical, biomedical and biological areas of development, production and use of radiopharmaceuticals (RP), as well as the management of medical waste arising in this process. The problem of environmental policy and sanitary regulations harmonization of the Russian Federation and the IAEA in the field of Nuclear and Radiation Safety was considered.

The conference brought together experts from Saint Petersburg Chemical and Pharmaceutical University, P.V. Ramzaev Saint Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene, A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, V.G. Khlopin Radium Institute, Nikiforov’s All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg Research Center for Ecological Safety of the Russian Academy of Sciences, the heads and leading experts of a number of medical and pharmaceutical organizations.

Reports from conference participants have clearly shown that the development, production and use of RP in Saint Petersburg, one of

the main centers of radiopharmacy in Russia, are well under way. New drugs are being developed to fight those diseases, the fight against which has been a serious problem for medicine until now.

The participants intend to cooperate in several areas, combining their resources, experience and efforts to deepen and develop educational and scientific activities in the field of radiation medicine and pharmacy, as well as the environmental management system.

Based on the results of the forum, a special issue of the “Pharmacy Formulas” journal was published – the scientific publication “Proceedings of the Scientific and Practical Conference: “Environmental Protection. Environmental Risk Assessment for Radiopharmaceutical Waste Disposal”.

Check our website <https://journals.eco-vector.com/PharmForm/issue/view/3384> to get the access to the conference reports, scientific and practical problem-solving methods, approaches to the training of radiation medicine specialists.

We hope that the discussion of the conference participants and our readers on the development, research and application of radiation technologies and RP in clinical practice will continue in the sections of our publication.

The Editorial Board and Editors of the journal are always ready to provide assistance with preparing the manuscript intended for the publication in our journal. The opportunity to leave comments under the published article and discuss issues of our readers’ concern will be provided.

We appreciate the interest shown to the journal by the authors and readers and will make every effort to enhance it. We would be pleased to receive your feedback and suggestions.

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

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Батарея тестов для изучения адаптогенного действия биологически активных веществ в доклинических исследованиях
Е.Б. Шустов, С.В. Оковитый, В.Ц. Болотова, А.Е. Ким

10

Battery of tests for studying the adaptogenic effects of biologically active substances in preclinical trials
E.B. Shustov, S.V. Okovity, V.Ts. Bolotova, A.E. Kim

Нормативно-правовые основы и перспективы внедрения системы «Электронный рецепт» в РФ
Н.Г. Золотарева, Е.В. Похваленко

26

Regulatory framework and prospects for the implementation of the Electronic Prescription System in the Russian Federation
N.G. Zolotareva, E.V. Pokhvalenko

Зарубежный опыт применения сцинтиграфии в ветеринарии
И.В. Лунегова, В.В. Тыц, А.М. Лунегов

36

Foreign experience in veterinary application of scintigraphy
I.V. Lunegova, V.V. Tyts, A.M. Lunegov

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

BIOMEDICAL SCIENCES

Состояние онкологической службы России: злокачественные новообразования языка C01 и C02 (возрастные особенности распространенности, локализационная и гистологическая структура). Часть 1
В.М. Мерабишвили, Э.Н. Мерабишвили, А.М. Щербаков, А.Б. Васильев, А.Ф. Барсуков, Н.Ф. Кротов

40

State of the Russian Oncology Service: malignant neoplasms of the tongue C01, 02 (age-specific incidence rate, localization and histological structure) Part 1
V.M. Merabishvili, E.N. Merabishvili, A.M. Shcherbakov, A.B. Vasiliev, A.F. Barsukov, N.F. Krotov

Состояние онкологической службы России: злокачественные новообразования языка C01, 02 (летальность больных, медиана выживаемости больных с учетом стадии заболевания и гистологической структуры опухоли). Часть 2
В.М. Мерабишвили, Э.Н. Мерабишвили, А.М. Щербаков, А.Б. Васильев, Н.Ф. Кротов, А.Ф. Барсуков

48

State of the Russian Oncology Service: malignant neoplasms of the tongue C01, 02 (mortality rate and median survival of patients, taking into account the stage of the disease and histological structure of the tumor) Part 2
V.M. Merabishvili, E.N. Merabishvili, A.M. Shcherbakov, A.B. Vasiliev, N.F. Krotov, A.F. Barsukov

Влияние фосфорорганических соединений на функцию внешнего дыхания крыс при интратрахеальном и внутривентрикулярном введении
А.А. Кряжевских, А.А. Кряжевских, С.Н. Субботина, Н.А. Скларова

30

Effect of organophosphorus compounds on the external respiratory function in rats during intratracheal and intraperitoneal administration
A.A. Kryazhevskikh, A.A. Kryazhevskikh, S.N. Subbotina, N.A. Sklyarova

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

BIOLOGICAL SCIENCES

Стероидные гормоны и их метаболиты в воде централизованных систем питьевого водоснабжения как экополлютанты
Н.Г. Венгерович, В.В. Перельгин

66

Steroid hormones and their metabolites in water of centralized drinking water supply systems as ecopollutants
N.G. Vengerovich, V.V. Perelygin

Потенциально инфицированные SARS-CoV-2 отходы средств индивидуальной защиты населения – новый глобальный вызов биологической безопасности

В.К. Донченко, В.А. Сахаров, О.А. Сахарова



Personal protective equipment waste potentially infected with SARS-CoV-2 – a new global challenge for biological safety

V.K. Donchenko, V.A. Sakharov, O.A. Sakharova

ИНФОРМАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

INFORMATION AND PREVENTION

Аспекты загрязнения лекарственных растений пестицидами
С.Г. Парамонов



Some aspects of pesticide contamination of medicinal plants
S.G. Paramonov

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

PHARMACEUTICAL LEARNING ACTIVIT

Социально-биологические факторы повышенного риска заболеваемости участников образовательной деятельности в вузах, связанные с глобальной эпидемиологической ситуацией 2020-2021 годов

В.В. Перельгин, С.Г. Парамонов, Н.А. Склярова,
М.В. Жариков, Л.В. Склярова



Socio-biological factors of increased morbidity risk in participants of educational process in higher education institutions related to the global epidemiological situation in 2020-2021

V.V. Perelygin, S.G. Paramonov, N.A. Sklyarova,
M.V. Zharikov, L.V. Sklyarova

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ: ДИСКУССИОННАЯ ТРИБУНА

CURRENT ISSUES: FORUM FOR DISCUSSION

Опухолевый рост – современный взгляд на патогенез и фармакотерапию (лекция)
А.И. Тюкавин, С.В. Сучков



Tumor growth – a modern view of pathogenesis and pharmacotherapy (lecture)

A.I. Tyukavin, S.V. Suchkov

ОБЪЯВЛЕНИЕ

ANNOUNCEMENT

CORRIGENDUM TO [Формулы Фармации. – 2021. – Т. 3. – №1. – С. 66–75. doi: 10.17816/phf60598]



CORRIGENDUM TO: [Pharmacy Formulas. – 2021. – Vol. 3. – N. 1. – P. 66–75. doi: 10.17816/phf60598]

НАСЛЕДИЕ

HERITAGE

Николай Васильевич Кошкин: директор, при котором вуз снова стал химико-фармацевтическим
И.А. Наркевич, С.В. Степанов, А.О. Волгушева,
Ю.Ю. Звягин, С.А. Воробьева, В.В. Перельгин



Director Nikolai Vasilyevich Koshkin: the Institute has become Chemical and Pharmaceutical again

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

УДК: 57.089.2; 615.214.31; 615.323

Батарей тестов для изучения адаптогенного действия биологически активных веществ в доклинических исследованиях

©2021. Е.Б. Шустов^{1,2*}, С.В. Оковитый¹, В.Ц. Болотова¹, А.Е. Ким³

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

² Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Россия

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

* e-mail: shustov-msk@mail.ru

Поступила в редакцию 20.04.2021 г.

После доработки 26.05.2021 г.

Принята к публикации 16.06.2021 г.

По материалам статьи авторы предлагают исследователям проблем адаптации и изучения специфической адаптогенной активности стандартизированные подходы к биомедицинскому (доклиническому) исследованию новых биологически активных веществ, обеспечивающему их сопоставимость. Проведен анализ современных взглядов на процессы адаптации, как на повышение неспецифической устойчивости к адаптирующему воздействию, и свойства известных адаптогенов. Показано, что адаптогенное действие может быть реализовано за счет вовлечения нескольких регуляторных путей, таких, как изменение активности нейронов и эндокринного ответа в ответ на неблагоприятные воздействия, взаимодействие с клеточными рецепторами и модуляция их чувствительности к эндогенным регуляторам, изменение состава клеточных мембран, структуры цитоскелета, активности ферментных комплексов, эпигеномная регуляция, антиоксидантная и антирадикальная активность. Предложена группировка методов экспериментального исследования адаптогенов на основе их соответствия определению этого фармакологического класса и требованиям доказательной медицины. Выделены группы методов, направленных на повышение скорости и стойкости формирования состояния повышенной резистентности к неблагоприятным воздействиям, репаративно-восстановительные процессы, неспецифическая резистентность, психоактивирующее и нейропластическое действие, антимуtagenное и антиканцерогенное действие. Предложены конкретные схемы адаптирующих воздействий и критерии оценки адаптогенной активности на основе сопоставления полученных результатов с эффектами «эталонных» адаптогенов. Обоснована технология интегральной оценки результатов методик, различных по своей информационной значимости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: адаптация; адаптогены; белки теплового шока; гипертермия; гипоксия; гипоксия-индуцируемый фактор; интегральная оценка; ферменты антиоксидантной защиты; физическая нагрузка; экстремальные воздействия

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf65230>

СОКРАЩЕНИЯ:

ЦНС – центральная нервная система;
 ФМБА – Федеральное медико-биологическое агентство;
 ГТС – гипоксическая газовая смесь;
 ПУ – показатель устойчивости;
 ПСВ – показатель силовой выносливости;
 СУР3А4 – изоформа 3А4 фермента цитохром-Р450-оксидазы;
 НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат;
 НАДФН – восстановленная форма НАДФ;
 ЭДТА – этилендиаминтетраацетат;
 ДТНБ – 5,5-дитио-бис(-2-нитробензойная) кислота;
 СОД – супероксиддисмутаза;
 ТХУ – трихлоруксусная кислота;

ВВЕДЕНИЕ

Группа лекарственных средств, способная ускорять процессы адаптации, нормализующие и регулирующие функции организма и способствовать более полной реализации адаптационных реакций, называется адаптогенами [1]. С современной точки зрения, для отнесения к группе адаптогенов исследуемое соединение должно соответствовать трем критериям [2]:

1. Действие адаптогена должно быть неспецифическим, он должен повышать сопротивляемость организма к неблагоприятным воздействиям широкого диапазона факторов физической, химической и биологической природы.

2. Адаптоген должен обладать нормализующим действием независимо от направления предшествующих патологических изменений.

3. Он должен быть безопасным, при применении вызывать минимальные по выраженности изменения физиологических функций.

Защитное действие адаптогенов может являться результатом как опосредованного их влияния через нейрогуморальные регуляторные механизмы на эффекторные исполнительные органы, так и непосредственного влияния на клеточные структуры. Адаптогены, по мнению некоторых авторов [3, 4], оказывают комплексное действие на организм, влияя как на его регуляторные структуры (ЦНС, эндокринную систему, цитокиновое звено регуляции), так и непосредственно взаимодействуя с клеточными рецепторами разного типа (в том числе, модулируя их чувствительность к нейромедиаторам и гормонам). Кроме того, эти вещества способны влиять на состав мембранных компонентов, структуру клеточного цитоскелета, а также на активность ферментных систем [5, 6]. Наряду с этим, адаптогены способны непосредственно воздействовать на биомембраны, влияя на их селективную проницаемость для низкомолекулярных соединений и активность мембран-ассоциированных ферментов. Проникая в клетку, адаптогены непосредственно активизируют различные внутриклеточные системы (например, метаболизма ксенобиотиков, синтеза белков на эндоплазматическом ретикуломе, энергоредукции), а также пополняют эндогенный фонд субстратов и кофакторов антиокислительной системы, поскольку многие из них, являясь редокс-активными соединениями, обладают антиокислительными свойствами. Благодаря этому, адаптогены препятствуют развитию патологических состояний, обусловленных накоплением в организме продуктов свободно-радикального происхождения и липидных перекисей.

В обобщенном виде основные эффекты, типичные для применения адаптогенных препаратов [7], могут быть сведены к следующим:

- повышение устойчивости к повреждающим и неблагоприятным факторам внешней среды;
- повышение устойчивости к гипоксии (антигипоксическое действие);
- повышение физической выносливости и работоспособности;
- ускорение восстановления после поражений центральной нервной системы (черепно-мозговые травмы, нарушения мозгового кровообращения, нейроинфекции, нейроинтоксикации, различные физические воздействия и их последствия), при нервно-мышечных и нейродегенеративных заболеваниях;
- неспецифическое иммуностимулирующее действие, повышение уровня невосприимчивости возбудителей инфекционных заболеваний;
- повышение устойчивости к операционной травме, шоку различного генеза;
- антиоксидантное действие;
- повышение устойчивости к действию токсикантов;
- репаративно-восстановительное действие;
- антимуtagenное, антиканцерогенное действие;
- активация синтеза нуклеиновых кислот, протейносинтеза.

Анализ известных фармакологических эффектов применения адаптогенов растительного и животного происхождения, а также этилтиобензимидазолов (бемитил, томерзол) как препаратов экстренного действия, позволил сгруппировать их в следующие группы, которые могут быть основой для критерияльной оценки их значимости в адаптогенном действии:

А. Увеличение скорости и стойкости формирования состояния повышенной специфической резистентности (адаптации) к неблагоприятным (экстремальным) воздействиям. К этой группе эффектов относятся повышение устойчивости к повреждающим и неблагоприятным факторам внешней среды (физическим – гипоксия, гипертермия; химическим – повышение устойчивости к действию токсикантов), а также эффективность тренировочного процесса при физических нагрузках. Для изучения адаптации к гипоксии и гипертермии используется импульсно-прерывистая схема адаптации. Для изучения адаптации к физической нагрузке – гладкая схема 3-4-недельной тренировки.

Б. Репаративно-восстановительные эффекты. К этой группе относятся способность адаптогенов ускорять регенерацию печени после частичной гепатэктомии, ускорение восстановления после поражений центральной нервной системы (перевязка мозговых сосудов, дозированный кортикальный удар).

В. Неспецифическое повышение резистентности организма, не связанное с адаптационными процессами. К этой группе относится способность адаптогенов повышать перено-

GSH – восстановленный глутатион;

ДХБ – дихлорбензоил;

HIF-1 α – фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа;

РНК – рибонуклеиновая кислота;

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;

ПЦР – полимеразная цепная реакция;

TSPO – транслокаторный протеин;

БТШ – белки теплового шока;

РАН – Российская академия наук;

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота;

СПбГХФУ – Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;

ВМедА – Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова;

ГосНИИИ ВМ – Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины.

симость хронического стресса, операционной травмы, шока любой этиологии, антиоксидантное, антирадикальное, а также иммуностимулирующее действие, повышение переносимости различных инфекций.

Г. Психоактивирующее действие. Этот вид активности адаптогенов проявляется, как правило, при введении более высоких доз в режиме однократного применения. Его признаками являются повышение физической работоспособности животных в нагрузочных (бег на тредбане, плавание с грузом) и поведенческих тестах (например, тест открытого поля).

Д. Отсроченные эффекты, характерные для длительного курсового применения. К этой группе относятся антимуtagenное и антиканцерогенное действие.

Методики выявления эффектов адаптогенов, отнесенных к группе А, являются обязательными. Без них решение вопроса о возможности отнесения исследуемого соединения к группе адаптогенов является не корректным. При этом достаточным является выполнение любой из отнесенных к этой группе методик.

Методики других групп не являются обязательными. Они могут быть использованы для детализации специфических особенностей действия потенциального адаптогена.

Цель статьи – предложить исследователям проблем адаптации и изучения специфической адаптогенной активности стандартизированные подходы к биомедицинскому (доклиническому) исследованию новых биологически активных веществ, обеспечивающему их сопоставимость.

ГРУППА А. ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ АДАПТОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ

Экстремальные воздействия, к которым обычно формируется адаптация: гипоксия, гипертермия, интенсивные физические нагрузки.

Принципиальная схема исследований для этого типа критериев подразумевает четыре этапа:

- определение исходного уровня специфической резистентности;
- проведение цикла специфических тренировок для повышения переносимости воздействия;
- оценка конечного уровня специфической резистентности на следующий день после завершения тренировочного цикла;

– определение остаточного уровня специфической резистентности через семь дней после завершения тренировочного цикла.

Исходный уровень специфической резистентности исследуется на этапе рандомизации животных на экспериментальные группы и используется для формирования уравновешенных по этому показателю групп. Интервал «отдыха» животных между исходным тестированием и началом тренировочного цикла должно быть не менее 5–7 дней.

В ходе проведения тренировочного цикла животным, после завершения каждого тренировочного дня, вводится исследуемый препарат или физиологический раствор (контрольная группа). Для изучения адаптации к гипоксии и гипертермии используется импульсно-прерывистая схема адаптации. Для изучения адаптации к физической нагрузке – гладкая схема 3-4-недельной тренировки.

Исследование проводится по схеме независимых выборок с параллельным или перекрестным контролем. В исследованиях на крысах минимальное количество животных в группе должно быть не менее восьми. Тестирующее воздействие должно быть ориентировано на достижение предельного уровня его переносимости, сохраняющего при этом жизнь животного. Для исследования формируются контрольная и основные (по одной группе для каждой дозовой точки) экспериментальные группы.

В исследованиях на мышах, при возможности включения в исследование большого количества животных, целесообразно доводить тестирующее воздействие до смерти животного. При этом рандомизация животных на группы проводится без учета их исходного уровня резистентности к воздействию, а к числу экспериментальных групп добавляется интактная.

Для оценки перспективности применения изучаемого средства как адаптогена его активность должна быть соотнесена с активностью эталонного препарата (например, элеутерококка) при его применении в той же экспериментальной модели в стандартной дозе и выражена в «эталонных» единицах (например, элеутерококковых). По результатам анализа публикаций и нашим собственным исследованиям в качестве стандарта адаптогенной активности в биомедицинских исследованиях могут быть рекомендованы препараты и дозы, указанные в таблице 1.

Табл. 1.

Дозы адаптогенных препаратов, которые рекомендуются для применения в биомедицинских исследованиях в качестве «эталонного» стандарта для сопоставления адаптогенной активности биологически активных веществ

Table 1.

Doses of adaptogens suitable for biomedical research as a “reference” standard to compare the adaptogenic activity of biologically active substances

Эталонное средство	Стандартизация при производстве	Путь введения	Суточная доза, мг/кг
Экстракт корней женьшеня китайского сухой	5% гинзеноидов	Внутрижелудочный зондовый	5
Экстракт корневища элеутерококка колючего сухой	1% элеутерозидов	Внутрижелудочный зондовый	10
Экстракт корней родиолы розовой сухой	0,8% салидрозида или 1% розавина	Внутрижелудочный зондовый	1
Экстракт плодов лимонника китайского сухой	2% схизадринов	Внутрижелудочный зондовый	20
Экстракт корней аралии маньчжурской сухой	1:5	Внутрижелудочный зондовый	6
2-этилтиобензимидазол	Фармакопейной чистоты	Внутрижелудочный зондовый	25

А1. Адаптация к гипоксии

Оценка уровня устойчивости лабораторных животных к гипоксии определяется в соответствии с Методическими рекомендациями ФМБА России (2018). Основными критериями при этом могут быть среднегрупповое значение высотного порога и распределение животных по структуре устойчивости. Дополнительным – степень прироста уровня лактата крови.

Высотный порог у животных может определяться при выполнении как гипобарической, так и нормобарической гипоксической пробы. При проведении гипобарической пробы лабораторных животных (крыс) поднимают в барокамере со скоростью 120–180 м/с (скорость подъема должна быть фиксированной для конкретной барокамеры) до начальной площадки 9000 м (пороговая величина устойчивости для животных с наличием заболеваний или постоперационных состояний). На этой высоте они находятся пять минут (300 секунд), и их вновь поднимают с выбранной скоростью до следующей площадки, на 1000 м выше. Такой алгоритм реализуется до тех пор, пока у животного не фиксируется агональное дыхание, после чего крысу спускают до уровня земли со скоростью, равной скорости подъема. Высота, на площадке которой было зафиксировано агональное дыхание, и является индивидуальным высотным порогом для данного животного.

Однако полученные таким образом данные являются дискретными (ступень повышения порога – 1000 м). Они не учитывают фактическое время жизни животных на пороговой высоте. Для перевода дискретной шкалы в непрерывную могут быть использованы два подхода. Первый – присвоение каждому временному промежутку (например, 100 секунд) пребывания на высоте определенного балла (табл. 2).

Табл. 2.
Балльная оценка устойчивости к гипоксии по критерию высотного порога для крыс
Table 2.
Hypoxia resistance rate with altitude tolerance criterion for rats

Высота	Время жизни, секунды		
	100	200	300
9000	1	2	3
10000	4	5	6
11000	7	8	9
12000	10	11	12
13000	13	14	15
14000	16	17	18
15000	19	20	21

Второй подход связан с использованием дробной высотной шкалы, при которой целая часть равна высоте площадки в километрах, а дробная часть – отношению длительности жизни на этой высоте в секундах к длительности площадки. Например, крыса прожила на площадке 13 тыс. м 120 секунд при длительности площадки 300 секунд. Тогда высотный порог животного будет равен 13,4 км, а его устойчивость к гипоксии по высотному порогу будет равна 14 баллам.

Статистические характеристики высотного порога для крыс соответствуют основным требованиям нормального распределения (среднее значение, мода и медиана распределения близки друг другу, параметры эксцесса и асимметричности – в пределах нормативных значений). Частотная кривая распределения значений показателя высотного порога (рис. 1) позволяет определить границы диапазонов устойчивости крыс к гипоксии, которыми являются точки перегиба кривой (11,9 и 13,5 км). Следовательно, животные, высотный порог которых менее 12 км, будут относиться к низко устойчивым к гипоксии, от 12 до 13,5 км – к среднеустойчивым, более 13,5 км – к высоко устойчивым.

Для популяции здоровых крыс до 10% животных будут иметь низкую устойчивость к гипоксии, около 15% – высокую, 75% – среднюю.

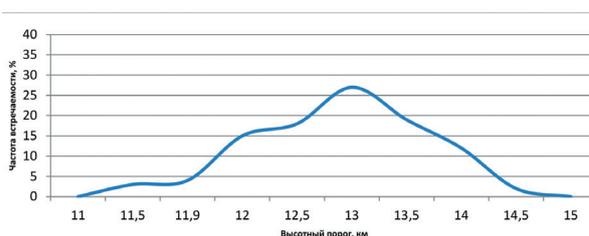


Рис. 1. Частотная кривая распределения значений высотного порога у крыс
Fig. 1. Frequency distribution curve of the altitude tolerance values of rats

Нормобарическая гипоксическая проба обычно проводится для мышей, так как технические возможности гипоксикаторов (предельно низкое содержание кислорода в гипоксической газовой среде – 3%, что соответствует высоте 13,5 км) могут не соответствовать высотному порогу для высокоустойчивых крыс.

Для создания критической острой нормобарической гипоксии используется проба нарастающей гипоксии, в ходе которой на приборе выставляется минимальное содержание кислорода в газовой смеси (3%), и животные подвергаются гипоксическому воздействию в ходе вывода прибора на максимальный уровень гипоксии.

В гипоксическую камеру помещают до тридцати мышей одновременно (в зависимости от объема камеры гипоксикатора). Для каждого животного регистрируют критический процент кислорода в гипоксической газовой смеси, который вызывал его гибель.

Стандартизированные условия эксперимента в гипоксикамере «БИО-НОВА-204» представлены на рисунке 2.

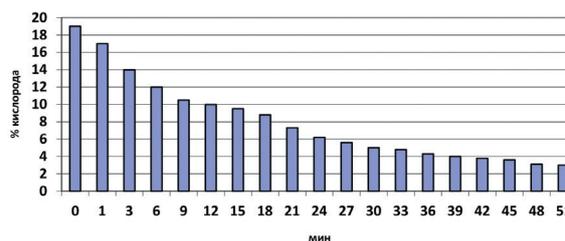


Рис. 2. Динамика процентного содержания кислорода в гипоксической газовой смеси при выполнении гипоксической пробы
Fig. 2. Trends in the oxygen concentration change in hypoxic gas mixture during the hypoxic test

Гибель лабораторных животных наблюдается при содержании кислорода в ГГС от 5,5% до 3,4%. Для высокоустойчивых животных гибель происходит при диапазоне содержания кислорода в ГГС 3,7% и менее. Диапазону средней устойчивости соответствует содержание кислорода в ГГС от 3,8 до 4,6%. Диапазону низкой устойчивости – 4,9% и более. В контрольной группе высокоустойчивых животных было 13%, среднеустойчивых – 67% и низкоустойчивых – 20%.

Для сопоставления результатов нормобарической и гипобарической гипоксических проб используется шкала пересчета, основанная на изменениях барометрического давления с высотой. Она представлена в таблице 3.

Экспресс-адаптация к гипоксической гипоксии может формироваться как при гипобарическом, так и при нормобарическом гипоксическом воздействии.

Гипобарическая экспресс-адаптация осуществляется в течение трех суток импульсно-прерывистым методом. Животные поднимаются в барокамере на высоту 5000 м, площадка – 30 мин, шесть циклов ежедневно, с интервалом между подъемами 15–20 мин. В середине и конце плато осуществлялся дополнительный подъем животных до высоты 6500 м, сразу после выхода на которую происходил спуск до высоты 5000 м.

Исследуемый препарат с потенциально адаптогенным действием вводится лабораторным животным максимально близко по времени (ближайшие 15–20 мин) после завершения последнего для данных суток барокамерного подъема (за цикл тренировок – трехкратное введение препарата).

Экспресс-адаптация к нормобарической гипоксии осуществляется в течение пяти тренировочных дней с интервалом в сутки. В каждый тренировочный день осуществляется три сеанса гипоксического воздействия. Животные помещаются в камеру гипоксикатора, который выводится на заданный для конкретного

тренировочного дня режим содержания кислорода. В первый и второй тренировочные дни площадка выдерживается 30 мин, в третий день – 25 мин, в четвертый и пятый – 20 мин. После чего животные переводятся на дыхание атмосферным воздухом. Через 15–20 мин пребывания в нормоксических условиях гипоксикатор повторно выводится на высоту +500 м к заданному режиму нормобарической гипоксии (при третьем гипоксическом воздействии – еще +500 м). Режимы содержания кислорода в гипоксической газовой смеси на уровне площадки представлены в табл. 4.

Исследуемый препарат с потенциально адаптогенным действием вводится лабораторным животным максимально близко по времени (ближайшие 15–20 мин) после завершения последнего для данных суток гипоксического воздействия (за цикл тренировок – пятикратное введение препарата).

На следующие сутки и через семь дней после завершения гипоксической тренировки осуществляется тестирование высотного порога у лабораторных животных. Индекс адаптационной активности исследуемого препарата определяется для первых суток после тренировки как отношение прироста (к интактной группе) высотного порога при применении препарата к аналогичному приросту для контрольной группы. Разность между индексами, полученными на первые и седьмые сутки после завершения экспресс-адаптации, будет характеризовать стойкость достигнутого повышения устойчивости к гипоксии.

Если исследуется влияние гипоксической тренировки на уровень устойчивости животных к гипоксии, то, на основании данных о распределении животных на группы по уровню устойчивости, для каждой экспериментальной группы рассчитывается показатель устойчивости:

$$ПУ = (C + 2 \times B) / (H + C + B),$$

где H, C и B – число животных, отнесенных к подгруппам низкой, средней или высокой устойчивости.

Соотнесение содержания кислорода в гипоксической газовой смеси и эквивалентной высоты при стандартном барометрическом давлении и температуре

Табл. 3.

Correlation of the oxygen concentration in hypoxic gas mixture and the equal altitude values under standard barometric pressure and temperature conditions

Table 3.

% O ₂	10	9	8	7	6	5	4	3,7	3,6	3,5	3,3	3,2	3
рО ₂ , мм рт. ст.	76	68,4	60,8	53,2	45,6	38	30,4	28,12	27,36	26,6	25,08	24,32	22,8
Высота, км	6	6,8	7,3	8,1	9,6	10,9	12,1	12,5	12,7	12,9	13,1	13,3	13,5

Режимы содержания кислорода (%) в гипоксической газовой смеси при нормобарическом тренировочном гипоксическом воздействии

Табл. 4.

Conditions for the oxygen concentration (%) in hypoxic gas mixture during normobaric hypoxic exposure

Table 4.

	1 день	2 день	3 день	4 день	5 день
Площадка	30 мин	30 мин	25 мин	20 мин	20 мин
Интервал	20 мин	20 мин	25 мин	30 мин	30 мин
Первый цикл	12%	11,1%	10,5%	10%	9,5%
Второй цикл	11,1%	10,5%	10%	9,5%	8,6%
Третий цикл	10,5%	10%	9,5%	8,6%	7,9%

Тогда об адаптационной активности препарата можно судить по отношению ПУ при приеме препарата к значению для контрольной группы.

Если для оценки влияния препарата на процессы адаптации к гипоксии использовалось несколько показателей, то интегральная оценка будет определяться как векторная сумма этих показателей.

А2. Адаптация к гипертермии

Исследование адаптации к гипертермии проводится на белых беспородных крысах. Оценка тепловой устойчивости лабораторных животных осуществляется по двум показателям: выживаемости в условиях непрерывного воздействия температуры воздуха +40 °С и предельной физической работоспособности (плавание в воде с температурой +40 °С и грузом 5% от массы животного). Исследование выполняется для всех экспериментальных групп (интактной, адаптационного контроля, адаптации на фоне препарата или эталона). На основе частотного анализа распределения этих показателей в группе интактных животных определяют границы диапазонов низкой, средней и высокой устойчивости к гипертермии.

Белых крыс-самцов весом 180–220 г в течение трех суток подряд ежедневно подвергают термоадаптационному воздействию. Для этого их в каждый тренировочный день трехкратно, на 20 минут с интервалом в 40 минут, помещают в термостат с температурой +40 °С и относительной влажностью 35–37%. Исследуемые препараты вводят ежедневно, сразу после окончания дневного цикла «импульсно-прерывистой» тренировки в термокамере. На следующий день и через семь суток после завершения тепловых тренировок проводят повторное определение устойчивости животных к гипертермии по двум моделям: выживаемости при непрерывном воздействии гипертермии и времени плавания с грузом 10% от массы тела в воде с температурой +40 °С.

Индекс адаптационной активности исследуемого препарата определяется для первых суток после тренировки как отношение прироста (к интактной группе) среднegrupпового значения времени жизни в условиях гипертермии (времени предельного плавания животных с грузом) при применении препарата к аналогичному приросту для контрольной группы. Разность между индексами, полученными на первые и седьмые сутки после завершения экспресс-адаптации, будет характеризовать стойкость достигнутого повышения устойчивости к гипертермии.

Для оценки выживаемости животных при воздействии гипертермии могут быть использованы фиксированные временные точки: 75 минут (для неадаптированных животных выживаемость составляет примерно 30%) или 90 минут (выживаемость неадаптированных животных – около 10%).

Если исследовалось влияние тепловой тренировки на уровень устойчивости животных к гипертермии, то, на основании данных о распределении животных на группы по уровню устойчивости, для каждой экспериментальной группы рассчитывается показатель устойчивости, аналогично описанному для гипоксии.

Если для оценки влияния препарата на процессы адаптации к гипертермии использовалось несколько показателей, то интегральная оценка будет определяться как векторная сумма этих показателей.

А3. Адаптация к физическим нагрузкам (эффект тренировки)

При разработке модели оценки влияния фармакологических средств на динамику физиологической адаптации к нагрузке за основу была взята методика, описанная в работе Evangelista FS и соавторов [8].

В исследовании должно участвовать три группы животных: интактная (не подвергающаяся тренировочному процессу), контрольная (подвергающаяся тренировочному процессу, но животным в которой, вместо исследуемого препарата, вводится физраствор) и основная (животным в которой после завершения тренировок данного суточного цикла вводится анализируемое средство – кандидат в адаптогены или эталонный препарат). Предварительно животные должны пройти отбор для обеспечения однородности исследуемых групп по уровню физической работоспособности по любой из принятых в исследовательской организации методике оценки работоспособности (например, челночное или вынужденное плавание с утяжелением). Повторное исследование проводят через 4 недели тренировок. Оценивают время, необходимое животному для совершения отдельных заплывов, их количество и время плавания в целом (челночное плавание) или время вынужденного плавания животных с грузом.

Тренировки проводят в плавательной установке, представляющей собой 200-литровый бассейн высотой 40 см, шириной 35 см и длиной 80 см, заполняемой водой до половины. Внутри него располагался контур из оргстекла высотой 30 см, шириной 30 см и длиной 75 см, разделенный на 10 отсеков (15x15 см каждый) (рис. 3). Температура воды поддерживается постоянно на уровне 30-32 °С.



Рис. 3. Плавательная установка для животных (общий вид)
Fig. 3. Swimming pools for rats (general view)

Плавательные тренировки проводят два раза в день с перерывом в час, пять дней в неделю на протяжении четырех недель, в одно и то же время. Продолжительность первых трех тренировок составляет один час раз в день для адаптации животных к нагрузке. В дальнейшем длительность одной тренировки – 1,5 ч (табл. 5).

Животные получают суточную норму еды после окончания второй тренировки, что позволяет избежать перекармливания перед тренировкой, негативно сказывающегося на тренировочном процессе.

Схема тренировочного процесса [9]
Training programme [9]

Табл. 5.
Table 5.

Показатель		Количество и время тренировок	
		1-я тренировка	2-я тренировка
Первичный тест	0 день		
	1–3 дни	1 ч	-
1-я неделя	4-5 дни	1,5 ч	1,5 ч
	6-7 дни		Отдых
2-я неделя	8–12 дни	1,5 ч	1,5 ч
	13-14 дни		Отдых
3-я неделя	15–19 дни	1,5 ч	1,5 ч
	20-21 дни		Отдых
4-я неделя	22–26 дни	1,5 ч	1,5 ч
	27-28 дни		Отдых
Итоговый тест	29-й день		

Под влиянием тренировочных физических нагрузок происходит развитие функциональной брадикардии. По данному показателю можно судить о наличии адаптационных изменений у тренированных животных. Также для оценки адаптационных реакций в ответ на тренировочную нагрузку могут использоваться биохимические показатели, определяемые в скелетной мышце (например, общий белок, гликоген, аденилнуклеотиды, ферменты энергетического обмена).

Об эффективности тренировочного процесса (адаптации к физическим нагрузкам) в плавательных тестах можно судить по приросту времени плавания до отказа при финальном тестировании (через сутки и через семь дней после завершения тренировок) в сравнении с длительностью плавания при исходном тестировании перед началом тренировочного цикла.

Оценка эффективности тренировочного процесса может быть выполнена и по динамике силовых характеристик мышечной группы в тестах, связанных с выполнением упражнений с отягощением. В этих тестах движения можно разделить на динамические и статические. Статические упражнения характеризуются удержанием неподвижно рабочего веса с помощью тренируемой группы мышц. Динамические движения, в свою очередь, делятся на позитивные и негативные повторения. Позитивные повторения осуществляются с помощью тренируемой группы мышц путем ее сокращения при наличии дополнительного отягощения. Негативные повторения выполняются с нагрузкой, при которой развиваемого животного мышечного усилия недостаточно ни для сокращения, ни для удержания нагрузки в статическом режиме. При этом режим отягощения подобран таким образом, чтобы движение, обратное динамическому сокращению, т.е. растяжение тестируемой мышечной группы, было плавным и не травмировало животное.

Для выполнения «негативных повторений» для передних лап животному дают ухватиться за участок закрепленной проволочной сетки динамометра и плавно,

в сопротивление естественному движению – подтянуть себя к проволоке, оттягивают до выпрямления лап, но так, чтобы животное их не разжимало. Затем усилие оттягивания уменьшают, давая животному подтянуть себя обратно. Повторы делают до тех пор, пока экспериментатор не ощущает у животного отсутствие способности притягивать себя к проволоке. После чего мышце дается минута отдыха, и подход повторяется. Выполняется три подхода. Тренировки проходят через день на протяжении трех недель.

До и после начала тренировочного цикла с помощью динамометра измеряется сила хвата передних конечностей. Суммарное количество движений за три повторения в каждом исследовании оценивают исходно, а также после первой, второй и третьей недели тренировок [10]. Интерпретируемыми показателями методики являются:

- показатель силовой выносливости, равный сумме результатов трех подходов подтягиваний;
- показатель эффективности тренировок, равный отношению ПСВ после завершения тренировочного цикла к значениям до его проведения.

О наличии адаптогенного действия тестируемого препарата можно говорить тогда, когда в группе с его применением будет выявлено статистически достоверное повышение показателя эффективности тренировочного процесса по сравнению с контрольной группой животных.

А4. Адаптация к химическим нагрузкам

Адаптация организма к химическим нагрузкам может осуществляться по различным механизмам, среди которых ведущим является индукция мощности метаболической трансформации ксенобиотиков. Можно предположить, что общебиологические закономерности адаптации (формирование структурного следа), протекающие на фоне индуцированного внешним воздействием протеинсинтеза, должны будут проявляться и в уровне индукции ферментов детоксикации ксенобиотиков.

К числу наиболее быстро индуцируемых ферментов относится изоформа цитохрома P450 CYP3A4, участвующая в первой фазе метаболической трансформации наиболее часто применяемых лекарственных препаратов со снижением активности около 60%. Важным свойством некоторых из метаболизируемых этим цитохромом препаратов является способность индуцировать на генетическом уровне экспрессию образования этого фермента. Наиболее сильными индукторами являются карбамазепин, фенитоин, рифампицин, фенобарбитал. Любой из указанных препаратов при курсовом применении в средних терапевтических дозах может быть иницирующим химическую адаптацию фактором.

Об интенсивности процессов химической адаптации можно судить по уровню накопления метаболита индуцирующего препарата (что может быть определено методами высокоточного химического анализа со спектрометрической идентификацией соединений) или на основании методики длительности барбитурового сна. Данная методика основана на том, что, после введения лабораторным животным стандартной дозы барбитурата, снижение длительности индуцированного препаратом сна определяется скоростью его метаболической биотрансформации, реализуемой изоформой цитохрома P450 CYP3A4.

Для оценки адаптогенной активности тестируемого соединения формируются четыре группы лабораторных животных: интактная (не подвергающаяся воздействию индуктора микросомального окисления) и три экспериментальных (контрольная, эталонная и основная). В этих трех группах животным ежедневно на протяжении двух недель в утренние часы внутрибрюшинно вводят модельный индуктор экспрессии цитохрома. Кроме того, животным контрольной группы ежедневно внутрибрюшинно зондом в конце дня вводят физиологический раствор. В эталонной группе – эталонный адаптоген в стандартной дозе. Животным основной группы вводят тестируемое на адаптогенную активность соединение.

На следующие сутки после завершения периода индукции микросомального окисления во всех четырех группах проводят или тест на длительность барбитурового сна, или определение в крови животных уровня окислительного метаболита модельного индуктора (это исследование целесообразно выполнять через 6–8 часов после последнего введения индуктора).

Соотношение результатов исследования в контрольной и интактной группе позволяет охарактеризовать спонтанный уровень индукции активности ферментов биотрансформации, соотношение между значениями в основной и контрольной группе – оценить влияние на эти процессы тестируемого соединения, а соотношение значений в основной и эталонной группе – оценить уровень адаптогенной активности в сравнении с реально используемым эталонным адаптогеном.

А5. Оценка перекрестной адаптации

Для адаптогенов характерно перекрестное влияние на уровень резистентности к экстремальным воздействиям. В частности – влияние адаптации к гипоксии на уровень физической работоспособности животных.

Общая схема исследования следующая:

этап 1 – исходное тестирование физической работоспособности любым из методов (тест бега на тредбане, плавательный нагузочный тест);

этап 2 – экспресс-адаптация к гипоксии в соответствии с методикой, описанной в разделе А1;

этап 3 – финальное тестирование физической работоспособности на следующие сутки после завершения процедуры экспресс-адаптации;

этап 4 – отсроченное тестирование (через семь дней после завершения процедуры экспресс-адаптации) для оценки стойкости адаптационных сдвигов в физической работоспособности животных.

В исследовании участвуют четыре группы животных: интактная и три группы с экспресс-адаптацией к гипоксии (контрольная, с эталонным адаптогеном и с введением тестируемого вещества). Рандомизация животных на группы проводится по результатам тестирования физической работоспособности животных на первом этапе. Интервал времени между этапами 1 и 2 составляет не менее пяти дней. Животным трех групп с экспресс-адаптацией в конце каждого тренировочного дня внутрибрюшинно вводят зондом соответствующие лекарственные препараты или физиологический раствор (в контрольной группе). Каждая группа с экспресс-адаптацией к гипоксии проходит все четыре этапа исследования. Общая схема исследования строится по схеме либо параллельного, либо перекрестного контроля. При этом интактная группа участвует только в первом, третьем и четвертом этапе.

О выраженности перекрестной адаптации будет свидетельствовать соотношение между результатами третьего этапа в основной и контрольной группах, а перспективность его дальнейшего изучения в качестве адаптогена – по соотношению результатов в основной и эталонной группах. О стойкости перекрестной адаптации можно будет судить по соотношению между результатами четвертого и третьего этапа исследования.

ГРУППА Б. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ТЕСТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ АДАПТОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

К этой группе могут быть отнесены методы выявления регенераторного потенциала (восстановление ткани печени после частичной гепатэктомии) и нейро-реабилитационной активности после ишемического или травматического повреждения головного мозга животных потенциального адаптогена. С этой целью необходимо провести на лабораторных животных моделирование соответствующего поражения и, затем, в динамике оценивать полноту и скорость восстановления функциональной активности поврежденных органов и функциональных систем организма.

Также, как и при выполнении других тестов адаптогенной активности, исследование должно выполняться с рандомизацией животных по следующим экспериментальным группам:

- интактная;
- оперированный контроль;
- оперированные животные + исследуемое вещество (потенциальный адаптоген);
- оперированные животные + эталонный адаптоген.

Введение препаратов и физиологического раствора для контрольной группы осуществляют по общим правилам через сутки после нанесения животным локального повреждения. Повторное введение препаратов осуществляет ежедневно на протяжении пяти дней в утренние часы. Животные интактной группы являются контрольными.

Б1. Оценка полноты регенерации печени после частичной гепатэктомии

Частичная гепатэктомия осуществляется на крысах массы 180–220 г под эфирным наркозом путем удаления левой боковой и центральной доли печени, что составляет примерно 60–70% массы печени животного. После ушивания раны печени и брюшной полости животных рандомизируют на группы по 6–10 крыс в каждой.

Исследуемые соединения и физиологический раствор для животных контрольной группы вводят на следующий день после операции и в последующие четыре дня внутривентриально раз в день. Одна из экспериментальных групп является ложноперированным контролем. Кроме того, выделяется отдельная группа животных для тестирования активности референсного препарата.

В качестве референсного препарата, кроме описанных ранее адаптогенов, может использоваться комбинация двух нестероидных анаболиков – рибоксина и оротата калия (50 мг/кг каждого препарата), для которых доказана способность ускорять процессы регенерации в поврежденной печени.

Для количественной оценки процессов регенерации печени вычисляется коэффициент полноты регенерации [11] по следующей формуле:

$$K = 100 \times \frac{P1 - P2}{P3}$$

где P0 – исходная масса печени;

P1 – масса печени через семь дней после частичной гепатэктомии;

P2 – масса оставшейся печени после частичной гепатэктомии;

P3 – масса удаленной печени, P2 = P0 - P3.

Исходная масса печени вычисляется по массе тела голодного животного, поскольку эти показатели для крыс массой 180–220 г линейно связаны. Для самцов массовый коэффициент равен 0,0518±0,0014 г печени/г массы тела, для самок – 0,0517±0,0016 г печени/г массы тела [12].

Функциональное состояние печени оценивается на седьмые сутки после гепатэктомии по продолжительности гексеналового сна, отражающего состояние микросомальной окислительной системы. Гексенал вводят внутривентриально в дозе 80 мг/кг [13]. У ложноперированных животных средняя продолжительность длительности барбитурового сна находится в диапазоне 21–38 мин, у оперированного контроля – 55–75 мин.

Кроме того, в качестве дополнительных показателей функционального состояния печени могут быть использованы биохимические показатели, определяемые в плазме крови животных: активность аланин- и аспаратаминотрансфераз, уровень общего билирубина, мочевины, общего белка.

Б2. Восстановление после локального кортикального удара

Черепно-мозговую травму крысам моделируют путем нанесения удара по участку сенсомоторной коры. Для создания травмы животных наркотизируют внутривентриальным введением раствора хлоралгидрата (400 мг/кг), после чего проводят трепанацию в левой лобной части черепа над зоной сенсомоторной коры (рис. 4). Центр трепанационного отверстия должен находиться на пять миллиметров роstralнее и 2,5 миллиметра

медialнее брегмы. В трепанационное отверстие помещают подвижный стальной поршень диаметром три миллиметра с ходом четыре миллиметра, по которому с высоты 10 см ударяет скользящий в стальной трубке груз массой 50 грамм. Высверленную пластину возвращают на место, и зашивают разрез кожи.

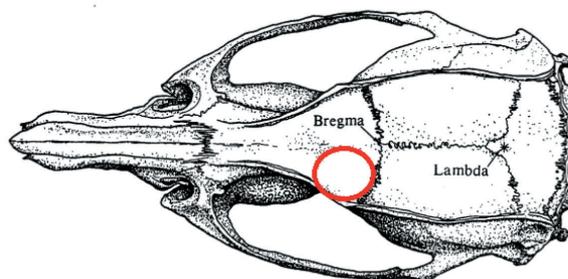


Рис. 4. Область трепанации черепа над зоной сенсомоторной коры [14]

Fig. 4. The location of craniotomy over the sensorimotor cortex [14]

В первые сутки после операции у животных оценивают выраженность неврологического дефицита в тесте «Стимулирование конечностей». Тест заключается в оценке ответа задних и передних конечностей на тактильную и проприоцептивную стимуляцию. Процесс тестирования состоит из семи различных испытаний, результаты которых выражают в сумме баллов.

Для оценки нарушений в работе конечностей использовалась следующая система подсчета:

2 балла – крыса полностью выполняла испытание;

1 балл – крыса выполняла испытание с задержкой в более чем две секунды и/или не полностью;

0 баллов – крыса не отвечала на стимулирование конечности.

Максимально возможное суммарное количество баллов было равно 14 [15, 16].

На третьи и седьмые сутки после нанесения травмы тест повторяют. Для оценки неврологического дефицита у животных, вместо теста стимулирования конечностей, могут использоваться тесты «Сужающаяся дорожка» или «Цилиндр», также позволяющие выявить нарушения локомоторных функций. Для оценки скорости восстановления разность в оценке локомоторной функции между третьим и седьмым днем периода восстановления в баллах делят на длительность периода восстановления между тестированием животных (четыре суток). Отношение этого показателя к результатам контрольной группы будет свидетельствовать о нейрореабилитационной активности исследуемого вещества, а по отношению к эталонному адаптогену – о его адаптогенной активности (в эталонных единицах).

Б3. Восстановление после перевязки сонных артерий

Церебральную ишемию моделируют двусторонней перевязкой левой и правой общих сонных артерий.

Крыс наркотизируют хлоралгидратом (350 мг/кг, Sigma, США). Посредством хирургического доступа выделяют общие сонные артерии, подводят под них полипропиленовые лигатуры и перевязывают. У ложноперированных крыс выполняют те же манипуляции, кроме перевязки общих сонных артерий.

Исследуемые препараты вводят внутривентриально на следующие сутки после выполнения манипуляций, и далее

ежедневно в утренние часы один раз в день на протяжении пяти дней. Животные контрольной и ложнооперированной групп получают физиологический раствор в эквивалентных количествах. Показателем, позволяющим в динамике оценивать процессы восстановления у животных, является время удержания на вращающемся стержне (тест Ротарод).

Методика предназначена для оценки чувства равновесия, способности удерживаться на вращающемся барабане [17, 18]. Для крыс используется вращающийся вал диаметра семь сантиметров, приподнятый на высоту 15 см над уровнем дна площадки, прокрытый мягким пористым материалом. Чтобы избежать спрыгивания животного, пол камеры держат под электрическим напряжением 35–40 В, ток – 1 А без учета сопротивления кожи лап животного. При падении животного на пол микрофон регистрирует вокализацию животного в слышимом диапазоне. По количеству записанных эпизодов определяют число падений с вала.

Для крыс стандартная величина скорости вращения, при котором животное не удерживается на валу, обычно, несколько превышает два оборота в секунду. Чем выше скорость вращения вала, при котором животное способно удерживаться 20–30 секунд на вращающемся валу, тем выше его координированность и чувство равновесия.

Так как длительность удержания животного на валу зависит от двух факторов – координированности и силе хватки лап (которая быстро снижается в силу утомления к статическим нагрузкам, направленным на удержание веса животного), – то в последнее время чаще используется другая модификация теста Ротарод, направленная на оценку выносливости животных (скорости развития утомления кистей лап). Для исключения влияния координированности используется фиксированная стандартная скорость вращения вала (1–1,5 об/мин), которую нормально выдерживают все здоровые животные.

Увеличение времени выполнения теста более чем на 10% свидетельствует о замедлении скорости формирования утомления у животного. В то же время, если на фоне применения фармакологического средства время удержания животного на вращающемся барабане в единичном цикле снижается, и для стандартизации условий необходимо использовать более медленную скорость вращения барабана, это может свидетельствовать о негативном влиянии изучаемого фармакологического средства на чувство равновесия, координацию движения и, естественно, выносливость у лабораторных животных.

Частотная кривая распределения значений времени удержания здоровых животных на вращающемся горизонтальном валу представлена на рис. 5.



Рис. 5. Частотная кривая распределения значений времени удержания здоровых животных на вращающемся горизонтальном валу при фиксированной скорости вращения 1,5 об/мин

Fig. 5. Frequency distribution curve of the retention time of healthy animals on horizontal shaft rotating at constant rotational velocity of 1.5 rpm

Анализ статистических характеристик распределения в контрольной группе животных показал, что время удержания животных в тесте Ротарод имеет характер распределения, близкий к нормальному. Анализ точек перегиба частотного распределения позволяет установить следующие границы диапазонов выносливости животных по этому тесту:

- 30 секунд и менее – низкая выносливость;
- 31–60 секунд – средний уровень выносливости;
- более 60 секунд – высокий уровень выносливости.

В популяции здоровых лабораторных крыс животных с низкой выносливостью в тесте Ротарод – 24%; со средней выносливостью – 48%; с высокой выносливостью – 18%.

Потенциально активный адаптогенный препарат должен не только повышать среднegrupповые значения показателя теста Ротарод по сравнению с контролем, но и вызывать перераспределение в сторону группы с высокой выносливостью.

ГРУППА В. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ МЕТОДИКИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ АДАПТОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

В1. Повышение активности ферментов антиоксидантной защиты

Действие адаптогенов может быть связано [19] с:

- активацией антирадикальной цепи (глутатион – аскорбат – токоферол);
- индукцией синтеза и повышением активности пероксидаз (глутатион-пероксидазы, НАДФ-пероксидазы);
- присутствием в составе адаптогенов таких экзогенных доноров водорода, как биофлавоноиды;
- присутствием в составе субстратов дегидрогеназ, продуцирующих НАДФН (фосфоглюконат, сорбит, яблочная и глутаминовая кислоты).

Поэтому для оценки адаптогенной активности биологически активных соединений, в качестве вспомогательного критерия может использоваться изучение показателей антиоксидантной защиты тканей. С этой целью в гомогенате тканей (мозг, печень) или гемолизате эритроцитов могут определяться небелковые тиоловые группы, активность каталазы и супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы.

Концентрацию небелковых тиоловых групп в гомогенате ткани мозга и гемолизате эритроцитов определяют с использованием 5,5-дитио-бис(-2-нитробензойной) кислоты по методике G.L. Ellman (1959) с применением раствора сульфосалициловой кислоты для осаждения белка в пробах [20]. К 0,6 мл гемолизата эритроцитов (1:9 объемов дистиллированной воды) или гомогената ткани мозга (100,0 мг/мл) добавляют 0,2 мл 20% раствора сульфосалициловой кислоты. Пробы перемешивают и центрифугируют в течении десяти минут при 3000 об/мин, супернатант переносят в пробирки, содержащие трис-буфер с ЭДТА, к полученной смеси добавляют раствор ДТНБ. Измерение оптической плотности осуществляют при длине волны $\lambda=412$ нм. Расчет производится с помощью калибровочной кривой, для построения которой используют раствор восстановленного глутатиона с концентрациями от 0,02 до 2,0 мМ.

Определение активности каталазы в гемолизате эритроцитов производят методом, основанным на определении убыли перекиси водорода в инкубацион-

ной среде [21]. Гемолизат эритроцитов изготавливают на 0,05 М буфертрис-НСI (рН 7,4) в соотношении 1:9. Снижение оптической плотности в результате расщепления перекиси водорода в опытной пробе измеряют против контроля с интервалом 30 с в течение трех минут при комнатной температуре при длине волны $\lambda=230$ нм. При расчете активности используют средние значения измерения оптической плотности за каждую минуту в течение трех минут. Об активности каталазы в гемолизате эритроцитов судят по убыли перекиси водорода за минуту и выражают в международных единицах — моль $\text{H}_2\text{O}_2/\text{мин} \times 10^{-4}$ и относят к одному грамму гемоглобина.

Определение активности супероксиддисмутазы осуществляют методом, принцип которого заключается в способности СОД тормозить реакцию самоокисления кверцетина, с образованием супероксидных анион-радикалов, подвергающихся дисмутации СОД [22]. Для этого к 1,0 мл разведения гомогената ткани или гемолизата эритроцитов добавляют 0,4 мл смеси этанола-хлороформа и 300 мг сухого KH_2PO_4 . Перемешивают стеклянной палочкой на льду 15 мин, центрифугируют при 6000 об/мин 20 минут. Для анализа используют надосадочную жидкость. Измерение проводят в кюветах спектрофотометра с длиной оптического пути 1,0 см при 25 °С. Через 20 мин измеряли падение оптической плотности раствора. Процент ингибирования реакции самоокисления кверцетина под действием фермента определяют по отношению к аналогичному снижению в контроле. Удельную активность СОД выражают в условных единицах, отнесенных к 1,0 г белка супернатанта, учитывая разведение биологического материала.

Определение активности глутатионпероксидазы основано на способности фермента катализировать расщепление гидроперекиси третибутила, используя в качестве субстрата восстановленный глутатион [23]. С помощью реагента Элмана, т.е. 5,5-дитиобис (2-нитробензойной кислоты), определяют концентрацию оставшегося после реакции глутатиона. После пяти минут инкубации на водяной бане при температуре 37 °С реакцию останавливают 20% раствором ТХУ, внося по 0,1 мл в каждую пробу, и немедленно охлаждают во льду. Затем центрифугируют в течение 10 мин при 4000 g. Спектрофотометрически определяют содержание соединения с максимумом поглощения при длине волны 412 нм.

Расчет активности осуществляют по формуле:

$$A = (E_k - E_{оп}/K \times E_{ст}) \times N,$$

где N – фактор конечного разведения;

E – экстинкция проб;

K – коэффициент молярной экстинкции $13,6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

Активность фермента выражают в мк молях GSH за одну минуту, и ее относят к 1,0 г гемоглобина или к 1,0 мг белка.

Определение активности фермента глутатион-S-трансферазы основано на оценке скорости ферментативного образования конъюгата восстановленного глутатиона с электрофильным субстратом – 1-хлор-2,4-динитробензолом.

Гемолизат эритроцитов получают разведением взвеси эритроцитов дистиллированной водой в соотношении 1:19. Для определения активности фермента в ткани головного мозга гомогенат 100 мг/мл разводят в 17,5 раза. В состав реакционной смеси входит 0,05 мл ге-

молизата или 0,1 мл разведения гомогената, 0,12 мл глутатиона 1 мМ, и 0,05 мл 2,4-ДХБ 1 мМ и 0,1 М К-фосфатный буфер рН 6,5 до общего объема 3,02 мл. Реакцию запускают добавлением 1-хлор-2,4-динитробензола. В контрольную пробу вместо гемолизата или гомогената вносят воду. Измерение оптической плотности проводят каждую минуту в течение пяти минут при длине волны $\lambda=340$ нм против воды. Расчет производят с учетом коэффициента молярной экстинкции образующегося продукта $9,6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, степени разведения, времени инкубации. Результаты выражают в мк моль/мин \times г гемоглобина (или г белка) [20].

Определение общего белка в гомогенатах ткани коры головного мозга и лизате эритроцитов проводят методом, основанным на образовании окрашенных продуктов ароматических аминокислот и цистеина с реактивом Фолина в сочетании с биуретовой реакцией на пептидные связи [24]. Фотометрирование осуществляют при длине волны $\lambda=750$ нм против контрольной пробы на реактивы в кювете десять миллиметров. Расчет содержания белка в миллиграммах, отнесенного к навеске или эритроцитарной взвеси, производят по калибровочному графику с учетом разведения. Калибровочный график строится в пределах концентраций от 25 до 250 мкг стандартного белка. В качестве стандартного образца белка используют бычий сывороточный альбумин.

Определение содержания гемоглобина в лизате эритроцитов проводят цианидным методом, основанным на способности ферроцианида калия и цианида трансформировать гемоглобин в цианометгемоглобин, определяемый фотометрически при длине волны $\lambda=520-560$ нм [25]. Концентрацию гемоглобина рассчитывают в граммах на миллилитр.

Выявляемое в ходе исследования повышение активности антиоксидантных ферментов в группе с кратковременным курсовым введением исследуемого соединения подтверждает наличие у него адаптогенного действия.

В2. Определение уровня экспрессии гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1 α

Наиболее типичным и важнейшим стабилизирующим механизмом геномного ответа на гипоксическое воздействие является экспрессия транскрипционного гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1 α , вовлеченного в регуляцию гликолиза, окислительного фосфорилирования, гематопоеза, ангиогенеза и ряда других адаптационных механизмов.

Наиболее чувствительными к гипоксическому воздействию тканями по динамике HIF-1 α являются мозг и печень.

Из биологического материала (цельная кровь или образцы тканей животных) выделяют тотальную РНК методом аффинной сорбции на частицах силикагеля согласно протоколу производителя к комплекту реагентов для экстракции РНК/ДНК из клинического материала (например, «АмплиПрайм РИБО-сорб»). Синтез первой цепи к ДНК проводят согласно указаниям инструкции комплекта реагентов для получения к ДНК на матрице РНК (например, «РЕВЕРТА-Л»).

Аmplификацию с последующим определением уровня экспрессии гена HIF-1 α крыс, проводят методом ПЦР с детекцией накопления продуктов реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) с помо-

Праймеры и зонды для определения уровня экспрессии гена HIF-1α крыс методом Real-Time PCR [17]

Табл. 6.

Primers and probes for determining the expressi

Table 6.

Исследуемая мишень	Олигонуклеотидные праймеры и зонды
Ген HIF-1α	HIF_1a_F: 5-ACTCATCATGACATGTTTACTAAAGGAC-3 HIF_1a_R: 5-TGTCAAACGGAAGATGGCAG-3Z HIF_1a: 5-ROX-TCACCACAGGACAGTACAGGATGCTTGC-BHQ1-3
Ген «домашнего хозяйства» крысы TSPO	TSPO_F: 5-AGGCTGTGGATCTTCCAGAAC-3 TSPO_R: 5-GGCTGGGCACCAGAGTGA-3Z TSPO: 5-FAM-CAATCACTATGTCTCAATCCTGGGTACCCG-BHQ1-3

щью детектирующего амплификатора и специфических праймеров и зондов к гену HIF-1α крыс. Праймеры для последовательностей HIF-1α и TSPO (гену «домашнего хозяйства»), транспортера субстратов через наружную митохондриальную мембрану) отражены в таблице 6.

Стадию амплификации к ДНК HIF-1α крыс в режиме реального времени проводят в 25 мкл смеси: ПЦР Буфер (×10): 700 mM Трис-НСl, рН 8,6; 250С, 166 mM (NH₄)₂SO₄, 25 mM MgCl₂, 0,2 mM dNTPs, Taq-полимераза, на детектирующем амплификаторе. Условия проведения амплификации к ДНК HIF-1α с праймерами HIF-1α_F/HIF-1α_R и зонда Z HIF-1α: 95 °С – 15 мин, затем 50 циклов: 95 °С – 30 сек, 65 °С – 50 сек, 72 °С – 30 сек. Количество исследуемых к ДНК (копийных ДНК полученных из РНК путем обратной транскрипции) в образцах рассчитывают путем определения пороговых циклов ПЦР. Нормализация количества изучаемых транскриптов к общему количеству к ДНК в пробе проводилась с помощью отношения HIF-1α/TSPO. Для оценки уровня экспрессии гена HIF-1α в качестве стандарта сравнения использовался ген TSPO, экспрессия которого считается стабильной для животного.

В условиях нормоксии уровень экспрессии гена HIF-1α в крови и почках соответствует базовому уровню экспрессии генов «домашнего хозяйства» лабораторных животных, в сердце идет в 3–5 раз, в печени – в 15–20 раз, а в тканях мозга – в 250–300 раз более интенсивно.

В условиях развития гипоксии [26] повышение уровня экспрессии гена HIF-1α в цельной крови (в 20–40 раз) свидетельствует о наступлении гипоксического состояния, но не позволяет дифференцировать его тяжесть (значения показателя по высотам от 6000 м и выше имеют близкий диапазон). Маркером выраженной гипоксии тканей является двух-трехкратный рост экспрессии этого фактора в печени, а критического уровня гипоксии – в сердце (в 6–7 раз) и почках (в 20–30 раз). В условиях гипоксии экспрессия HIF-1α в тканях мозга снижается, и только при критических ее степенях отмечается повторный рост, не достигающий уровня нормоксической экспрессии HIF-1α.

При адаптации к гипоксии в ранние сроки (первые–третьи сутки) происходит повышение уровня экспрессии HIF-1α в периферических тканях и снижение в тканях мозга. При формировании стадии повышенной устойчивости животных к гипоксическому воздействию (7–10 дней и более) происходит снижение уровня экспрессии к нормоксическому уровню в крови и тканях печени, и повышение в тканях мозга. Выявление подобной динамики соответствует достижению состояния повышенной резистентности организма к гипоксическому воздействию, т.е. формированию состояния адаптированности.

В3. Определение уровня белков теплового шока БТШ70

Количество белка теплового шока в крови или тканях животных определяют иммуноферментным методом с

помощью наборов компании «StressGen» (Канада), BSM Diagnostics (Австрия) или иных производителей.

Институтом цитологии РАН предлагается модификация методики с использованием разработанной ими реагенти- ки [27]. Суть модифицированной методики заключается в том, что на поверхности лунок 96-луночного планшета для иммуноферментного анализа иммобилизуются комплексы 8-(6-аминогексил)-амино-аденозин-5'-трифосфата, конъю- гированного с молекулами яичного альбумина. Лунки про- мываются буфером, в них вносят исследуемый образец или стандарт, в который добавлена натриевая соль АТФ до кон- центрации 10 мМ, и содержимое инкубируется. Лунки про- мываются, в них вносятся поликлональные кроличьи антите- ла к БТШ70 и производится инкубация. Лунки промываются, в них вносят антитела, взаимодействующие с кроличьими антителами, конъюгированные с ферментом, и содержимое инкубируется. Лунки промываются, в них вносят субстрат фермента и хромоген, содержимое инкубируют и произво- дят спектрофотометрическую оценку развившейся окраски с последующим соотношением ее с данными калибровки.

Определение БТШ может производиться методом им- муноблоттинга (Westernblotting), а также методом проточ- ной цитометрии. Для этого фиксированные параформаль- дегидом клетки (лейкоциты) обрабатывают первичными моноклональными антителами к изоформам БТШ (консти- туциональной и индуцибельной) и 0,6% раствором сапони- на, инкубируют 10 мин при комнатной температуре, затем отмывают фосфатно-солевым буфером с 1% бычьим сыворо- точным альбумином. После отмывки клетки повторно инку- бируют при комнатной температуре с вторичными антите- лами против иммуноглобулинов мыши, конъюгированных с изомером флюоресцеин-изотиоцианатом 1 с добавлением 0,6% сапони- на. После отмывки проводят измерение флюо- ресценции на проточном цитометре типа FACScan. Для определения фоновой флюоресценции (негативный кон- троль) фиксированные в параформальдегиде клетки инку- бируют только с сапонином и вторичными антителами [28].

Группа Г. Методики оценки психоактивирующего дей- ствия адаптогенов

Психоактивирующее действие не связано с адаптоген- ной активностью, но оно является типичным для большин- ства природных препаратов с подобным действием и отра- жает особенности их состава. Как правило, оно проявляется в более высоких дозах и при однократном (или трехднев- ном) введении. Поэтому в таких исследованиях все тестиру- емые препараты, включая эталонные, применяются в двой- ной разовой дозе. Никакие тренирующие (адаптационные) воздействия при этом не предъясляются.

Для оценки психоактивирующего действия, обычно, ис- пользуются скрининговые тесты на физическую работоспо-

способность (бег животных на тредбане, челночное плавание или плавание с грузом до отказа) или тесты оценки спонтанной поведенческой активности (тест открытого поля, «Labogas», системы видеофиксации перемещений животного и др., принятые в организации) [17, 29]. Тестирование осуществляется в периоде исходного этапа исследования на этапе рандомизации, и через час после введения препарата (при трехдневной схеме – через час после последнего введения).

Возможные следовые эффекты для методик этой группы не определяются. Психоактивирующее действие исследуемого вещества оценивается по стандартным для конкретной методики показателям (длительность или скорость при выполнении нагрузочных тестов, локомоторная или поисково-исследовательская активность) в сопоставлении с результатами в контрольной группе и группе с введением эталонного адаптогена.

Группа Д. Методы оценки отсроченного влияния адаптогенов

К данной группе свойств относят антимуtagenное, антиканцерогенное, антивозрастное и иммуностимулирующее действие, описанное для длительного применения адаптогенов.

Методический аппарат этих исследований соответствует рекомендациям по проведению соответствующих доклинических исследований [30, 31] и не имеет каких-либо специфических особенностей, связанных с возможным адаптогенным действием изучаемых соединений.

Как правило, подобные исследования проводятся на этапе дополнительного доклинического изучения и не имеют отношения к соотношению тестируемого вещества с критериями принадлежности к фармакологической группе адаптогенов. Тем не менее, поскольку данные свойства присущи многим известным адаптогенным препаратам, для исследователей может представлять интерес определение для потенциально перспективного препарата и этих свойств.

Интегральная оценка адаптогенной активности

Интегральная оценка адаптогенной активности при изучении свойств биологически активного соединения по нескольким методикам, относящимся к разным группам эффектов, определяется как сумма произведений индексов адаптогенной активности препарата (в эталонных единицах) для соответствующей группы эффектов на весовые коэффициенты значимости группы (табл. 7). Получение весовых коэффициентов осуществлялось методом экспертного шкалирования с привлечением пяти специалистов в области исследования адаптации из различных организаций (СПбГХФУ, ВмедА, ГосНИИИ ВМ). Экспертные оценки имели коэффициент консордации, равный 0,83, что позволяет использовать их в качестве адекватных изучаемым процессам.

Табл. 7.
Таблица 7.

Weight ratio of the significance of the group of effects in the assessment of adaptogenic activity

Группа эффектов	А	Б	В	Г	Д
Весовой коэффициент группы	10	7	5	3	1

Полученная суммарная балльная оценка, как интегрирующая по широкому кругу методик, может быть использована для сравнительной оценки адаптогенной активности разных соединений, изучаемых в разных исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Качество научных исследований во многом определяется той методологией, которую применяет исследователь. Чем сложнее исследуемая проблема, тем выше значимость методологической и методической корректности выполняемых работ.

К числу таких сложных научных проблем, вне всякого сомнения, относится адаптация. Выполненный нами анализ литературы по результатам изучения адаптации как процесса приспособления организма к меняющимся условиям среды, как результата этого процесса, и адаптируемости как свойства организма, показал необходимость определенной структуризации и стандартизации используемых различными авторами методических подходов. Обязательным элементом такой стандартизации является использование эталонного препарата с доказанной адаптогенной активностью в стандартной дозе и при стандартном пути введения.

Для верификации адаптогенного действия обязательным является оценка способности тестируемого соединения повышать скорость образования, выраженность и стойкость развивающегося состояния повышенной резистентности (адаптации) к специфическому воздействию. В биомедицинских исследованиях для этого могут быть использованы методики импульсно-прерывистой экспресс-адаптации к гипоксии или гипертермии, а также методики физической тренировки для повышения физической выносливости. Количественной характеристикой адаптогенной активности является отношение прироста переносимости неблагоприятного воздействия в ходе адаптации при применении соединения к аналогичному приросту, полученному при введении эталонного адаптогена. Адаптогенное действие также должно проявляться в повышении доли высокоустойчивых к данному воздействию объектов (людей или лабораторных животных), выявляемой по сдвигу частотных кривых распределения значений ключевых показателей устойчивости (высотный порог, время выполнения нагрузки, время жизни и др.).

Другие методики исследования, характеризующие репаративно-регенераторную активность, не связанные с адаптацией повышения неспецифической резистентности, антиоксидантная активность, психостимулирующее, антимуtagenное и антиканцерогенное действие не являются обязательными и используются для расширенной характеристики активности исследуемого вещества. При их использовании может быть получена интегральная оценка адаптогенной активности с учетом экспертных весовых коэффициентов значимости отдельных групп методик.

Таким образом, представленные материалы позволяют исследователям, работающим в сфере изыскания новых фармакологических средств с адаптогенным действием, обеспечить сопоставимость результатов, что делает такие исследования соответствующими современным требованиям доминирующей в медицине парадигмы доказательной медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каркищенко, В.Н. Фармакологические основы терапии: Тезаурус / В.Н. Каркищенко, Н.Н. Каркищенко, Е.Б. Шустов.– Москва, Санкт-Петербург: Айсинг, 2018. – 288 с.
2. Panossian AG, Efferth T, Shikov AN, et al. Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress- and aging-related diseases. *Med. Res. Rev.* 2021; 41: 630–703. DOI: 10.1002/med.21743.
3. Виноградов, В.М. Фармакология адаптивных процессов: Акт. речь / В.М. Виноградов. – Ленинград: ВМА, 1984. – 28 с.
4. Panossian A, Wikman G. Evidence-based efficacy of adaptogens in fatigue, and molecular mechanisms related to their stress-protective activity. *Curr Clin Pharmacol.* 2009; 4 (3): 198–219. DOI: 10.2174/157488409789375311.
5. Panossian A, Wagner H. Stimulating effect of adaptogens: an overview with particular reference to their efficacy following single dose administration. *Phytother Res.* 2005; 19 (10): 819–38. DOI: 10.1002/ptr.1751.
6. Saito H, Yoshida Y, Takagi K. Effect of Panax Ginseng root on exhaustive exercise in mice. *Jpn J Pharmacol.* 1974; 24:119–27.
7. Каркищенко, Н.Н. Очерки спортивной фармакологии. Том 3. Векторы фармакорегулирования / Н.Н. Каркищенко, В.В. Уйба, В.Н. Каркищенко [и др.] – Москва, Санкт-Петербург: Айсинг, 2014. – 356 с.
8. Evangelista FS, Brum PC, Krieger JE. Duration-controlled swimming exercise training induces cardiac hypertrophy in mice. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2003; 36 (12): 1751–9.
9. Радько, С.В. Модель оценки влияния фармакологических средств на динамику адаптации к физической нагрузке / С.В. Радько, С.В. Оковитый, А.Н. Куликов [и др.] // Биомедицина. – 2016. – № 3. – С. 32–45.
10. Радько, С.В. Модель силовых нагрузок у мышей / С.В. Радько, С.В. Оковитый, М.В. Краснова // Биомедицина.– 2017. – № 1. – С. 24–27.
11. Гайворонская, В.В. Влияние бемитила, этомерзола и яктона на процессы регенерации печени после частичной гепатэктомии / В.В. Гайворонская, С.В. Оковитый, И.Ю. Колышев [и др.] // Биомедицина. – 2013. – № 1. – С. 16–21.
12. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. Справочник / под редакцией В.Г. Макарова, М.Н. Макаровой. Санкт-Петербург: ЛЕМА, 2016. – 116 с.
13. Verly WC. The control of liver growth. New York: Chalmers; 1976.
14. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 7th edition. Sydney, Australia: Academic Press; 2013; 12.
15. Силачев, Д.Н. Изучение новых нейропротекторов на модели фокальной ишемии головного мозга: специальность 03.00.13 – физиология: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Денис Николаевич Силачев; ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». – Москва, 2009. – 24 с.
16. Сысоев, Ю.И. Влияние нового производного диэтиламиноэтанола на выраженность неврологического дефицита у крыс после черепно-мозговой травмы / Ю.И.Сысоев, С.В. Оковитый, Б. Узуебунам // Биомедицина. – 2018. – № 2. – С. 95–105.
17. Каркищенко, Н.Н. Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность: методические рекомендации / Н.Н. Каркищенко, В.Н. Каркищенко, Е.Б. Шустов [и др.] – Москва: ФМБА России, 2017. – 97 с.
18. Dunham NW, Miya TS. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* 1957; 46 (3): 208–9. DOI: 10.1002/jps.3030460322.
19. Воскресенский, О.М. О связях адаптогенного и антиоксидантного действия / О.М. Воскресенский // Адаптация и адаптогены. – 1977. – С. 91–96.
20. Медицинские лабораторные технологии. Справочник / под редакцией А.И. Карпищенко. – Санкт-Петербург: Интермедика, 1999. – Т. 2. – С. 72–73.
21. Leff JA, Oppengard MA, Curriel TJ, et al. Progressive increases in serum catalase activity in advancing human immunodeficiency virus infection. *Free Radic. Biol. Medicine.* 1992; 13 (2): 143–9. DOI: 10.1016/0891-5849(92)90076-s.
22. Костюк, В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // Вопросы медицинской химии. – 1990. – Т. 36. – № 2. – С. 88–91.
23. Арутюнян, А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации / А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина. – Санкт-Петербург: ИКФ «Фолиант», 2000. – 102 с.
24. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent, *J. Biol. Chem.* 1951; 193(1): 265–75.
25. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / под редакцией Н.У. Тица; перевод с английского В.В. Меньшикова; главный редактор В.В. Меньшиков. – Москва: Лабинформ, 1997. – С. 128–129.
26. Шустов, Е.Б. Экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1 α как критерий развития гипоксии

тканей / Е.Б. Шустов, Н.Н. Каркищенко, М.С. Дуля [и др.] // Биомедицина. – 2015. – № 4. – С. 4–15.

27. Патент №2242764 Российская Федерация, МПК G01N33/53 (2006.01). Способ определения концентрации основного белка теплового шока 70 к Да: № 2003124736/15: заявл. 07.08.2003; опубл. 20.12.2004 / Новоселов, С.С., Суржигов С.А., Воронин А.П., Гужакова И.В., Маргулис Б.А.; патентообладатель Институт цитологии Российской академии наук (статус государственного учреждения) (RU) / – 7 с.

28. Андреева, Л.Н. Белки стресса (белки теплового шока). Методические подходы к изучению и применению: методические рекомендации / Л.Н. Андреева, А.А. Бойкова, П.Д. Шабанов // Санкт-Петербург: ВМедА, 2002. – 24 с.

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

30. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под редакцией А.Н. Миронова. – Москва: Гриф и К, 2012. – 944 с.

31. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть вторая / под редакцией А.Н. Миронова. – Москва: Гриф и К, 2012. – 536 с.

32. Андреева, Л.Н. Белки стресса (белки теплового шока). Методические подходы к изучению и применению: методические рекомендации / Л.Н. Андреева, А.А. Бойкова, П.Д. Шабанов // Санкт-Петербург: ВМедА, 2002. – 24 с.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Евгений Борисович Шустов, д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, главный научный сотрудник Научно-клинического центра токсикологии им. академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства России, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: shustov-msk@mail.ru

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

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

Алексей Евгеньевич Ким, канд. мед. наук, преподаватель кафедры патологической физиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: alexpann@mail.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Evgeny B. Shustov, Doctor of Medicine (MD), Professor, Chief Scientist of the S.N. Golikov Toxicology Research Center of the Federal Medical-Biological Agency, Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Laureate of the State Prize of the Russian Federation in Science and Engineering, Saint Petersburg, Russia; e-mail: shustov-msk@mail.ru.

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

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

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Battery of tests for studying the adaptogenic effects of biologically active substances in preclinical trials

©2021. E.B. Shustov^{1, 2}, S.V. Okovity¹, V.Ts. Bolotova¹, A.E. Kim³

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

² S.N. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

³ S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: shustov-msk@mail.ru

Received April 20, 2021;

Revised May 26, 2021;

Accepted June 16, 2021

Based on the materials of the article, the authors offer researchers of the problems of adaptation and the study of specific adaptogenic activity standardized approaches to biomedical (preclinical) research of new biologically active substances, ensuring their comparability. The analysis of modern views on adaptation processes, as an increase in nonspecific resistance to adaptive effects, and the properties of known adaptogens is carried out. It has been shown that adaptogenic action can be realized through the involvement of several regulatory pathways, such as changes in the activity of neurons and endocrine response in response to adverse effects, interaction with cell receptors and modulation of their sensitivity to endogenous regulators, changes in the composition of cell membranes, structure of the cytoskeleton, activities of enzyme complexes, epigenomic regulation, antioxidant and antiradical activity. A grouping of methods for the experimental study of adaptogens is proposed on the basis of their compliance with the definition of this pharmacological class and the requirements of evidence-based medicine. The groups of methods aimed at increasing the rate and stability of the formation of a state of increased resistance to adverse influences, reparative-restorative processes, nonspecific resistance, psychoactivating and neuroplastic effects, antimutagenic and anticarcinogenic effects were identified. Specific schemes of adaptive influences and criteria for assessing adaptogenic activity are proposed on the basis of comparing the results obtained with the effects of «reference» adaptogens. The technology of the integrated assessment of the results of the methods, which are different in their informational significance, has been substantiated.

KEYWORDS: adaptation; adaptogens; heat shock proteins; hyperthermia; hypoxia; hypoxia-inducible factor; integral assessment; antioxidant defense enzymes; physical activity; extreme effects

УДК: 614.27; 34.096

Нормативно-правовые основы и перспективы внедрения системы «Электронный рецепт» в Российской Федерации

©2021. Н.Г. Золотарева¹, Е.В. Похваленко¹

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

* e-mail: natalia.zolotareva@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 31.05.2021 г.

После доработки 04.06.2021 г.

Принята к публикации 20.06.2021 г

В статье представлены результаты исследования нормативно-правового регулирования сферы обращения лекарственных средств, связанного с принятым 1 января 2019 года федеральным проектом «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения». Проект предполагает активное участие аптечных организаций, которые в ближайшей перспективе будут осуществлять отпуск лекарственных препаратов по рецепту в форме электронного документа. Подключение к единой государственной информационной системе потребует большой организационной и методической работы как со стороны органов управления здравоохранением региона, так и аптечных организаций.

Анализ деятельности аптечных организаций Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального округа, осуществляющих отпуск лекарственных препаратов по рецептам, позволил оценить уровень готовности к переходу на работу в новых условиях. Разработаны мероприятия, необходимые аптекам для работы в системе «Электронный рецепт». Они охватывают инфраструктурные, функциональные и обучающие аспекты и могут быть использованы в качестве плана действий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нормативно-правовое регулирование сферы обращения лекарственных средств; единый цифровой контур; единая государственная информационная система в сфере здравоохранения; аптечная организация; отпуск лекарственных препаратов; рецепт в форме электронного документа

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf71133>

СОКРАЩЕНИЯ:

ЛП – лекарственный препарат;

ЕЦК – единый цифровой контур;

АО – аптечная организация;

СЭР – система «Электронный рецепт»;

ЕГИСЗ – Единая государственная информационная система в сфере здравоохранения;

УКЭП – усиленная квалифицированная электронная подпись;

МДЛП – мониторинг движения лекарственных препаратов;

ПК – персональный компьютер;

ИБП – источник бесперебойного питания;

СКЗИ – средства криптографической защиты информации;

ФИС – фармацевтическая информационная система;

SQL – система управления базами данных.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из основных направлений «Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года» объявлено внедрение и практическое использование в сфере здравоохранения электронных сервисов. Среди последних важное место отводится цифровизации рецептов на ЛП. Такие технологии, совместно с использованием современных технических средств, значительно упрощают как работу фармацевтических специалистов при отпуске ЛП, так и непосредственно обслуживание пациентов.

Для обеспечения надлежащего обращения рецептов в форме электронного документа требуется тщательное изучение требований нормативных правовых актов, касающихся общего тренда цифровизации системы здравоохранения. Кроме того, субъектам обращения лекарственных средств следует обратить особое внимание на соблюдение требований к системам, связывающим воедино информационные сервисы в сфере здравоохранения и обеспечивающим взаимодействие между медицинскими и фармацевтическими организациями – ЕЦК в здравоохранении. В связи с этим для АО становятся крайне важными вопросы актуализации существующих бизнес-процессов, модернизации инфраструктуры, а также готовности персонала к работе в новых условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методологическую и информационную основу исследования составили:

- законодательные и нормативно-правовые акты РФ, регулирующие фармацевтическую деятельность (в том числе порядок отпуска ЛП по рецептам на бумажном носителе и в форме электронного документа);
- публикации практических и научных работников системы здравоохранения, посвященные вопросам разработки и функционирования СЭР в России и за рубежом.

В качестве базы исследования были выбраны АО Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа, осуществляющие отпуск ЛП по рецептам. Объектами исследования явились:

- инфраструктура АО;
- рецептурные бланки форм 107-1/у, 148-1/у-88, 148-1/у-04(л);
- первичная учетная и отчетная документация по отпуску ЛП;
- документы системы менеджмента качества АО.

В процессе работы использованы социологические (анкетирование фармацевтических работников), логические (анализ, синтез, индукция, дедукция, абстрагирование, конкретизация, аналогия и сравнение), ретроспективные методы и контент-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Цифровизация здравоохранения определена как один из основных трендов развития отечественной системы охраны здоровья граждан на ближайшую перспективу. Начало 2019 года было ознаменовано запуском на базе национального проекта «Здравоохранение» особого федерального проекта под названием «Создание ЕЦК в здравоохранении на основе ЕГИСЗ». Согласно обозначенным целям, «ЕГИСЗ обеспечивает единый цифровой контур в сфере здравоохранения, взаимодействуя с государственными информационными системами субъектов РФ в сфере здравоохранения, медицинскими информационными системами медицинских организаций, с Единым порталом государственных услуг и функций для предоставления услуг и сервисов гражданам в личном кабинете пациента “Мое здоровье”» [1].

Таким образом, создание ЕЦК направлено на формирование механизмов, которые позволяют не только эффективно взаимодействовать медицинским и фармацевтическим организациям, но и связать воедино разрозненные информационные сервисы в сфере здравоохранения (электронные медицинские карты, электронную регистратуру, электронные больничные листы, электронные рецепты и т.д.) с универсальными государственными информационными системами, которые используются гражданами РФ в настоящее время (портал «Госуслуги»).

В настоящее время преимущества электронного рецепта очевидны: начиная с банальной экономии времени на его оформление, оперативного оформления отчетности, планирования закупок и пр., до минимизации риска ошибок при назначении рецептурных ЛП. К сожалению, при оформлении рецепта на бумажном носителе их по-прежнему много.

Анализ данных журнала учета неправильно выписанных рецептов (всего в 2020 году проанализировано 1100 зарегистрированных записей) позволил установить причины, по которым фармацевтические работники чаще всего «браку» рецепты, отказывая пациенту в отпуске ЛП (табл. 1).

Наиболее часто встречающиеся нарушения при оформлении рецептов на ЛП

Табл. 1.

Table 1.

The most common violations in the medicinal product prescriptions	
Выявленные нарушения	Количество, шт./%
Неправильно указана дозировка ЛП	291 (26,45%)
Истечение срока действия рецепта	266 (24,18%)
Некорректно оформлен реквизит «Signa»	183 (16,63%)
Неправильно выписан ЛП по МНН	152 (13,82%)
Отсутствие требуемых реквизитов на бланке (основных и дополнительных)	130 (11,81%)
Неверное указание возраста пациента	38 (3,45%)
Использование формы рецептурного бланка, не соответствующей ЛП	19 (1,73%)
Не выписан основной бланк в дополнение к льготному	8 (0,73%)
Неразборчивый почерк врача	6 (0,54%)
Использование торгового наименования ЛП без соответствующего оформления	3 (0,27%)

Продолжение таблицы на следующей странице

Начало таблицы на предыдущей странице

Неправильное оформление рецептурного бланка для хронических больных	2 (0,18%)
Орфографические ошибки при оформлении реквизитов на латинском языке	1 (0,09%)
Использование неверных сокращений	1 (0,09%)

Прежде чем осветить структуру и задачи ЕГИСЗ, приведем ее определение:

«ЕГИСЗ – федеральная государственная информационная система, представляющая собой совокупность информационно-технологических и технических средств, обеспечивающих информационную поддержку методического и организационного обеспечения деятельности участников системы здравоохранения. Основной целью функционирования ЕГИСЗ является обеспечение эффективной информационной поддержки процесса управления системой медицинской помощи, а также процесса оказания медицинской помощи и взаимодействия организаций» [1].

Отсюда можно сделать вывод, что ЕГИСЗ является довольно сложной многокомпонентной системой, объединяющей в себе элементы информационного взаимодействия участников каждого уровня системы здравоохранения. Первый уровень охватывает федеральный сегмент, второй – региональный, третий включает в себя информационные системы медицинских и фармацевтических организаций [6].

Хотя предпосылки информатизации здравоохранения в России уходят корнями еще в шестидесятые годы XX века, современная концепция ЕГИСЗ была утверждена в апреле 2011 года приказом Минздравсоцразвития России от 28.04.2011 г. № 364 «Об утверждении Концепции создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения» [2]. В 2015 году были назначены исполнители ЕГИСЗ и принята карта ее развития, обозначившая сроки и контрольные показатели по таким направлениям, как инфраструктурное и прикладное, организационное и нормативное обеспечение до 2018 года [3].

Окончательно правовые основы функционирования ЕГИСЗ были сформулированы в 2017 году.

Федеральным законом от 29 июля 2017 г. № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» внесены изменения в Федеральные законы от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и от 8 января 1998 года № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах». Изменения коснулись информационного обеспечения здравоохранения, формирования рецептов в форме электронных документов, подписанных с использованием усиленной квалифицированной электронной подписи медицинского работника.

Так, статья 91 Федерального закона № 323-ФЗ обозначила:

1. Составляющие информационного обеспечения в сфере здравоохранения. Оно должно осуществляться «посредством создания, развития и эксплуатации федеральных государственных информационных систем в сфере здравоохранения, информационных систем в сфере здравоохранения Федерального фонда обязательного медицинского страхования и территориальных фондов обязательного медицинского страхования, государственных информационных систем в сфере здравоохранения субъектов РФ, медицинских информационных систем медицинских организаций, информационных систем фармацевтических организаций».

2. Функции информационных систем: сбор, хранение, обработка и предоставление данных об органах и организациях систем здравоохранения на различных уровнях (государственном, муниципальном и частном). Причем обработка персональных данных должна производиться в соответствии с требованиями законодательства РФ и соблюдением врачебной тайны.

Оператором данных систем, обеспечивающим их работу, назначено Министерство здравоохранения Российской Федерации. Поставщиками и пользователями – уполномоченные органы исполнительной власти, как федеральные, так и на уровне субъектов РФ:

- в сфере охраны здоровья: Министерство здравоохранения РФ, Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения;

- в соответствии с установленными законодательством РФ полномочиями: Министерство образования и науки РФ, Федеральная налоговая служба, Федеральная служба государственной регистрации, кадастра и картографии, Федеральное казначейство;

- органы управления фондами обязательного медицинского страхования: Федеральный фонд обязательного медицинского страхования, территориальные Фонды обязательного медицинского страхования;

- Пенсионный фонд РФ;

- Фонд социального страхования РФ;

- медицинские и фармацевтические организации.

В подстатье 91.1 были конкретизированы сведения, которые включает в себя ЕГИСЗ. Наибольший интерес для фармацевтической сферы представляют следующие пункты:

- сведения, необходимые для осуществления мониторинга и контроля в сфере закупок ЛП для обеспечения государственных и муниципальных нужд;

- сведения об организации обеспечения граждан ЛП для медицинского применения, медицинскими изделиями и специализированными продуктами лечебного питания в соответствии со статьей 6.2 Федерального закона от 17 июля 1999 года № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи», пунктами 19 и 20 части 1 статьи 14, статьей 44 и пунктом 5 части 2 статьи 81 настоящего Федерального закона [7].

Не менее важные поправки были сделаны в Федеральный закон № 61-ФЗ. Скорректировано определение понятия «рецепт». Обновленная редакция закона гласит, что рецепт на ЛП – медицинский документ установленной формы, содержащий назначение ЛП для медицинского применения, выданный медицинским работником в целях отпуска ЛП или его изготовления и отпуска на бумажном носителе или, с согласия пациента или его законного представителя, в форме электронного документа, подписанного с использованием усиленной квалифицированной электронной подписи медицинского работника, либо документ установленной формы, содержащий назначение ЛП для ветеринарного применения, выданный специалистом в области ветеринарии в целях отпуска ЛП или его изготовления и отпуска на бумажном носителе [7, 8].

В том же году вышло Распоряжение Правительства РФ от 15.11.2017 г. № 2521-р «Об утверждении перечня ус-

луг, которые предоставляются с использованием единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения».

Наиболее полное описание ЕГИСЗ было представлено в Постановлении Правительства РФ от 5 мая 2018 г. № 555 «О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения» [4], где были обозначены:

- структура и порядок ведения;
- порядок и сроки представления информации в единую систему;
- участники информационного взаимодействия;
- требования к программно-техническим средствам;
- порядок обмена информацией с использованием единой системы;
- порядок доступа и защиты информации единой системы.

Также в числе важных нормативно-правовых документов, регулирующих работу ЕГИСЗ, стоит отметить:

- приказ Минздрава РФ от 24.12.2018 г. № 911н «Об утверждении требований к государственным информационным системам в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации, медицинским информационным системам медицинских организаций и информационным системам фармацевтических организаций», определяющий цели создания, назначение государственных информационных систем в сфере здравоохранения и необходимые требования для защиты информации, функциональные возможности систем;
- постановление Правительства РФ от 12.04.2018 г. № 447 «Об утверждении Правил взаимодействия иных информационных систем, предназначенных для сбора, хранения, обработки и предоставления информации, касающейся деятельности медицинских организаций и предоставляемых ими услуг, с информационными системами в сфере здравоохранения и медицинскими организациями»;
- постановления «О системе мониторинга движения лекарственных препаратов с использованием средств идентификации» от 14 декабря 2018 года № 1556, № 1557, № 1558, а также Распоряжение Правительства РФ от 18 декабря 2018 года № 2828-р, которые регламентируют внедрение системы мониторинга с целью обеспечения поставок качественных, эффективных и безопасных лекарственных препаратов, защищая легальный оборот от фальсифицированных и контрафактных лекарств, а также лекарств, не соответствующих установленным требованиям к качеству, эффективности и безопасности [5].

Среди задач ЕГИСЗ можно выделить следующие:

- а) информационное обеспечение государственного регулирования в сфере здравоохранения;
- б) информационная поддержка деятельности медицинских организаций, включая поддержку осуществления медицинской деятельности;
- в) информационное взаимодействие поставщиков информации в ЕГИСЗ и ее пользователей (фармацевтические организации входят в их число);
- г) информирование населения по вопросам ведения здорового образа жизни, профилактики заболеваний, получения медицинской помощи, передачи сведений о выданных рецептах на лекарственные препараты из информационных систем медицинских организаций в информационные системы фармацевтических организаций;

д) обеспечение гражданам доступа к услугам в сфере здравоохранения в электронной форме, а также взаимодействия информационных систем, указанных в частях 1 и 5 статьи 91 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», информационных систем государственных внебюджетных фондов [1].

На сегодняшний день ЕГИСЗ включает в себя 13 подсистем:

1. Федеральная интегрированная электронная медицинская карта. Содержит информацию о ходе проводимого лечения, диагнозах, назначениях и результатах исследований пациента. Заполняется врачом и находится в облачном сервисе хранения информации. Доступна врачу из любого региона в случае, если пациенту необходима медицинская помощь вне района его проживания.
2. Федеральная электронная регистратура. В ней содержатся расписания врачей. Пациенты могут самостоятельно записаться на прием или вызвать врача на дом.
3. Подсистема ведения специализированных регистров пациентов по отдельным нозологиям и категориям граждан, мониторинга оказания высокотехнологичной медицинской помощи и санаторно-курортного лечения. Обеспечивает государственную поддержку пациентам по отдельным видам заболеваний, таким как ВИЧ, туберкулез и прочие.
4. Подсистема автоматизированного сбора информации о показателях системы здравоохранения из различных источников и предоставления отчетности.
5. Федеральный регистр медицинских работников. Осуществляет сбор, обработку и хранение сведений о лицах, занимающихся медицинской деятельностью.
6. Федеральный реестр нормативно-справочной информации в сфере здравоохранения. Обеспечивает доступ к стандартизированной, актуальной, унифицированной информации, а также функционирование систем ЕГИСЗ.
7. Федеральный реестр электронных медицинских документов. Обеспечивает обращение внутри медицинских организаций медицинской документации в электронном виде.
8. Подсистема обезличивания персональных данных. Выполняет процесс обезличивания сведений о лицах, которым оказывается медицинская помощь, в отношении которых проводятся медицинские осмотры, экспертизы, освидетельствования.
9. Федеральный реестр медицинских организаций.
10. Геоинформационная подсистема. Обеспечивает сбор и графическое отображение информации о ресурсах здравоохранения (в том числе, о доступности медицинской помощи) на геоинформационной карте.
11. Защищенная сеть передачи данных. Представляет собой обеспечиваемую Министерством здравоохранения РФ телекоммуникационную сеть, осуществляющую безопасную, надежную и достоверную передачу информации между всеми клиентами – подсистемами ЕГИСЗ.
12. Информационно-аналитическая подсистема мониторинга и контроля в сфере закупок ЛП для обеспечения государственных и муниципальных нужд. Предоставляет информацию, необходимую для планирования и осуществления закупок ЛП, итоги исполнения контрактов на поставку ЛП. Анализирует референтные цены ЛП для медицинского применения. Формирует единый структурированный справочник-каталог ЛП для медицинского применения на основе государственных реестров лекарственных средств, предельных отпускных цен на ЛП, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших. Взаимодействует с федеральной государственной информационной системой мониторинга движения лекарствен-

ных препаратов для медицинского применения. Представляет особый интерес для фармацевтической сферы [6].

13. Интеграционные подсистемы.

Данные сервисы обладают многими преимуществами и позволяют облегчить труд медицинским работникам (значительно уменьшив объем бумажной работы) и получение медицинской помощи пациентам (предоставив им возможность держать под контролем информацию, касающуюся их здоровья).

В конце 2020 года вступили в силу поправки к важнейшему нормативному документу, регламентирующему отпуск ЛП из АО – приказу Минздрава России от 11.07.2017 г. № 403н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» (табл. 2) [9]. Внесенные изменения расставили все точки над «и» в ситуации, когда де-юре рецепт в форме электронного документа мог быть оформлен, а де-факто ни один нормативный документ не определял возможности отпуска из аптечной организации ЛП по такому рецепту.

Как показано в таблице 2, по рецептам в форме электронного документа могут быть отпущены все ЛП, включая подлежащие предметно-количественному учету, за исключением наркотических и психотропных ЛП списков

II и III. Причем независимо от лекарственной формы. Также новым порядком установлено, что отпуск ЛП по рецептам в форме электронного документа осуществляется аптечными организациями только в пределах того региона, в котором оформлен такой рецепт.

Региональным властям там, где это еще не сделано, предстоит серьезная работа организационного и методического характера. В том числе, по установлению требований к тому, как электронный рецепт будет идентифицирован в аптечной организации. Как известно, способов идентификации документов, оформленных в цифровом виде, множество (табл. 3). Хочется надеяться, что будет учтен накопленный положительный мировой опыт [10].

Безусловно, принятые технические решения будут зависеть от многих факторов, таких как уровень развития информационных технологий в конкретном регионе, наличие в организации развитой IT-инфраструктуры, степень готовности персонала к цифровым форматам работы и прочее. Уже сейчас мы видим использование разных подходов. Например, в г. Белгород пациенту достаточно показать фармацевтическому работнику экран смартфона с заранее загруженным бесплатным мобильным приложением с QR-кодом, при считывании которого электронный рецепт идентифицируется, загружается из базы данных и ЛП отпускается специалистом. В Санкт-Петербурге перспективу электронного рецепта также связывают с полным отказом от бумажного со-

Изменения порядка отпуска ЛП, связанные с «электронным рецептом»

Табл. 2.

Table 2.

Changes in the drug dispensing due to the “electronic prescriptions”

№п/п	Раздел приказа №403н	Редакция от 07.07.2020 г., вступившая в силу 25.10.2020 г.
1.	Добавлен новый фрагмент в п. 4 Общих требований к отпуску ЛП	По рецептам в форме электронного документа с использованием УКЭП медицинского работника отпускаются все ЛП, указанные в абзацах пятом-десятом настоящего пункта
2.	Добавлен новый фрагмент – раздел IV. Особенности отпуска ЛП по рецептам в форме электронного документа	Отпуск ЛП по рецептам в форме электронного документа осуществляется аптеками, аптечными пунктами и индивидуальными предпринимателями, указанными в пункте 3 настоящих Правил, расположенными на территории субъекта РФ, в котором оформлен рецепт в форме электронного документа, в случае принятия уполномоченным органом субъекта РФ соответствующего решения. Аптечные организации должны иметь подключение к государственной информационной системе в сфере здравоохранения субъекта РФ, которое обеспечивается уполномоченным органом власти субъекта РФ. Технические требования к информационному обмену между аптечной организацией и системой, в том числе требования к идентификации рецепта в форме электронного документа и лица, обратившегося за отпуском ЛП по таким рецептам, устанавливаются решением уполномоченного органа субъекта РФ. Отпуск ЛП по рецептам в форме электронного документа осуществляется лицу, указанному в рецепте либо его законному представителю.

Некоторые примеры видов идентификации рецептов

Табл. 3.

Table 3.

Some types of prescription identifiers

Тип идентификационного кода	Страна
Бумажный рецепт со штрих-кодом	Австралия, Новая Зеландия, Испания, Россия
SMS-сообщение	Финляндия, Польша
Удостоверение личности (ID)	США, Эстония Финляндия, Китай
Пенсионное/страховое удостоверение	Хорватия, Беларусь, Япония
Магнитная карта Чек о посещении врача Мобильное приложение с электронной картой-пропуском	Швеция, Южная Корея

проведения, а оформление рецептов в форме электронных документов предполагается связать с Единой картой петербуржца.

Фактически, вышеизложенные изменения определили основы электронного документирования операций, связанных как с медицинским обслуживанием пациентов, так и с отпуском ЛП. Но не следует забывать о следующей задаче, поставленной проектом по цифровизации: подключении медицинских и фармацевтических организаций к ЕЦК во всех субъектах РФ. При этом установлено, что «к 2023 году медицинские работники в 85 субъектах РФ будут оформлять назначение ЛП (рецептов) в форме электронного документа с использованием УКЭП, в том числе на препараты, подлежащие изготовлению и отпуску АО. К этому же времени во всех субъектах РФ будет организовано информационное взаимодействие медицинских и АО при оформлении рецептов и отпуске ЛП, сформированных в форме электронных рецептов» [1].

Таким образом, перед АО уже сейчас встает актуальный вопрос о подключении к информационным системам и переходе на работу с электронными рецептами.

Чтобы аптека могла функционировать как полноценное звено ЕЦК в СЭР, требуется провести определенный перечень мероприятий, отвечающих требованиям:

- универсальности – подходит для всех АО, имеющих право на отпуск ЛП;
- актуальности – в основе заложены действующие нормативно-правовые основы ЕГИСЗ;
- системности – охватывает все сферы деятельности аптеки, связанные с процессом рецептурного отпуска ЛП;
- возможности интеграции с системой МДЛП – требуется программное обеспечение, которое должно быть совместимо с СЭР с целью отслеживания наличия того или иного ЛП в АО, а также регистрации факта его отпуска.

На основе данных, находящихся в открытом доступе, а также руководствуясь собственными исследованиями, мы пришли к выводу, что алгоритм перехода АО на работу с СЭР может включать несколько этапов. Они представлены в таблице 4.

Перед началом работы в рамках ЕЦК необходимо оформление заявки на подключение информационной системы, предназначенной для сбора, хранения, обработки и предоставления информации, касающейся деятельности фармацевтических организаций и предоставляемых ими услуг, к СЭР. Запрос следует направлять в уполномоченный орган власти субъекта РФ, так как именно он должен установить технические требования к информационному обмену между аптечной организацией и СЭР.

На подготовительном этапе целесообразно осуществить:

1. Проверку имеющейся у АО необходимой инфраструктуры:

- Сервером должен служить выделенный мощный компьютер, на котором установлен массив дисков повышенной надежности, инсталлирована серверная операционная система и специализированное программное обеспечение, в том числе, для создания защищенного интернет-соединения. При необходимости устанавливается SQL. В связи с увеличением объемов используемой информации при переходе на работу с СЭР и МДЛП может встать вопрос об установке специализированного серверного оборудования.

- На существующих/планируемых рабочих местах по отпуску ЛП по электронным рецептам должны стоять отвечающие необходимым требованиям по производительности ПК. На них должна быть установлена операционная система не ниже Windows-10.

- Должна быть обеспечена приемлемая скорость интернет-соединения компьютеров (например, от 10 до 100 Мбит/сек).

- Серверы и ПК на рабочих местах продажи товаров должны быть оснащены ИБП.

- «Первые столы», рабочие места по приемке и хранению товара должны быть оснащены ручными/настольными двумерными сканерами штрих-кода.

На этом этапе также осуществляется связь с отделом технической поддержки ЕЦК для обеспечения взаимодействия модуля «Электронный рецепт» с фармацевтической информационной системой, используемой в АО.

Алгоритм перехода АО на работу с СЭР

Табл. 4.

Algorithm for the changes of a pharmacy to work with the Electronic Prescription System

Table 4.

Этап	Мероприятия
Подготовительный	<p>Оснащение аптечных организаций:</p> <ul style="list-style-type: none"> • современной оргтехникой (серверами, компьютерами, сканерами штрих-кодов); • программным обеспечением; • отказоустойчивым интернет-соединением; • средствами защиты персональных данных в виде УКЭП, криптографических систем; • организация защищенных каналов передачи данных.
Тестирования	<ul style="list-style-type: none"> • проверка работоспособности подключения информационных систем путем запуска на тестовых серверах; • выявление ошибок при подключении и их устранение.
Исполнительный	<ul style="list-style-type: none"> • подготовка обучающей программы и обучение сотрудников; • тестирование системы и отработка различных сценариев, в т.ч. негативных; • начало отпуска ЛП по электронным рецептам.

2. Подготовку к подключению фармацевтической информационной системы к модулю «Электронный рецепт»:

- Оформить усиленную УКЭП руководителю АО в одном из аккредитованных Минкомсвязью России удостоверяющих центров. В случае необходимости дополнительно оформить УКЭП на сотрудников аптек. Рекомендуется на одну аптеку оформить одну УКЭП. К одному сертификату УКЭП может быть прикреплено несколько пользователей (сотрудников аптеки, которые будут осуществлять отпуск ЛП по электронным рецептам). Не исключено ограничение в системе электронного рецепта на количество обращений с одного сертификата за определенный отрезок времени: если лимит будет превышен, то отпуск/продажа не пройдут.

- Установить сертификаты УКЭП на ПК рабочих мест.

- Установить СКЗИ (программы (службы), которые отвечают за работу с электронной подписью, а также обеспечивают шифрование документов, расшифровку полученных ответов от контрагентов, проверку секретных ключей пользователя при отправке электронных документов по каналам связи). Приобрести на них лицензии. Существуют лицензии на конкретное рабочее место с возможностью работы с несколькими УКЭП, либо же лицензия может быть приобретена только на одну УКЭП (на другие используемые подписи она не распространяется) [11].

- Организовать через роутер или сервер VPN-канал связи с достаточной пропускной способностью для взаимодействия ФИС с ЕЦК.

- Установить адаптер для подключения ФИС к ЕЦК. Физический (типовой) приобретается единожды, виртуальный требует периодических платежей. Теоретически адаптер будет предоставляться Министерством цифрового развития, связи и массовых коммуникаций РФ либо его региональными подразделениями.

На этом этапе также заключаются договоры на подключение ФИС к ЕЦК.

3. Интеграцию информационной системы «Маркировка» и СЭР Единого цифрового контура (подразумевает синхронизацию аптечного ассортимента с

СЭР для обеспечения пациенту возможности мониторинга находящихся в наличии ЛП).

Далее следует этап тестирования. Он проводится для проверки работоспособности систем и их совместимости при помощи технической поддержки модуля «Электронный рецепт». При этом необходимо:

1. Провести тестирование информационного взаимодействия АО с ЕЦК посредством адаптера.

2. Оформить по результатам тестирования протокол с указанием версий используемого в аптечной организации программного обеспечения.

После подтверждения работоспособности систем и оформления всех надлежащих документов, проводится исполнительный этап. В нем необходимо:

1. Подготовить сотрудников к работе с ЕЦК:

- ознакомить сотрудников с эксплуатационной документацией фармацевтической информационной системы, используемой ими в процессе отпуска лекарственных средств;

- обучить работе с электронными подписями, пользованию модулем «Электронный рецепт» в доступном режиме «песочницы»;

- смоделировать вероятные негативные ситуации и разъяснить порядок действий по решению возникшей проблемы, при необходимости с привлечением технической поддержки ЕЦК (например, отсутствие электронной подписи медицинского работника на электронном рецепте).

2. Начать осуществлять отпуск ЛП населению по электронным рецептам.

С целью определения степени готовности АО к работе в СЭР, в 2020 году нами было проведено анкетирование аптечных организаций (всего проанализирована деятельность 20 АО негосударственной формы собственности). Вопросы анкеты были сгруппированы в несколько блоков и включали тематику организационного и инфраструктурного характера, а также субъективную оценку готовности конкретной АО к работе в СЭР. В анкете было представлено 15 критериев (подробно описаны выше и соответствуют алгоритму перехода в СЭР), выполнение которых позволило определить степень готовности АО к отпуску ЛП в новых условиях. Отдельные результаты анкетирования АО представлены на рисунке 1.

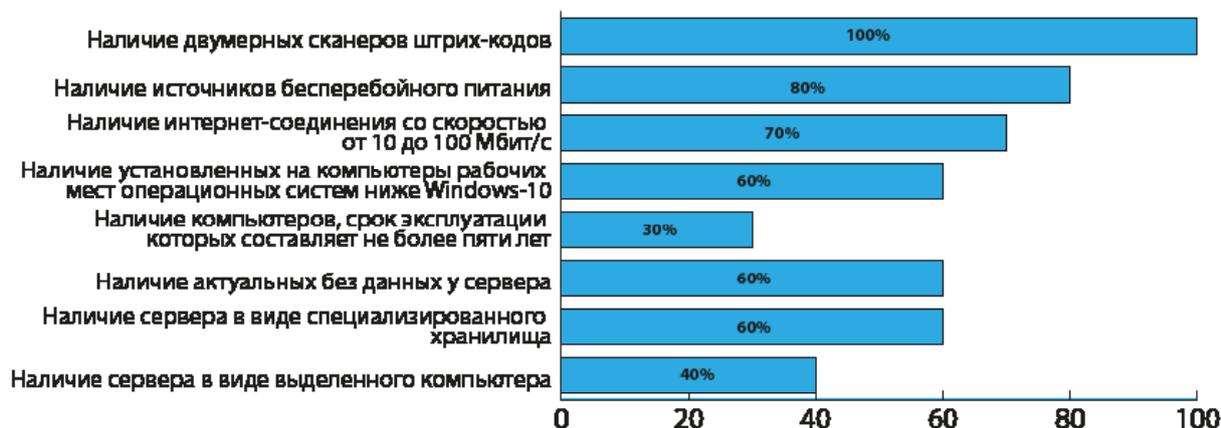


Рис. 1. Анализ готовности инфраструктуры АО к работе в СЭР

Fig. 1. Analysis of the pharmacy infrastructure preparedness to work with the Electronic Prescription System

Полученные данные свидетельствуют о наличии достаточно развитой IT-инфраструктуры, приобретенных УКЭП для руководителя/сотрудников, установленных СКЗИ и сертификатов на них, двухмерных сканеров штрих-кодов и прочее. Во многом это связано с выполнением лицензионного требования в связи участием в системе МДЛП.

Следует отметить, что АО – субъекты исследования в настоящее время находятся на подготовительном этапе внедрения СЭР. Во многих аптеках ведется процесс переоснащения необходимой современной компьютерной техникой и программным обеспечением, приобретение УКЭП и СКЗИ. Организация защищенных каналов связи и подключения к ЕЦК (модуль «Электронный рецепт») пока предполагается в долгосрочной перспективе.

Установлено, что в льготных отделах АО Санкт-Петербурга при отпуске ЛП используется электронный сервис, обладающий ограниченным функционалом системы «Электронный рецепт». Это связано с тем, что регламент по предоставлению услуги по заполнению и направлению в аптеки электронных рецептов (утвержден Распоряжением Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга 17 декабря 2018 года № 652-р «Об утверждении регламента государственных учреждений здравоохранения, находящихся в ведении исполнительных органов государственной власти Санкт-Петербурга, по предоставлению услуги по заполнению и направлению в аптеки электронных рецептов») не регулирует направление в АО электронных рецептов на наркотические, психотропные и другие ЛП, подлежащие предметно-количественному учету. Кроме того, регламент ограничивает возможность получения заявителями услуги по заполнению и направлению в аптеки электронных рецептов. Получить данную услугу могут только граждане РФ, проживающие (зарегистрированные) на территории Санкт-Петербурга, имеющие право на обеспечение ЛП, медицинскими изделиями, специализированными продуктами лечебного питания бесплатно или на обеспечение ЛП с 50-процентной скидкой при оказании им первичной медико-санитарной помощи [12]. Поэтому, при оформлении рецепта в форме электронного документа, медицинские работники продолжают дублировать его в печатном виде, и ЛП отпускается из аптеки после считывания штрих-кода с печатного бланка.

Результаты анкетирования АО по критериям блока вопросов, посвященных готовности сотрудников к работе с ФИС и отпуску ЛП по электронным рецептам, позволили установить, что в большин-

стве АО не проводится работа со специализированными ФИС. Сотрудники, занятые на рабочих местах по отпуску ЛП, не в полной мере ознакомлены с эксплуатационной документацией и порядком работы с УКЭП и СКЗИ.

Тем не менее, фармацевтические специалисты выразили готовность провести дополнительные обучающие мероприятия для сотрудников в связи с внедрением новых информационных систем, использованием электронных подписей и средств защиты информации в будущем. Положительная оценка руководителями АО потенциальной эффективности СЭР, вкупе с готовностью к проведению необходимых мероприятий, создают положительную перспективу перехода аптек на работу с электронными рецептами.

ВЫВОДЫ

Анализ нормативно-правового обеспечения сферы обращения лекарственных средств позволил выявить основной тренд регулирования – цифровизацию отрасли. Установлено, что федеральным законодательством закреплены правовые основы функционирования ЕГИС и возможности формирования рецептов в форме электронных документов.

При этом существенная роль отводится региональным властям. Необходимо принять отдельные решения уполномоченного органа субъекта РФ об использовании, наряду с рецептами на ЛП, оформленными на бумажном носителе, рецептов, сформированных в форме электронных документов, а также технические требования к информационному обмену между медицинской и аптечной организациями.

Выявлено, что в настоящее время в Северо-Западном регионе организация отпуска населению ЛП по рецептам в форме электронного документа за полную стоимость находится на подготовительном этапе, как и само внедрение СЭР. Исключение составляют льготные отделы АО Санкт-Петербурга, где при отпуске ЛП используется электронный сервис, обладающий ограниченным функционалом СЭР. При выписывании электронного рецепта медицинские работники продолжают дублировать его в печатном виде, а ЛП отпускается из аптеки после считывания штрих-кода с печатного бланка.

Предложенные нами мероприятия, необходимые аптекам для работы в системе «Электронный рецепт», охватывают инфраструктурные, функциональные и обучающие аспекты и могут быть использованы в качестве плана действий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Паспорт федерального проекта «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ)» // Министерство здравоохранения Российской Федерации: сайт. – URL: <https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenietsifra> (дата обращения: 30.06.2020).

2. Приказ Минздравсоцразвития России от 28.04.2011 № 364 (ред. от 12.04.2012) «Об утверждении Концепции создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения» // Справочно-правовая система «КонсультантПлюс»: сайт. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_113731/ (дата обращения: 06.07.2020).

3. Дорожная карта ЕГИСЗ 2015-2018 гг. // Министерство здравоохранения Российской Федерации: сайт. – URL: <http://static-2.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 06.07.2020).

4. Постановление Правительства РФ от 5.05.2018 г. № 555 «О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения» // Справочно-правовая система «КонсультантПлюс». – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_297474/ (дата обращения: 23.06.2020).

5. Общие требования к информатизации // СПб ГБУЗ МИАЦ: сайт. – URL: <https://spbmiac.ru/ehlektronnoe-zdravookhranenie/normativno-pravovye-akty/obshhie-trebovaniya-k-informatizacii/> (дата обращения: 17.11.2020).

6. Единая государственная информационная система в сфере здравоохранения // ЕГИСЗ: сайт. – URL: <https://egisz.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 30.06.2020).

7. Федеральный закон от 29.07.2017 № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» // Справочно-правовая система «КонсультантПлюс»: сайт. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_221184/ (дата обращения: 26.10.2020).

8. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» // Справочно-правовая

система «КонсультантПлюс»: сайт. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (дата обращения: 16.12.2020).

9. Приказ Минздрава России от 11.07.2017 № 403н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» // Справочно-правовая система «КонсультантПлюс»: сайт. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_277454/ (дата обращения: 16.12.2020).

10. Давидович, Е.И. История электронного рецепта / Е.И. Давидович, В.В. Кугач // Вестник фармации. – 2017. – № 1 (75). – С. 92–103.

11. Что такое СКЗИ и какие они бывают // СБИС: сайт. – URL: <https://sbis.ru/help/ep/sczi> (дата обращения: 28.10.2020).

12. Распоряжение Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 17.12.2018 № 652-р «Об утверждении регламента государственных учреждений здравоохранения, находящихся в ведении исполнительных органов государственной власти Санкт-Петербурга, по предоставлению услуги по заполнению и направлению в аптеки электронных рецептов» // Электронный фонд нормативно-технической и нормативно-правовой информации Консорциум «Кодекс»: сайт. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/551984911> (дата обращения: 17.11.2020).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Наталья Григорьевна Золотарева, канд. фармацевт. наук, доцент кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: natalia.zolotareva@pharminnotech.com

Елизавета Владимировна Похваленко, старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: elisaveta.pokhvalenko@pharminnotech.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Natalia G. Zolotareva, Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at the Department of Pharmaceutical Management and Economics, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: natalia.zolotareva@pharminnotech.com

Elisaveta V. Pokhvalenko, Senior Lecturer at the Department of Pharmaceutical Management and Economics, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: elisaveta.pokhvalenko@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Regulatory framework and prospects for the implementation of the Electronic Prescription System in the Russian Federation

©2021. N.G. Zolotareva¹, E.V. Pokhvalenko¹

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

* e-mail: natalia.zolotareva@pharminnotech.com

Received May 31, 2021;

Revised June 04, 2021;

Accepted June 20, 2021

The article presents the results of a study of legal regulation of medicines in accordance with the statement on January 1, 2019 of the Federal Project "Creation of the Unified Digital Circuit of Health Care on the basis of the Unified State Health Information System". The project involves pharmacy organizations, which are going to issuance prescription drugs in the form of an electronic document. The development of the Unified State Health Information System will require a lot of organizational and methodological work both on the part of the regional health authorities and pharmacy organizations.

An analysis of the activities of pharmacy organizations in Saint Petersburg and the Northwestern Federal District that issuance prescription drugs made it possible to assess the level of preparedness to work in the new conditions. The developed measures necessary for pharmacies to work in the Electronic Prescription System cover infrastructural, functional and educational aspects and can be used as an appropriate action plan.

KEYWORDS: legal regulation of medicines; unified digital circuit; Unified State Health Information System; pharmacy organization; issuance of medicines; prescription in the form of an electronic document

УДК: 619; 615.012.1; 539.163

Зарубежный опыт применения сцинтиграфии в ветеринарии

©2021. И.В. Лунегова¹, В.В. Тыц¹, А.М. Лунегов²

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

² Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины Министерства сельского хозяйства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

e-mail: irina.lunegova@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 11.06.2021 г.

После доработки 20.06.2021 г.

Принята к публикации 28.06.2021 г.

Зарубежный опыт использования радиофармацевтических препаратов показал точность диагностики заболеваний почек, сердца, легких, мягких тканей и сосудов. Применение сцинтиграфии позволяет распознать морфофункциональные изменения отдельных органов или систем, а также метаболические нарушения, при помощи излучения, полученного от введения радиофармацевтического препарата. Так, например, технеций-99 применяют для диагностики неполных переломов костей у непродуктивных животных и спортивных лошадей, у собак с гипотиреозом, злокачественным новообразованием щитовидной железы, а также у кошек с гипертиреозом. В настоящее время в отечественной ветеринарной практике сцинтиграфия применяется крайне редко из-за ряда причин: высокая стоимость радионуклидов; необходимость соблюдения требований безопасности, согласно методическим указаниям 2.6.1.1892-04 от 04.03.2004 г.; отсутствие дополнительных знаний у ветеринарных специалистов. Самое важное: животные, которым вводили радиоактивное соединение или имплантировали радиоактивные источники, могут быть отданы владельцу только после того, как активность радионуклидов в организме (ГБк) снизится до значений, удовлетворяющих требованиям санитарных правил и нормативов СанПин 2.6.2523-09 «Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009» от 07.07.2009 г.

Следует отметить, что до настоящего времени на территории США радиофармацевтические лекарственные препараты не одобрены для применения у продуктивных животных, так как для контроля остаточного количества нуклидов в животноводческой продукции требуются дополнительные финансовые и человеческие ресурсы, что приведет к увеличению себестоимости продукции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: радиофармацевтические лекарственные препараты; сцинтиграфия; радионуклид; ветеринария; животные; радионуклидная диагностика; ядерная медицина; γ -излучение

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf71488>

СОКРАЩЕНИЯ:

РФЛП – радиофармацевтические лекарственные препараты;

ДТРА – диэтилентриаминпентауксусная кислота;

ГН – глюкогептонат;

ЭКГ – электрокардиография;

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

КТ – компьютерная томография.

ВВЕДЕНИЕ

Радиофармацевтические лекарственные препараты – химические соединения, в молекуле которых содержится определенный радионуклид. В гуманной медицине радионуклидная диагностика является одним из самостоятельных разделов медицинской радиологии.

Метод визуальной диагностики, сцинтиграфия, позволяет распознать при помощи излучения, полученного от введения радиофармацевтического препарата, патологические (морфофункциональные) изменения отдельных органов или систем, а также метаболические нарушения [1]. Этот метод используют для диагностики заболеваний костей, мягких тканей и сосудов. Выбранный для введения пациенту радиоактивный нуклид должен иметь низкую радиотоксичность, короткий период полураспада, удобное для регистрации γ -излучение и необходимые биологические свойства.

Пациенту дозированно вводят очень небольшое количество излучающего радиоизотопа. Затем местоположение и распределение радиоизотопа в организме определяют с помощью гамма-камеры, устройства, специально разработанного для коллимации и обнаружения гамма-лучей. Изотоп, в зависимости от проводимого исследования, можно вводить путем инъекции, проглатывать или вдыхать.

Сам по себе радиоизотоп является частью более крупной молекулы, которая имеет морфологическое сродство с интересующей тканью или органом. Например, некоторые органические фосфонаты обладают сродством к костям, а изотопы, связанные с коллоидами серы, локализуются в печени и селезенке. Очень немногие радиоизотопы имеют прямое сродство к данной ткани. Заметным исключением является йод, который очень сильно локализуется в щитовидной железе [2]. Вдыхаемые газы или аэрозоли локализуются в дыхательных путях и легких и могут всасываться, а могут и не попадать в кровоток.

СЦИНТИГРАФИЯ В ВЕТЕРИНАРИИ

Несмотря на то, что ядерная сцинтиграфия существует уже более 60 лет, она практически не используется в ветеринарии. Когда речь идет о непродуктивных животных (кошках и собаках), данный метод визуальной диагностики применяют для выявления морфофункциональных нарушений почек, щитовидной железы, наличия портосистемных шунтов в печени. В спортивном коневодстве сцинтиграфию используют для диагностики патологий опорно-двигательного аппарата (хромота, переломы костей таза) [3–5].

Причиной малой распространенности данного метода является то, что стоимость используемых радионуклидов достаточно высока и при работе с ними необходимо соблюдать ряд требований безопасности. Кроме того, данные, полученные в результате исследований, требуют дополнительных знаний от ветеринарных специалистов.

Наиболее часто используемым в ветеринарии изотопом является метастабильный технеций-99 (^{99m}Tc), хотя также используются радиоактивный йод (при гипертиреозе кошек [2, 6, 7]), индий (новообразования головного мозга [8]) и таллий [9, 10].

Технеций-99 (^{99m}Tc) применяют для диагностики неполных переломов костей у непродуктивных животных и спортивных лошадей; у собак с гипотиреозом, злокачественным новообразованием щитовидной железы [11], а также у кошек с гипертиреозом. Метод сцинтиграфии по диагностике портосистемного шунта в печени, является неинвазивным скрининг-тестом на наличие патологической связи между портальными и системными венами.

Одно из самых ранних направлений применения ядерной медицины в ветеринарии – сцинтиграфия почек. Радиофармпрепараты, используемые для этого метода, многочисленны: технеций-99 (^{99m}Tc), меченая диэтилен-триаминпентауксусная кислота (^{99m}Tc -ДТРА), меченый глюкогептонат (^{99m}Tc -GH) или, чаще, меченая димеркапто-сукциновая кислота (^{99m}Tc -DMSA).

Для планарной сцинтиграфии мозга используют: ^{99m}Tc -ДТРА, ^{99m}Tc -GH или ^{99m}Tc -пертехнетат (^{99m}Tc -O₄). Радиофармпрепараты – гексаметилпропиленаминооксим технеция (^{99m}Tc -HMPAO), димер этилцистеината технеция (^{99m}Tc -ECD) используются гораздо реже из-за их высокой стоимости.

Легочная сцинтиграфия проводится у лошадей с подозрением на тромбоэмболию легочной артерии и легочное кровотечение, вызванное физической нагрузкой [12, 13].

Данные, полученные гамма-камерой, отображаются на мониторе и сохраняются в цифровом файле. Современные системы компьютерной диагностики анализируют полученные данные, что позволяет уточнить распределение нуклида в исследуемом органе для выявления очаговых или диффузных изменений, определить границы, а также исследовать его функции.

Функциональная визуализация является сильной стороной ядерной медицины и позволяет обнаруживать заболевания раньше и быстрее, чем системы рентгеновского исследования и ультразвуковой диагностики. В некоторых случаях передовые МРТ-исследования могут имитировать этот функциональный аспект сцинтиграфической визуализации, но эти системы более ограничены по объему и доступности, а также стоят на порядок дороже.

ПЭТ-ТЕХНОЛОГИЯ В ВЕТЕРИНАРИИ

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография являются передовыми методами сцинтиграфической визуализации, широко используемыми в гуманной медицине для обнаружения и оценки многих заболеваний. В обоих этих методах создается КТ-образное изображение поперечного сечения, основанное на отложении радионуклидов внутри тела. Такие изображения обладают большей чувствительностью, чем планарные изображения, а также лучшей специфичностью.

Последнее десятилетие наблюдается огромный рост ПЭТ-визуализации, и она, обычно, используется для определения стадии и оценки многих заболеваний, особенно новообразований и некоторых нейродегенеративных расстройств. Эта технология основана на использовании изотопов более легких, излучающих позитроны элементов (кислород, азот, углерод и фтор), которые могут быть введены в соединения, обычно метаболизируемые организмом. Технология позволяет с большой точностью оценить метаболизм и локализацию этих элементов. Благодаря уникальным свойствам позитронов, даже у очень крупных пациентов можно определить место оседания этих частиц в теле с точностью до пары миллиметров.

ПЭТ-визуализация более доступна в европейских ветеринарных центрах по сравнению с США, а в некоторых ее используют больше, чем традиционную ядерную сцинтиграфию [14]. Данный метод чрезвычайно чувствителен и может определить наличие или степень некоторых болезненных процессов задолго до того, как они могут быть оценены системами анатомической визуализации, такими как МРТ или КТ. Сканеры ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ пред-

ставляют собой гибридные системы визуализации, которые сочетают в себе анатомическую чувствительность КТ с физиологической чувствительностью ПЭТ [15–17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать выводы:

Метод сцинтиграфии в ветеринарной медицине европейских стран, используется успешно более 10 лет.

В отечественной ветеринарии применение радиофармацевтических препаратов для диагностики или лечения очень ограничено или практически невозможно по ряду причин:

- 1) высокая стоимость радионуклидов;
- 2) необходимость дополнительных финансовых ресурсов для обеспечения персонала средствами индивидуальной защиты, прибором доз-калибратором;
- 3) необходимость специально оборудованного помещения для пребывания животных, подвергнутых процедурам радионуклидной диагностики на весь период исследования, от введения РФЛП до практически полного выведения радионуклидов из организма, согласно СанПин 2.6.2523-09 «Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009» от 07.07.2009 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сазонова, С.И. Радиофармпрепараты для сцинтиграфической визуализации очагов воспаления / С.И. Сазонова, Ю.Б. Лишманов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2007. – 52 (4). – С. 73–82.

2. Peterson ME, Guterl JN, Rishniw M, et al. Evaluation of quantitative thyroid scintigraphy for diagnosis and staging of disease severity in cats with hyperthyroidism: comparison of the percent thyroidal uptake of pertechnetate to thyroid-to-salivary ratio and thyroid-to-background ratios. *Vet Radiol Ultrasound*. 2016; 57 (4): 427–40.

3. Quiney L. A valuable modality: skeletal scintigraphy imaging. *Equine Health*. 2020; 51:17–9. DOI: 10.12968/eqhe.2020.51.17.

4. Castelo Branco PS, Schlesinger GG, Sena P, et al. Detection of mammary adenocarcinoma metastases in a cat through ^{99m}Tc-thymine scintigraphy. *Veterinaria México OA*. 2020; 7(2). DOI: 10.22201/fmvz.24486760e.2020.2.718.

5. Gahlawat SK, Maan S, editors. *Advances in Animal Disease Diagnosis*. 1st Ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2021. DOI: 10.1201/9781003080282.

6. Peterson ME. Hyperthyroidism in Cats: Considering the Impact of Treatment Modality on Quality of Life for Cats and Their Owners. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2020 Sep; 50(5): 1065–84.

7. Harvey AM, Hibbert A, Barrett EL, et al. Scintigraphic findings in 120 hyperthyroid cats. *J Feline Med Surg*. 2009 Feb; 11 (2): 96–106. DOI: 10.1016/j.jfms.2008.05.007.

8. Fischman AJ, Pike MC, Kroon D, et al. Imaging focal sites of bacterial infection in rats with indium-111-labeled chemotactic peptid analogs. *Journal of Nuclear Medicine*. 1991; 32 (3): 483–91.

9. Bartholoma D, Louie AS, Valliant JF, et al. Technetium and Gallium Derived Radiopharmaceuticals: Comparing and Contrasting the Chemistry of Two Important Radiometals for the Molecular Imaging Era. *Chem. Rev*. 2010; 110: 2903–20. DOI: 10.1021/cr1000755.

10. Bernstein LR. Mechanisms of therapeutic activity for gallium. *Pharmacol. Rev*. 1998 Dec; 50 (4): 665–82.

11. Van den Berg MF, Daminet S, Stock E, et al. Planar and single-photon emission computed tomography imaging in dogs with thyroid tumors: 68 cases. *J Vet Intern Med*. 2020 Nov; 34(6): 2651–9. DOI: 10.1111/jvim.15908.

12. Balogh L, Andocs G, Thuroczy J, et al. Veterinary Nuclear medicine. Scintigraphical examinations – a review. *Acta Vet Brno*. 1999; 68: 231–9.

13. Rennen HJJ, Boerman OC, Oyen WJG, et al. Scintigraphic Imaging of Inflammatory Processes. *Curr. Med. Chem*. 2002; 1(1): 63–75. DOI: 10.2174/1568014024606548.

14. LeBlanc AM, Peremans K. PET and SPECT imaging in veterinary medicine. *Semin Nucl Med*. 2014 Jan; 44 (1): 47–56. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2013.08.004.

15. Lattimer JC. Nuclear Medicine Imaging in Animals. *Nuclear Scintigraphy, Positron Emission Tomography*. MSD Veterinary Manual [Internet]; 2019 [cited 2021 Jun 10]. Available from: <https://www.msddvetmanual.com/clinical-pathology-and-procedures/diagnostic-imaging/nuclear-medicine-imaging-in-animals>.

16. Dams ETM, Oyen WJG, Boerman OC, et al. ^{99m}Tc-PEG liposomes for the scintigraphic detection of infection and inflammation: clinical evaluation. *J. Nucl. Med*. 2000; 41 (4): 622–30.

17. Dams ETM, Corstens FHM. Lessons for medicine and nuclear medicine research. *Eur. J. Nucl. Med*. 1999; 26: 311–3. DOI: 10.1007/s002590050391.

18. СанПин 2.6.2523-09 от 07.07.2009 «Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <http://https://base.garant.ru/4188851/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/> (дата обращения: 16.06.2021).

19. Методические указания МУ 2.6.1.1892-04 «2.6.1. Ионизирующее излучение, радиационная безопасность. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении радионуклидной диагностики с помощью радиофармпрепаратов» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 04.03.2004) // Электронный фонда правовой и нормативно-технической документации АО «Кодекс». – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200037397> (дата обращения: 16.06.2021).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ирина Владимировна Лунегова, канд. вет. наук, доцент кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: irina.lunegova@pharminnotech.com

Валерий Витальевич Тыц, канд. мед. наук, доцент кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: valerij.tyc@pharminnotech.com

Александр Михайлович Лунегов, канд. вет. наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и токсикологии Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины Министерства сельского хозяйства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: a.m.lunegov@spbguvm.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Irina V. Lunegova, Ph.D. in Veterinary Sciences, Associate Professor of the Department of Industrial Ecology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: irina.lunegova@pharminnotech.com

Valery V. Tyts, Ph.D. in Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Industrial Ecology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: valerij.tyc@pharminnotech.com

Alexander M. Lunegov, Ph.D. in Veterinary Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Toxicology, Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia; e-mail: a.m.lunegov@spbguvm.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Foreign experience in veterinary application of scintigraphy

©2021. I.V. Lunegova¹, V.V. Tyts¹, A.M. Lunegov²

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

² Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: irina.lunegova@pharminnotech.com

Received June 11, 2021;

Revised June 20, 2021;

Accepted June 28, 2021

Foreign experience in the use of radiopharmaceuticals has proved the diagnostic accuracy in identifying kidney, heart, lungs, soft tissues and blood vessels disease. Scintigraphy could be used to detect morphofunctional changes in organs or organ systems, as well as metabolic disorders by means of radiation dose rate received after the radiopharmaceutical administration. For example, Technetium-99 (^{99m}Tc) is applied to identify incomplete bone fractures in unproductive animals and sports horses; hypothyroidism and malignant neoplasms affecting the thyroid gland in dogs; hyperthyroidism in cats. To date, scintigraphy is rarely used in domestic veterinary practice due to a number of reasons. High cost of radionuclides; the need to comply with safety requirements, in accordance with the Guideline 2.6.1.1892-04 dated March 04, 2004; the lack of additional veterinary specialist training. The most significant point is that animals injected with a radioactive compound or implanted with radioactive sources can be returned to the owner only after the activity of radionuclides in the body (GBq) reduced enough to meet the requirements of Sanitary Regulations and Norms 2.6.2523-09 "Radiation Safety Standards (NRB-99/2009)" dated July 07, 2009.

It should be noted that radiopharmaceutical drugs have not been approved for use in productive animals in the USA to date. As additional financial and human resources are required to control the number of residual nuclides in livestock products, resulting in production costs increase.

KEYWORDS: radiopharmaceutical drugs; scintigraphy; radionuclide; veterinary medicine; animals; radionuclide diagnostics; nuclear medicine; γ -radiation

УДК: 619; 615.012.1; 539.163

State of the Russian Oncology Service: malignant neoplasms of the tongue C01, 02 (age-specific incidence rate, localization and histological structure) Part 1

©2021. V.M. Merabishvili¹, E.N. Merabishvili², A.M. Shcherbakov¹, A.B. Vasiliev³, A.F. Barsukov², N.F. Krotov¹

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

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg Regional Charitable Foundation "Cancer Prevention", Saint Petersburg, Russia

* e-mail: MVM@nioncologii.ru

Received June 10, 2021;

Revised June 20, 2021;

Accepted June 29, 2021

Malignant tongue neoplasms (C01, 02) belong to the group of rare visual tumor localizations. Government statistics provides an opportunity to refer only to primary accounting data. Information on mortality is summarized in 14 ICD-10 (S00-14) headings – malignant neoplasm of the lip, oral cavity and pharynx. It is impossible to obtain any analytical characteristics (the distribution of patients by stages of the disease, mortality of patients in the first year of observation, accumulated patient population, etc.) at the all-Russian or regional level. This information can only be obtained from the databases created by the Population-based Cancer Registries (PCR).

The goal of the research is to study the prevalence of malignant neoplasms of the tongue, the detailed structure of the incidence, and to calculate a number of analytical indicators characterizing this disease at the population level of the Federal District, for the first time in Russia.

Based on the materials of the International Agency for Research on Cancer (IARC), statistical reference books of the P. Hertsen Moscow Oncological Research Institute, our own extensive materials and the newly created PCR database at the level of the Northwestern Federal District of Russia, the study of all possible aspects was carried out within the framework of the set goal of the research, with a set of methodological techniques recommended by the International Association of Cancer Registries (of which we are a member at number 221) being used.

The study has shown that tongue cancer morbidity rate of the population (standardized indicator – the world standard) in the various countries from 1970 to 2010 has slightly increased or maintained its level. In Russia, such an assessment can only be carried out from 1989 to 2018. During this period, the incidence of tongue cancer among males increased from 2.2 to 2.43 0/0000, among females from 0.4 to 0.71 0/0000. In the Northwestern Federal District of the Russian Federation, the incidence of males reached 2.69, females – 0.82 0/0000. The mortality rate of patients in the first year of observation (PCR database) decreased from m 59.5 (the year of 2000) to 43.1% (2018), but remains significantly above the EU average.

KEYWORDS: malignant neoplasms; incidence rate; tongue; age-specific features; localization and histological structure

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf65259>

ABBREVIATIONS:

PCR – Population-based Cancer Registry;

IARC – International Agency for Research on Cancer;

WHO – World Health Organization;

NWFD RF – Northwestern Federal District of the Russian Federation.

INTRODUCTION

Malignant tumors of the oral cavity and pharynx are rare tumor localizations that predominantly affect men. Population-based studies are extremely rare. Two articles on the subject based on the information given in the Saint Petersburg Population-based Cancer Registry have already been published [1, 2].

More than 3000 primary cases of cancer of the tongue (3416 cases in 2018) are registered in Russia annually, 70% of which are in the male population. [3].

Professor A.I. Paches (one of the pioneers of the research in this field) [4, 5] and Professor R.I. Wagner [6] made a great contribution to the study of the tumors of head and neck. The regional features of the oral cavity cancer were established by A.V. Chaklin, a researcher of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology in the 1960s [7]. S.N. Nugmanov conducted research in Kazakhstan [8]. A.V. Chaklin associated the increased lip and tongue cancer incidence rate in Kazakhstan and a number of regions of Uzbekistan with the bad habit of placing smokeless tobacco (Naswar) between the lower lip and the gum. Naswar is a mixture of tobacco, ash, lime and chicken droppings and other substances [7]. It is also commonly used in India [9, 10].

Population-based Cancer Registries covering Federal Districts provide a more realistic picture of rare cancers incidence rate. The Northwestern Federal District of the Russian Federation has a population of 14 million people (13, 972, 061 in 2019). More than 300 (374 in 2018) primary cases of tongue cancer are

registered every year [3]. The studies were mostly based on clinical research materials from the Research Institute of Oncology and Oncology Centers [4, 5].

Every year, more than 350 (374 in 2018) new cancer cases (68.5% occur in males) are detected in the Northwestern Federal District of the Russian Federation (NWFD RF). State reports provide information only on the absolute number of primary recorded tongue cancer cases [11, 12]. All other parameters can be calculated only on the basis of PCR database [3, 11, 13].

Malignant neoplasms of the tongue across the globe

The International Agency for Research on Cancer (IARC) published 11 Monographs that characterize cancer incidence on the basis of the PCRs created in different countries [9, 10]. For thirty years only the PCR of Saint Petersburg was presented in the IARC monographs “Cancer Incidence in Five Continents” (Volumes VI–X). Specialized courses for oncologists on mastering the methodology of the International Association of Cancer Registries were organized by the WHO, IARC and N.N. Petrov Research Institute of Oncology in September 2015. By the IARC C15-XI, with the help of our colleagues from territorial cancer registries, the materials covering eight administrative areas of Russia were prepared, four of which were included in the Monograph (Arkhangelsk, Samara, Chelyabinsk regions and the Republic of Karelia) [14].

The other four were not accepted as there was non-compliance with the requirements of the state of the database and inability to pay the registration fee (150 euros). The latter indicates that for the territorial PCRs

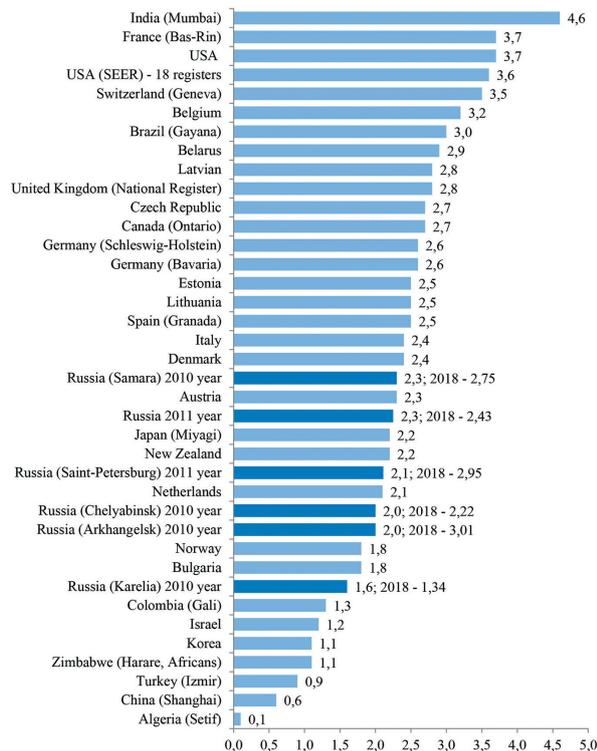


Fig. 1. Cancer incidence in Five Continents. Tongue (C01, 02). Males. 2008–2012 [3, 14, 15]

Рис. 1. Злокачественные новообразования в некоторых странах мира. Язык (C01, 02). Мужчины. 2008–2012 [3, 14, 15]

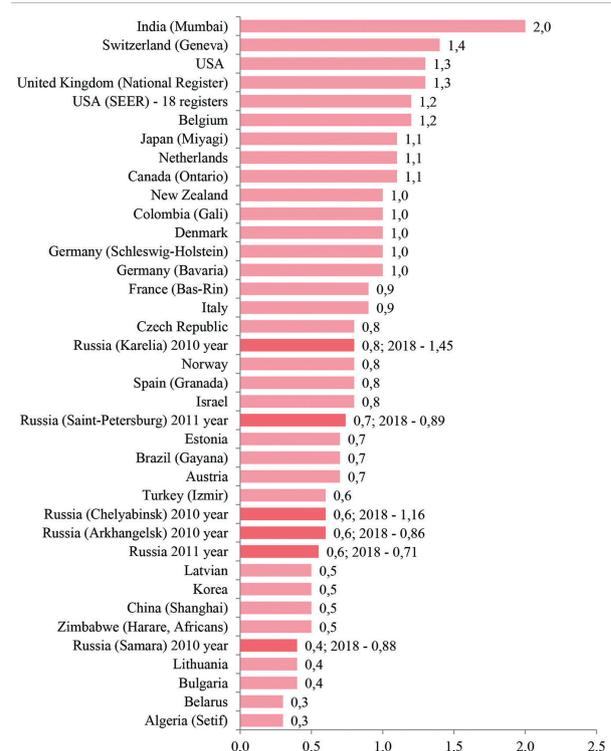


Fig. 2. Cancer incidence in Five Continents. Females. Tongue (C01, 02). Females. 2008–2012 [3, 14, 15]

Рис. 2. Злокачественные новообразования в некоторых странах мира. Язык (C01, 02). Женщины. 2008–2012 [3, 14, 15]

of Russia it is necessary to determine certain conditions for the possibility of financing work in the international projects and ensuring (according to the regulations in the orders of the Ministry of Health of Russia) a full-fledged staff of the PCRs, and also to carry out periodic analytical processing of the accumulated data. We hope that by the XII volume of IARC, the number of PRRs from Russia will increase. For example, all the administrative territories of the USA and the PCRs are represented in the CI5-X [10].

Figures 1 and 2 show the data from the PCRs across the world, including four areas of the Russian Federation. The data covering Saint Petersburg and Russia was taken from the reference book of the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute for the same period [3]. The highest level of standardized rate of tongue cancer was recorded in India: 4.6 ‰ – males and 2.0 ‰ – females. The minimum levels were registered in Algeria, China, Turkey and Belarus. The data for Saint Petersburg and Russia was taken from the reference book for the period of the developing CI5 Volume X. For the Russian territories, the incidence rates for 2018 were presented [3, 14, 15].

In the CI5 Vol. XI it was possible to consider age-specific incidence rate pattern. Figure 3 shows the comparative analysis of age-specific tongue cancer incidence rates in the United States and Russia. The observation period was averaged over five years (2008-2012) by 2010 for the US; the period of 2010 was considered for Russia [3, 14].

The first cases of tongue cancer are recorded in men and women at the age of 20 in both countries.

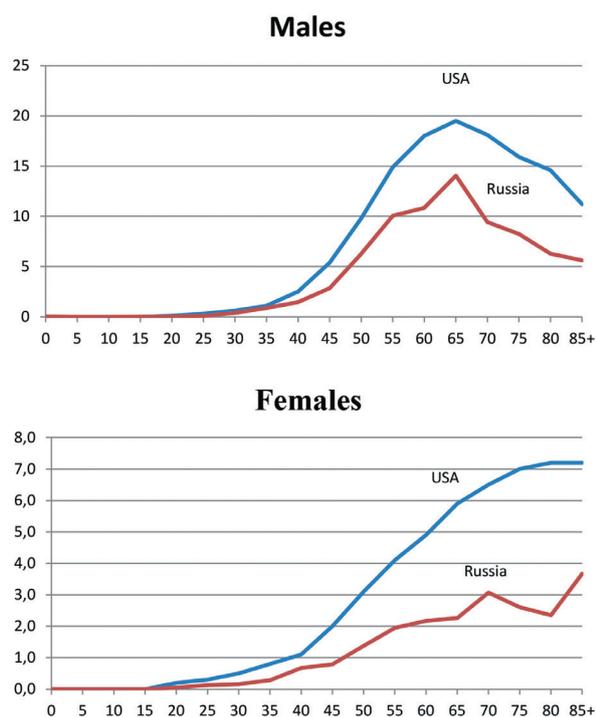


Fig. 3. Comparison of age-specific tongue cancer incidence rates in the USA and Russia (2010) [3, 14]

Рис. 3. Сравнительные данные по возрастным показателям заболеваемости ЗНО языка в США и России (2010) [3, 14]

Hereafter, age-specific tongue cancer incidence rates in the United States are distinctly higher than in Russia.

Malignant neoplasms of the tongue in Russia

Over the past 25 years, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute has annually published two handbooks of statistics which provide data on the state of cancer care for the population of the Russian Federation and its constituent entities based on the state reporting forms (Form No. 7). With regard to malignant neoplasms of the tongue, the data for Russia and administrative territories was summarized, including age-specific rates and separate population values for males and females. There is no data on deaths from this disease.

Let us first consider rank distribution of the standardized indicators of tongue malignant neoplasms (both sexes, males, females) in the administrative territories of Russia.

In males, the highest rates (>5,0 ‰) were recorded in the Kaluga, Bryansk and Smolensk Regions. More than 4,0 ‰ – in the Oryol, Kursk and Ivanovo Regions, the Republic of Mari El and the Republic of Mordovia. NWFD RF maintains average rates. The minimum indicators were registered in the Astrakhan Region (>0,53 ‰) and the North Caucasus Republics. In 2018, no tongue cancer cases were recorded in three territories (Table 1) [3].

In females, the rates are noticeably lower. The leader is the Nenets Autonomous District with the indicator of 3,65 ‰. As the population is extremely small, one registered case provides an extremely high rate. The incidence rate in the Northwestern Federal District is 0,8 ‰, the average rate in Russia is 0,71 ‰. Five territories reported no cases of tongue cancer, requiring analytical research in the Federal Districts with the use of PCR database. This opportunity is available only in the Northwestern Federal District of the Russian Federation [15, 16].

Table 2 shows the time series analysis on tongue cancer incidence in all administrative territories of the Northwestern Federal District.

The average tongue cancer incidence in Russia has increased in men and women from 2000 to 2018. The indicator has slightly increased in the Northwestern Federal District of the Russian Federation since 2010. In some areas of the District, strong influence of the chance factor has been observed, being the instability in the system.

Localization structure of tongue cancer

Tongue cancer is represented by the following 3-character ICD-10 headings: C01 and C02. C01 indicates ‘Malignant neoplasm of base of tongue’. C02 indicates ‘Malignant neoplasm of other and unspecified parts of tongue’. To study the dynamics of tongue cancer structure, 5188 patients were selected for four observation periods, grouped into five years (total: from 1999 to 2018).

C02.9 “Malignant neoplasm of tongue, unspecified” subheading has undergone major changes. Its share has declined by half, from 35.8 to 19.0%, demonstrating a significant improvement in coding.

In the general structure, 25.5% accounted for malignant neoplasms of the base of tongue by the last

Malignant neoplasms of the tongue in the administrative territories of Russia in the Northwestern Federal District of the Russian Federation (NWFD RF) (standardized rates) 2018 [3]

Table 1.

Злокачественные новообразования языка по административным территориям России и в СЗФО РФ (стандартизованные показатели) 2018 [3]

Табл. 1.

Males			
Kaluga Region	5,44	Kaliningrad region	2,51
Bryansk region	5,41	Belgorod region	2,49
Smolensk region	5,41	Pskov region	2,48
Orel region	4,97	****	
Ivanovo region	4,91	Russia	2,43
Republic of Mari El	4,51	****	
Kursk region	4,23	Leningrad Region	2,29
Republic of Mordovia	4,16	****	
Lipetsk region	3,92	Vologda region	2,07
Murmansk region	3,89	****	
****		Moscow	1,52
Novgorod region	3,59	****	
****		Republic of Karelia	1,34
Arkhangelsk Region (without NAO)	3,01	****	
Saint Petersburg	2,95	Republic of Chechnya	0,84
****		The city of Sevastopol	0,83
Moscow oblast	2,86	Republic of Ingushetia	0,80
****		Republic of Dagestan	0,78
Samara region	2,75	Rep. Karachay-Cherkessia	0,62
North-Western Federal District	2,69	Republic of Sakha (Yakutia)	0,54
Perm Region	2,68	Astrakhan region	0,53
Komi Republic	2,66	Yamalo-Nenets Autonomous District	0,35
Females			
Nenets Autonomous District	3,65	Volgograd region	0,78
Republic of Karelia	1,45	****	
Republic of Sakha (Yakutia)	1,42	Russia	0,71
Pskov region	1,35	****	
****		Republic of Crimea	0,69
Chelyabinsk region	1,16	****	
Republic of Ingushetia	1,12	Moscow	0,67
Magadan region	1,09	****	
****		Rostov region	0,63
Murmansk region	1,03	****	
Altai Territory	1,02	Leningrad Region	0,57
****		Komi Republic	0,56
Saint Petersburg	0,89	****	
Kaliningrad region	0,89	Krasnodar Region	0,52
Samara region	0,88	The Republic of Udmurtia	0,50
Saratov region	0,88	****	
Yaroslavl region	0,87	Vologda region	0,43
Arkhangelsk Region (without NAO)	0,86	Bryansk region	0,40
****		Belgorod region	0,38
North-Western Federal District	0,82	****	
****		Novgorod region	0,34
Moscow oblast	0,81	****	
****		Republic of Kalmykia	0,17
Khabarovsk Territory	0,80	Republic of Khakassia	0,16

Trends in tongue cancer incidence rates in the NWFDRF (standardized indicators) [1–3, 11, 13, 15–17]
Динамика заболеваемости ЗНО языка в СЗФО РФ (стандартизованные показатели) [1–3, 11, 13, 15–17]

Table 2.
Табл. 2.

Males					
Territory	2000	2005	2010	2015	2018
Russia	2,22	1,92	2,11	2,39	2,43
Arkhangelsk region	2,18	2,10	0,97	1,47	0,64
Vologda region	1,65	1,51	2,12	2,23	0,54
Kaliningrad region	4,34	2,43	2,32	2,27	0,59
Saint Petersburg	3,58	2,69	2,67	3,52	0,29
Leningrad region	2,69	1,64	2,37	1,84	0,42
Murmansk region	2,62	1,44	1,38	2,89	0,98
Novgorod region	2,51	2,77	3,49	4,65	0,98
Pskov region	4,19	1,53	2,89	2,16	0,73
Republic of Karelia	1,58	2,86	1,36	3,94	0,61
Komi Republic	2,47	1,79	2,46	2,32	0,73
North-Western Federal District	-	-	2,30	2,82	2,69

Females					
Territory	2000	2005	2010	2015	2018
Russia	0,35	0,37	0,53	0,64	0,71
Arkhangelsk region	0,50	0,62	0,60	1,43	0,86
Vologda region	0,32	0,28	0,12	0,44	0,43
Kaliningrad region	0,65	0,29	0,33	1,27	0,89
Saint Petersburg	0,56	0,59	0,63	1,08	0,89
Leningrad region	0,34	0,18	0,71	0,82	0,57
Murmansk region	0,00	0,10	1,06	0,90	1,03
Novgorod region	0,18	0,05	0,50	0,79	0,34
Pskov region	0,99	0,18	0,77	0,47	1,35
Republic of Karelia	0,25	0,68	0,70	1,38	1,45
Komi Republic	0,13	0,14	0,93	0,81	0,56
North-Western Federal District	-	-	0,62	0,98	0,82

observation period (2014–2018). The main localization was on border of tongue (C02.1) – 42.7%. Overlapping lesion of tongue (C02.8), accounted for 7.1%. The lingual tonsil accounted for six cases in five years (0.4%) with a 100% one-year survival rate.

Histological structure of malignant neoplasms of the tongue

5188 observations were selected for the period from 1999 to 2018 to study the trends in the structure and, subsequently, the survival rate of patients by histological types of tongue cancer. Most of the histologic types were squamous cell carcinomas: M-8070/3, M-8071/3 and M-8072/3, which accounted for 78.5% of all histological findings. Adenocarcinoma NOS (M-8140/3) accounted for 1.3%. M-8000/3 (malignant neoplasm without histological confirmation) accounted for 1.5%.

The main histological structure of tongue cancer remained stable over the period.

SUMMARY

The study has shown a slight increase or stability in the global incidence of tongue cancer. The age-specific incidence tongue cancer rates in the United States are distinctly higher than in Russia. In Russia and other countries, the incidence of tongue cancer is significantly lower in females. Taking into account the fact that this localization belongs to the group of rare cancers (some territories have reported no cases during the year), the development of data should be carried out at the federal district level according to the cancer registry database. The sustainability of neoplasms has been proved by localization and histological structure analysis.

In the next article, the time series of one-year and annual mortality rates, median survival and survival of patients with tongue cancer, taking into account the stage of the disease will be presented.

REFERENCES

1. Мерабишвили, В.М. Динамика заболеваемости больных злокачественными новообразованиями языка с учетом стадии заболевания и гистологической структуры опухолей (популяционное исследование) / В.М. Мерабишвили, А.Б. Васильев, Э.Н. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62. – № 4. – С. 416–424.
2. Мерабишвили, В.М. Выживаемость больных злокачественными новообразованиями языка с учетом стадии заболевания и гистологической структуры опухоли / В.М. Мерабишвили, А.Б. Васильев, Э.Н. Мерабишвили // Российская оториноларингология. – 2016. – Т. 81. – № 2. – С. 65–72.
3. 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.
4. Пачес, А.И. Опухоли головы и шеи / А.И. Пачес. – Москва: Медицина, 1971. – 388 с.
5. Пачес, А.И. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство / А.И. Пачес. – Москва: Медицина, 1971. – 478 с.
6. Вагнер, Р.И. Опухоли губы и полости рта / Р.И. Вагнер. – Санкт-Петербург, 2003. – 23 с.
7. Чаклин, А.В. Краевые особенности распространения злокачественных опухолей: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Александр Васильевич Чаклин; Институт экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР. – Ленинград, 1963. – 184 с.
8. Нугманов, С.М. Эпидемиология злокачественных опухолей в Казахстане: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Сакен Нугманович Нугманов; Институт экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР. – Алма-Ата, 1967. – 279 с.
9. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. I-XI. C15 I-XI [Internet]. Available from: <https://ci5.iarc.fr/Default.aspx>.
10. Forman D, Bray F, Brewster DH, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X. IARC. Scientific Publication No. 164. Lyon: IARC; 2014.
11. Злокачественные новообразования в России в 2015 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, 2017. – 250 с.
12. 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.
13. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / под редакцией В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2012. – 260 с.
14. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. X. Available from: <https://ci5.iarc.fr/C15I-X/Default.aspx>.
15. 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.
16. 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.
17. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность) / под редакцией В.И. Чиссова, В.В. Старинского. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002. – 264 с.

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Vakhtang M. Merabishvili, Doctor of Medicine (MD), Professor, Chief of 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

Elvira N. Merabishvili, Ph.D. in Medicine, Senior Lecturer, Department of Human Morphology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: MVM@niiioncologii.ru

Alexander M. Scherbakov, Doctor of Medicine (MD), Professor, Deputy Director of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: oncl@rion.spb.ru

Alexander B. Vasilyev, Chief Medical Officer, “Cancer Prevention” Medical Centre, Saint Petersburg, Russia; e-mail: 5849898@bk.ru

Alexey F. Barsukov, Ph.D. in Medicine, Doctor of the highest qualification category, Department of Otorhinolaryngology (ENT), Clinic named after Peter the Great, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: MVM@niioncologii.ru

Nikolay F. Krotov, Doctor of Medicine (MD), Professor, Leading Researcher, Head of the Scientific Department of Surgical Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: MVM@niioncologii.ru

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вахтанг Михайлович Мерабишвили, д-р мед. наук, профессор, руководитель научной лаборатории онкологической статистики Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова; председатель научно-методического Совета по развитию информационных систем онкологической службы Северо-Западного региона России; руководитель популяционного ракового регистра СЗФО РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: MVM@niioncologii.ru

Эльвира Назаровна Мерабишвили, канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры морфологии человека Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: MVM@niioncologii.ru

Александр Михайлович Щербаков, профессор, д-р мед. наук, заместитель директора Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: oncl@rion.spb.ru

Александр Борисович Васильев, главный врач медицинского центра «Профилактика рака», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: 5849898@bk.ru

Алексей Федорович Барсуков, канд. мед. наук, врач высшей квалификационной категории Отделения оториноларингологии (ЛОР) клиники им. Петра Великого Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: MVM@niioncologii.ru

Николай Федорович Кротов, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий научным отделом хирургической онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: MVM@niioncologii.ru

The Authors declare that they have no conflicts of interest.

Состояние онкологической службы России: злокачественные новообразования языка C01 и C02 (возрастные особенности распространенности, локализационная и гистологическая структура). Часть 1

©2021. В.М. Мерабишвили¹, Э.Н. Мерабишвили², А.М. Щербаков¹,
А.Б. Васильев³, А.Ф. Барсуков², Н.Ф. Кротов¹

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

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский региональный благотворительный общественный фонд «Профилактика рака», Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: MVM@nioncologii.ru

Поступила в редакцию 10.06.2021 г.

После доработки 20.06.2021 г.

Принята к публикации 29.06.2021 г.

Злокачественные новообразования языка (C01, 02) относятся к группе редких визуальных локализаций опухолей. Государственная статистика представляет возможность обратиться только к данным первичного учета. Сведения о смертности обобщаются по 14 рубрикам МКБ-10 (C00-14) – ЗНО губы, полости рта и глотки. Никакие аналитические характеристики (распределение больных по стадиям заболевания, летальность больных на первом году наблюдения, накопленные контингенты больных и др.) на всероссийском или областном уровне получить невозможно. Это можно сделать только на основе баз данных популяционных раковых регистров.

Целью исследования является изучение (впервые в России) на популяционном уровне федерального округа распространенность ЗНО языка, детальной структуры заболеваемости, исчисление ряда аналитических показателей, характеризующих данную болезнь.

На основе материалов Международного агентства по исследованию рака, статистических справочников МНИОИ им. П.А. Герцена, собственных обширных материалов и вновь созданной БД ПРР на уровне Северо-Западного федерального округа проведено изучение всех возможных аспектов в рамках поставленной цели исследования. При этом использован комплекс методических приемов, рекомендуемых Международной ассоциацией раковых регистров, членом которой мы являемся под номером 221.

Проведенное исследование показало, что в различных странах мира с 1970 по 2010 гг. заболеваемость населения (стандартизованный показатель – мировой стандарт) ЗНО языка несколько увеличилось или сохранило свой уровень.

В России провести такую оценку можно только с 1989 по 2018 годы. За этот период заболеваемость ЗНО языка возросла среди мужчин с 2,2 до 2,43 0/0000, среди женщин – с 0,4 до 0,71 0/0000. В СЗФО РФ заболеваемость мужчин достигла величины 2,69 0/0000, женщин – 0,82 0/0000. Летальность больных на первом году наблюдения (по БД ПРР) снизилась с 59,5% (2000 г.) до 43,1% (2018 г.), но остается существенно выше среднеевропейских показателей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЗНО; заболеваемость; язык; Россия; СЗФО РФ; БД ПРР; МАИР; возрастные особенности; локализационная и гистологическая структура

УДК: 616.006; 616-021; 614.1; 311.42

State of the Russian Oncology Service: malignant neoplasms of the tongue C01, 02 (mortality rate and median survival of patients, taking into account the stage of the disease and histological structure of the tumor) Part 2

©2021. V.M. Merabishvili¹, E.N. Merabishvili², A.M. Shcherbakov¹, A.B. Vasiliev³, N.F. Krotov¹, A.F. Barsukov²

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

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Healthcare Ministry of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg Regional Charitable Foundation "Cancer Prevention", Saint Petersburg, Russia

* e-mail: MVM@nioncologii.ru

Received June 10, 2021;

Revised June 25, 2021;

Accepted June 29, 2021

Malignant neoplasms of the tongue occupy 0.55% in the general structure of the cancer incidence in the Russian population. No information on other parameters (the number of deaths, mortality of patients, their distribution by stages of the disease and other analytical indicators) is provided in the official reporting.

The opportunity appeared only with the development of Population-based Cancer Registries (PCR) system, but this wealth of material is not used for the official reporting.

Tongue cancer is a visual localization with a high mortality rate, which requires special attention.

The research was conducted in order to investigate the state of the Russian Oncology Service for tongue cancer patients with the calculations of one-year mortality rate, annual mortality rate, median survival, 1,3,5-year observed and relative survival rates. The research was undertaken at the level of the newly created Population-based Cancer Registry of the Federal District for the first time in Russia.

The studies on the analysis of cancer survival rate at the population level are practically not carried out in Russia. Such investigations for all malignant tumor localizations have been conducted since 2000 on the basis of Saint Petersburg PCR database. The level of 5-year observed and relative survival rates of tongue cancer patients in Russia (Saint Petersburg and the NWFD RF) has been determined significantly lower than the EU average (Eurocare-4). To carry out this study, 5188 observations from the NWFD RF PCR database were selected. It has been established that during four periods of observation, the one-year mortality rate of tongue cancer patients in the NWFD RF has decreased under the C01 heading (malignant neoplasm of base of tongue) from 58.5 to 45.8%; and under the C02 heading (malignant neoplasm of other and unspecified parts of tongue) – from 54.5 to 42.7%. The five-year survival rate of tongue cancer patients **has increased by 23.3%**.

KEYWORDS: malignant neoplasms of the tongue; one-year mortality; mortality rate for patients in each year of observation; median survival; one-year and five-year observational and relative survival rates; sex; stage of the disease; survival rate of patients by histological types of tumors

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf65260>

ABBREVIATIONS:

PCR – Population-based Cancer Registry;

NWFD RF – Northwestern Federal District of the Russian Federation;

ICD – International Statistical Classification of Diseases and Related Health

INTRODUCTION

Malignant tongue neoplasm is a rare visual localization with the highest mortality rate.

More than 3000 primary cases of tongue cancer are registered in Russia (3416 in 2018) each year, in the Northwestern Federal District of the Russian Federation – 300 (374 in 2018) [1].

In the general structure of cancer cases diagnosed in Russia, tongue neoplasms occupy 0.55 % (both genders, 2018), in males – 0.8 %, in females – 0.3 %. In the NWFD – 0.6%, 0.9%, 0.3%, respectively [1]. The structure of the pathology of the malignant tongue neoplasm (C01, 02) in the Northwestern Federal District is close to the national average. The levels of standardized incidence rates are also close to it (Table 1) [1–4].

Table 1. Standardized rates of tongue cancer incidence in Russia and the Northwestern Federal District (NWFD). 2018 [1, 2] Табл. 1. Стандартизованные показатели заболеваемости ЗНО языка в России и СЗФО. 2018 г. [1, 2]

	Both sexes	Males	Females
Russia	1,43	2,43	0,71
NWFD RF	1,57	2,64	0,82
Saint Petersburg	1,70	2,95	0,89

In Russia, there is practically no population-level research on the calculation of analytical indicators of the effectiveness of tongue cancer measures, including the survival rates. The only exception is our studies conducted in Saint Petersburg [5–9]. Prior to that, a general idea of the tongue cancer treatment effectiveness could be obtained from the clinical guidelines by Professor R.I. Wagner and Professor A.I. Paces [10–12].

Over the decades, we have gained vast experience in the development of Cancer Registries in the Russian Federation and disseminated it to the whole Northwestern Federal District territory and to other Russian administrative territories which work according to our program.

The database developed for the Northwestern Federal District (more than a million observations) provides voluminous and high-quality information on the state of the Russian Oncology Service to study malignant neoplasms prevalence and analyze in detail rare tumor localizations. For example, malignant neoplasms of the heart, eye, etc. [13, 14].

A large number of studies have been devoted to techniques in survival rate calculation of cancer patients [7–9, 15–23].

Let us consider the effectiveness of the anti-cancer measures taken in Russia in relation to tongue cancer.

One-year mortality rate of patients

Reliability assessment of the registration of patients with malignant neoplasms is carried out using accuracy index of calculation, that is, the death-to-case ratio. This calculation is one of the main criteria for the information published in the IARC series “Cancer Incidence in Five Continents” [24]. This value should not exceed 1.0, i.e. the number of deaths should not be more than the number of cases. The technique of calculation this criterion has been outlined before [7–9].

Unfortunately, no data on the number of deaths related to tongue cancer in Russia has been provided. Thus, the severity of the cancer might be identified by the other criteria – mortality or survival rates.

The mortality of patients in the first year of observation (or one-year mortality) for tongue cancer is significant. To study the dynamics of the structure and, subsequently, the survival rate of the patients by histological types of tongue cancer, 5188 observations were selected in the period from 1999 to 2018.

Most of the histological types were squamous cell carcinomas: M-8070/3, M-8071/3 and M-8072/3, which accounted for 78.5% of all histological findings. Adenocarcinoma NOS (M-8140/3) accounted for 1.3%. M-8000/3 (malignant neoplasm without histological confirmation) accounted for 1.5%.

The main histological structure of tongue cancer remained stable over the period.

The one-year mortality rate is one of the most important indicators for determining the effectiveness of anti-cancer measures. It is closely linked to cancer localization.

The most important thing to consider here is how to calculate it. It makes no sense when calculated on the basis of summary tabular data from district and regional oncologists by January 20 for the past year – **the mortality data have not been collected** [25]. In the other case, using updated PCR information a year later, the data might be quite reliable to reflect the problem.

Unfortunately, to date, the Ministry of Healthcare of the Russian Federation relies on the routine reporting data (by January 20), not on PCR database. We have already drawn attention to the fact that there are no analytical indicators for the all-Russian level analysis of malignant neoplasms of the tongue.

Let us consider the dynamics of mortality of patients with malignant tongue neoplasm according to the NWFD RF PCR database in one the first year of observation. (Table 2).

Table 2. Dynamics in one-year mortality rate of tongue cancer patients in the NWFD. NWFD RF Population-based Cancer Registry database Табл. 2. Динамика показателя одногодичной летальности больных со ЗНО языка в СЗФО. БД ПРР СЗФО РФ (в % от числа учтенных больных).

	2000	2005	2010	2015	2018	decrease %
Both sexes	59,5	55,6	51,3	47,7	43,1	-27,6
Males	62,4	57,2	52,5	54,9	47,0	-24,7
Females	46,8	50,0	48,8	35,2	34,8	-25,6

One should pay attention to the fact that tongue cancer belongs to the group of cancer with a high mortality rate. At the same time, there was a significant treatment progress. Over 18 years, the mortality rate of patients with tongue cancer decreased in the Northwestern Federal District of the Russian Federation by almost 1/4.

We emphasize that this indicator calculated on the basis of Form No. 7 for many other tumor localizations **has no right to exist, since it is incorrect**. The data cannot be generalized by January 20 over the past year since a significant number of death certificates have not been received by oncological dispensaries [25]. This indicator should be calculated only on the PCR DB and not by summing up the data collected in the region, no earlier than 1-2 years and only after careful control of all received registration cards and a complete set of medical death certificates.

Year-by-year lethality

Year-by-year mortality (mortality of patients throughout each year of observation) is the most important indicator for the assessment of performance of the oncological service and fundamental study of the patterns of an increased mortality risk in patients at various stages of the ongoing complex of preventive and curative measures.

To study the characteristics of the risk of death in patients over a long period (10 years), 1122 patients diagnosed with tongue cancer in 2000–2004 were selected, according to the PCR database of the Northwestern Federal District of the Russian Federation (Fig. 1, Table 3).

The highest mortality rate during the first year of treatment was noted: 62% of 858 male patients, 50.6% of 264 female patients. Among the survivors, only 40.7% of males and 27.1% of females died during the second year of observation. By the

tenth year of observation all men had died, only 50 women (18.9%) survived. A leap in lethality was noted: among male patients – in the sixth and ninth year, among female patients – in the fifth, seventh and ninth year.

The same patterns of year-by-year lethality are characteristic for most other localizations of malignant neoplasms.

Figure 2 and Table 4 present the data on the year-by-year lethality of tongue cancer patients only for a five-year period of observation. 1503 patients registered in 2010–2014 were selected.

Special attention should be given to a significant decrease in the lethality of patients in the first year of observation compared with the previous years. Thus, the entire complex of anti-cancer measures taken in the period from 2000–2004 to 2010–2014, by the fifth observation period had saved 85 lives of tongue cancer patients in the Northwestern Federal District of the Russian Federation.

Median survival

The median survival is the period of time during which half of the registered patients die. The methodology for calculating the median survival rates was published by us earlier [7–9]. For the period from 2000 to 2016 median survival (for both sexes) increased from 9.5 months to 1.4 years. Among males – from 9 to 10.3 months, among females – from 1.2 to 2 years.

The median survival is expressed in months for cancer localizations with high lethality. The possibility of calculating it makes it possible to obtain the rates close to our time.

When calculating the rates for localizations with low lethality, its value for 2016 can be obtained no earlier than 2033 or even 2035.

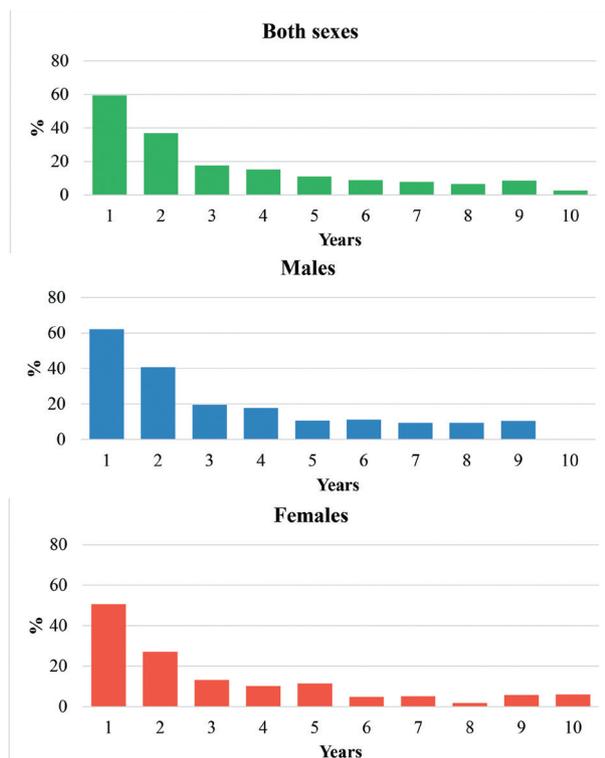


Fig. 1. Year-by-year lethality of tongue cancer (C01, 02) patients in the NWFD. NWFD RF PCR database (2000–2004)
Рис. 1. Погодичная летальность больных со ЗНО языка (C01, 02) в СЗФО. БД ПРР СЗФО РФ (2000–2004 гг.)

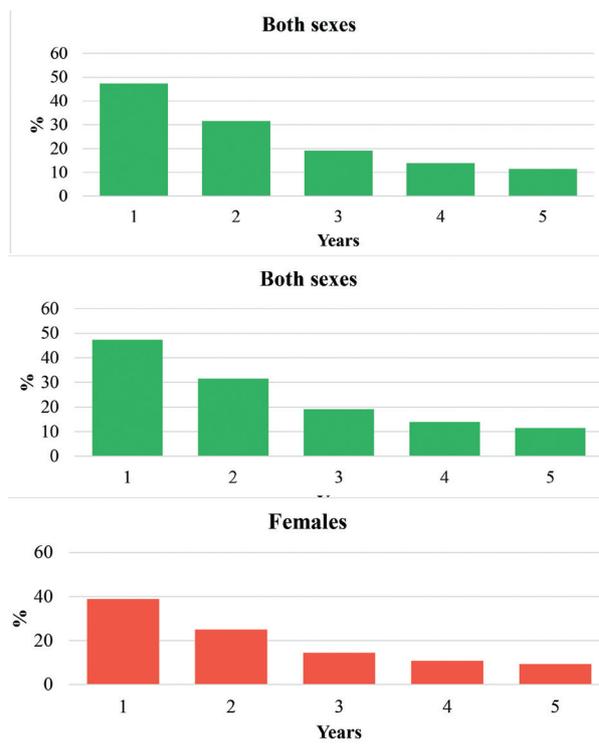


Fig. 2. Year-by-year lethality of tongue cancer (C01, 02) patients in the NWFD. NWFD RF PCR database (2010–2014)
Рис. 2. Погодичная летальность больных со ЗНО языка (C01, 02) в СЗФО. БД ПРР СЗФО РФ (2010–2014 гг.)

Year-by-year lethality of tongue cancer (C01, 02) patients in the NWFD. NWFD RF PCR database (2000–2004 – 10-year follow-up of patients)

Table 3.

Погодичная летальность больных со ЗНО языка (C01, 02) в СЗФО. БД ПРР СЗФО РФ (2000–2004 гг. – десять лет возможности прослеживания судеб больных)

Табл. 3.

Observation period	Males		Females		Both sexes	
	Abs. number	Lethality	Abs. number	Lethality	Abs. number	Lethality
1	858	62,0	264	50,6	1122	59,4
2	323	40,7	126	27,1	449	36,9
3	190	19,5	91	13,2	281	17,5
4	152	17,8	79	10,2	231	15,2
5	124	10,6	70	11,4	194	10,9
6	109	11,1	62	4,8	171	8,8
7	96	9,4	59	5,1	155	7,8
8	86	9,4	56	1,8	142	6,4
9	77	10,4	53	5,7	130	8,5
10	69	0,0	50	6,0	119	2,5

Year-by-year lethality of tongue cancer (C01, 02) patients in the NWFD. NWFD RF PCR database (2010–2014 – 5-year follow-up of patients)

Table 4.

Погодичная летальность больных со ЗНО языка (C01, 02) в СЗФО. БД ПРР СЗФО РФ (2010–2014 гг. – пять лет возможности прослеживания судеб больных)

Табл. 4.

Observation period	Males		Females		Both sexes	
	Abs. number	Lethality	Abs. number	Lethality	Abs. number	Lethality
1	1018	51,3	485	38,9	1503	47,3
2	460	35,5	276	25,0	736	31,6
3	295	22,2	201	14,4	496	19,1
4	226	16,1	161	10,8	387	13,9
5	163	12,9	119	9,3	282	11,4

One-year and five-year cumulative observed and relative survival of tongue cancer patients

The system of Population-based Cancer Registers developed in Russia allows calculating the survival rates of cancer patients. This is the most important criterion for the assessment of the effectiveness of all anti-cancer measures, unfortunately, little used.

If for a certain period we do not see any improvement in the level of this indicator, then it makes no sense to use the indicators actively promoted in the country (beyond PCR), such as an increase in the proportion of the early stage, a decrease in the neglect rate or one-year lethality (calculated beyond PCR). Inevitably, the entire data analysis system must be based on international standards and the PCP database.

Tables 5 and 6 show the one-year and five-year cumulative survival rates of tongue cancer patients in the Northwestern Federal District for the period from 2000 to 2017. All survival rates increased in both males and females (the latter have a higher level of indicators).

The success seems obvious: the mortality rate of tongue cancer patients is decreasing, while the survival rate is increasing.

However, the lack of desire among the health officers to use reliable objective criteria according to international

standards makes us pay attention to the state of organization of treatment of patients in this group in the Northwestern Federal District compared to the European program (Eurocare-4).

The average European level of the observed and relative five-year survival rate of tongue cancer patients of the 1990s was not reached even in 2013 [26]. According to the Saint Petersburg PCR database, the survival rates of tongue cancer patients are slightly better. This is easy to explain given the qualification of specialists in Saint Petersburg and the availability of medical care for citizens in scientific medical institutions of the federal level. The factor of the small annual number of registered tongue cancer cases should be taken into account, particularly in a large city of Saint Petersburg, with 21-58 new cases reported each year in 2000–2018. In different years they could differ significantly in age composition and health status. If the data for Saint Petersburg are excluded from the PCR database of the Northwestern Federal District, the territorial indicators would be rather modest. All data on the survival rate of patients were taken only from the PCR database (Saint Petersburg and the Northwestern Federal District of the Russian Federation).

The comparison is shown in Table 7.

Cumulative observed survival of tongue cancer (C01, 02) patients in the NWFD. NWFD RF PCR database
 Кумулятивная наблюдаемая выживаемость больных со ЗНО языка (C01, 02) в СЗФО. БД ПРР СЗФО РФ

Table 5.
 Табл. 5.

Both sexes

Year of diagnosis	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Abs. number of patients	253	212	200	254	206	208	238	232	236	281	270	293	308	229	320	387	404	429	
Observation period	1	41,6	36,5	43,2	46,1	38,1	46,1	43,6	44,6	55,3	51,6	48,9	43,7	52,9	54,8	57,6	54,0	60,4	54,1
	2	27,4	23,4	28,9	26,5	25,9	27,2	28,0	25,1	35,3	32,6	33,7	26,7	33,3	39,8	39,5	37,3	36,8	
	3	22,9	18,6	25,8	21,7	20,8	18,6	19,4	18,9	31,2	28,5	27,2	22,8	28,1	31,5	31,7	27,8		
	4	20,0	14,7	22,7	19,3	18,3	16,1	16,2	17,0	26,1	24,4	24,9	19,7	26,2	26,3	22,2			
	5	18,7	12,7	19,6	18,1	16,7	14,1	14,3	16,5	25,1	21,8	23,2	17,3	24,5	25,1				

Males

Year of diagnosis	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Abs. number of patients	206	160	157	193	145	160	185	174	172	179	187	194	213	148	221	238	248	279	
Observation period	1	39,0	34,6	38,7	44,4	36,3	44,7	40,3	41,5	55,4	44,8	47,9	38,5	48,7	49,1	51,8	47,4	56,4	47,1
	2	25,6	21,1	25,7	22,5	22,4	25,4	25,0	22,6	31,0	26,1	31,7	23,0	31,6	32,0	31,8	31,4	30,0	
	3	21,1	15,4	21,7	19,3	17,5	16,3	15,2	17,6	27,8	22,3	22,6	19,8	26,3	23,7	26,2	22,8		
	4	17,5	11,5	18,4	17,2	15,4	13,7	12,3	15,1	22,1	18,6	19,8	16,6	25,0	18,5	18,2			
	5	16,5	10,2	16,5	16,2	13,9	11,7	9,9	15,1	21,4	15,9	18,8	15,2	22,7	16,8				

Females

Year of diagnosis	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Abs. number of patients	47	52	43	61	61	48	53	58	64	102	83	99	95	81	99	149	156	150	
Observation period	1	52,7	42,3	60,0	51,7	42,4	51,1	55,3	54,1	55,2	63,5	50,9	54,3	62,7	65,0	70,4	65,2	67,2	67,3
	2	35,1	30,5	40,8	39,6	35,0	33,3	38,9	33,3	46,8	43,9	38,0	34,3	37,3	53,4	56,6	47,5	49,3	
	3	30,7	28,5	40,8	29,3	29,5	26,6	34,7	22,9	40,1	39,5	36,6	28,8	32,3	45,3	43,9	37,0		
	4	30,7	24,4	38,4	25,8	25,8	24,4	30,4	22,9	36,8	34,6	35,1	26,0	28,8	40,3	31,4			
	5	28,5	20,3	31,2	24,1	23,9	22,2	30,4	20,8	35,0	32,0	32,0	21,7	28,8	40,3				

Cumulative relative survival of tongue cancer (C01, 02) patients in the NWFD. NWFD RF PCR database
 Кумулятивная относительная выживаемость больных со ЗНО языка (C01, 02) в СЗФО. БД ПРР СЗФО РФ

Table 6.
 Табл. 6.

Both sexes

Year of diagnosis	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Abs. number of patients	253	212	200	254	206	208	238	232	236	281	270	293	308	229	320	387	404	429	
Observation period	1	43,2	37,9	45,2	48,0	39,5	47,8	45,1	46,1	57,2	53,0	50,4	45,0	54,3	56,1	59,1	55,2	61,7	55,5
	2	29,5	25,3	31,5	28,6	27,9	29,0	29,8	26,7	37,7	34,3	35,7	28,3	35,0	41,7	41,6	39,0	38,5	
	3	25,5	21,0	29,0	24,3	23,3	20,5	21,2	20,7	34,3	30,6	29,4	24,8	30,2	33,9	34,4	29,7		
	4	23,1	17,4	26,3	22,4	21,3	18,2	18,2	19,1	29,8	26,8	27,5	22,1	28,8	28,9	24,8			
	5	22,5	15,7	23,4	21,9	20,2	16,3	16,4	19,1	29,5	24,4	26,2	20,1	27,8	28,3				

Males

Year of diagnosis	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Abs. number of patients	206	160	157	193	145	160	185	174	172	179	187	194	213	148	221	238	248	279	
Observation period	1	40,6	36,0	40,5	46,4	37,8	46,2	41,8	43,0	57,3	46,2	49,5	39,6	50,1	50,3	53,3	48,6	57,8	48,3
	2	27,7	23,0	28,2	24,5	24,2	27,1	26,7	24,2	33,1	27,8	33,7	24,3	33,3	33,7	33,6	33,1	31,6	
	3	23,8	17,6	24,7	22,0	19,6	18,0	16,8	19,6	30,7	24,3	24,6	21,6	28,5	25,7	28,5	24,6		
	4	20,6	13,9	21,8	20,5	17,9	15,6	14,1	17,4	25,2	20,8	22,1	18,7	27,8	20,6	20,4			
	5	20,2	13,0	20,1	20,1	16,9	13,7	11,7	18,0	25,1	18,2	21,7	17,7	26,0	19,4				

Females

Year of diagnosis	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Abs. number of patients	47	52	43	61	61	48	53	58	64	102	83	99	95	81	99	149	156	150	
Observation period	1	54,4	43,7	62,2	53,0	43,7	52,9	56,7	55,8	57,0	64,8	52,6	55,8	63,9	66,4	72,1	66,4	68,4	68,9
	2	37,2	32,4	43,7	41,5	37,4	35,5	40,4	34,8	49,9	45,6	39,9	36,3	38,8	55,7	59,3	49,3	51,1	
	3	33,1	31,3	44,5	31,5	32,7	28,9	36,6	24,2	44,0	41,6	39,3	31,3	34,1	48,2	47,1	38,9		
	4	33,9	27,9	42,7	28,6	29,9	27,0	32,5	24,5	41,8	37,1	38,1	29,1	31,1	43,6	34,5			
	5	32,2	24,1	35,3	27,7	28,7	25,1	32,9	22,4	41,3	34,9	35,3	25,1	31,7	44,5				

Table 7.

Comparative data on the cumulative 5-year observed and relative survival of tongue cancer patients on the EU average in the NWFD RF and St. Petersburg

Табл. 7.

Сравнительные данные кумулятивной 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости больных со ЗНО языка в среднем по Европе, в СЗФО и Санкт-Петербурге

	Observed (%)		Relative (%)	
	Males	Females	Males	Females
Eurocare (1995–1999)	36,8	47,2	41,6	54,4
Northwestern Federal District of the Russian Federation (2013)	16,8	40,3	19,4	44,5
Saint Petersburg (2013)	24,3	39,0	27,4	43,4

Table 8.

Dynamics of one-year and five-year survival of patients with cancer of the tongue, taking into account the stage of the disease

Dynamics in the observed 5-year survival rate of tongue cancer (C01,02) patients (males) in the NWFD, taking into account the stage of the disease, NWFD RF PCR database

Табл. 8.

Figures 3, 4 and Tables 8, 9 show a complete picture of the effectiveness of treatment of cancer patients in the Northwestern Federal District. **Three five-year follow-up periods** from 1999 to 2013 have been compared, with the number of patients recorded for each period – about a thousand.

Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных со ЗНО языка (C01, 02) (мужчины) в СЗФО с учетом стадии заболевания, БД ПРР СЗФО РФ

There is, above all, the discrepancy between the distribution of patients according to the stage of the disease and the value of survival rates (especially among males).

In the first stage of the disease, the one-year survival rate of patients should be at least 90% (2% per year, considering the probabilities of dying from other causes), while our number of survivors is 30–50%. In the second stage, it should be about 80%, not 30%.

This indicates the presence of two processes. The first is the **low level of diagnostics of tumours of this pathology**. The second is the **strongest administrative pressure** with the requirement to constantly increase the proportion of patients diagnosed with stages I and II. Since in the list of analytical indicators for assessing the activities of the Russian Oncology Service there is no requirement to calculate the survival rates of patients **at the population level based on the international standards**, the state of treatment effectiveness is unknown (Fig. 3 and 4), even for specialists.

At the same time, it should be emphasized that the ongoing anti-cancer measures still contribute to the improvement of specialized care for tongue cancer patients. The five-year survival rate kept growing steadily among the male population from 15.8 to 17.9%, among females – from 25.9 to 30.7%. The positive effect was demonstrated mainly in patients with stages I and II. The fact that the diagnostic quality improved is also important. The proportion of patients with an unknown stage of the disease decreased among males from 14.5 to 7.1%, among females – from 13.2 to 6.3% (Tables 8, 9).

Period		Stage					Total
		I	II	III	IV	Unk.	
1999–2003	Number	31	175	315	240	129	890
	%	3,5	19,7	35,3	27,0	14,5	
	1	80,3	66,4	46,7	16,6	27,1	40,7
	2	53,6	42,6	28,7	7,4	15,4	24,6
	3	43,5	36,6	23,2	5,6	12,8	20,3
	4	40,2	30,6	18,7	5,6	12,0	17,2
2004–2008	5	33,5	28,8	16,7	5,1	12,0	15,8
	Number	38	150	302	275	71	836
	%	4,5	17,9	36,2	32,9	8,5	
	1	78,4	61,5	46,2	27,6	40,7	43,8
	2	64,4	37,2	25,3	15,3	18,2	25,3
	3	58,8	30,8	17,4	10,0	12,7	18,9
2009–2013	4	42,0	26,5	15,0	8,5	9,1	15,7
	5	33,3	24,3	13,9	8,5	7,3	14,3
	Number	56	176	359	265	65	921
	%	6,1	19,1	38,9	28,8	7,1	
	1	96,0	65,3	47,6	21,4	43,4	45,7
	2	74,9	46,2	28,8	9,4	24,4	28,7
3	70,2	37,2	22,0	6,7	18,7	22,9	
4	70,2	33,4	17,2	4,7	18,7	19,7	
5	55,3	31,0	16,7	4,7	13,3	17,9	



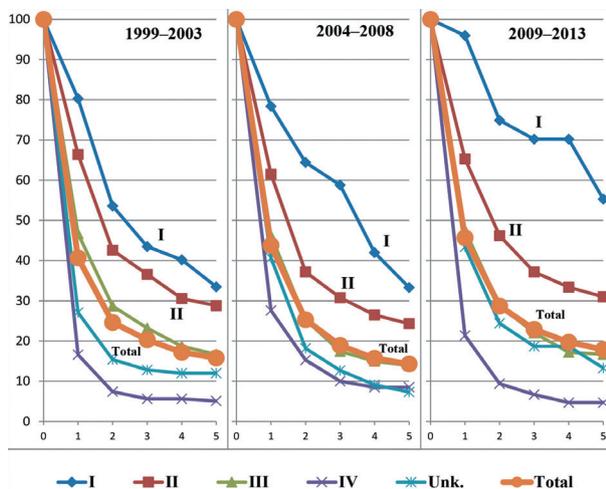


Fig. 3. Dynamics in the observed 5-year survival rate of tongue cancer (C01,02) patients (males) in the NWFD, taking into account the stage of the disease, NWFD RF PCR database

Рис. 3. Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных со ЗНО языка (C01, 02) (мужчины) в СЗФО с учетом стадии заболевания, БД ПРР СЗФО РФ

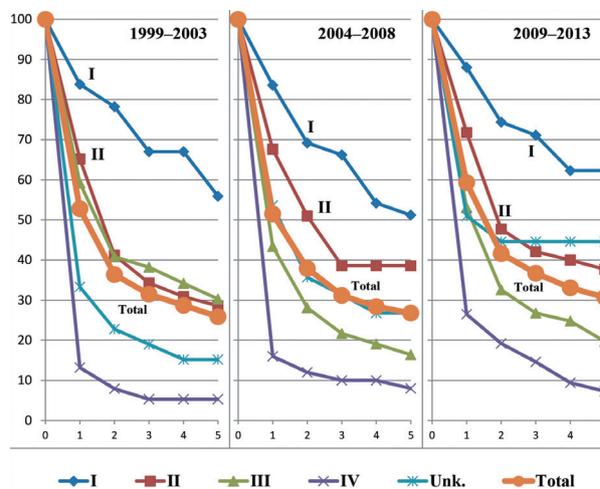


Fig. 4. Dynamics in the observed 5-year survival rate of tongue cancer (C01,02) patients (females) in the NWFD, taking into account the stage of the disease, NWFD RF PCR database

Рис 4. Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных со ЗНО языка (C01, 02) (женщины) в СЗФО с учетом стадии заболевания, БД ПРР СЗФО РФ

Table 9. Dynamics in the observed 5-year survival rate of tongue cancer (C01,02) patients (females) in the NWFD, taking into account the stage of the disease, NWFD RF PCR database

Табл. 9. Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных со ЗНО языка (C01, 02) (женщины) в СЗФО с учетом стадии заболевания, БД ПРР СЗФО РФ

Period		Stage					Total
		I	II	III	IV	Unk.	
1999 – 2003	Number	19	90	76	38	34	257
	%	7,4	35,0	29,6	14,8	13,2	
	1	83,8	65,2	59,2	13,2	33,3	52,8
	2	78,2	41,2	40,8	7,9	22,8	36,4
	3	67,0	34,3	38,2	5,3	19,0	31,5
	4	67,0	30,9	34,2	5,3	15,2	28,7
2004 – 2008	Number	38	75	80	50	41	284
	%	13,4	26,4	28,2	17,6	14,4	
	1	83,6	67,6	43,4	16,0	53,6	51,5
	2	69,2	51,0	28,1	12,0	35,7	37,9
	3	66,2	38,6	21,7	10,0	31,3	31,2
	4	54,2	38,6	19,1	10,0	26,8	28,4
2009 – 2013	Number	73	134	149	75	29	460
	%	15,9	29,1	32,4	16,3	6,3	
	1	88,0	71,8	53,1	26,5	51,0	59,3
	2	74,4	47,7	32,6	19,2	44,6	41,6
	3	71,1	42,1	26,8	14,6	44,6	36,7
	4	62,3	40,0	24,8	9,4	44,6	33,1
5	62,3	37,7	19,7	7,3	44,6	30,7	

Survival of patients with cancer of the tongue in accordance with the detailed localization structure

In the state reporting, malignant neoplasms of the tongue are represented by two ICD-10 headings – C01 and C02 (Table 10).

PCR database provides an opportunity to study the structure and survival of patients for separate ICD headings and for the detailed characteristics of the C.02 heading (with the fourth character) as well.

Table 11 shows the detailed structure of the primary tongue cancer cases recorded in the Northwestern Federal District, along with the observed one-year and five-year survival rates of patients.

Of the two headings (5188 observations), the share of the C01 heading (malignant neoplasm of the base of the language) accounted for 1925 registered cases (37.1%), and the heading C02 (malignant neoplasm of other and unspecified parts of the language) – 3262 cases (62.9%).

It should be noted that during the first observation period (1999–2003), the C.02.9 heading (Malignant neoplasm of tongue, unspecified) accounted for 35.8% of all cases from the C02 heading, in 2014–2017 – 19.0%. The main part of the C02 heading is the C02.1 subheading – malignant neoplasm of border of tongue (from 48.2% to 57.3%). The one-year survival rate by the fourth observation period (2014–2017) for the C01 heading was 54.2%, for the C02 heading – 57.3%.

The survival rate of tongue cancer patients during the first year of follow-up increased to 100% for heading C02.4 (lingual tonsil) and up to 88.9% for heading C02.3 (anterior two-thirds of tongue, part unspecified) (Table 10).

The five-year survival rate of patients with cancer of the tongue for the three observation periods increased for the C01 column from 15.7% to 19.2%; for the heading C02 – from 20.1% to 23.6%.

Table 11 contains the rest of the data.

Table 10. Distribution of headings of the tongue cancer (C01, 02) according to the fourth character of ICD-10
 Табл. 10. Распределение рубрик ЗНО языка (C01, 02) по четвертому знаку МКБ-10

C01 – Malignant neoplasm of base of tongue
C02 – Malignant neoplasm of other and unspecified parts of tongue
C02.0 – dorsal surface of tongue:
C02.1 border of tongue
C02.2 ventral surface of tongue
C02.3 anterior two-thirds of tongue, part unspecified
C02.4 lingual tonsil
C02.8 overlapping sites of tongue
C02.9 tongue, unspecified

Survival of tongue cancer patients by histological types of tumors

To study the characteristics of the histological structure and survival of tongue cancer patients, 5188 patients were selected over the entire observation period. In 4671 (90.0%) patients, the diagnosis was histologically confirmed. The share of morphologically confirmed diagnoses was 43.7% by 2014–2017.

Over the four observation periods, the histological structure of the tongue cancer has not shown any significant changes. The most common was squamous cancer (M-8070/3, M-8071/3, M-8072/3). Adenocarcinoma NOS represent a small part. The share of the **M-8000/3 rubric – Neoplasm, malignant** has slightly decreased, which is, in fact, without a specific tumor histotype. The one-year survival rate of patients exceeded 50% for almost all the presented histotypes, (Table 12).

The structure and survival rate of tongue cancer (C01,02) patients in the NWFD. NWFD RF PCR database (both sexes)
 Структура и выживаемость больных со ЗНО языка (C01, 02) в СЗФО. БД ПРР СЗФО РФ (оба пола)

Table 11. Табл. 11.

Nosology	1999–2003						2004–2008						2009–2013						2014–2017					
	Abs. No	%	Survival			Abs. No	%	Survival			Abs. No	%	Survival			Abs. No	%	Survival						
			1-year	5-year	10-year			1-year	5-year	10-year			1-year	5-year	10-year			1-year	5-year	10-year				
C01	544		41,2	15,7	10,8	527		42,5	12,8	462		46,5	19,2	392		54,2								
C02	603		45,5	20,1	17,1	593		48,5	21,3	919		52,0	23,6	1148		57,3								
.0	15	2,5	40,0	6,7	0,0	27	4,6	48,0	14,4	68	7,4	47,2	13,1	51	4,4	64,0								
.1	291	48,2	54,6	26,8	23,1	293	49,4	55,2	26,2	485	52,8	59,5	27,4	658	57,3	61,0								
.2	20	3,3	55,0	15,0	15,0	18	3,0	50,0	16,7	38	4,1	55,6	30,0	94	8,2	71,4								
.3	12	2,0	58,3	16,7	16,7	10	1,7	50,0	20,0	14	1,5	73,9	24,6	11	1,0	88,9								
.4	13	2,2	38,5	15,4	15,4	6	1,0	50,0	16,7	6	0,7	60,0	30,0	6	0,5	100,0								
.8	36	6,0	29,6	7,9	7,9	49	8,3	40,8	10,2	73	7,9	34,7	8,2	110	9,6	36,4								
.9	216	35,8	35,1	15,0	12,1	190	32,0	40,0	18,2	235	25,6	41,2	22,3	218	19,0	46,3								

Table 12. Dynamics in the histological structure and survival rate of tongue cancer patients in the NWFD. NWFD RF PCR database (both sexes)
 Табл. 12. Динамика гистологической структуры и выживаемости больных со ЗНО языка в СЗФО. БД ПРР СЗФО РФ (оба пола)

...	1999–2003						2004–2008						2009–2013						2014–2017					
	Abs. No	%	Survival			Abs. No	%	Survival			Abs. No	%	Survival			Abs. No	%	Survival						
			1-year	5-year	10-year			1-year	5-year	10-year			1-year	5-year	10-year			1-year	5-year	10-year				
8070/3	365	31,8	53,9	23,6	19,9	416	37,1	46,6	14,9	585	42,4	52,2	22,0	718	46,6	55,4								
8071/3	362	31,6	44,4	15,3	11,6	335	29,9	50,2	22,2	417	30,2	49,0	23,1	413	26,8	56,3								
8072/3	128	11,2	49,0	25,3	18,0	117	10,4	58,6	21,0	122	8,8	55,0	25,6	97	6,3	58,6								
8140/3	13	1,1	61,5	38,5	30,8	23	2,1	33,3	13,2	19	1,4	54,3	40,7	10	0,6	57,9								
8000/3	27	2,4	25,9	11,1	11,1	17	1,5	35,3	5,9	9	0,7	44,4	33,3	26	1,7	47,8								
8020/3	13	1,1	53,8	15,4	15,4	9	0,8	44,4	22,2	3	0,2	66,7	0,0	1	0,1	0,0								
Group total	908	79,2				917	81,9			1155	83,6			1265	82,1									
Total	1147		43,4	18,0	14,1	1120		45,7	17,4	1381		50,2	22,2	1540		56,5								

Note:
 M-8070/3 – Squamous cell carcinoma, NOS
 M-8071/3 – Squamous cell carcinoma, keratinizing, NOS
 M-8072/3 – Squamous cell carcinoma, large cell, nonkeratinizing
 M-8140/3 – Adenocarcinoma, NOS
 M8000/3 – Neoplasm, malignant
 M-8020/3 – Carcinoma, undifferentiated, NOS
 Примечания:
 M-8070/3 – плоскоклеточный рак БДУ
 M-8071/3 – плоскоклеточный рак ороговевающий БДУ
 M-8072/3 – плоскоклеточный рак крупноклеточный неороговевающий
 M-8140/3 – аденокарцинома БДУ
 M8000/3 – новообразования злокачественные
 M-8020/3 – недифференцированный рак БДУ

SUMMARY

The research has considered the characteristics of the detailed localization distribution and histological structure of the tongue cancer at the federal district level for the first time in Russia.

State of Cancer Care at the level of the federal district and a large city has been described. The effectiveness of the Russian Oncology Service has

been compared to the average European survival rates of patients. The year-by-year lethality of tongue cancer patients has been considered.

The results indicate that there is a positive dynamics in the calculated rates: the median survival, year-by-year lethality, one- and five-year survival of patients. However, Russia is significantly behind the European average.

REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 250 с.

2. 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. Беяева, профессора А.М. Щербакова. – Санкт-Петербург: Т8 Издательские технологии, 2020. – 236 с.

3. 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. Беяева. – Санкт-Петербург: Т8 Издательские технологии, 2017. – 282 с.

4. 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. Беяева. – Санкт-Петербург: Т8 Издательские технологии, 2018. – 444 с.

5. Мерабишвили, В.М. Динамика заболеваемости больных злокачественными новообразованиями языка с учетом стадии заболевания и гистологической структуры опухолей (популяционное исследование) / В.М. Мерабишвили, А.Б. Васильев, Э.Н. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62. – № 4. – С. 416–424.

6. Мерабишвили, В.М. Выживаемость больных злокачественными новообразованиями языка с учетом стадии заболевания и гистологической структуры опухоли / В.М. Мерабишвили, А.Б. Васильев, Э.Н.

Мерабишвили // Российская оториноларингология. – 2016. – Т. 81. – № 2. – С. 65–72.

7. 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.

8. 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.

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

10. Вагнер, Р.И. Опухоли губы и полости рта / Р.И. Вагнер. – Санкт-Петербург, 2003. – 23 с.

11. Пачес, А.И. Опухоли головы и шеи / А.И. Пачес. – Москва: Медицина, 1971. – 388 с.

12. Пачес, А.И. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство / А.И. Пачес. – Москва: Медицина, 1971. – 478 с.

13. 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.

14. 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.

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. 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.

17. Березкин, Д.П. Методы изучения выживаемости онкологических больных. Методические рекомендации / Д.П. Березкин. – Ленинград, 1982. – 24 с.

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. 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.

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

21. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных ракового регистра по международным стандартам: заболева-

емость, смертность, выживаемость) / В.М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург: Ладога, 2015. – 297 с.

22. Яковлев, А.Ю. Автоматизированный непараметрический анализ данных о выживаемости онкологических больных / А.Ю. Яковлев, О.И. Кадырова, В.М. Цибульский [и др.] – Ленинград, 1985. – 10 с.

23. 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.

24. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. I-XI. C15 I-XI [Internet]. Available from: <https://ci5.iarc.fr/Default.aspx>.

25. 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.

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.

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Vakhtang M. Merabishvili, Doctor of Medicine (MD), Professor, Chief of 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

Elvira N. Merabishvili, Ph.D. in Medicine, Senior Lecturer, Department of Human Morphology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: MVM@niioncologii.ru

Alexander M. Scherbakov, Doctor of Medicine (MD), Professor, Deputy Director of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: oncl@rion.spb.ru

Alexander B. Vasilyev, Chief Medical Officer, “Cancer Prevention” Medical Centre, Saint Petersburg, Russia; e-mail: 5849898@bk.ru

Nikolay F. Krotov, Doctor of Medicine (MD), Professor, Leading Researcher, Head of the Scientific Department of Surgical Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: MVM@niioncologii.ru

Alexey F. Barsukov, Ph.D. in Medicine, Doctor of the highest qualification category, Department of Otorhinolaryngology (ENT), Clinic named after Peter the Great, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: MVM@niioncologii.ru

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вахтанг Михайлович Мерабишвили, д-р мед. наук, профессор, руководитель научной лаборатории онкологической статистики Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова; председатель научно-методического Совета по развитию информационных систем онкологической службы Северо-Западного региона России; руководитель популяционного ракового регистра СЗФО РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: MVM@niioncologii.ru

Эльвира Назаровна Мерабишвили, канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры морфологии человека Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: MVM@niioncologii.ru

Александр Михайлович Щербаков, профессор, д-р мед. наук, заместитель директора Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: oncl@rion.spb.ru

Александр Борисович Васильев, главный врач медицинского центра «Профилактика рака», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: 5849898@bk.ru

Николай Федорович Кротов, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий научным отделом хирургической онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: MVM@niioncologii.ru

Алексей Федорович Барсуков, канд. мед. наук, врач высшей квалификационной категории Отделения оториноларингологии (ЛОР) клиники им. Петра Великого Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: MVM@niioncologii.ru

The Authors declare that they have no conflicts of interest.

Состояние онкологической службы России: злокачественные новообразования языка C01, 02 (летальность больных, медиана выживаемости больных с учетом стадии заболевания и гистологической структуры опухоли). Часть 2

©2021. В.М. Мерабишвили¹, Э.Н. Мерабишвили², А.М. Щербаков¹,
А.Б. Васильев³, Н.Ф. Кротов¹, А.Ф. Барсуков²

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

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский региональный благотворительный общественный фонд «Профилактика рака», Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: MVM@nioncologii.ru

Поступила в редакцию 10.06.2021 г.

После доработки 25.06.2021 г.

Принята к публикации 29.06.2021 г.

В общей структуре заболеваемости ЗНО населения России новообразования языка занимают 0,55%. Никакой информации о других параметрах (числе умерших, летальности больных, распределении их по стадиям заболевания и других аналитических показателях) в официальной отчетности не предусмотрено.

Такая возможность появилась только с создания системы популяционных раковых регистров, но эти богатейшие материалы в государственной отчетности не используются.

Нами впервые в России на уровне вновь созданного ракового регистра федерального округа проведено исследование о состоянии онкологической помощи больным с ЗНО языка, с расчетами таких параметров как одногодичная летальность, погодичная летальность, медиана выживаемости, 1, 3, 5-летняя наблюдаемая и относительная выживаемость больных.

В России практически не проводятся исследования по анализу выживаемости больных ЗНО на популяционном уровне. Такие разработки по всем локализациям ЗНО проводятся нами с 2000 года на основе созданной БД ПРР Санкт-Петербурга. Было установлено, что уровень 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости больных с ЗНО языка в России (Санкт-Петербурге и СЗФО РФ) заметно ниже среднеевропейских (программа Eurocare-4).

Для проведения настоящего исследования нами из БД ПРР СЗФО РФ отобрано 5188 наблюдений. Установлено, что за четыре периода наблюдения летальность больных с ЗНО языка на первом году наблюдения в СЗФО снизилась по рубрике C01 (ЗНО основания языка) с 58,5 до 45,8%, а по рубрике C02 (ЗНО других и неуточненных частей языка) – с 54,5 до 42,7%. Пятилетняя выживаемость больных с ЗНО языка возросла на 23,3%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЗНО языка; одногодичная летальность; летальность больных на каждом году наблюдения; медиана выживаемости; однолетняя и пятилетняя наблюдаемая и относительная выживаемость; пол; стадия заболевания; выживаемость больных по гистологическим типам опухолей

УДК: 616.021; 616-099; 614.8.084

Влияние фосфорорганических соединений на функцию внешнего дыхания крыс при интратрахеальном и внутрижелудочном введении

©2021. А.А. Кряжевских^{1,2*}, А.А. Кряжевских^{1,2}, С.Н. Субботина¹, Н.А. Складорова²

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 23.06.2021 г.

После доработки 28.06.2021 г.

Принята к публикации 30.06.2021 г.

В связи с ростом риска воздействия факторов химической природы на организм человека нами были смоделированы случаи возможного отравления фосфорорганическими соединениями на производствах. Учитывая, что специфическим проявлением интоксикации ядами данного класса является развитие дыхательной недостаточности, в эксперименте проведен сравнительный анализ функции внешнего дыхания крыс при интратрахеальном и внутрижелудочном введении диизопропилфторфосфата. В ходе проведения исследования были установлены средние летальные дозы токсиканта, на основе которых смоделированы условия интоксикации ДФФ. Так, при интратрахеальном введении LD₁₆ составила 0,284 мг/кг, а при внутрижелудочном введении – 1,6 мг/кг. Экспериментальные данные показали, что интратрахеальное поступление ФОС вызывает развитие дыхательной недостаточности уже в первые минуты после отравления. Восстановление показателей ФВД до фоновых значений отмечается через сутки после отравления. При внутрижелудочном пути поступления токсиканта скорость развития нарушений ФВД ниже, токсические эффекты сохраняются в течение двух суток. Полученные данные могут быть использованы при составлении соответствующих рекомендаций по предотвращению аварий и несчастных случаев на производствах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фосфорорганические отравляющие соединения; диизопропилфторфосфат; функция внешнего дыхания; дыхательная недостаточность; бронхоспазм; риски на предприятии; интратрахеальное введение; внутрижелудочное введение

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf72068>

СОКРАЩЕНИЯ:

ДФФ – диизопропилфторфосфат;

LD₁₆ – доза токсиканта, вызывающая гибель 16% объектов эксперимента;

ФОС – фосфорорганические соединения;

ФВД – функция внешнего дыхания;

И/т – интратрахеальное введение;

В/ж – внутрижелудочное введение;

LD₅₀ – доза токсиканта, вызывающая гибель 50% объектов эксперимента;

ЕЕР – пауза после вдоха;

ЧДД – частота дыхательных движений;

Ренh – показатель бронхоконстрикции;

Ti – время вдоха;

PEF – максимальная скорость выдоха;

ДО – дыхательный объем;

МОД – минутный объем дыхания.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время воздействие факторов химической природы на организм человека представляет серьезную угрозу для жизни работников профессионально вредных производств, таких как объекты по изготовлению и хранению фосфорорганических соединений, химические и сельскохозяйственные производства [1, 2]. В связи с нарушением правил техники безопасности, пренебрежением средствами индивидуальной защиты, а также использованием ФОС в больших дозах, как на производстве, так и в личных целях, ежегодно регистрируются миллионы случаев отравлений, из которых сотни тысяч – смертельные [3–5].

Известно, что одним из угрожающих жизни проявлений отравления ФОС является дыхательная недостаточность, выраженность которой зависит от дозы и пути поступления токсиканта [6]. Giyanwani PR, et al, проводившие анализ встречающихся в литературе данных по отравлениям ФОС, отмечают, что в 67,7% случаев дыхательная недостаточность развивается в ранние сроки после отравления, в первые 24 часа.

Основными механизмами патогенеза дыхательной недостаточности являются угнетение в вентролатеральном мозговом веществе центрального респираторного импульса из дыхательного центра, слабость дыхательной мускулатуры, бронхоспазм и бронхорея. Поздняя форма дыхательной недостаточности обусловлена периферической дисфункцией из-за длительной чрезмерной стимуляции нервно-мышечного соединения. Данная форма проявляется лишь у 30–32% пациентов [7].

Многообразие механизмов токсического действия ФОС обуславливает необходимость понимания патофизиологических механизмов, вызывающих дыхательную недостаточность. Изучение динамики показателей ФВД на фоне отравления ДФФ в сублетальных дозах позволит найти новые подходы к разработке средств купирования дыхательной недостаточности.

Цель исследования состояла в проведении сравнительного анализа влияния ФОС (на примере модельного соединения – диизопропилфторфосфата) на функцию внешнего дыхания крыс при интратрахеальном и внутрижелудочном введении в дозе LD₁₆.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ проводился на белых беспородных крысах, полученных из питомника «Рапполово» и прошедших карантин в течение 14 суток. Все работы выполняли по общепринятым этическим нормам обращения с животными, соответствующим правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей. Введение токсиканта в дозе LD₁₆ осуществляли и/т из расчета 0,1 мл на 100 г и в/ж из расчета 1 мл на 100 г веса животного.

Регистрацию параметров ФВД проводили с помощью плетизмографа esgTUNNEL (Emka Technologies, Франция) на протяжении минуты после стабилизации показателей, с использованием программы «IOXv 2.8».

Осуществляли анализ следующих показателей ФВД:

- время вдоха и выдоха;
- дыхательный объем;
- минутный объем дыхания;
- частота дыхательных движений;
- пауза после вдоха;
- максимальная скорость выдоха;
- интегральный показатель бронхоконстрикции.

Регистрацию показателей осуществляли за 30 мин (фон) до эксперимента, а также через 10, 30, 60, 120, 240 мин, 24 и 48 часов после введения ДФФ.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA, а полученные данные выражали в виде медианы и процентиля [25; 75]. В ходе проведения анализа использовали непараметрические методы статистики: для сравнения количественных показателей – критерий Краскела-Уоллиса, для качественных показателей – критерий χ^2 . Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 0,05. Долю животных представляли в виде отношения количества животных с признаком к общему количеству их в группе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первой серии экспериментов проводили оценку острой токсичности ДФФ при и/т и в/ж введении крысам, регистрировали срок развития признаков интоксикации. Установлено, что при и/т и в/ж введении ДФФ у крыс последовательно развиваются следующие признаки интоксикации: саливация, тремор жевательной мускулатуры, генерализованный тремор, клонико-тонические судороги.

Время развития симптомов отравления носит дозозависимый характер. В результате исследования были рассчитаны средние летальные дозы ДФФ. При и/т введении крысам LD₁₆ и LD₅₀ составили 0,284 и 0,886 мг/кг, при в/ж – 1,6 мг/кг и 5 мг/кг соответственно. Таким образом, LD₁₆ при в/ж введении практически в шесть раз превышает аналогичный показатель, полученный в ходе определения средних летальных доз при и/т введении. Результаты экспериментального исследования согласуются с данными литературы [8].

При анализе параметров ФВД крыс после и/т введения ДФФ в дозе LD₁₆ было выявлено, что в течение первых четырех часов после отравления модельный токсикант вызывает развитие затрудненного дыхания, а, следовательно, ухудшение вентиляции легких. Отмечали дву- или трехкратное увеличение пауз между вдохами (на 10-й минуте длительность ЕЕР составила 77 [61,1; 99,4] м/сек против фоновых значений 24 [19,3; 30] м/сек), уменьшение скорости выдоха (минимальное значение показателя отмечали на 120 мин – 13 [11,1; 15,9] мл/сек при 21 [12,3; 25,2] мл/сек в фоне). Частота дыхательных движений крыс в течение первых 30 минут после отравления была достоверно ниже исходных значений (рис. 1). Изменения показателя относительно фоновых значений составили более 55%. Полученные данные могли свидетельствовать об угнетении работы дыхательного центра животных. В свою очередь, снижение ЧДД приводило практически к двукратному снижению минутного объема дыхания крыс уже на 10-й минуте после введения ДФФ.

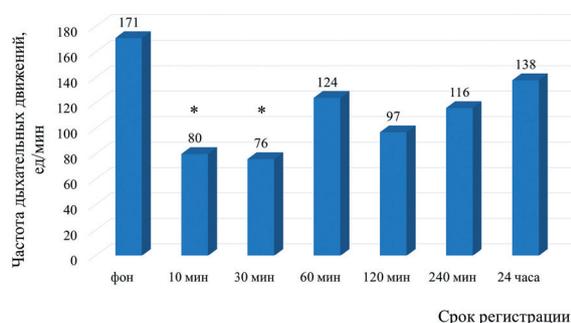


Рис. 1. Динамика частоты дыхательных движений крыс после и/т введения ДФФ в дозе LD₁₆

Примечания: * значимые отличия от фоновых значений, при p<0,05; количество животных в группе n=12.

Fig. 1. Trends in the frequency of respiratory movements in rats after intratracheal administration (IA) of diisopropyl fluorophosphate (DFP) at a dose of LD₁₆

Note: * significant differences from the background values, at p<0.05; number of animals in the group n=12.

Учитывая, что влияние ДФФ на развитие дыхательной недостаточности опосредуется через блокирование рецепторов симпатoadrenalовой системы и гипертрофирование бронхиальных желез, приводящее к увеличению секреции слизи, отмечали рост интегрального показателя бронхоконстрикции Penh. По отношению к фоновым значениям регистрировали практически двукратное повышение показателя на 10, 30 и 120 мин после и/т введения ДФФ. Так, в эти сроки значения показателя составили 1,3 [1,2; 2,5], 1,1 [1; 1,1] и 1 [1; 1,2] соответственно, против исходных 0,6 [0,5; 0,7]. Указанные изменения носили статистически значимый характер (рис. 2).

Частичное восстановление параметров ФВД регистрировали через сутки после начала эксперимента. Отмечали постепенное восстановление скоростных характеристик дыхания, объема вдыхаемого воздуха, снижение значений коэффициента бронхоконстрикции Penh. В то же время ЧДД через сутки составила 138 ед./мин, что было на 19% ниже исходного уровня. Подобные изме-

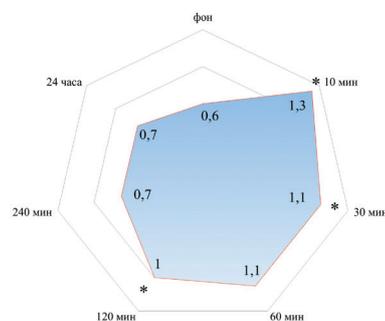


Рис. 2. Динамика показателя бронхоконстрикции Penh у крыс после и/т введения ДФФ в дозе LD₁₆

Примечания: * значимые отличия от фоновых значений, при p<0,05; количество животных в группе n=12.

Fig. 2. Trends in Penh index of bronchoconstriction in rats after intratracheal administration of DFP at a dose of LD₁₆

Note: * significant differences from the background values, at p<0.05; number of animals in the group n=12.

нения показателей ФВД свидетельствовали о снижении газообмена и развитии гипоксии у крыс на фоне острого отравления ДФФ.

Результаты оценки влияния ДФФ при в/ж введении в дозе LD₁₆ на показатели ФВД крыс представлены в таблице 1.

Внутрижелудочное введение ДФФ в дозе LD₁₆ вызывало у крыс развитие дыхательной недостаточности через 30 мин после аппликации. К этому сроку дыхание становилось редким, поверхностным.

Изменение характера дыхания опосредовалось статистически значимым увеличением потокового времени вдоха, пауз после вдоха, снижением объема вдыхаемого воздуха, частоты дыхательных движений. Достоверное снижение МОД также свидетельствовало об ухудшении вентиляции легких. О наличии повышенного сопротивления в дыхательных путях судили по повышению значений показателя бронхоконстрикции Penh.

Указанные изменения сохранялись на протяжении 24 часов. При оценке ФВД крыс через 48 часов

Динамика показателей ФВД крыс после в/ж введения ДФФ в дозе LD₁₆ (M [Q25; Q75]), n=12

Trends in the external respiratory function (ERF) indicators in rats after intraperitoneal (IP) administration of DFP at a dose of LD₁₆ (M [Q25; Q75]), n=12

Табл. 1.

Table 1.

Срок регистрации	Ti, м/сек	PEF, мл/с	ДО, мл	МОД, мл	ЧДД, ед./мин	ЕЕР, м/сек	Penh, мл/с
Фон	195 [151; 218,3]	21 [15,2; 24,5]	2,7 [2,3; 4]	449 [334,6; 530,9]	130 [120; 185]	25 [22,5; 32]	0,5 [0,4; 0,7]
10 мин	228 [201; 243]	28 [26,7; 31,8]	2,4 [2; 2,9]	340 [283; 442,5]	140 [132,1; 154,5]	25 [24; 30,5]	1,3 [1,2; 1,4]*
30 мин	265 [244,9; 276,3]*	19 [15,5; 21]	2,1 [1,6; 2,5]*	171 [142,8; 198,4]*	87 [69,9; 104,9]*	70 [40; 103,1]*	1,7 [1,4; 1,9]*
60 мин	267 [259; 293]*	17 [14,9; 19]	2,1 [1,6; 2,8]	192 [176,8; 247,0]*	98 [88,8; 112,1]*	43 [35,9; 63,3]*	1,3 [1,1; 1,5]*
120 мин	271 [268,5; 278]*	15 [13,1; 17,4]	2,0 [1,3; 2,7]*	229 [157,8; 295,1]*	106 [101; 107,4]*	43 [35,5; 52,1]*	1,2 [0,9; 1,4]*
240 мин	245 [232,5; 264,8]*	15 [11,7; 17,2]	1,5 [1,4; 2,2]*	183 [175,6; 189,3]*	121 [110,8; 128]*	26 [23; 28,8]	1,1 [0,9; 1,3]*
24 часа	247 [220,5; 265,6]*	22 [17,5; 25,3]	1,7 [1,3; 2,2]*	209 [142,3; 262,6]*	118 [101; 126,8]*	29 [24,8; 31,5]	0,9 [0,8; 1,2]
48 часов	182 [178,1; 198]	28 [21; 32,3]	3,1 [2,1; 3,5]	544 [407,5; 607]	159 [148,8; 168,5]	23 [22; 25,5]	0,7 [0,6; 0,9]

после интоксикации было установлено отсутствие значимых изменений параметров дыхания относительно фоновых значений, что свидетельствовало о восстановлении дыхательной функции животных. К этому же сроку отмечали улучшение общего состояния крыс.

Данные о распределении в опытных группах животных, у которых на фоне введения модельного токсиканта регистрировали развитие нарушений ФВД, подтверждают предположение о том, что при и/т введении скорость проявления дисфункции внешнего дыхания крыс выше, чем при в/ж введении (рис. 3).

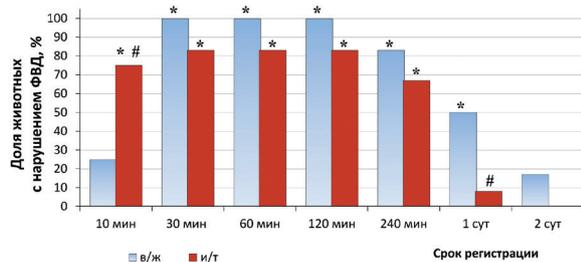


Рис. 3. Доля животных с нарушениями ФВД при и/т и в/ж введении ДФФ.

Примечания: критерий развития нарушений ФВД – снижение МОД ниже значений 25 процентиля; * – значимые отличия от фоновых значений, при $p < 0,05$; # – значимые отличия от значений животных, получавших ДФФ в/ж, при $p < 0,05$. Количество животных в каждой группе $n=12$.

Fig. 3. The proportion of animals with impaired ERF during IA and IPadministration of DFP.

Note: the criterion for the development of ERF disorders is a decrease in the respiratory minute volume (RMV) below the values of the 25 percentile; * – significant differences from the background values, at $p < 0,05$; # – significant differences from the values of animals receiving DFP, at $p < 0,05$; Number of animals in the group $n=12$.

Через десять минут после аппликации (и/т) снижение минутного объема вентиляции легких отмечали у девяти животных из двенадцати. В группе с внутрижелудочным введением ДФФ в этот срок нарушения по указанному показателю отмечали в 33% случаев (четыре из двенадцати). Различия носили статистически значимый характер.

Анализ показателя «доля животных с нарушениями ФВД» через сутки после интоксикации свидетельствовал о сохранении дисфункции внешнего дыхания у половины животных в группе при в/ж введении токсиканта. Аналогичный показатель в группе с и/т введением ДФФ не превышал 8,3% (одна из двенадцати).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boostani R, Mellat A, Afshari R, et al. Delayed polyneuropathy in farm sprayers due to chronic low dose pesticide exposure. Iran Red Crescent Med J. 2014 May; 16 (5): e5072.
2. Brenet A, Somkhit J, Hassan-Abdi R, et al. Organophosphorus diisopropylfluorophosphates (DFP)

Таким образом, длительность нарушений ФВД крыс, вызванных в/ж введением ДФФ, превышает аналогичные показатели, полученные при и/т введении.

ВЫВОДЫ

В ходе проведения исследования установлены средние летальные дозы ДФФ при интратрахеальном и внутрижелудочном введении крысам. При и/т введении LD_{16} и LD_{50} составили 0,284 и 0,886 мг/кг, при в/ж – 1,6 и 5 мг/кг соответственно.

На модели острого отравления крыс ДФФ в дозе LD_{16} показано, что интратрахеальное поступление токсиканта вызывает развитие нарушений ФВД у крыс в течение первых десяти минут после введения. Наиболее выраженные изменения отмечали в период с десятой по сто двадцатую минуту после аппликации яда.

Высокая скорость развития при и/т введении признаков интоксикации, в том числе, скорость развития нарушений дыхания, свидетельствовали о запуске центральных механизмов развития органофосфат-индуцированной дыхательной недостаточности, связанных с угнетением активности дыхательного центра. В свою очередь, периферические эффекты влияния ДФФ на дыхание крыс проявлялись в значимом повышении интегрального показателя бронхоконстрикции $Penh$. Полученные данные свидетельствовали о запуске «вагусных» механизмов развития дыхательной недостаточности, которые опосредовали повышение легочной секреции и, как следствие, снижение вентиляции легких. Восстановление параметров ФВД (скоростных и объемных характеристик дыхания, а также коэффициента бронхоконстрикции $Penh$) до исходного уровня наблюдали через сутки после отравления.

Поступление токсиканта через желудок вызвало более позднее развитие аналогичных нарушений ФВД у крыс. Значимые изменения параметров отмечали, начиная с 30 мин после отравления. Длительность нарушений дыхательной функции при в/ж введении составляла 24 часа. Полученные результаты согласуются с данными Giyanwani PR, et al [7], в работе которых показано, что развитие поздней органофосфат-индуцированной дыхательной недостаточности связано с длительной чрезмерной стимуляцией нервно-мышечных синапсов, вызывающей слабость (в некоторых случаях, некроз) дыхательной мускулатуры.

Результаты проведенного исследования могут быть использованы при разработке новых схем купирования дыхательной недостаточности, вызванной острыми отравлениями фосфорорганическими соединениями на предприятиях, а также при составлении соответствующих рекомендаций по предотвращению аварий и несчастных случаев на производствах.

intoxication in zebrafish larvae causes behavioral defects, neuronal hyperexcitation and neuronal death. Sci Rep. 2020 Nov 5; 10 (1). DOI: 10.1038/s41598-020-76056-8.

3. Gorecki L, Korabecny J, Musilek K, et al. SAR study to find optimal cholinesterase reactivator against organophosphorous nerve agents and pesticides. Archives and Toxicology. 2016; 90 (12): 2831–59. DOI: 10.1007/s00204-016-1827-3.

4. Mew EJ, Padmanathan P, Konradsen F, et al. The global burden of fatal self-poisoning with pesticides 2006–15: systematic review. *J Affect Disord.* 2017 Sep; 219: 93–104. DOI: 10.1016/j.jad.2017.05.002.

5. Putra M, Gage M, Sharma S, et al. Diapocynin, an NADPH oxidase inhibitor, counteracts diisopropylfluorophosphate-induced long-term neurotoxicity in the rat model. *Ann N Y Acad Sci.* 2020. Nov; 1479 (1): 75–93. DOI: 10.1111/nvas.14314.

6. Mc Garry KG, Schill KE, Winters TP, et al. Characterization of Cholinesterases from Multiple Large Animal Species for Medical Countermeasure development

against Chemical Warfare Nerve Agents. *Toxicological Sciences.* 2019; 174 (1): 124–32. DOI: 10.1093/toxsci/kfz250.

7. Giyanwani PR, Zubair U, Salam O, et al. Respiratory Failure Following Organophosphate Poisoning: A literature Review. *Cureus.* 2017 Sep 3; 9(9): e1651. DOI: 10.7759/cureus.1651.

8. Vengerovich NG, Drachkova IM, Yudin MA, et al. Experimental Substantiation of Inhalation Administration of Pathogenic Therapy of Toxic Convulsive Disorder for Correction of External Respiration Disorders. *Bull Exp Biol Med.* 2018. 165(2): 225–9. DOI: 10.1007/s10517-018-4135-5.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Анастасия Альбертовна Кряжевских, лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; магистрант Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Алексей Александрович Кряжевских, лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; магистрант Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Светлана Николаевна Субботина, канд. биол. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Наталья Анатольевна Склярлова, канд. техн. наук, доцент кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: natalia.sklyarova@pharminnotech.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Anastasiya A. Kryazhevskikh, Research Assistant at the Research Department, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Master Student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; email: gniiivm_15@mil.ru

Aleksey A. Kryazhevskikh, Research Assistant at the Research Department, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Master Student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; email: gniiivm_15@mil.ru

Svetlana N. Subbotina, Ph. D. In Biology, Senior Researcher at the Research Department State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; email: gniiivm_15@mil.ru

Nataliya A. Sklyarova, Ph. D. in Engineering Sciences, Associate Professor at the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; email: natalia.sklyarova@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Effect of organophosphorus compounds on the external respiratory function in rats during intratracheal and intraperitoneal administration

©2021. A.A. Kryazhevskikh^{1,2*}, A.A. Kryazhevskikh^{1,2}, S.N. Subbotina¹, N.A. Sklyarova²

¹ State Scientific 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, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: gniivm_15@mil.ru

Received June 23, 2021;

Revised June 28, 2021;

Accepted June 30, 2021

Due to the increasing influence of chemical factors on the human body, the experiment has been conducted using organophosphorus compounds (OPC) to stimulate poisoning cases in the production facilities. Given that the development of respiratory failure is a specific organophosphate poisoning symptom, a comparative analysis of external respiratory function (ERF) in rats with intratracheal and intraperitoneal administration of diisopropyl fluorophosphates (DFP) has been carried out. During the research, the average lethal doses of the toxic chemicals have been established, the conditions of DFP intoxication have been modeled. Thus, LD_{50} was 0.284 mg/kg by intratracheal administration, 1.6 mg/kg – by intraperitoneal administration. Experimental data have shown that the intratracheal intake of OPC causes the development of respiratory failure in the first minutes after poisoning. The return of the ERF indicators to the background values was noted a day after poisoning. With the intraperitoneal administration of the toxic chemical, the rate of development of ERF disorders was lower, toxic effects persisted for two days. The data obtained can be used to make appropriate recommendations for the prevention of accidents and non-emergency cases in a production facility.

KEYWORDS: organophosphorus poisoning; diisopropyl fluorophosphate; external respiration; respiratory failure; bronchospasm; enterprise risks; intratracheal administration; intraperitoneal administration

УДК: 616-021; 616-099; 615.917; 504.75.05

Стероидные гормоны и их метаболиты в воде централизованных систем питьевого водоснабжения как экополлютанты

©2021. Н.Г. Венгерович^{1, 2*}, В.В. Перелыгин²

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: nikolai.vengerovich@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 11.06.2021 г.

После доработки 26.06.2021 г.

Принята к публикации 28.06.2021 г

В работе представлены сведения о наличии лекарственных препаратов и их метаболитов в воде централизованных систем питьевого водоснабжения. Обозначены основные группы лекарственных средств, встречающиеся в очищенной питьевой воде крупных городов. К основным группам препаратов, которые фиксируют в централизованной системе питьевого водоснабжения, стоит отнести: антидепрессанты (амитриптилин), антибактериальные препараты различных групп (амоксциллин, ципрофлоксацин, тетрациклин, азитромицин), наркотические анальгетики (кокаин, морфин, их производные), психостимуляторы и бензодиазепины, гормоны (эстроген и его метаболиты эстрон и эстриол).

Отмечен высокий уровень потенциального риска для здоровья населения в связи с наличием в питьевой воде стероидных гормонов и их активных метаболитов. Дана формулировка понятию эндокринные дисрегулирующие комплексы. Подобные комплексы могут быть различного происхождения, но все они воздействуют на рецепторы к эстрогену и прогестерону, что приводит к нарушению гормональной регуляции, влияет на эндогенный синтез, транспорт, секреторную функцию.

С позиций экотоксикологии предложен дальнейший путь проработки проблемы наличия стероидных гормонов в питьевой воде: разработка теоретических подходов к обоснованию гигиенических нормативов по контролю наличия данных соединений в воде централизованных систем питьевого водоснабжения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственные средства; экополлютанты; стероидные гормоны; эндокринные дисрегулирующие комплексы; экотоксикология; PPCPs; питьевая вода; окружающая среда

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf71495>

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическая отрасль обеспечивает доступ населения к современным лекарственным препаратам и поддерживает стабильное развитие системы здравоохранения, что определяет ее высокую социальную значимость. Несмотря на некоторое замедление роста мирового фармацевтического рынка после 2010 года, сохраняется ежегодный прирост на 2–5%. По прогнозам, к 2025 году объем фармацевтического рынка составит 1,73 трлн долларов. В России на конец 2020 года отмечен рост продаж лекарственных препаратов как в аптечных учреждениях, так и при отгрузках в государственном сегменте фармацевтического рынка.

Растущее потребление лекарственных средств не могло не сказаться на состоянии окружающей среды. При этом основная экологическая нагрузка приходится именно на потребление, а не на производство и управление отходами фармацевтических производств [1].

Как правило, в крупных и средних городах производственные и хозяйственно-бытовые сточные воды сбрасываются в городскую водоотводящую сеть для последующей совместной очистки на очистных сооружениях. Несмотря на то, что на части очистных сооружений применяется не только механические и биологические, но и химико-биологические методы очистки, из-за сложной разветвленной структуры большинства лекарственных препаратов и их метаболитов, наличия в структуре молекул высокоактивных групп, эффективность существующих подходов к очистке в отношении подобных соединений остается крайне низкой.

ОБЗОР ФАКТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

За рубежом внимание на данную проблему обратили достаточно давно и, в качестве угрозы для здоровья человека, выделяют комплексное понятие «фармацевтические препараты и средства личной гигиены (PPCPs)», которое включает разнообразные группы органических химикатов [2].

К основным группам препаратов, которые фиксируют в централизованной системе питьевого водоснабжения, стоит отнести антидепрессанты (амитриптилин), антибактериальные препараты различных групп (амоксциллин, ципрофлоксацин, тетрациклин, азитромицин), наркотические анальгетики (кокаин, морфин, их производные), психостимуляторы и бензодиазепины, гормоны (эстроген и его метаболиты эстрон и эстриол). Диапазон детектируемых концентраций ряда из них представлен в таблице 1.

Как видно из представленных данных, концентрации обнаруживаемых лекарственных препаратов колеблются от порога обнаружения до достаточно существенных значений в 250–300 мкг/л для нестероидных противовоспалительных средств и антибактериальных препаратов. Стоит отметить, что существенный рост публикаций, посвященных данной проблеме, отмечается после 2007 года [20], что, вероятно, связано с распространением методов индикации в пробах воды следовых значений лекарственных препаратов и их метаболитов.

Основными источниками попадания лекарственных препаратов и их активных метаболитов в питьевую воду служат потребляемые населением фармацевтические препараты, удаляемые через канализацию стоки фармацевтических и медицинских организаций, а также побочная продукция сельского хозяйства, что в итоге образует сточные воды, проходящие через недостаточно эффективные системы очистки [21]. При этом несмотря на то, что каждое вещество или активный метаболит имеют специфический набор физико-химических свойств, существенная часть лекарственных средств обладает высокой селективностью и чрезвычайно высокой биологической активностью.

Ряд авторов сообщает об обнаружении в питьевой воде по всему миру более 30 различных фармацевтических препаратов [22]. Отмечена тенденция роста концентраций с увеличением плотности населения, что особенно актуально для крупных городов [2]. В биообъектах, живущих вблизи крупных городов, были обнаружены высокие концентрации антидепрессантов

Лекарственные средства и их активные метаболиты, обнаруживаемые в питьевой воде
Pharmaceuticals and their active metabolites found in drinking water

Табл. 1.
Table 1.

Фармакологическая группа	Наименование	Диапазон концентраций	Источник
Нестероидные противовоспалительные средства	Диклофенак	3–256 мкг/л	[3, 4]
	Ибупрофен	8–185 мкг/л	[3–6]
	Парацетамол	12–180 мкг/л	[3, 5, 7, 8]
Антидепрессанты	Амитриптиллин	1,4–3 мкг/л	[9]
	Эстрадиол	0,5–259 нг/л	[10]
Гормоны	Эстрон	5–19 нг/л	[5, 6, 11, 12]
	Гидроксиэстерон	3–30 нг/л	[13]
Бензодиазепины	Диазепам	10–23,5 мкг/л	[14]
	Сульфаниламид	183–300 мкг/л	[15]
Антибактериальные препараты	Эритромицин	500–1900 нг/л	[16]
	Ципрофлоксацин	6,5 мкг/л	[16]
Наркотические анальгетики	Кокаин	0,1–60 нг/л	[17, 18]
	Метадон	0,1–1 нг/л	[19]
	Морфин	12–20 нг/л	[19]
Психостимуляторы	Метамфетамин	1–40 нг/л	[17]

в тканях головного мозга и печени, что позволило авторам характеризовать данные вещества как циркулирующие в воде централизованных систем питьевого водоснабжения ксенобиотики.

Наибольшую угрозу, на наш взгляд, представляют стероидные гормональные препараты, которые, на фоне возрастающего потребления комбинированных оральных контрацептивов, практически, не подвергаются биотрансформации в организме человека и выводятся в окружающую среду в неизменном виде.

Влияние подобных соединений на биоценозы рек подробно описано в литературе и на сегодняшний день не вызывает сомнений [23]. В исследованиях показано, что концентрация в воде эстрогенов в диапазоне 1–10 нг/л приводит до 100% феминизации и гермафродитизму у рыб мужского пола [24, 25], существенно снижает популяцию [26]. Ряд авторов экстраполировал подобное воздействие и при оценках риска для здоровья человека [27].

Исследования сточных очищенных вод в Пенсильвании показали, что на всех очистных сооружениях определялся эстрон, эстрадиол, эстриол, эстетрол, гидроксиэстрон и другие эстрогены в концентрациях от 0,5 до 259 нг/л [28]. Подобные высокие концентрации подтверждаются в других исследованиях и городах [29, 30]. Показано [31], что эстрон имел самую частую встречаемость (более 90%) и концентрации в пределах 0,6–2,6 нг/л. Более чем в 80% случаев в пробах присутствовал эстрадиол и эстриол с концентрацией 0,8–19 нг/л. Прогестерон определялся не менее чем в 30% случаев в концентрациях более 9,4 нг/л.

Ряд авторов сообщает, что период полураспада эстрадиола и эстрогена в воде составляет до 11 дней [32], что, учитывая постоянные высокие концентрации гормонов в отбираемых пробах, указывает на постоянное поступление их в окружающую среду.

С учетом отмеченных обстоятельств, на сегодняшний день формируется понятие эндокринные дисрегулирующие комплексы (endocrine disrupting compounds) [33]. Подобные комплексы могут быть различного происхождения, но все они воздействуют на рецепторы к эстрогену и прогестерону, что приводит к нарушению гормональной регуляции [34], влияет на эндогенный синтез, транспорт, секреторную функцию.

В ряде исследований эндокринные дисрегулирующие комплексы были обнаружены в детском питании, косметике, зубной пасте и бутилированной воде. К подобным комплексам относят не только производные эндогенных или синтетических гормонов, но и другие ксенобиотики, такие как триклозан, бисфенол А, нитрофенол, алкилфенол, хлорофенол и др. [35]. На различных стадиях очистки воды обнаружено разное количество эндокринных дисрегулирующих комплексов, однако в декларируемой

очищенной питьевой воде сохраняется достаточное количество не только исходных соединений, но и более активных метаболитов [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день концентрации обнаруживаемых в пробах воды лекарственных средств и их активных метаболитов невысоки. И все же, по нашему мнению, детальному анализу необходимо подвергнуть те молекулы, которые обладают высокой биодоступностью и не участвуют в процессах пластического и энергетического обмена, действуют в достаточных дозах и концентрациях (в том числе, учитывая эффекты кумулятивного действия), способны существенно модифицировать течение нормальных физиологических процессов.

Особый интерес, на наш взгляд, приобретает экотоксикологический подход [37]. Использование методологии токсикологии, экотоксикодинамики и экотоксикокинетики позволит ответить на принципиальный вопрос: можно ли определить лекарственные препараты и их активные метаболиты как экотоксиканты. Важным при этом стоит считать определение количественных параметров, при которых экополлютант трансформируется в экотоксикант.

Более детальной проработке необходимо подвергнуть возможные пути миграции экополлютантов в окружающей среде: источники их появления, распределения в абиотических и биотических элементах окружающей среды, особенности абиотической и биотической трансформации. Несомненно, следует учитывать и возросшую нагрузку в условиях пандемии COVID-19. Большинство национальных стандартов содержат рекомендации по применению синтетических антибактериальных средств и стероидных противовоспалительных препаратов.

Законодательное регулирование и разработанные санитарные нормы по представленной проблеме отсутствуют не только в России. В последнее время в Германии и США принят или рассматривается ряд законов, контролирующих наличие наиболее активных лекарственных препаратов и их метаболитов в подвергаемой очистке воде. В странах Евросоюза признают, что наличие лекарственных препаратов и их метаболитов в воде подлежит более тщательному контролю.

Учитывая представленные фактические данные, считаем, что разработку теоретических подходов к обоснованию санитарных нормативов по контролю наличия стероидных гормонов в воде централизованных систем питьевого водоснабжения следует считать важной и высокоактуальной задачей, дальнейшее решение которой позволит контролировать и минимизировать возможные риски для здоровья населения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прожерина, Ю. Фармацевтические отходы как новая экологическая проблема / Ю. Прожерина // Ремедиум. № 11. – 2017. – С. 14–19.
2. Chopra, S. Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) as Emerging Environmental Pollutants: Toxicity and Risk Assessment / S. Chopra, D. Kumar //

Advances in Animal Biotechnology and its Applications. – 2018. – P. 337–353.

3. Wiegel, S. Pharmaceuticals in the river Elbe and its tributaries / S. Wiegel, A. Aulinger, R. Brockmeyer [et al] // Chemosphere. – Vol. 57. – 2004. – P. 107–126.

4. Teijyn G. Occurrence of emerging contaminants, priority substances (2008/105/CE) and heavy metals in

- treated wastewater and groundwater at Depurbaix facility (Barcelona, Spain) / G. Teijyn, L. Candela, K. Tamoh [et al.] // *Sci. Total Environ.* – N. 408. – 2010. P. – 3584–3595.
5. Kim, S.D. Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine disruptors in South Korean surface, drinking, and waste water / S.D. Kim, J. Cho, I.S. Kim [et al.] // *Water Res.* – 2007. – Vol. 41. – P. 1013–1021.
6. Ferguson, E.M. Fluctuation in natural and synthetic estrogen concentrations in a tidal estuary in south-eastern Australia // E.M. Ferguson, M. Allinson, G. Allinson [et al.] // *Water Res.* – 2013. – Vol. 47. – P. 1604–1615.
7. Fram, M.S. Occurrence and concentrations of pharmaceutical compounds in ground-water used for public drinking-water supply in California / M.S. Fram, K. Belitz // *Sci. Total Environ.* – 2011. – N. 409. – P. 3409–3417.
8. Lypez-Serna, R. Occurrence and distribution of multi-class pharmaceuticals and their active metabolites and transformation products in the Ebro River basin (NE Spain) / R. Lypez-Serna, M. Petrović, D. Barcelo // *Sci. Total Environ.* – 2012. – N. 440. – P. 280–289.
9. Togola, A. Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples / A. Togola, H. Budzinski // *J. Chromatogr.* – 2008. – P. 150–158.
10. Atkinson, S. Estrogens from sewage in coastal marine environments / S. Atkinson, A. Tarrant // *Environmental Health Perspectives.* – Vol. 111. – 2003. – P. 531–535.
11. Brix, R. Analysis and occurrence of alkylphenolic compounds and estrogens in European river basin and an evolution of their importance as priority pollutants / R. Brix, C. Postigo, S. Gonzales [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2009. – N. 396. – P. 1301–1309.
12. Arikan, O.A. Occurrence of antibiotic and hormones in a major agricultural watershed / O.A. Arikan, C. Rice, E. Codling // *Desalination.* – 2008. – N. 226. – P. 121–133.
13. Hughes, S.R. Global synthesis and critical evaluation of pharmaceutical data sets collected from river systems / S.R. Hughes, P. Kay, L.E. Brown // *Environ. Sci. Technol.* – Vol. 47. – 2013. – P. 661–667.
14. Zuccato, E. Presence of therapeutic drugs in the environment / E. Zuccato, D. Calamari, M. Natangelo [et al.] – *Lancet.* – 2000. – N. 355. – P. 1789–1790.
15. Kolpin, D. Urban contribution of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants to streams during differing flow conditions / D. Kolpin, M. Skopec, M. Meyer [et al.] // *Sci. Total Environ.* – 2004. – N. 328. – P. 119–130.
16. Vieno, N.M. Occurrence of pharmaceuticals in river water and their elimination in a pilot-scale drinking water treatment plant / N.M. Vieno, H. Harkki, T. Tuhkanen // *Environ. Sci. Technol.* – 2007. – Vol. 41. – P. 5077–5084.
17. Huerta-Fontela, M. Occurrence of psychoactive stimulatory drugs in wastewaters in north-eastern Spain / M. Huerta-Fontela, M.T. Galceran, J. Martin-Alonso [et al.] // *Science of the total environment.* – 2017. – N. 397. – P. 31–40.
18. Valcárcel, Y. Drugs of abuse in surface and tap waters of the Tagus River basin: Heterogeneous photo-Fenton process is effective in their degradation / Y. Valcárcel, F. Martínez, S. González-Alonso // *Environment International.* – 2012. – Vol. 41. – P. 35–43.
19. Rosa Boleda, M. Evaluation of the presence of drugs of abuse in tap waters // M. Rosa Boleda, M. Huerta-Fontela, M. Yentura // *Chemosphere.* – 2011. – Vol. 84. – P. 1601–1607.
20. Mompelat, S. Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water / S. Mompelat, B. Le Bot, O. Thomas // *Environmental International.* – 2009. – Vol. 35. – P. 803–814.
21. Баренбойм, Г.М. Загрязнение поверхностных и сточных вод лекарственными препаратами / Г.М. Баренбойм, М.А. Чиганова // *Вода: химия и экология.* – 2012. – № 10. – С. 40–46.
22. Kleywegt, S. Pharmaceuticals, hormones and bisphenol-A in untreated source and finished drinking water in Ontario, Canada – occurrence and treatment efficiency / S. Kleywegt, V. Pileggi, P. Yang [et al.] // *Sci. Total Environ.* – 2011. – N. 409. – P. 1481–1488.
23. Robinson, I. Trends in the detection of pharmaceutical products, and their impact and mitigation in water and wastewater in North America / I. Robinson, G. Junqua, R. Van Coillie [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2007. – N. 387. – P. 1143–1151.
24. Kolodziej, E.P. Dairy wastewater, aquaculture, and spawning fish as sources of steroid hormones in the aquatic environment / E.P. Kolodziej, T. Harter, D.L. Sedlak // *Environmental Science & Technology.* – 2004. – Vol. 38. – N. 23. – P. 6377–6384.
25. Rodgers-Gray, T.P. Long-term temporal changes in the estrogenic composition of treated sewage effluent and its biological effects on fish / T.P. Rodgers-Gray, S. Jobling, S. Morris [et al.] // *Environmental Science & Technology.* – 2000. – Vol. 34. – P. 1521–1528.
26. Sanderson, H. Assessment of the environmental fate and effects of ivermectin in aquatic mesocosms / H. Sanderson, B. Laird, L. Pope [et al.] // *Aquat. Toxicol.* – 2007. – Vol. 85. – P. 229–240.
27. Xiaio-Yao, X. Analysis of estrogens in river water and effluents using solid-phase-extraction and gas chromatography–negative chemical ionization mass spectrometry of the pentafluorobenzoyl derivatives / X. Xiaio-Yao, D.V. McCalley, J. McEvoy // *Journal of Chromatography.* – 2001. – N. 923. – P. 195–204.
28. Chimchirian, R. Free synthetic and natural estrogen hormones in influent and effluent of three municipal wastewater treatment plants / R. Chimchirian, R. Suri, H. Fu // *Water Environment Research.* – 2007. – Vol. 79. – N. 9. – P. 969–974.

29. Atkinson, S. Estrogens from sewage in costal marine environments / S. Atkinson, A. Tarrant // *Environmental Health Perspectives*. – 2003. – N. 111. – P. 531–535.

30. Britt, E.E. Analyzing the ignored environmental contaminants / E.E. Britt // *Environmental Science and Technology*. – 2002. – Vol. 36. – N. 7. – P. 140–145.

31. Velicu, M. Presence of steroid hormones and antibiotics in surface water of agricultural, suburban and mixed-use areas / M. Magdalena, R. Suri // *Environ. Monit. Assess.* – 2009. – N. 154. – P. 349–359.

32. Jurgens, M.D. The potential for estradiol and ethinylestradiol degradation in English rivers / M.D. Jurgens, J.L. Smith, M. Hetheridge [et al.] // *Environmental Toxicology and Chemistry*. – 2002. – Vol. 21. – P. 480–488.

33. Tijani, J. Pharmaceuticals, endocrine disruptors, personal care products, nanomaterials and perfluorinated

pollutants: a review / J. Tijani, O. Fatoba, O. Babajide [et al.] // *Environ. Chem. Lett.* – 2016. – Vol. 14. – P. 27–49.

34. Jackson, J. Sources of endocrine disrupting chemicals in urban wastewater / J. Jackson, R. Sutton // *Sci. Total. Environ.* – 2008. – N. 405. – P. 153–160.

35. Fatoki O.S. Studies on the occurrence and quantification of phenolic endocrine disruptors in water / O.S. Fatoki, B.O. Opeolu // *Sci. Res. Essay*. – 2009. – Vol. 4. – N. 12. – P. 1415–1422.

36. Ferraz, N. Specific immunoassays for endocrine disruptor monitoring using recombinant antigens cloned by degenerated prime PCR / N. Ferraz, G. CarneviNande, M. Rossotti [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2008 – N. 389. – P. 2195–2202.

37. Куценко, С.А. Основы токсикологии: научно-методическое издание / С.А. Куценко. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2004. – 720 с.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Николай Григорьевич Венгерович, 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

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

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

Vladimir V. Pereligin, 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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Steroid hormones and their metabolites in water of centralized drinking water supply systems as ecopolutants

©2021. N.G. Vengerovich^{1,2*}, V.V. Perelygin²

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: nikolai.vengerovich@pharminnotech.com

Received June 11, 2021;

Revised June 26, 2021;

Accepted June 28, 2021

Information about the presence of drugs and their metabolites in the water of centralized drinking water supply systems is presented; the main groups of drugs found in purified drinking water of large cities are given. The main groups of drugs found in a centralized drinking water supply system include antidepressants (amitriptyllin), antibacterial drugs of various groups (amoxicillin, ciprofloxacin, tetracycline, azithromycin), narcotic analgesics (cocaine, morphine, their derivatives), psychoactive stimulants, benzodiazepines, hormones (estrogen and its metabolites estrone and estriol).

A high level of potential risk to public health is marked due to the presence of steroid hormones and their active metabolites in drinking water. The concept of endocrine dysregulating complexes is formulated. Such complexes can be of a different nature of origin, but all of them affect receptors for estrogen and progesterone. It leads to abnormalities of hormonal regulation, affects endogenous synthesis, transport and secretory function.

From the standpoint of ecotoxicology, further ways of working out the problem of the presence of steroid hormones in drinking water are proposed: the development of theoretical approaches to substantiating hygienic standards concerning the monitoring of these compounds in the water of centralized drinking water supply systems.

KEYWORDS: pharmaceuticals; eco-pollutants; steroid hormones; endocrine dysregulatory complexes; ecotoxicology; PPCPs; drinking water; environment

УДК: 504.75.05; 57.048; 57.049; 349.6

Потенциально инфицированные SARS-CoV-2 отходы средств индивидуальной защиты населения – новый глобальный вызов биологической безопасности

©2021. В.К. Донченко¹, В.А. Сахаров², О.А. Сахарова³

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский центр экологической безопасности Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

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

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

e-mail: donvk2020@mail.ru

Поступила в редакцию 09.06.2021 г.

После доработки 28.06.2021 г.

Принята к публикации 30.06.2021 г.

Представлены результаты исследования и анализа проблемной ситуации при обращении с потенциально инфицированными отходами населения в период распространения новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2.

Население во всем мире вынуждено соблюдать специальные правила профилактики, рекомендованные надзорными медицинскими и исполнительными органами власти. К числу рекомендаций относится использование гражданами средств индивидуальной защиты.

В настоящее время санитарным законодательством, а также нормами и правилами в области обращения с твердыми коммунальными отходами, к медицинским отходам не относятся потенциально опасные отходы, возникающие после использования средств индивидуальной защиты, образующиеся вне медицинских организаций.

Исследуемая ситуация, по-нашему мнению, обуславливает особую актуальность постановки и решения задачи по научному обоснованию функциональной модели комплексного метода по обеспечению биологической безопасности населения путем создания в системе обращения с твердыми коммунальными отходами в городах и поселениях надежно изолированного попутного потока потенциально инфицированные отходы населения.

В статье анализируются и предлагаются новые подходы к решению ряда задач по управлению потенциально инфицированными отходами населения, образовавшимися вне медицинских организаций.

Мы приглашаем заинтересованные стороны к совместному исследованию и обсуждению всех аспектов обращения медицинских и биологических отходов, а также твердых коммунальных отходов, с учетом продолжения распространения новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, для разработки предложений по совершенствованию санитарного и экологического законодательства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: потенциально инфицированные отходы населения; биологическая безопасность; функциональная модель метода обращения с потенциально инфицированными отходами населения; SARS-CoV-2; Covid-19

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf71586>

СОКРАЩЕНИЯ:

СИЗ – средства индивидуальной защиты;

ТКО – твердые коммунальные отходы;

ПИОН – потенциально инфицированные отходы населения;

SARS-CoV-2 – официальное название вируса, вызвавшего пандемию;

Covid-19 – болезнь, вызванная SARS-CoV-2.

ВВЕДЕНИЕ

В период распространения новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, население во всем мире вынуждено соблюдать правила профилактики. К их числу относится использование СИЗ: одноразовые лицевые маски, респираторы, перчатки, дезинфицирующие салфетки и прочее.

Согласно заявлению министра промышленности и торговли РФ Д.В. Мантурова, уже в апреле 2020 года в России ежедневно выпускалось более 7 миллионов масок при сопоставимом ежедневном расходе. В результате в большом количестве появляются опасные с медицинской точки зрения отходы, образующиеся вне медицинских организаций, независимо от их организационно-правовых форм и форм собственности. Возникает вопрос: как организовать обращение с такими СИЗ после использования?

Проведенный Роспотребнадзором анализ предложений по решению данной ситуации в других странах показал, что рекомендации о необходимости относить использованные СИЗ в медицинских организациях для добавления их к медицинским отходам не являются эффективными. В условиях резкого подъема заболеваемости Covid-19, загруженность медицинских организаций, а, следовательно, и образование медицинских отходов, значительно возрастают. Незапланированное увеличение обрабатываемых отходов может парализовать систему обеззараживания, обезличивания и обезвреживания медицинских отходов медицинского учреждения [1].

В Российской Федерации государственное регулирование обращения с медицинскими отходами в медицинских организациях, связанных с медицинской и/или фармацевтической деятельностью, осуществляется в соответствии с новыми СанПиН 2.1.3684-21 [2]. Согласно данному документу, системы обращения с медицинскими отходами не связаны с системами обращения с твердыми коммунальными отходами.

В настоящем исследовании мы опускаем проблемы управления обращением медицинских отходов [3], но в дальнейшем нами запланировано исследование вопросов, связанных с потенциально опасными инфицированными отходами больных Covid-19 в составе медицинских отходов медицинских организаций.

Таким образом, санитарными правилами и нормами, а также законодательством в области обращения с ТКО [4], к медицинским отходам не относится образование больших объемов потенциально инфицированных отходов населения включающих СИЗ, образующиеся вне медицинских организаций. Поскольку специальные системы обращения и порядок государственного регулирования отсутствуют, практически все организации, не связанные с медицинской и фармацевтической деятельностью, и граждане данный вид отходов направляют в систему обращения ТКО городов и поселений.

Описанная проблемная ситуация обуславливает особую актуальность постановки и решения задачи по научному обоснованию функциональной модели комплексного метода по обеспечению биологической безопасности населения путем создания в системе обращения с ТКО в городах и поселениях надежно изолированного попутного потока ПИОН, включающих использованные СИЗ, образующиеся вне медицинских организаций, в условиях временной самоизоляции населения.

МЕТОДЫ И ИНСТРУМЕНТЫ

В исследовании использовался метод сопоставительного анализа нормативных правовых документов, научных публикаций, патентной информации и опытных данных о функционировании неорганизованной системы обраще-

ния с ПИОН в период распространения новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ответом на новый глобальный вызов биологической безопасности, связанный с образованием вне медицинских организаций потенциально инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 отходов населения, может стать разработка и практическая реализация комплексного метода формирования в системе обращения с ТКО в городах и поселениях изолированного потока ПИОН.

В работе В.А. Пашинина с соавторами были рассмотрены особенности утилизации ПИОН в условиях коронавирусной инфекции [5]. Обоснована актуальность внесения изменений в санитарные нормы и правила, включая рекомендации по установке на улицах городов отдельных контейнеров для сбора СИЗ.

Пока эти рекомендации не внедрены, и ПИОН накапливаются совместно с ТКО в контейнерах для смешанных отходов. Они вывозятся в соответствии с территориальными схемами обращения с ТКО.

В работе Г.Б. Романовского было отмечено, что попадание ПИОН в систему обращения с ТКО создает реальную биологическую опасность распространения коронавируса SARS-CoV-2 среди работников коммунальной сферы и населения [6]. Однако данный вид биологической опасности в Федеральном законе от 30 декабря 2020 г. № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации» [7] пока обозначен на декларативном уровне.

Многочисленные международные исследования по оценке выживания вируса SARS-CoV-2 на объектах внешней среды указывают на способность вируса выживать в ткани использованных СИЗ до нескольких суток [8].

Возникла коллизия: потенциально инфицированные отходы населения (включающие СИЗ, образовавшиеся вне медицинских организаций) не классифицируются как медицинские отходы, согласно статье 49 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» [9], и, вместе с тем, обладают всеми свойствами медицинских отходов, то есть должны быть изолированы.

Создание отдельной системы обращения с ПИОН считалось нецелесообразным ввиду отсутствия необходимой инфраструктуры, а также из-за уверенности, что пандемия коронавируса SARS-CoV-2 скоро завершится, и данная система будет не нужна. К сожалению, эти прогнозы не оправдались. Пандемия продолжается, ПИОН поступают в системы обращения с ТКО и становятся источником новой биологической опасности.

Одним из вариантов обеспечения биологической безопасности населения может быть создание в системе обращения с ТКО в городах и поселениях изолированного потока ПИОН.

Далее рассмотрим подходы к решению ряда задач по управлению потенциально инфицированными отходами населения, образовавшимися вне медицинских организаций, в виде отдельных блоков.

Блок 1. Образование ПИОН

В период развития пандемии коронавируса SARS-CoV-2, в соответствии с действующими нормативами и указаниями Роспотребнадзора [10], было рекомендовано в бытовых условиях собирать использованные СИЗ, по опыту медицинских учреждений, в изолирующие мешки и временно размещать в местах, недоступных

для детей и домашних животных. Мешки с ПИОН герметизируются с использованием надежной стяжки и выносятся на контейнерные площадки ТКО.

Однако здесь они, при отсутствии специализированных контейнеров, попадают в контейнеры для смешанных отходов. Необходимо отметить, что многие виды вирусов, а также патогенных микроорганизмов, сохраняют свою жизнедеятельность длительное время. Поэтому их непосредственное попадание в системы обращения с ТКО городов и поселений представляет угрозу для биологической безопасности населения и окружающей среды.

Для реализации данного блока требуется максимально упростить доступ к специализированным контейнерам для сбора и обезвреживания СИЗ, обеспечив, в тоже время, максимально возможную селективность и защищенность конструкции.

Примером таких контейнеров могут служить антибактериальные контейнеры, выпускаемые корпорацией «Росхимзащита» для общественных мест. Находящийся внутри контейнера резервуар с дезинфицирующим средством обеспечивает обезвреживание ПИОН, что позволяет утилизировать заполненный резервуар обычным способом.

Блок 2. Создание и контроль изолированных потоков ПИОН

Для формирования изолированного потока потенциально инфицированных отходов населения в общем потоке смешанных ТКО и повышения эффективности их удаления на сортировочных станциях и мусороперерабатывающих заводах целесообразно использовать метод радиочастотной идентификации резервуаров с ПИОН [11]. Предлагается ввести в систему обращения с потенциально инфицированными отходами населения маршрутную открытку с вклеенной пассивной радиочастотной идентификационной сигнальной меткой рабочей частоты, например, 8,0–8,9 МГц.

На информационном поле открытки рекомендуется поместить логотип биологической опасности и краткую инструкцию по размещению и временному хранению в бытовых условиях ПИОН в изолирующих мешках, согласно рекомендациям Роспотребнадзора. На открытке допускается размещение, в зависимости от типа пандемии, символики на русском и английском языках. Например: «СТОП КОРОНАВИРУС SARS-CoV-2», «SARS-CoV-2– STOP».

При этом существующая система сортировки ТКО на мусороперерабатывающих заводах не предназначена для сортировки мягких или хрупких резервуаров для ПИОН. В связи с этим выделение отдельных потоков ПИОН на этапе образования обеспечит большую безопасность, чем сортировка непосредственно на мусороперерабатывающем заводе.

Блок 3. Выведение ПИОН из потока ТКО

Во время транспортировки контейнеров с ТКО, включающих потенциально инфицированные отходы населения, а также в процессе их переработки на мусоросортировочных комплексах, необходимо соблюдение специальных правил обеспечения биологической безопасности населения и экологической безопасности окружающей среды, исключающих поступление ПИОН на полигоны ТКО для захоронения. Такой гарантией может быть установка радиочастотных сканеров, связанных с диспетчерской конкретного мусоросортировочного комплекса.

Контроль с помощью радиочастотных сканеров позволяет идентифицировать наличие ПИОН в контейнерах систем со смешанными ТКО. При сортировке такие пакеты могут удаляться из общего объема смешанных твердых коммунальных отходов с помощью автоматизированных сортировочных манипуляторов,

совмещенных с радиочастотными сканерами, либо иным способом автоматической сортировки.

Основная проблема такого подхода заключается в высокой стоимости аппаратуры и практически полном отсутствии таких манипуляторов на российских мусороперерабатывающих заводах.

Блок 4. Накопление ПИОН для отправки на переработку

Удаленные при сортировке пакеты с потенциально инфицированными отходами населения складываются в специальные контейнеры, предназначенные для вывоза на предприятия по их переработке.

Блок 5. Переработка

Утилизация ПИОН производится на специализированных технологических комплексах по различным технологиям: от сжигания и теплогенерации до получения синтез-газа.

При этом переработка медицинских масок является достаточно сложным процессом, так как они изначально не были рассчитаны на переработку, а медицинский латекс практически не перерабатывается в России. Следует отметить, что сам материал, из которого изготовлена медицинская маска, крайне устойчив во внешней среде.

Альтернативными путями решения проблемы с ПИОН могут являться биоразлагаемые маски с антисептическим компонентом и применение масок, которые могут повторно использоваться или перерабатываться. В некоторых странах обязанности по выдержке использованных СИЗ ложатся на граждан, что снижает нагрузку на коммунальные службы. Однако данный подход возможен только при очень высокой гражданской ответственности. Существует иная позиция, с категорическим требованием утилизации маски с использованием специальных контейнеров.

Важным условием реализации предложенного метода является поиск источников финансирования. Следует отметить: так как ПИОН поступают в системы обращения с ТКО городов и поселений, в которых фактически не учитывается их потенциальная биологическая опасность, а участники данной системы (население и региональные экологические операторы) не выполняют дополнительных условий по выведению ПИОН из потока ТКО, в этом случае целесообразно реализовать новую интерпретацию экономической модели фрирайдинга [12].

В данном случае использование системы обращения с ТКО для ПИОН представляет собой услугу (или потребляемое благо), за которую потребитель (фрирайдер) не вносит определенную плату. Обращение с ПИОН дополнительно в системах расчетов региональных экологических операторов с населением не учитывается.

С другой стороны, производство и поставка СИЗ в торговые сети вполне соответствует экономической модели расширенной ответственности производителя и поставщика в части внесения экологического сбора. Для этого необходимо, чтобы производство и поставки СИЗ были включены в распоряжения Правительства РФ «Об утверждении перечня товаров и упаковки, подлежащих утилизации после утраты потребительских свойств» [13] и распоряжения Правительства РФ «Об утверждении нормативов утилизации отходов от использования товаров» [14].

Данные нормативные акты издаются в конце каждого года с действием на весь следующий. Поэтому, если СИЗ будут включены в перечень товаров и упаковки, а также будут утверждены нормативы по утилизации ПИОН, вопрос фи-

нансирования функциональной модели расширенной ответственности будет практически решен.

Следующий важный вопрос касается включения системы обращения с ПИОН в сферу компетенции российского экологического оператора. Фактически этот вопрос уже решен на практике. Так как отсутствуют специализированные системы обращения с ПИОН, данный вид отходов поступает в системы обращения с ТКО, то есть в зону ответственности российского экологического оператора. Поэтому необходимо на уровне Правительства РФ установить величину доли (в %) от суммы экологического сбора, внесенной производителями и поставщиками СИЗ, которая направляется российскому экологическому оператору для реализации комплексного метода создания надежно изолированного потока ПИОН.

Ключевой проблемой, при этом, является особое внимание к регионам, где недостаточно развита сортировка ТКО. В ином случае ПИОН по-прежнему будут оказываться на обычных полигонах ТКО, а основная нагрузка и риски, связанные с обращением ПИОН, лягут на дворников, работников полигонов, водителей и сортировщиков, традиционно имеющих сложности с экипировкой СИЗ и дезинфектантами.

При положительном решении данной стратегической задачи в российской отрасли по переработке отходов будет создана подотрасль обращения с потенциально инфицированными отходами населения. Данное решение в настоящий момент тормозится тем, что время строительства комплексов, перерабатывающих ПИОН, превышает прогнозное время распространения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Но при этом прогнозное время уже неоднократно продлевалось, что в свою очередь приводит только к нарастанию проблемы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Информация Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 10 февраля 2021 г. «Об утилизации масок и перчаток в домашних условиях» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <http://base.garant.ru/400307746/#ixzz6wMk1wNm6> (дата обращения 12.05.2021).

2. СанПин 2.1.3684-21 от 01.03.2021 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400189764/> (дата обращения 12.05.2021).

3. Перелыгин, В.В. Подходы к комплексному решению проблемы обращения с медицинскими отходами / В.В. Перелыгин, Н.А. Скларова, С.Г. Парамонов [и др.] // Формулы Фармации. – 2019. – Т. 1. – № 1. – С. 78–83. DOI: 10.17816/phf18618.

4. Федеральный закон от 24.06.1998 № 89-ФЗ «Об отходах производства и потребления» (с изменени-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В настоящее время в России в условиях распространения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 сложилась проблемная ситуация из-за отсутствия технической возможности обеспечить безопасное обращение и минимизацию экологических рисков при обращении с ПИОН.

2. Введение в систему отходов класса потенциально инфицированных отходов населения, образовавшихся вне медицинских организаций, в какой-то мере могло бы разрешить данную коллизию. При этом важно найти баланс между сложностями обращения с ПИОН и предотвращением формального подхода к проблеме обеспечения безопасности населения и работников на объектах обращения отходов.

3. Для выделения потенциально инфицированных отходов населения в общем потоке смешанных твердых коммунальных отходов и повышения эффективности их удаления из ТКО на сортировочных станциях и мусороперерабатывающих заводах целесообразно использовать различные методы идентификации емкостей с ПИОН, в том числе, радиочастотные.

4. Экологический сбор, внесенный производителями и поставщиками средств индивидуальной защиты в рамках экономической модели расширенной ответственности производителя и поставщика, может быть источником средств для финансирования российскому экологическому оператору системы обращения с ПИОН.

5. Необходимо продолжить исследование всех аспектов обращения медицинских и биологических отходов, а также ТКО, с учетом продолжения распространения новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, для разработки предложений по совершенствованию санитарного и экологического законодательства.

ями и дополнениями) // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://base.garant.ru/12112084/> (дата обращения 12.05.2021).

5. Пашинин, В.А. Особенности утилизации средств индивидуальной защиты в условиях коронавирусной инфекции / В.А. Пашинин, П.Н. Косырев, И.Л. Садовский // Безопасность в чрезвычайных ситуациях «Технологии гражданской безопасности». – 2020. – Т. 17. – № 4 (66). – С. 24–29.

6. Романовский, Г.Б. Биологическая безопасность в системе глобальных угроз: правовые основы противодействия / Г.Б. Романовский // Наука. Общество. Государство. – 2021. – Т. 9. – № 1 (33). – С. 94–101. DOI 10.21685/2307-9525-2021-9-1-12.

7. Федеральный закон от 30.12.2020 N 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400056868/> (дата обращения 13.05.2021).

8. Ryohei H, Ikegaya H, et al. Survival of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Influenza Virus Human on Skin: Importance of Hand Hygiene in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Oct; ciaa1517. Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1517/5917611>.

9. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» (последняя редакция) // Справочно-правовая система «Консультант Плюс»: сайт. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения 13.05.2021).

10. МР 3.1.0170-20. 3.1. Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиология и профилактика COVID-19. Методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 30.03.2020) // Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – URL: <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/61654.html/> (дата обращения 13.05.2021).

11. Хоске, М.Т. Радиочастотная идентификация в промышленности / М.Т. Хоске // Control Engineering Россия. – Апрель 2011. – № 1 (34). – С. 34–38.

12. Санков, В.Г. Фрирайдинг – коррозия обществ / В.Г. Санков, С.А. Морозов // Научный диалог: Экономика и менеджмент. – 2017. – С. 35–43. DOI: 10.18411/spc-8-11-2017-13.

13. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 31.12.2020 № 3721-р «Об утверждении перечня товаров и упаковки, подлежащих утилизации после утраты потребительских свойств» // Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_373601/.

14. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 31.12.2020 № 3722-р «Об утверждении нормативов утилизации отходов от использования товаров на 2021 год» // Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_373500/ (дата обращения 13.05.2021).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Владислав Константинович Донченко, д-р экон. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского центра экологической безопасности Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: donvk2020@mail.ru

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@spcpcu.ru

Ольга Алексеевна Сахарова, инженер-эколог научно-производственной компании «Нефтехимэкопроект», Санкт-Петербург, Россия; магистрант первого года обучения биологического факультета кафедры прикладной экологии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: Olga-sakharova@npknh.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Vladislav K. Donchenko, Doctor of Economics, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher of the Saint Petersburg Research Center for Ecological Safety of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia; e-mail: donvk2020@mail.ru

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@spcpcu.ru

Olga A. Sakharova, engineer-ecologist, “NEFTEKHIMEKOPROEKT” Scientific and Production Company, Saint Petersburg, Russia; Master Student of the Faculty of Biology, Department of Applied Ecology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: Olga-sakharova@npknh.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Personal protective equipment waste potentially infected with SARS-CoV-2 – a new global challenge for biological safety

©2021. V.K. Donchenko¹, V.A. Sakharov², O.A. Sakharova³

¹ Saint Petersburg Research Center for Ecological Safety of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

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

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

e-mail: donvk2020@mail.ru

Received June 9, 2021;

Revised June 28, 2021;

Accepted June 30, 2021

The paper presents the results of a study and analysis of the problematic situation when handling potentially infectious public waste during the spread of the new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus.

The population around the world is forced to comply with special prevention rules recommended by supervisory medical and executive authorities. These include the use of personal protective equipment by citizens.

To date, sanitary legislation, as well as municipal solid waste management standards and regulations, does not include a fraction of medical waste containing potentially hazardous substances – personal protective equipment waste generated beyond healthcare facilities.

The situation under study, in our opinion, determines the particular relevance of the setting and solving of the problem of scientific substantiation of the functional model of an integrated method for ensuring biological safety of the population. To develop a separate stream of potentially infectious public waste in the system of municipal solid waste handling in cities and settlements.

The article analyzes and proposes new approaches to solving a number of tasks for the management of potentially infectious public waste generated beyond healthcare facilities.

We invite stakeholders to jointly research and discuss all aspects of the management of medical and biological waste, as well as municipal solid waste, taking into account the continued spread of the new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus, to develop proposals for improving sanitary and environmental legislation.

KEYWORDS: potentially infectious public waste; biological safety; functional model of potentially infectious public waste handling; SARS-CoV-2; Covid-19

УДК: 504.75.05

Аспекты загрязнения лекарственных растений пестицидами

©2021. С.Г. Парамонов¹

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

e-mail: sergei.paramonov@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 08.06.2021 г.

После доработки 16.06.2021 г.

Принята к публикации 24.06.2021 г.

Современное интенсивное сельское хозяйство повсеместно применяет химические средства защиты сельскохозяйственных растений от вредных факторов окружающей среды – пестициды. Используются они также в санитарно-гигиенических целях: для обработки очагов распространения кровососущих членистоногих – разносчиков опасных заболеваний, и уничтожения нежелательной растительности на объектах коммуникаций. При этом сами пестициды могут стать фактором негативного воздействия на организм человека при попадании их остаточных доз в лекарственное растительное сырье как выращиваемые, так и дикорастущие.

В статье рассматривается проблема микрозагрязнений пестицидами лекарственных растений. Указываются пути попадания ядохимикатов в РЛС. Отмечается рост загрязненных площадей в Российской Федерации. Поднимаются вопросы мониторинга загрязнений пестицидами как площадей, с которых собирается растительное лекарственное сырье, так и самого его. Отмечено, что проблема мониторинга осложняется длительностью сохранения некоторых видов пестицидов в природной среде.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пестициды; загрязнение лекарственного растительного сырья; мониторинг; загрязнение окружающей среды; практика применения пестицидов; безопасность лекарственного растительного сырья; остаточные дозы пестицидов; длительность сохранения загрязнения

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf71365>

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам Всемирной организации здравоохранения 80% населения мира полагается на традиционную медицину. Около 51% всех лекарственных препаратов в промышленно-развитых странах получают из растений или синтезируют на основе экстрактов растений [1]. Развивающиеся страны, включая Китай, Индию и страны Юго-Восточной Азии, являются центрами происхождения и основными мировыми поставщиками ряда традиционно используемых лекарственных трав [2]. В России доля ЛТ и сборов в общем объеме рынка составляет около 1,5%, но наблюдается тенденция к ее росту [3]. При этом Россия является крупным экспортером лекарственных трав.

Одновременно современное сельское хозяйство интенсивно использует пестициды при борьбе с нежелательной

растительностью, вредителями и болезнями растений. В том числе при выращивании ЛТ.

В связи с этим регулярное загрязнение лекарственного растительного сырья остатками пестицидов составляет серьезную проблему [4]. Как показали проведенные исследования, хлорорганические пестициды обнаружены практически во всех изученных сборах и БАД, реализуемых через аптечную сеть [5].

В статье выполнен обзор исследований наличия химических средств защиты сельскохозяйственных растений в лекарственном растительном сырье. Выделены работы, указывающие на наличие остаточных пестицидов в лекарственных растениях, сохраняющихся в течение длительного времени после обработки. Указано, что в лекарственном растительном сырье, в соответствии с ОФС 42В 0013Воз «Правила приемки лекарственного растительного сырья и методы отбора проб», параметр загрязнения пестицидами не учитывается.

СОКРАЩЕНИЯ:

РЛС – растительное лекарственное сырье;

ЛТ – лекарственные травы;

БАД – биологически активные добавки;

ОФС – общая фармакопейная статья;

ДДТ – дихлордифенилтрихлорметилметан;

ЛЭП – линия электропередачи;

ГХЦГ – γ-изомер гексахлорциклопексана.

ИСТОЧНИКИ ПЕСТИЦИДОВ И ПРОБЛЕМЫ ИХ ОБНАРУЖЕНИЯ

Пестициды используются не только для защиты растений, но и для обработки лесных угодий, для борьбы с нежелательной растительностью вдоль линий электропередач, газопроводов, автомагистралей и железных дорог [6]. Эти работы ведут к загрязнению больших площадей и влияют на состояние дикорастущих лекарственных растений, разрешенных к сбору на территории Российской Федерации.

В ряде случаев химические средства защиты сельскохозяйственных растений применяются при обработке очагов распространения кровососущих членистоногих: насекомых и иксодовых клещей [7]. Эти загрязнители могут накапливаться во время выращивания, хранения и обработки лекарственных растительного сырья и оказывать неблагоприятное воздействие на здоровье потребителей [8, 9].

При этом доля площадей загрязненных пестицидами сельхозугодий увеличивается. В государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году» [10], по результатам обследования, проведенного в 2019 г. сетевыми подразделениями Росгидромета, доля почв, загрязненных пестицидами выше установленных гигиенических нормативов, выросла по сравнению с предыдущим и составила 3,3% весной (в 2018 г. – 1,6%) и 5,9% осенью (в 2018 г. – 1,0%). В том же источнике указывается на загрязнение не только сельхоз угодий, но и территорий, прилегающих к пунктам хранения пестицидов, а также зон отдыха.

Ситуацию осложняет способность некоторых видов пестицидов сохраняться в природной среде длительное время. Так в международном исследовании 2012 года [11] указывается на остаточное присутствие дильдрин (инсектицид группы альдрин – хлорорганические соединения), который применялся в 1964 году для борьбы с мухой цеце и комарами в районах дельты Окаванго и Касане в Ботсване.

В СССР ДДТ был исключен из официального списка пестицидов в 1970 году, хотя в исключительных случаях применялся до 1980-х годов [7]. В результате, несмотря на то, что препараты с ДДТ давно не применяются на территории России, почвы сельскохозяйственных угодий загрязнены этим пестицидом в большей степени, чем остальными, за содержанием которых в почве проводятся наблюдения по сети Росгидромета [12].

Ряд исследований в других странах указывает на нахождение ДДТ в лекарственных растениях после более чем 30 лет его применения [13, 14]. При этом разные виды растений по-разному поглощают данный вид пестицида. Так исследования показывают, что в люцерне и сое ДДТ не встречается, тогда как в моркови и редисе присутствуют его следовые количества. При этом аналогичные наблюдения в отношении лекарственных растений не проводились [9].

Ситуацию с диагностикой загрязнений пестицидами в Российской Федерации осложняет выборочность исследований. Пробы почв на наличие ядохимикатов берутся преимущественно на используемых сельскохозяйственных землях, в действующих хозяйствах и на бывших и действующих складах хранения. Однако обработки проводились не только на землях сельхозназначения. В некоторых случаях с применением авиации инсектицидами обрабатывались участки местности по эпидемическим и санитарным показаниям, для предотвращения размножения кровососущих членистоногих – разносчиков болезней: комаров, клещей (в очагах клещевого энцефалита), нор грызунов (в природных

очагах чумы) [7]. Также, начиная с 90-х годов, в ряде регионов часть сельскохозяйственных угодий были заброшены и заросли дикой травяной и древесной растительностью. Соответственно, контроль остаточного количества пестицидов в почве на данных землях не ведется. Отсутствуют данные о нахождении в почве пестицидов, применяемых на землях сельскохозяйственного назначения: вдоль авто- и железнодорожных магистралей, ЛЭП, газопроводов и прочих объектов инфраструктуры, на которых производились обработки.

Ситуация осложняется несоблюдением хозяйствующими субъектами правил пользования химическими средствами защиты сельскохозяйственных растений. Так в 2019 г. в ряде регионов Российской Федерации наблюдалась массовая гибель пчел [16]. Россельхознадзор пришел к выводу, что причиной этого является бесконтрольное использование пестицидов сельскохозяйственными производителями [17]. В ведомстве утверждают, что с 2011 года не контролируется производство, хранение, реализация и применение ядохимикатов и агрохимикатов [18].

При этом правила сбора лекарственных растений в условиях обработки пестицидами прилегающих площадей на данный момент не прописаны. Действующие правила приемки лекарственного растительного сырья (ОФС 42В 0013Воз «Правила приемки лекарственного растительного сырья и методы отбора проб») анализ на наличие пестицидов не предусматривают. Нет нормативов их присутствия в лекарственных растениях [19].

Максимальные концентрации пестицидов в дикорастущих лекарственных растениях (крапива двудомная, аир болотный, подорожник большой, зверобой продырявленный и др.), выявленные при исследованиях, достигали:

- ГХЦГ – 0,46 мг/кг;
- линдан – 0,6 мг/кг;
- фозалон – 0,5 мг/кг;
- карбофос – 0,75 мг/кг;
- полихлоркамфен – 0,92 мг/кг.

Наиболее сильно загрязнено сырье василька синего, произрастающего совместно с сельскохозяйственными культурами [4].

Ряд иностранных исследователей также указывает на данную проблему. В некоторых странах в лекарственном растительном сырье отмечается присутствие пестицидов [8, 11, 20–22].

Масштабное исследование приведено в работе «Справочник по пестицидам: Методы анализа остатков пестицидов» [9]. В главе «Лекарственные растения, остатки пестицидов и анализ» указывается, что некоторые растительные материалы могут содержать чрезвычайно высокие уровни остатков ядохимикатов [23–26].

При этом ряд исследований по выявлению остатков пестицидов в лекарственных травах, экстрактах из них, чаях демонстрирует сложность определения этих остатков и разработки простой и общепотребимой методики, с одной стороны, и актуальность проблемы, с другой [23, 27–32].

Таким образом, безопасность использования дикорастущих и культивируемых лекарственных растений связана с проблемой применения пестицидов и контролем за их остаточными дозами на ранее обработанных площадях как сельскохозяйственного, так и иного назначения. Контроль за наличием пестицидов в лекарственных растениях не должен сводиться к определению их наличия в лекарственном растительном сырье. Необходим мониторинг мест возможного сбора и разработка

рекомендаций для сборщиков, а также контроль за применением пестицидов не только сельскохозяйственными производителями, но и другими хозяйствующими субъектами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, безопасность и эффективность использования некоторых лекарственных растений стали серьезной проблемой, так как:

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Farnsworth NR, Akerele O, Bingel AS, et al. Medicinal plants in therapy. *Bulletin of the World Health Organization*. 1985; 63(6): 965–81.

2. Kosalec I, Cvek J, Tomić S. Contaminants of medicinal herbs and herbal products. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2009 Dec; 60(4): 485–501. DOI: 10.2478/10004-1254-60-2009-2005.

3. Обзор российского рынка лекарственных трав и сборов // Информационный портал межрегионального делового сотрудничества // Международная Ассоциация «Система ММЦ»: сайт. – URL: <http://www.marketcenter.ru/content/doc-2-10792> (дата обращения 06.05.2021).

4. Гравель, И.В. Необходимость оценки безопасности лекарственного растительного сырья по содержанию экотоксикантов // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2012. – № 2. – С. 37–39. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/neobhodimost-otsenki-bezopasnosti-lekarstvennogo-rastitelnogo-syrya-po-soderzhaniiu-ekotoksikantov> (дата обращения: 06.05.2021).

5. Гравель, И.В. Определение остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье / И.В. Гравель, И.А. Самылина, О.И. Терешкина, [и др.] // Традиционная медицина. – 2011. – № 4 (27). – С. 60–64. – URL: http://www.tradmed.ru/n27_11.shtml.

6. Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации. Министерство сельского хозяйства Российской Федерации (по состоянию на 08.02.2021 г.). – Москва, 2021. – 803 с.

7. Временные методические указания по применению ДДТ, гексахлорана и его гамма-изомера для уничтожения членистоногих, имеющих эпидемиологическое и санитарно-гигиеническое значение (вшей, блох, тараканов, комаров, мошек, мух, клещей): утверждены Главным санитарным врачом СССР 02.11.1971 г. № 937-71. – Москва, 1974. – 23 с.

7. Tripathy V, Basak BB, Varghese TS, et al. Residues and contaminants in medicinal herbs – A review. *Phytochem Lett*. 2015; 14: 67–78. DOI: 10.1016/j.phytol. 2015.09.003.

9. Handbook of Pesticides: Methods of Pesticide Residues Analysis Nollet MLL, Rathore HS, editors. Boca Raton, FL: CRC Press; 2016.

10. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году» // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: сайт. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933 (дата обращения: 06.05.2021).

1. Встречающиеся повсеместно пестициды являются одним из загрязнителей лекарственных растений как собираемых в диком виде, так и культивируемых.

2. Точное определение загрязненных районов требует дальнейшего изучения.

3. Некоторые виды пестицидов способны длительно сохраняться в окружающей среде. Следовательно, районы заготовки лекарственного растительного сырья следует учитывать на предмет остаточных загрязнений.

11. Gondo TT, Obuseng VC, Mmualefe LC, et al. Employing Solid Phase Micro extraction as Extraction Tool for Pesticide Residues in Traditional Medicinal Plants. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*. 2016; 2890219. DOI: 10.1155/2016/2890219.

12. Ежегодник «Состояние загрязнения пестицидами объектов природной среды Российской Федерации в 2019 году». – Обнинск: ФГБУ «НПО «Тайфун»», 2020. – 89 с.

13. Hajou RMK. Determination of some pesticide residues in selected medicinal plants commonly used in Jordan [MSc thesis]. Amman, Jordan: University of Jordan; 2003.

14. Abu-Hilal DA. Organochlorine pesticide and PCB pollution levels in the Gulf of Aqaba [MSc thesis]. Amman, Jordan: University of Jordan; 1994.15. ОФС 42В 0013Воз «Правила приемки лекарственного растительного сырья и методы отбора проб».

16. Гибель пчел затронула 30 регионов России // Интерфакс: сайт. – URL: <https://www.interfax.ru/russia/671272> (дата обращения 03.05.2021).

17. Маркелов, Р. Гибель пчел коснулась 30 российских регионов / Р. Маркелов // Российская Газета: сайт. – URL: <https://rg.ru/2019/08/01/gibel-pchel-kosnulas-30-rossijskih-regionov.html> (дата обращения: 23.01.2020).

18. Россельхознадзор обвинил Минэкономразвития в массовой гибели пчел // Интерфакс: сайт. – URL: <https://www.interfax.ru/russia/668953> (дата обращения: 24.04.2021).

19. Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды (перечень): ГН 1.2.3539-18: утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 10 мая 2018 года № 33.

20. Daka PS, Obuseng VC, Torto N, et al. Deltamethrin in sediment samples of the Okavango Delta, Botswana. *Water SA*. 2006; 32 (4): 483–8.

21. Kgori PM, Modo S, Torr SJ. The use of aerial spraying to eliminate tsetse from the Okavango Delta of Botswana. *Acta Tropica*. 2006; 99 (2-3): 184–99. DOI: 10.1016/j.actatropica.2006.07.007.

22. Sarkhail P, Yunesian M, Ahmadkhaniha R, et al. Levels of organophosphorus pesticides in medicinal plants commonly consumed in Iran. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012 Aug; 20(1): 9. DOI: 10.1186/2008-2231-20-9.

23. Ozbey A, Uygun U. Behaviour of some organophosphorus pesticide residues in thyme and stinging nettle tea during infusion process. *International Journal of Food Science and Technology*. 2007; 42 (3): 380–3. DOI: 10.1111/j.1365-2621.2006.01237.x.

24. World Health Organization Publications. Quality Control Methods for Medicinal Plant Materials. Geneva, Switzerland: WHO, 1998; p. 1–4; 47–60.
25. Pluta J. Studies on contamination of vegetable drugs with halogen derivative pesticides. Part 1: Changes of concentrations of halogen derivatives in herbal raw materials within the period of 1980–1984. *Die Pharmazie*. 1988; 43: 121–3.
26. Campillo N, Penalver R, Hernandez-Cordoba M. Pesticide analysis in herbal infusions by solidphase microextraction and gas chromatography with atomic emission detection. *Talanta*. 2007; 71: 1417–23.
27. Ling YC, Teng HC, Cartwright C. Supercritical fluid extraction and clean-up of organochlorine pesticides in Chinese herbal medicine. *Journal of Chromatography A*. 1999; 835 (1-2): 145–57. DOI: 10.1016/S0021-9673(98)01077-2.
28. Ho WH, Hsieh SJ. Solid phase microextraction associated with microwave assisted extraction of organochlorine pesticides in medicinal plants. *Analytica Chimica Acta*. 2001; 428 (1): 111–20.
29. Ji J, Deng C, Zhang H, Wu Y, et al. Microwave-assisted steam distillation for the determination of organochlorine pesticides and pyrethroids in Chinese teas. *Talanta*. 2007; 71 (3): 1068–74. DOI: 10.1016/j.talanta.2006.05.087.
30. Huang ZQ, Li YJ, Chen B, et al. Simultaneous determination of 102 pesticide residues in Chinese teas by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. 2007; 853 (1-2): 154–162. DOI: 10.1016/j.jchromb.2007.03.013.
31. Wang Y, QJin HY, Ma SC, et al. Determination of 195 pesticide residues in Chinese herbs by gas chromatography-mass spectrometry using analyte protectants. *Journal of Chromatography A*. 2011 Jan; 1218 (2): 334–42. DOI: 10.1016/j.chroma.2010.11.036.
32. Ahmadkhaniha R, Samadi N, Salimi M, et al. Simultaneous determination of parathion, malathion, diazinon, and pirimiphos methyl in dried medicinal plants using solid-phase microextraction fibre coated with single-walled carbon nanotubes. *Scientific World Journal*. 2012; 2012: 627607. DOI: 10.1100/2012/627607.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

Some aspects of pesticide contamination of medicinal plants

©2021. S.G. Paramonov ¹

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

e-mail: sergei.paramonov@pharminnotech.com

Received June 08, 2021;

Revised June 16, 2021;

Accepted June 24, 2021

Chemical agents (pesticides) are used extensively by modern intensive agriculture to protect agricultural plants from environmental hazards. Pesticide use serves sanitary and hygienic purposes – to prevent dangerous disease transmission by infected blood-feeding arthropods and to remove unwanted vegetation at production facilities. At the same time, the very use of pesticides might have a negative impact on the human body when residual doses get into cultivated and wild medicinal plant raw materials.

The article deals with the problem of microcontamination of medicinal plants with pesticides. In particular, distribution routes for pesticides have been specified. Monitoring pesticide pollution problems both of the areas of medicinal plants collection and the raw materials have been raised. The monitoring problem complicated by pesticide storage in the environment has been noted.

KEYWORDS: pesticides; contamination of medicinal plant raw materials; monitoring; environmental pollution; pesticide use practices; safety of medicinal plant raw materials; residual doses of pesticides; contamination preservation period

УДК: 57.022; 57.026; 378.126

Социально-биологические факторы повышенного риска заболеваемости участников образовательной деятельности в вузах, связанные с глобальной эпидемиологической ситуацией 2020-2021 годов

©2021. В.В. Перелыгин¹, С.Г. Парамонов¹, Н.А. Склярова¹, М.В. Жариков², Л.В. Склярова³

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

² Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: vladimir.pereligin@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 09.06.2021 г.

После доработки 24.06.2021 г.

Принята к публикации 28.06.2021 г.

Одним из многочисленных негативных последствий пандемии COVID-19 является «вторая эпидемия» негативных психологических эффектов. Популяционный стресс в современных условиях может послужить катализатором нарушения психического состояния преподавателей и обучающихся. В сложившейся ситуации ограничительные и специальные меры необходимо рассматривать как дополнительные вредные социально-биологические факторы для участников образовательной деятельности вузов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: социально-биологические факторы; образовательная деятельность; пандемии COVID-19; популяционный стресс; общепсихологические последствия; психосоматические заболевания; негативные социальные процессы

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf71441>

ВВЕДЕНИЕ

Распространение коронавирусной инфекции в 2020-2021 гг., безусловно, является трагическим периодом. Трагизм усиливается негативными социальными процессами и явлениями, накопившимися в обществе к нашему времени. Смертность возросла. Однако основной компонент ее пришелся не на инфекции, а на последствия, вызванные одним из вредных факторов воздействия на человека – социальным, популяционным стрессом, влияющим на заболеваемость сердечно-сосудистой системы и онкологиями. И произошло это, по нашему мнению, в результате ошибок в социальной политике на региональном и глобальном уровнях.

Социально-биологические проблемы, стоящие перед человечеством в настоящее время, в период пандемии COVID-19, можно разделить на глобальные и локальные. Глобальные – это проблемы, существующие в масштабах всего земного шара. Локальные – существующие в пределах региона.

К важнейшим из глобальных проблем, наряду с демографическим, сырьевым, энергетическим кризисами, относится взаимоотношение видов в биосфере. С позиций глобальной экологии ситуация с распространением вируса как раз и является стандартной формой взаимоотношения видов в биосфере и серьезных медико-биологических последствий для человечества иметь не должна. Однако социальные последствия инфекции оказались экстремально высокими.

Любая крупная эпидемическая вспышка вызывает негативные последствия как для отдельных людей, так и для общества в целом, охватывая практически все стороны жизни на макро- и на индивидуальном уровнях. Чтобы успешно определить пути преодоления этих последствий, количественно и качественно оценить их, необходимо ориентироваться на фундаментальные знания в области глобальной экологии и социальной биологии, изучающей, как наука, закономерности взаимоотношения социальной и биологической составляющей человека.

Строго говоря, эпидемии коронавируса как таковой в 2020 году не было. Согласно нормам Всемирной организации здравоохранения и Министерства здравоохранения России, эпидемией следует считать заболеваемость более 5% населения. Ни в одном из регионов мира тогда этот порог не был превышен. Например, в России, из расчета 145 млн человек, чтобы получить 5%, заболевших должно быть 7,3 млн человек. В Санкт-Петербурге, из расчета 5,4 млн человек – 270 тысяч заболевших. Реально же на начало января 2021 г. в России было около 3,3 млн заболевших, в Петербурге – около 245 тысяч.

Ситуация несколько изменилась в 2021 году. К 05.06.2021 г. вирусом заразились 5,1 млн россиян, можно говорить о том, что пандемии и сегодня нет. Учитывая сегодняшнюю тенденцию увеличения численности заболевших и идущую вакцинацию, не факт, что уровень в 5% будет превышен и к концу пандемии, который, по прогнозам, относится сейчас на конец 2021 года. В Санкт-Петербурге, правда, ситуация несколько хуже: к 05.06.2021 г. вирусом заразились 443 тыс. горожан, или 8%.

Указы президента РФ «Об объявлении в России нерабочих дней» от 26.03.2020 года и «О мерах по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения на территории Российской Федерации в связи с распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 02.04.2020 года, принятие постановления Правительства РФ от 02.04.2020 г. № 417 «Об утверждении Правил поведения, обязательных для исполнения гражданами и организациями, при введении режима повышенной готовности или чрезвычайной ситуации», распоряжения руководителей субъектов Федерации, в том числе Москвы и Санкт-Петербурга, вызвали неоднозначную реакцию общественности [1]. В последующие месяцы регулярно выходили и продолжают выходить нормативные и правовые акты и документы, которые направлены на регламентацию всех сторон деятельности людей.

COVID-19 И ПСИХОСОМАТИКА

Каждую осень и зиму происходит активация различных вирусов и микроорганизмов (бактерии, коки, вирусы, коронавирусы), паразитирующих, преимущественно, в верхних дыхательных путях. Усиливается заболеваемость.

При этом иммунная система населения в настоящее время будет ослаблена карантинном и изоляцией. Много зависит от ответственности и сознательности граждан. Соблюдая предупреждающие меры, можно не допустить распространения различных респираторных инфекций и характерных для холодного времени года простудных заболеваний.

За время вынужденной изоляции иммунитет у людей не укрепляется, а проблем со здоровьем может добавиться. Из-за малоподвижного образа жизни обостряются заболевания опорно-двигательного аппарата (артрозы и хондрозы). Страдает сердечно-сосудистая система. Увеличивается масса тела, что также влечет за собой усиление сердечных и опорно-двигательных проблем.

Но нельзя забывать о том, что здоровье имеет не только физическую, но и психосоматическую составляющую.

На сегодня мы не обладаем данными о непосредственном влиянии COVID-19 на возникновение психосоматических заболеваний у населения. Но ряд исследований [3, 4] показал, что распространение COVID-19

послужил фактором возникновения «второй эпидемии» негативных психологических эффектов.

Психика у всех разная, и люди, по природе своей впечатлительные, крайне тяжело воспринимают информацию в СМИ. Тем более трудно они переносят карантин.

По данным исследований в сфере социальной психиатрии, проведенных за рубежом и в нашей стране, во время «коронафобии» психические расстройства могут возникнуть на стадии пограничных состояний здоровья человека (пример: шизоид и шизофреник), у личностей тревожных, внушаемых, трудно убеждаемых, неуравновешенных, у которых присутствует физиологическая тревожность [3]. Необходимо понимать, что все эти индикаторы психического состояния особенно присущи женщинам. По результатам популяционной социальной оценки, в настоящее время, в мире более 85% женщин страдает теми или иными психическими расстройствами.

Карантин способствует появлению целого ряда проблем психологического характера. Люди заперты в своих домах. Для лиц со слабой психикой – это серьезный стресс. На этом фоне может развиваться психоз и депрессия. Как правило, в таких случаях люди нуждаются в психологической поддержке до и после карантина.

Из доступной нам научной литературы следует, что, как показывают результаты многочисленных исследований, биологическая система защиты организма от инфекций может быть нарушена из-за стресса. Сегодня нервная система переживает сильную встряску. Особенно это касается стероидной, адренкортикоидной и пр. систем активации, моторных реакций. Стрессы способны вызывать нарушения в регуляции нервной системы, проявляясь в виде неврозов, а люди испытывают сопряженные с этим (порой необъяснимые) симптомы [3–5].

Поэтому заботу об иммунитете следует начинать с максимального противостояния депрессии, вызываемой карантином [5].

Следует хорошо питаться, увеличить потребление богатой витаминами пищи, овощей и фруктов, принимать витамины.

Необходимо проводить беседы, объяснять, что скорый выход из карантина в наших руках. Сохранять позитивный настрой в обществе, основанный на сплоченных усилиях правительства и граждан, а также соблюдать требования нормативных документов в сфере санитарно-эпидемиологического благополучия населения [6].

Никакие меры не предохраняют однозначно от инфицирования, но сильная иммунная система готова бороться с инфекцией в самом зачатке, а это – серьезный шанс.

По-нашему мнению, при распространении вируса показатели здоровья и выживаемости также зависят от социального ответа на вирусный вызов. Неадекватные меры профилактики могут оказаться вреднее самого возбудителя заболевания [7, 8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Образовательные организации не попали в постановление Правительства РФ от 3 марта 2020 года № 434 «Об утверждении перечня отраслей российской экономики, в наибольшей степени пострадавших в условиях ухудшения ситуации в результате распространения новой коронавирусной инфекции» (с изменениями на 16 октября 2020 года) [2]. Однако последствия популяционного стресса в них ощущаются ничуть не меньше, а то и больше, чем в других отраслях.

В ситуации ограничительных и специальных мер, новых требований к работникам образовательной деятельности важнейшее значение могут иметь:

1. Уровень компетенции менеджмента вузов и заведующих кафедр в сфере социальной гигиены.
2. Предупреждение о возможных общепсихологических последствиях пандемии.
3. Обучение преподавателей и обучающихся защитному поведению для сохранения здоровья, укрепление

их проблемно-решающего поведения, повышение самоэффективности.

4. Проведение специального исследования с целью определения социально-психологических факторов, ассоциированных с адаптивным поведением участников образовательной деятельности в вузах, что создаст возможность для сфокусированной профилактической и психокоррекционной работы среди преподавателей и обучающихся.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Постановление Правительства РФ от 02.04.2020 № 417 «Об утверждении Правил поведения, обязательных для исполнения гражданами и организациями, при введении режима повышенной готовности или чрезвычайной ситуации» (утв. Правительством РФ 02.04.2020 г.) // Справочно-правовая система «КонсультантПлюс»: сайт. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349314/92d969e26a4326c5d02fa79b8f9cf4994ee5633b/ (дата обращения: 02.02.2021 г.).

2. Постановление Правительства РФ от 03.04.2020 г. N 434 «Об утверждении перечня отраслей российской экономики, в наибольшей степени пострадавших в условиях ухудшения ситуации в результате распространения новой коронавирусной инфекции» (утв. Правительством РФ 03.04.2020 г.) // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://base.garant.ru/73846630/> (дата обращения: 02.02.2021 г.).

3. Сорокин, М.Ю. Психологические реакции населения как фактор адаптации к пандемии COVID-19 / М.Ю. Сорокин, Е.Д. Касьянов, Г.В. Рукавишников [и др.] // Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2020. – № 2. – С. 87–94. DOI: 10.31363/2313-7053-2020-2-87-94.

4. Lei L, Huang X, Zhang S, et al. Comparison of Prevalence and Associated Factors of Anxiety and Depression Among People Affected by versus People Unaffected by Quarantine During the COVID-19 Epidemic

in Southwestern China. *MedSciMonit.* 2020; 26: e924609. DOI: 10.12659/MSM.924609.

5. Banerjee D. The COVID-19 outbreak: Crucial role the psychiatrists can play. *Asian J Psychiatr.* 2020; 50: 102014. DOI: 10.1016/j.ajp.2020.102014.

6. «Р 2.2.2006-05. 2.2. Гигиена труда. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 29.07.2005) // Справочно-правовая система «КонсультантПлюс»: сайт. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_85537/ (дата обращения: 02.02.2021 г.).

7. Рассказова, Е.И. Мотивационные модели поведения, связанного со здоровьем: проблема «Разрыва» между намерением и действием / Е.И. Рассказова, Т.Ю. Иванова // Психология. Журнал ВШЭ. – 2015. – Т. 12. – № 1. – С. 105–130. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/motivatsionnye-modeli-povedeniya-svyazannogo-so-zdoroviem-problema-razryva-mezhdu-namereniem-i-deystviem> (дата обращения: 04.02.2021 г.).

8. Рассказова, Е.И. Способы заботы о здоровье и соматические жалобы в норме: роль представлений и роль действий / Е.И. Рассказова, А.Ш. Тхостов, В.В. Гульдан // Психологические исследования – 2016. – Т. 9. – № 50. – С. 4. – URL: <http://psystudy.ru/num/2016v9n50/1355-rasskazova50.html> (дата обращения: 04.02.2021 г.).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Наталья Анатольевна Склярова, канд. тех. наук, доцент кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: natalia.sklyarova@pharminnotech.com

Михаил Владимирович Жариков, студент Санкт-Петербургского государственного технологического института (технический университет), Санкт-Петербург, Россия; e-mail: mikhailo5051985@mail.ru

Людмила Валерьевна Склярова, студент Санкт-Петербургского государственного университета аэрокосмического приборостроения, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: sklyarova12@gmail.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

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

Nataliya A. Sklyarova, Ph.D. in Engineering Sciences, Associate Professor at the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: natalia.sklyarova@pharminnotech.com

Mikhail V. Zharikov, Student, Saint Petersburg State Institute of Technology (Technical University), Saint Petersburg, Russia; e-mail: mikhailo5051985@mail.ru

Lyudmila V. Sklyarova, Student, Saint Petersburg State University of Aerospace Instrumentation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: sklyarova12@gmail.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Socio-biological factors of increased morbidity risk in participants of educational process in higher education institutions related to the global epidemiological situation in 2020-2021

©2021. V.V. Perelygin¹, S.G. Paramonov¹, N.A. Sklyarova¹, M.V. Zharikov², L.V. Sklyarova³

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

² Saint Petersburg State Institute of Technology (Technical University), Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State University of Aerospace Instrumentation, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: vladimir.pereligin@pharminnotech.com

Received June 9, 2021;

Revised June 24, 2021;

Accepted June 28, 2021

One of the numerous negative consequences of the COVID-19 pandemic is the «second epidemic» of negative psychological effects. Population stress in modern conditions can serve as a catalyst for mental disorders of teachers and students. In the present situation, restrictive and special measures should be considered as additional harmful socio-biological factors for participants of the university educational process.

KEYWORDS: socio-biological factors; educational process; COVID-19 pandemic; population stress; general psychological consequences; psychosomatic diseases; negative social processes

УДК: 616.006; 616-021; 615-036

Опухолевый рост – современный взгляд на патогенез и фармакотерапию (лекция)

©2021. А.И. Тюкавин¹, С.В. Сучков^{2,3}

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

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

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

Поступила в редакцию 26.05.2021 г.

После доработки 16.06.2021 г.

Принята к публикации 28.06.2021 г.

В лекции представлены современные сведения о распространенности онкологических заболеваний в мире и в Российской Федерации. Рассмотрены основные факторы риска и причины возникновения злокачественных опухолей. Особое внимание уделено механизмам трансформации нормальных клеток в опухолевые, а также показана роль онкогенов и антионкогенов в инициации злокачественного роста. На основании современных сведений о канцерогенезе продемонстрирована патогенетическая значимость молекулярных механизмов злокачественного роста клеток на различных стадиях (инициации, промоции, прогрессии) опухолевого процесса. Описаны механизмы уклонения опухолей от влияния иммунных и других механизмов, сдерживающих их развитие в организме, а также показано, каким образом происходит метастазирование злокачественных клеток. Представлены современные опухолевые маркеры, на основе которых проводится раннее выявление злокачественных заболеваний. Особое внимание уделено молекулярно-диагностическим подходам к оценке риска возникновения и ранней диагностики злокачественных новообразований. Рассмотрены геномные, эпигенетические и интерактомные опухолевые маркеры, которые применяются в передовых отечественных и зарубежных онкологических центрах. Освещены наиболее перспективные подходы к созданию эффективных противоопухолевых препаратов, полученных на основе последних достижений молекулярной биологии и биоинформатики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухолевый рост; факторы риска; этиология злокачественных опухолей; молекулярные механизмы канцерогенеза; геномные, эпигенетические, интерактомные маркеры опухолевого роста; персонализированная противоопухолевая фармакотерапия

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf65284>

СОКРАЩЕНИЯ:

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
РНК – рибонуклеиновая кислота;
УФИ – ультрафиолетовое излучение;
АЭС – атомная электростанция;
МНСI – главный комплекс гистосовместимости класса I;
GRN – сети генной регуляции;
ПНС – паранеопластические синдромы;
IgE – иммуноглобулины E;
IgG – иммуноглобулины G;
ИКТИ – ингибиторы контрольных точек иммунитета.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем для современной медицины и фармацевтики является разработка и создание инновационных диагностических и лечебных технологий оказания высокоэффективной помощи пациентам, страдающим онкологическими заболеваниями. Патогенетическую основу этого вида патологии составляет опухолевый рост [1, 2].

Опухолевый рост – типовая форма нарушения тканевого роста, характеризующаяся неконтролируемым со стороны организма разрастанием ткани, главным признаком которой служит появление качественно измененных (атипичных) клеток. Опухоль образуется в результате нарушения механизмов поддержания нормального клеточного состава органов и тканей – усиления пролиферации и нарушения дифференцировки клеток, с одной стороны, и торможения механизмов их запрограммированной гибели (апоптоза) – с другой.

Распространенность. По данным ВОЗ ежегодно в мире выявляется более десяти миллионов новых случаев злокачественных новообразований. Это означает, что каждую минуту на планете 19 пациентам ставится диагноз онкологического заболевания. В Российской Федерации почти у 620 тыс. пациентов в год впервые выявляются злокачественные опухоли. Каждую минуту одному жителю нашей страны ставится онкологический диагноз.

Наиболее распространенными в мире опухолями у людей обоих полов являются: рак легкого, колоректальный, мочевого пузыря, почки, поджелудочной железы и меланомы. Четыре вида опухолей встречаются у представителей только одного пола. У женщин это рак яичников, тела матки и шейки матки. У мужчин – рак предстательной железы. Рак молочной железы в 99% случаев возникает у женщин и очень редко у мужчин.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ

Классификации новообразований строятся на основании клинического течения опухоли, локализации, тканевого происхождения, степени дифференцировки и других критериев.

По клиническому течению опухоли подразделяют на доброкачественные и злокачественные.

Доброкачественные опухоли. К таким опухолям относятся различные по клеточному строению (морфологии) новообразования, содержащие атипичные клетки. Доброкачественные опухоли отличает медленный и экспансивный рост. Увеличиваясь в размерах, они раздвигают, сдавливают окружающие органы и ткани, не прорастая и не разрушая их. В абсолютном большинстве случаев доброкачественные опухоли не рецидивируют после радикального удаления и не дают метастазы. Под влиянием разнообразных, не всегда ясных, факторов возможна малигнизация (озлокачествление) доброкачественной опухоли.

Злокачественные опухоли отличаются от доброкачественных новообразований:

- прогрессирующим ростом;
- инфильтративным характером развития и спаянностью с окружающими тканями и органами («включенная» опухоль);
- метастазированием и высоким риском рецидивирования после удаления.

Опухоль может врастать в стенку пораженного органа (эндофитный тип) или распространяться из стенки полого органа в просвет его полости (экзофитный тип). Опухоле-

вый узел, образованный преимущественно атипичными мезенхимальными клетками, получил название солидного или медуллярного новообразования. Опухоли, в которых преобладают атипичные клетки стромы органа или ткани, называются скirroмом.

Виды опухолей

В соответствии с принадлежностью новообразований к одному из четырех основных видов тканей различают опухоли:

- 1) эпителиального происхождения;
- 2) соединительно-тканного происхождения;
- 3) из нервной ткани;
- 4) из меланообразующей ткани.

Тканевое происхождение **доброкачественных опухолей** отражено в их номенклатуре: суффикс «ома» (от древнегреческого «онкома», опухоль) присоединяется к корням слов, обозначающих ткань, являющуюся источником доброкачественной опухоли.

Так, опухоль из хрящевой ткани называется хондромой, из жировой – липомой, из мышечной – миомой, из нервной ткани – невриномой, из покровного эпителия – папилломой, из железистого эпителия – аденомой.

Опухоли центральной нервной системы, происходящие из нейроглии, называются глиомами, а из оболочек мозга – менингиомами. Глиома бывает доброкачественными и злокачественными.

Доброкачественное новообразование из пигментной ткани широко распространены у здоровых людей – невусы (родимые пятна, родинки).

Злокачественные опухоли из соединительной ткани называются саркомами (от греческого *sarkos* – мясо). Например: хондросаркома, липосаркома, миосаркома, остеосаркома.

Злокачественные опухоли из покровной эпителиальной ткани называются раком, а из железистого эпителия – карциномой. Например: рак кожи, карцинома желудка, аденокарцинома молочной железы.

Злокачественные новообразования из пигментной ткани называются меланомами.

К злокачественным опухолям головного мозга относятся: астрацитомы, глиобластома и другие.

ЭТИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

Факторы риска. Важнейшим фактором риска онкологических заболеваний различного происхождения и локализации является возраст. Признаки доброкачественной опухоли простаты встречаются у каждого второго российского мужчины после 60 лет и у 90% мужчин после 70 лет. Рак предстательной железы чаще всего возникает после 50 лет. Доброкачественные опухоли молочной железы наиболее часто выявляются у представительниц женского пола в возрасте 14–35 лет, а пик диагностирования рака молочной железы у женщин всего мира приходится на возраст 40–60 лет. Вероятность возникновения рака молочной железы зависит от времени реализации женщиной репродуктивной функции. Это новообразование встречается в три раза чаще, если первые роды случились в 30 лет и позднее.

Частота возникновения рака коррелирует с уровнем индустриализации страны и географией региона постоянного проживания людей, а также с их вредными привычками. Наибольшее число онкологических заболеваний встречается в индустриально развитых странах, а меньше всего опухолей выявляется среди коренного населения

развивающихся стран. Самая высокая заболеваемость колоректальным раком отмечается в странах Северной Америки и, чаще всего, это заболевание возникает у афроамериканцев. Однако в странах африканского континента, откуда они ведут свою родословную, колоректальный рак является редко встречающимся заболеванием.

Канцерогены. Под канцерогенами понимают вещества, обладающие способностью вызывать злокачественные опухоли. Различают экзогенные и эндогенные канцерогены. Экзогенные канцерогены поступают в организм из окружающей среды, а эндогенные образуются в том же организме, где вызывают опухоли.

Экзогенные канцерогены. Факторы, которые вызывают опухолевый рост прямым воздействием на клетки, называются истинными или полными канцерогенами.

Некоторые вещества сами не обладают существенным канцерогенным эффектом, но при взаимодействии с ними другие химические соединения резко усиливают свои канцерогенные свойства. В таком случае первые называются коканцерогенами. Установлено, что, рабочие, профессионально контактирующие с асбестом, в пять раз чаще умирают от рака легких, если они являются курильщиками.

Некоторые соединения приобретают канцерогенные свойства после метаболических превращений в организме, поэтому их называют пре- или проканцерогенами. При попадании в организм такой продукт химического производства как нафтиламин в печени подвергается биотрансформации до безвредного вещества, которое выделяется почками с мочой. В мочевом пузыре на это вещество действуют ферменты, которые превращают его в истинные канцерогены, вызывающие рак мочевого пузыря.

По происхождению выделяют три группы канцерогенных воздействий: химические, биологические и физические.

Химические канцерогены. Наибольшее количество злокачественных заболеваний человека связано с действием химических факторов. Установлено более 1500 органических и неорганических химических соединений, обладающих свойствами канцерогенов. В первую очередь, это продукты горения табака (более 60 химических веществ), ароматические углеводороды (3-4-бензпирен и др.), эпоксиды, химические компоненты пищи и некоторых лекарств (орех арека, ароматические углеводороды, диэтилстильбестролы др.).

Биологические канцерогены. Ведущая роль среди биологических факторов, вызывающих возникновение опухолей, принадлежит онкогенным ДНК и РНК-содержащим вирусам. Небольшой участок генома вируса, отвечающий за трансформацию нормальной клетки в опухолевую, называется онкогеном. Гены ДНК-онковирусов способны непосредственно внедряться в геном клетки мишени. Интеграция вирусных РНК-генов в клеточный геном происходит опосредованно: после образования и внедрения в генетический аппарат клеток мишеней ДНК-копий. Одним из актуальных биологических канцерогенов является вирус папилломы человека, вызывающий рак шейки матки у женщин старше 30 лет.

Физические воздействия (ионизирующая радиация, ультрафиолетовое излучение и др.) могут вызывать развитие злокачественных опухолей (кожи, молочной железы, простаты и др.). При определенном фототипе человека (рыжие, блондины) УФВ вызывает пигментную опухоль – меланому. Отмечен рост числа больных раком щитовидной железы среди населения, проживающего в зоне радиационного заражения после аварии на АЭС в Чернобыле.

Риск возникновения опухолей возрастает у пациентов, проходящих длительный курс лучевой терапии.

Эндогенные канцерогены. Потенциально канцерогенными соединениями могут быть желчные кислоты, эстрогены, а также продукты нарушенного обмена триптофана и тирозина. Показано, что продукт метаболизма триптофана 3-гидроксиантралиновая кислота способна вызывать опухолевый рост в мочевом пузыре.

ПАТОГЕНЕЗ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Канцерогены повреждают участки ДНК, осуществляющие активирующие или тормозные влияния на деление (пролиферация) и созревание (дифференцировка) клеток.

Механизмы трансформации нормальных клеток в злокачественные

Онкогены. Генные структуры, обеспечивающие нормальные процессы развития клеток, называются протоонкогенами. Под влиянием канцерогенов протоонкогены становятся онкогенами. Процесс превращения протоонкогенов в онкогены связан с нарушениями (мутациями) генетического кода участка молекулы ДНК, который отвечает за нормальное размножение клеток (пролиферацию), и трансформацией этого участка молекулы в структуру, инициирующую развитие злокачественной опухоли.

Онкогены формируются в результате:

- 1) точечных мутаций в кодирующих последовательностях онкогена, что изменяет структуру его белкового продукта, а соответственно, и взаимодействие белка с мишенью;
- 2) перемещения отдельных фрагментов между хромосомами (транслокации);
- 3) амплификации гена – многократного увеличения числа его копий в генетическом материале отдельных клеток;
- 4) усиления работы некоторых онкогенов во многих опухолях, т.е. стимуляции секреции конечного белкового продукта.

Онкобелки. Продуктами генетического аппарата трансформированных клеток являются онкобелки, которые локализируются в ядре, цитоплазме, мембранах клеток. Онкобелки ядра клетки жестко фиксированы, а мембранные и цитоплазматические онкопротеины способны к перемещению. В частности, онкобелки клеточных мембран переходят из мембраны в цитоплазму, и наоборот.

Среди онкобелков выделяют:

- 1) внеклеточные ростовые факторы;
- 2) продукты онкогенов, служащие рецепторами для этих факторов (рецепторные тирозинкиназы);
- 3) онкобелки, кодируемые онкогенами, и группа серин-треониновыхкиназ;
- 4) продукты ядерных онкогенов (тус, мут и др.).

Функции онкобелков различаются:

- 1) ядерные ДНК-связывающие белки (онкогены семейства тус, мут) стимулируют синтез ДНК и деления клетки;
- 2) гуанозинтрифосфатсвязывающие онкобелки (онкогены семейства gas) способствуют ориентации клетки в сторону опухолевого роста;
- 3) тирозинзависимые протеинкиназы нарушают механизмы контактного торможения клеток;
- 4) гомологи факторов роста и рецепторов факторов роста стимулируют рост клетки;
- 5) видоизмененные мембранные рецепторы (псевдо-рецепторы) выступают в качестве факторов роста и рецепторов факторов роста.

В совокупности онкобелки обеспечивают функционирование ключевых информационных каналов управления опухолевым ростом. Они осуществляют беспрепятственное прохождение сигналов – активаторов пролиферации от поверхности мембраны в ядро клетки, а также торможение механизмов апоптоза атипичных клеток.

Антионкогены. С одной стороны, в геноме нормальных клеток имеется большое количество генов – потенциальных индукторов опухолевого роста. С другой, клетки обладают высоким противоопухолевым потенциалом. Торможение (супрессия) опухолевого роста осуществляется системой белков антионкогенов.

Гены-супрессоры опухолевого роста подразделяют на три группы: хранители клеточного цикла, гены общего контроля и гены, поддерживающие «среду обитания». Ведущая «охранная» функция отводится белкам семейств продукта гена ретинобластомы (pRb) и опухолевого супрессора p53.

Семейство белков pRb контролирует процесс деления в нормальных условиях и играет ключевую роль в остановке клеточного цикла и переходе в состояние *cellsenescence* (клеточного старения).

Белки семейства p53 проявляют активность в условиях повреждения ДНК и играют регуляторную роль в индукции апоптоза и клеточного старения.

Так называемые санитарные белки защищают геном от потенциально онкогенных мутаций путем репарации ДНК. Они включают «молекулярные машины» – ферменты (геликазы), которые поддерживают функцию теломеров. Гены, поддерживающие «среду обитания», экспрессируют белки, которые защищают клетку от повреждающих факторов, генерируемых стромальными клетками окружения.

Признаки злокачественного перерождения тканей. При опухолевом перерождении в атипичных клетках:

- 1) отсутствует необходимость получения дополнительных сигналов для деления (пролиферации) клеток;
- 2) потеряна способность клеток реагировать на сигналы, которые сдерживают пролиферацию;
- 3) блокированы рецепторы и заторможены сигнальные пути апоптоза;
- 4) наблюдается «взрыв» репликативного потенциала – резкое ускорение синтеза дочерней молекулы ДНК на матрице родительской молекулы ДНК;
- 5) отмечается геномная нестабильность (ускоренное накопление мутаций);
- 6) формируются механизмы инвазии и метастазирования;
- 7) активируются неоангиогенез и адаптация окружающих опухоль стромальных компонентов к потребностям ее роста;
- 8) наблюдается феномен ускользания атипичных клеток от иммунного надзора;
- 9) отмечается развитие воспаления в зоне опухолевого роста, практически всегда предшествующее и/или сопутствующее такому росту;
- 10) наблюдается активация аэробного гликолиза, поддерживающего злокачественный рост.

СТАДИИ РАЗВИТИЯ ОПУХОЛЕЙ

Процесс превращения нормальной клетки в опухолевую клетку состоит из трех стадий:

- 1) инициации;
- 2) промоции;
- 3) прогрессии опухоли.

Стадия инициации. Опухолевый процесс запускается, когда в клетке накапливается критическое число мутаций и других генетических изменений, приводящих к нарушениям регуляции клеточного цикла. Одной из причин инициации опухолевого процесса является высокая частота мутаций в геноме опухолевой клеточной линии (нестабильность генома). В результате генетической нестабильности при делении раковых клеток происходит быстрое накопление критического числа и видов онкогенных мутаций, которые формируют в клетках злокачественный генотип и опосредуют их неопластические свойства.

Протоонкогены. Рассматривают три основных механизма активации протоонкогенов:

- 1) мутации в первичной структуре протоонкогенов, например, семейства RAS;
- 2) амплификация (увеличение числа копий гена в ДНК клетки), например, онкогенов семейства MYC;
- 3) превращение протоонкогена в активный онкоген вследствие структурных перестроек генома клетки, вызванных потерей части генетической информации при обмене материалом между хромосомами.

Антионкогены. Важная роль в запуске опухолевого процесса принадлежит подавлению экспрессии генов, кодирующих белки антионкогены. Нарушения онкосупрессорных функций белков может быть следствием точечных мутаций в кодирующих и регуляторных областях соответствующего гена, приводящих к сбою считывания информации и образованию функционально неполноценных онкосупрессоров. Важным фактором запуска канцерогенеза является и тот факт, что с генетической точки зрения протоантигены действуют как доминантные факторы, а гены-супрессоры опухолевого роста – как рецессивные факторы.

Гены-модуляторы. В последнее время большую роль в инициации опухолевого процесса отводят мутаторным генам (генам-модуляторам), нарушение функции которых увеличивает темп возникновения мутаций и других генетических изменений, способствующих канцерогенезу.

При всей важности активации онкогенов ключевую роль в инициации опухолевого процесса связывают с нарушениями генов-супрессоров, которые влияют на прохождение клеточного цикла и регулируют процесс запрограммированной гибели клеток. Продолжительность стадии инициации зависит от характера и размера первичного генетического «полома», с одной стороны, и факторов, противостоящих опухолевой трансформации (иммунитет, пол, возраст и др.), с другой. По разным оценкам стадия инициации может составлять от нескольких суток до десятков лет.

Стадия промоции связана с действием факторов, которые активируют размножение опухолевых (иницированных) клеток (промоторов). В процессе деления такие клетки приобретают новые свойства, которые дают им особые преимущества перед остальными для выживания и развития в агрессивной среде. Например, опухолевые клетки «включают» внутри себя генераторы сигналов, стимулирующих пролиферацию, и блокируют действие внешних регуляторных стимулов (цитокины и др.), направленных на торможение размножения атипичных клеток.

В стадии промоции опухолевые клетки утрачивают одно из фундаментальных свойств нормальных клеток – вступать в апоптоз после строго ограниченного числа делений, становясь «бессмертными». Для этого блокируют мембранные рецепторы клеточной гибели (TNFRSF –

Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily), тормозятся механизмы, опосредующие выход из митохондрий в цитоплазму факторов апоптоза (цитохрома С, прокаспаз), а также инактивируются ферменты (каспазы), ключевые участники сигнальных путей, инициирующие запрограммированную клеточную гибель.

В опухоли ослабевают механизмы взаимного удержания (контактов) злокачественных клеток и внеклеточного матрикса. При нарушении этих механизмов в нормальной ткани клетки самоуничтожаются. Опухолевая клетка, в отличие от нормальной, при нарушении или утрате контакта с внеклеточным матриксом не погибает, а сохраняет жизнеспособность за счет активации процесса аутофагии. Вследствие дезорганизации микрофиламентоватипичные клетки злокачественных опухолей обретают подвижность. С этого момента, независимо от размера опухоли, ее клетки становятся способными к инвазии и метастазированию. Они могут образовывать новые очаги опухолевого роста за пределами первичной злокачественной опухоли.

В стадии опухолевой прогрессии происходит клеточная трансформация злокачественной опухоли. В результате генетической нестабильности опухоль из первично моноклонального образования превращается в поликлональное клеточное сообщество. В ней одновременно существуют несколько клонов атипичных клеток с различными наборами онкогенных мутаций. За счет жесткой конкуренции и отбора в злокачественной опухоли сохраняются только те клоны, которые отличаются повышенной способностью выживать и развиваться в агрессивной для них внутренней среде организма.

В этой стадии развитию опухоли противодействует иммунная система – происходит активация натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, а также антиген-презентирующих клеток (макрофагов, дендритных клеток). В свою очередь опухолевые клетки вырабатывают проопухолевые цитокины (трансформирующий фактор роста – TGF- β и др.), а также стимулируют продукцию Т-регуляторных клеток, которые усиливают размножение клеток. В атипичных клетках происходит торможение экспрессии генов главного комплекса гистосовместимости МНСI, что делает опухолевые клетки неузнаваемыми для иммунной системы.

Одним из эффективных молекулярных механизмов уклонения (эвазии) опухоли от иммунной клеточной атаки является экспрессия опухолевыми клетками белков, которые, взаимодействуя со структурами цитотоксических Т-лимфоцитов, включают в них иммунный тормоз. По-английски иммунный тормоз называют *checkpoint* – контрольная точка, которую иммунитету нужно пройти, чтобы включить механизм уничтожения идентифицированной чужой мишени.

Если между противоопухолевым иммунитетом организма и механизмами, способствующими росту новообразования, устанавливается баланс («паритет»), то злокачественная опухоль может клинически «безмолвствовать» на протяжении многих лет. Например, быстрорастущему раку толстой кишки от одной клетки до опухоли размером около 6 см требуется 6–8 лет, а медленно растущему – порядка 50 лет.

Неоангиогенез и метастазирование. Быстро развивающееся злокачественное новообразование требует повышенного снабжения клеток продуктами для метаболизма. Если размер опухоли превышает 1-2 мм, то она под влиянием факторов роста начинает формировать свою собственную микрососудистую сеть (неоангиогенез). Ключевую роль в возникновении ангиогенного фенотипа злокачественных клеток играет подавление опухолью функции

супрессора p53, который, помимо запуска апоптоза, экспрессирует ингибиторы факторов роста микрососудов. Подвижность, приобретенная раковыми клетками, позволяет им проникать в соседние ткани, а также выходить в просвет кровеносных и лимфатических сосудов и перемещаться с током крови и лимфы по всему организму.

В крови под влиянием провоспалительных факторов опухоли происходит активация тромбоцитов и образование комплексов (конгломератов), включающих кровяные пластинки и опухолевые микрочастицы. Благодаря этому, раковые клетки обретают защиту от разрушения иммунной системой. Также у них повышается вероятность задержки в системе микроциркуляции органов и тканей.

В микрососудах опухолевые клетки прикрепляются к поверхности эндотелия и дают начало росту вторичных очагов активно пролиферирующих раковых клеток – метастазов. Во вторичном узле опухоли неопластические клетки попадают в иное, чем в первичном очаге, клеточное микроокружение, что изменяет фенотипические характеристики метастазов. Гетерогенность клеток основного и вторичного опухолевого узлов определяет большую устойчивость последних к действию механизмов противоопухолевой защиты организма, а также разную чувствительность клеток первичной опухоли и метастазов к фармакотерапии.

Опухолевые маркеры. Онкомаркерами называют специфические продукты жизнедеятельности опухолей и/или вещества, продуцируемые клетками нормальных тканей в ответ на наличие в организме злокачественных новообразований. С помощью био(онко)маркеров оценивают интенсивность процессов повреждения клеток, а также определяют природу злокачественного роста и прогноз опухолевого заболевания. Интенсивно развиваются технологии прижизненной визуализации биомаркеров. Биомаркеры опухолевого роста могут быть определены раньше, чем появятся клинические признаки онкологического заболевания. Кроме того, уровень экспрессии этих веществ является важным прогностическим фактором течения и эффективности лечения опухолей.

Геномные маркеры. В связи с развитием геномных технологий (полногеномное секвенирование и др.) появилась возможность исследовать мутации сразу нескольких тысяч генов у одного пациента с помощью микрочипов (рис. 1).

Для разных типов опухолей исследуют изменения экспрессионного спектра генов на уровне РНК или спектра регуляторных последовательностей, таких как микро-РНК и других. Появилась возможность определить единичные или

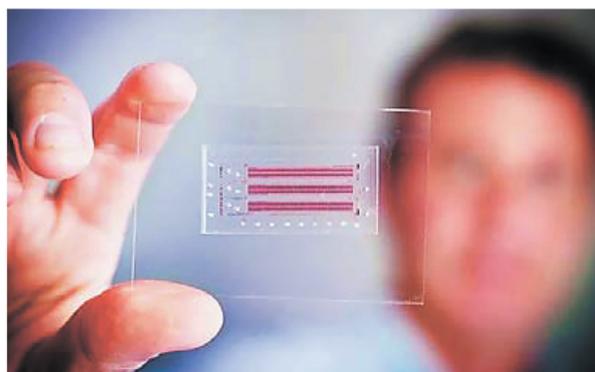


Рис. 1. Микрочип для диагностики злокачественных опухолей
Fig. 1. Microchip for the diagnosis of malignant tumors

групповые изменения экспрессии генов, которые связаны с клиническим течением опухоли, инвазией, метастазированием и ответом на лечение.

Эпигенетические маркеры. Мишенями для оценки функционирования эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов являются: метилирование ДНК, модификация гистонов и РНК-интерференция.

Наиболее актуальным подходом эпигенетического маркирования является диагностика индивидуального «метилотипа» пациентов. Под «метилотипом» понимают совокупность генов, наиболее часто метилированных при определенном типе опухоли. Процессы метилирования вовлечены в регуляцию экспрессии и инактивации генов на уровне транскрипции посредством плотности упаковки ДНК и гистонов в хроматин.

Исследование метилирования генома с помощью микро-рипов, в том числе аномального метилирования генов-супрессоров, открывает новые горизонты для диагностики маркеров прогноза болезни. Выявление аномального метилирования генов, отвечающих за общие и частные пути регуляции жизнедеятельности злокачественной клетки, может показывать, как далеко зашел опухолевый процесс, насколько интенсивно идет рост опухоли и процесс метастазирования. Определение подобных генов позволит использовать профиль метилирования, в сочетании с другими молекулярно-генетическими данными, в качестве маркера как для ранней диагностики злокачественных процессов, так и для определения прогноза заболевания.

Интерактомные опухолевые маркеры. Интерактомика (англ. Interactomics) – это междисциплинарное научное направление, в рамках которого изучаются взаимодействия между геномом и белками (протеомом) и последствия этих взаимодействий, а также исследуются связи белков между собой. Последние, как ферменты, регулируют все метаболические процессы (метаболизм) в клетках организма.

С позиций интерактомики организм можно представить, как многомерную сетевую модель, базовыми элементами которой являются геном, протеом и метаболит, объединенные между собой постоянно изменяющимися связями внутри каждого элемента и между ними. Интерактомная модель живой системы представляет собой информационный аналог морфо-функциональной организации органов и тканей организма [4, 5].

Биологические системы сложны по своей природе. Их поведение регулируется взаимодействием многих молекулярных компонентов (например, кодирующих и не кодирующих РНК, белков), которые структурированы в многочисленные регуляторные слои. Точное изображение клетки в составе биологической системы требует знаний о взаимодействиях элементов и, в частности, о регуляторном слое, описанном как сети генной регуляции. Регуляторные сети генов, как и все биологические сети, включают такие биологические компоненты как узлы, а их взаимодействия представляются в виде ребер (или краев) (рис. 2).

Размер узла (node) – это свойство, поддающееся количественной оценке (например, кратное изменение в двух различных экспериментальных ситуациях; это позволяет включить динамический компонент (т.е. изменение времени) в графическое представление сети). Ширина ребра представляет собой силу связи (например, коэффициент корреляции). Цвета узлов идентифицируют различные сетевые модули.

GRN – это идеальная реконструкция взаимодействий между генетическими элементами, включающая в себя влияние транскрипционных факторов на экспрессию их мишеней, а также эпигенетические и многие другие дополнительные уровни молекулярной регуляции.

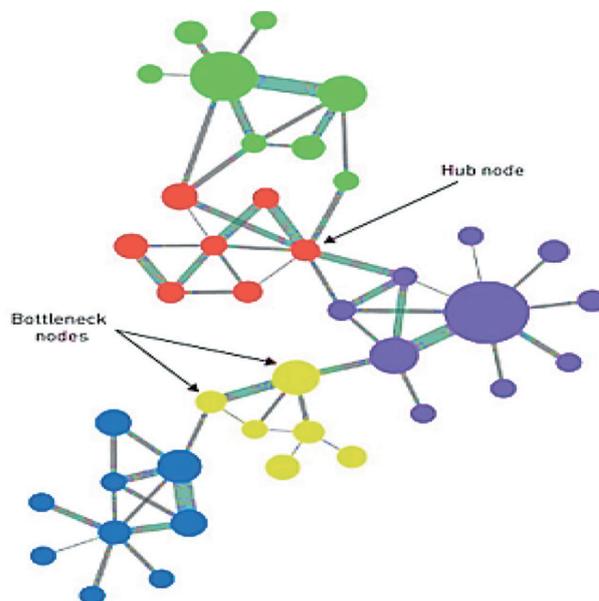


Рис. 2. Топология сети и ее значение
Fig. 2. Network topology and its meaning

Мутантные гены опухолевых клеток организуются в «генные сети», которые контролируют метаболические процессы и вовлекаются в генез конкретных видов опухолевых заболеваний. В «генных сетях» опухолевых клеток имеются главные (центральные) гены и дополнительные (вспомогательные) гены, так называемые гены-модификаторы. Для каждой опухоли характерен свой специфический набор сетевых генов и свой функциональный генетический модуль.

В целом, злокачественное заболевание как форма патологии проявляется не в нарушениях работы отдельных молекул, а в формировании **сетевого патологического синдрома**, который рассматривают как совокупность взаимодействий или ребер, узлов, модулей и других компонентов интерактома.

Для оценки специфичных для рака молочной железы сетей взаимодействия генов, имеющих решающее значение для выяснения механизмов развития опухоли с точки зрения биологической сети, устанавливаются типовые сети взаимодействия ген-ген образцов рака, основанные на профилях экспрессии генов, идентифицируются сети взаимодействия ген-ген и пути, связанные с локализацией рака, его подтипами и стадиями (рис. 3).

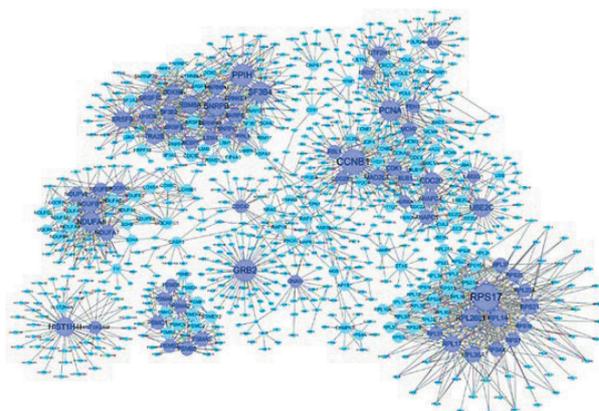


Рис. 3. Генные сети взаимодействия, связанные с раком молочной железы
Fig. 3. Gene interaction networks associated with breast cancer

Гетерогенность соматических мутаций в раковых клетках препятствует построению унифицированных сетей межбелковых взаимодействий. Неоднородность эпигенетического ландшафта в клетках различных видов опухолей позволяет выстраивать опухолеспецифические карты белковых взаимодействий и на этой основе предсказывать вероятность развития и специфику опухолевого роста, а также прогнозировать благоприятный или неблагоприятный исход заболевания (рис. 4).

Экспрессия генов BRCA1 и его взаимодействующих партнеров BRCA2 и MRE11 с высокой степенью коррелируют у выживших пациентов (good output). Зеленые ребра указывают на высокую корреляцию в экспрессии между парами. Эта корреляция нарушена (красные ребра) у пациентов, которые умерли в результате рака молочной железы (poor output).

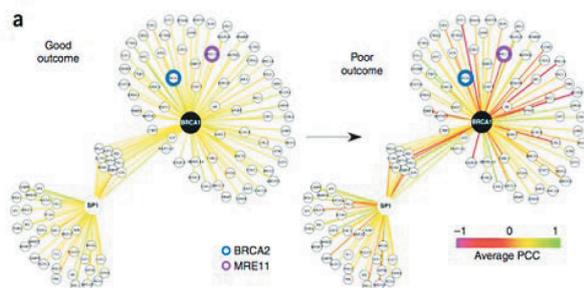


Рис. 4. Различия в динамических свойствах интерактома при опухолях молочной железы. PCC – коэффициент корреляции Пирсона

Fig. 4. Differences in the dynamic properties of interactome in breast tumors. PCC – Pearson's correlation coefficient

Как видно, сетевые структуры (как метаболические, так и регуляторные) являются уникальными источниками биомаркеров принципиально нового поколения. На их основе и ИТ-инструментария может совершенствоваться предиктивно-диагностические, превентивно-профилактические и лечебно-реабилитационные медицинские технологии оказания персонализированной помощи онкологическим больным.

Классификации TNM. Для первичной оценки стадии опухолевого процесса, выбора стратегии лечения опухоли и прогноза в клинической практике широко используется система TNM (Tumor – опухоль, Node – лимфатический узел, Metastasis – метастазы).

В этой системе T характеризует первичный очаг опухоли (объем); N – наличие/отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах; M – определение наличия/отсутствия отдаленных метастазов.

Дополнительно вводятся символы: G – характеристика степени дифференцировки неопластических клеток; P – степень прорастания стенки полых органов; R – наличие/отсутствие опухоли после проведенного лечения.

Например:

T1, N0, M0 – первая стадия рака;

T1-3, N1-2, M0 – третья стадия рака;

любая T и любые N при M1 – четвертая стадия рака.

В последнем случае излечение от онкологического заболевания на современном уровне медицины невозможно. Метастазирование более чем в 90% случаев является основной причиной смерти от злокачественных опухолей.

Местное и системное действие опухоли на организм

Злокачественные новообразования по мере своего развития оказывают местное и системное действие на организм.

Местное действие. Под местным действием новообразований подразумеваются эффекты, связанные с увеличением

объема опухолевого узла и с инвазией опухоли в близлежащие ткани: сдавление и/или смещение опухолью органов и тканей с нарушением их функции; прорастание полых органов и кровеносных сосудов; нарушение гемодинамики и лимфооттока.

Системные эффекты. В результате системного действия опухолей на организм формируются паранеопластические синдромы. При онкологических заболеваниях наблюдаются эндокринные нарушения (избыточная продукция глюкокортикоидов при раке легкого) и расстройства электролитного обмена (высокое содержание кальция при остеосаркомах и метастазах в кости скелета). Гематологический ПНС проявляется гиперактивацией системы гемостаза и патологическим эритроцитозом при раке почки и тяжелой анемией при нарушениях метаболизма железа, ингибировании эритропоэза и синтеза эритропоэтина, вызванных опухолевыми процессами в костном мозге. При усиленном синтезе цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-1) нарушается аппетит (анорексия) и развивается кахексия. Под кахексией или общей атрофией понимают истощение организма, характеризующееся резко выраженным общим исхуданием и физической слабостью.

ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Злокачественная опухоль как объект терапии. Прогресс молекулярной биологии и медицины существенно расширил представления о причинах и ведущих механизмах опухолевого роста.

Вместе с тем опухолевый рост остается одной из величайших загадок патологии живых систем. Злокачественная опухоль, возникнув в органе или ткани как «интегрированное» сообщество однородных атипичных клеток, выходит из-под контроля регуляторных и исполнительных систем организма. По мере роста опухоль начинает сама терять контроль над процессами, лежащими в основе ее собственного развития как патологической системы. В опухолевой ткани постоянно появляются новые клеточные клоны, отличные от первичных атипичных клеток. Эти клоны обладают повышенной выживаемостью и агрессивностью, а между вновь возникающими сообществами атипичных клеток идет «непримиримая борьба» за размножение в агрессивной для них среде. В результате злокачественная опухоль из моноклонального образования превращается в разнородное (гетерогенное) сообщество раковых клеток, утративших свои первичные специфические функции, но постоянно воспроизводящее новые атипичные клетки, которые становятся опасными для самой опухоли.

С увеличением массы автономных гетерогенных клеточных сообществ в опухолях прогрессируют процессы функционального разобщения клеток и разрушения первичной опухолевой ткани. Происходит ослабление контактов злокачественных клеток между собой и внеклеточным матриксом пораженного органа. Возникают очаги некроза вследствие ишемии и локального воспаления опухолевой ткани.

Для выживания опухоли как автономного патологического образования включаются механизмы переноса (транслокации) раковых клеток с кровью, лимфой и другими способами в здоровые органы и ткани – метастазирование. Вновь возникающие (вторичные) очаги опухолевого роста развиваются по тем же закономерностям, что и первичная опухолевая ткань. При этом, в отличие от последней, атипичные клетки метастазов уже несут в себе гены повышенной устойчивости к агрессивным для них воздействиям. Клетки метастазов, пройдя «селекцию» на выживаемость в первичном очаге опухолевого роста, обладают повышенной устойчиво-

стью к традиционной химиотерапии. Развитие метастазов является одной из ключевых проблем в клинической онкологии и основной причиной рецидивов заболевания у больных злокачественными опухолями.

Профилактика. Профилактика является одной из важнейших задач в противораковой терапии. Она проводится по трем направлениям:

Первичная профилактика направлена на пропаганду и создание необходимых условий для здорового образа жизни, регламентирование трудовой деятельности, изучение роли факторов внешней среды и производства в развитии опухолей и ограничение контактов населения с канцерогенными веществами.

Вторичная профилактика – комплекс организационных мероприятий системы здравоохранения, направленный на раннее выявление онкологических заболеваний и лечение их на начальных стадиях.

Третичная профилактика – комплекс лечебно-диагностических мероприятий направленных на предотвращение рецидивов заболевания после проведенного лечения. Он включает в себя наблюдение в онкологическом диспансере, медикаментозную противорецидивную и заместительную противоопухолевую терапию.

Лечение злокачественных новообразований носит комплексный характер. В онкологической практике применяются:

I. Методы, направленные на непосредственное удаление, уничтожение или торможение роста опухолевых клеток:

- 1) хирургические вмешательства (более или менее радикальное удаление опухоли и окружающих тканей, лимфоузлов и т.д.);
- 2) химиотерапия (цитостатики, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, препараты платины, полихимиотерапия);
- 3) лучевая (радио) терапия (гамма-излучение, проникающее на любую глубину; нейтроны, проникающие на ограниченную глубину; электроны, проникающие на очень небольшую глубину);
- 4) гормональная терапия;
- 5) криотерапия;
- 6) фотодинамическая терапия препаратами, которые могут разрушать клетки злокачественной опухоли под воздействием светового потока определенной длины волны.

II. Методы, повышающие собственную антиопухолевую защиту организма:

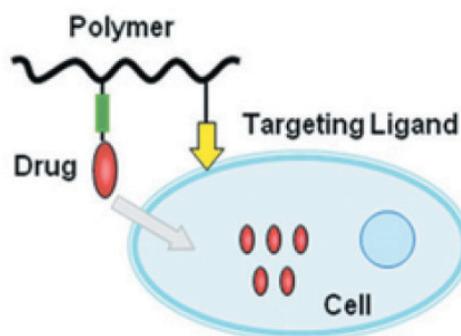
1. Усиление неспецифического компонента иммунитета иммуномодуляторами и иммуностимуляторами (оптимизация цитокиногенеза, системы комплемента, индукция интерферонов и др.).
2. Усиление продукции антиопухолевых антител и пролиферации антиопухолевых Т-лимфоцитов.
3. Трансплантация аутологичных стволовых клеток периферической крови.
4. Усиление экспрессии опухолевых антигенов для естественной индукции антиопухолевого ответа, переключения с низкодозового на высокодозовый вариант (и с продукции IgE на IgG).
5. Оптимизация системы экранирования опухолевых антигенов.
6. Применение иммуно-позитронно-эмиссионной томографии, позволяющей, в частности, определить экспрессию маркеров, которые могут стать объектом иммунотерапии.

Одной из актуальных проблем фармацевтики завтрашнего дня является разработка и внедрение в онкологическую

практику уникальных лекарственных препаратов, созданных на основе карт молекулярных взаимодействий в организме человека. Столь многообещающие прогнозы дает новое направление в системной биологии – интерактомика, наука о взаимодействии белков внутри клетки.

III. Биотерапия, иммунотерапия:

- 1) иммунотерапия цитокинами (интерлейкин-2, интерферон-альфа, интерферон-гамма, фактор некроза опухолей);
- 2) активная специфическая иммунотерапия (противоопухолевые вакцины);
- 3) клеточная терапия (опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, клоны опухоль-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов);
- 4) использование антител против антигенов опухолевых клеток, в том числе химерных структур (иммуноглобулины, нагруженные ферментами, химиопрепаратами, радионуклидами и т.д.), а также моноклональных антител.



Polymer–Drug–Targeting Ligand Conjugation

Рис. 5. Схема конструкции таргетных препаратов
Fig. 5. Scheme of the construction of targeted drugs

Целевая (таргетная) терапия. Под термином «таргетная» терапия подразумевается целая стратегия, основанная на работе с индивидуальными (или пакетированными) фармакотерапевтическими мишенями, вовлеченными в опухолевый процесс (рис. 6). Часть из таких препаратов является моноклональными АТ, другие подавляют функции ферментов, определяя процессы сигнализации, необходимого для осуществления клеткой своих функций или запуска клеточного деления, третьи тормозят ангиогенез.

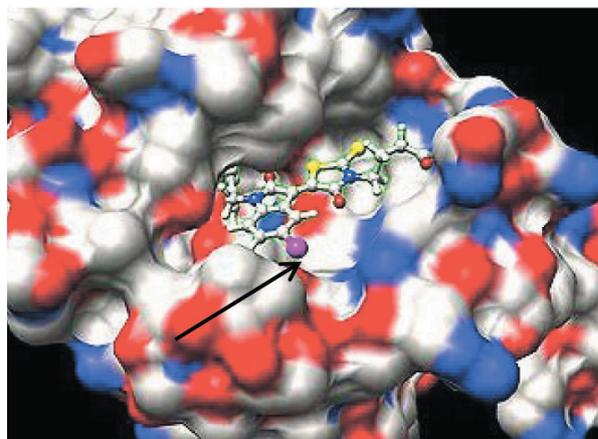


Рис. 6. Малая молекула стыкуется с белком
Fig. 6. Small molecule docks with protein

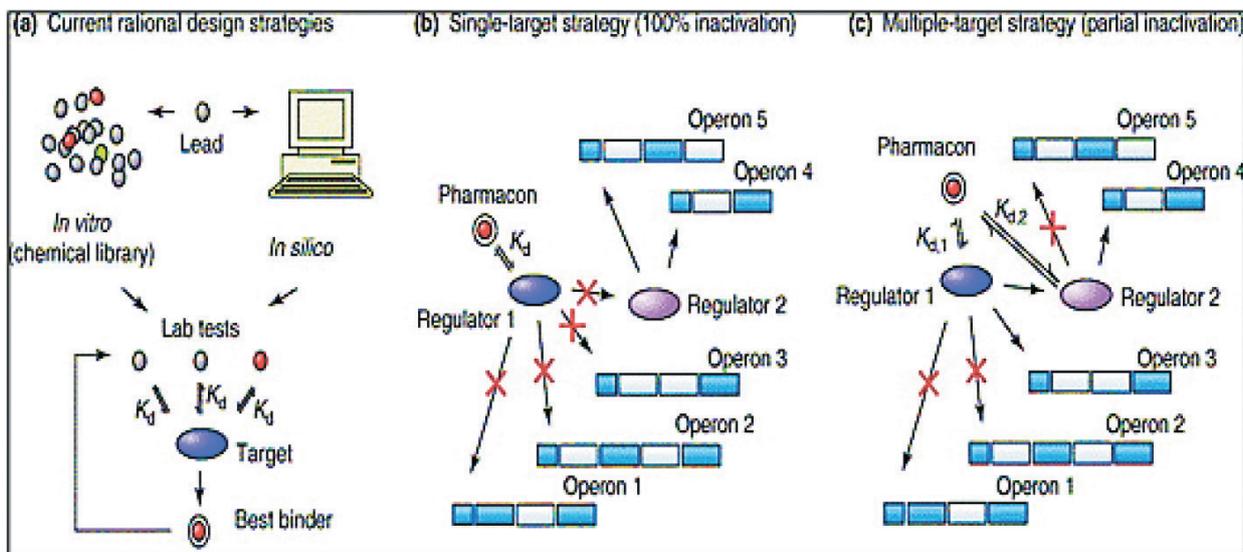


Рис. 7. Мультитаргетинг, направленный на реализацию терапевтического потенциала разработанной фармакологической структуры
 Fig. 7. Multitargeting aimed at realizing the therapeutic potential of the developed pharmacological structure

Каждый из препаратов таргетной терапии обладает уникальным воздействием на определенную мишень (или группу мишеней), играющую в развитии опухолей ключевую роль. Для получения таких лекарств широко используется молекулярный докинг (англ. molecular docking) (рис. 6). Это метод молекулярного моделирования, позволяющий предсказать наиболее выгодную для образования устойчивого комплекса ориентацию и конформацию одной молекулы (лиганда) в сайте связывания другой (рецептора, фермента).

Например, для разработки мультитаргетных препаратов используются методы высокопроизводительного скрининга и молекулярного моделирования (рис. 7а).

Механизмы взаимодействия лигандов с белком определяются с помощью молекулярной стыковки (докинг) или компьютерного моделирования взаимодействия лиганд-белок. Для подбора лигандов используется библиотека соединений, которые после дальнейшей модификации и тестирования могут выступить как соединение-кандидат для дальнейшего тестирования на животных и людях. Полученный аналог лиганда связывается с белком-регулятором и полностью инактивирует его (рис. 7б). Лекарственное средство может одновременно взаимодействовать с несколькими регуляторами, в результате чего наблюдается его частичная инактивация (рис. 7с).

Первый таргетный препарат – Герцептин (трастузумаб), блокирующий тирозинкиназы, успешно применяется для лечения опухолей молочных желез. В настоящее время разработаны противоопухолевые вакцины, обладающие возможностью индуцировать стабильный иммунный ответ сразу на несколько опухолевых эпитопов, а также новое поколение ингибиторов протеинкиназ, которые тормозят опухолевую пролиферацию и индуцируют проапоптотические и другие противоопухолевые механизмы.

Обнадеживающие результаты в лечении опухолей получены при использовании нанопрепаратов, относящихся к семейству нанотераностикумов, объединивших в границах одной молекулы функции визуализации (диагностики) и терапевтического воздействия (рис. 8).

V. Чек-пойнт терапия. Ингибиторы контрольных точек иммунитета (check-point inhibitors) совершили революцию в онкологии. Основными отличиями этой группы препаратов от «предшествующей революции» – таргетной терапии – является то, что при использовании ингибиторов

контрольных точек иммунитета терапевтический эффект может наблюдаться практически при всех типах злокачественных новообразований (опухоль-неспецифичный механизм действия). Они не влияют на эффекты других классических способов лечения опухолей (химио- и таргетная терапия) и позволяют не проводить поддерживающую противоопухолевую терапию (рис. 9).

На рисунке 9: слева – PD-L1 связывается с PD-1 и подавляет уничтожение опухолевых клеток Т-лимфоцитами; справа – при блокировании PD-L1 или PD-1 восстанавливается способность Т-лимфоцитов уничтожать опухолевые клетки.

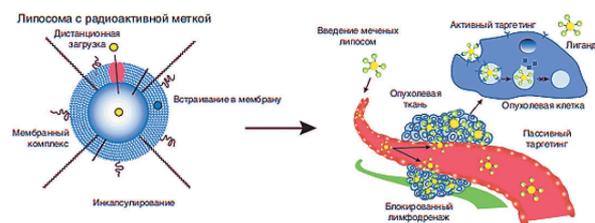


Рис. 8. Использование липосом и радиоактивных меток для визуализации целевой доставки лекарств и оценки эффективности противоопухолевой терапии
 Fig. 8. The use of liposomes and radioactive labels to visualize targeted drug delivery and assess the effectiveness of anticancer therapy

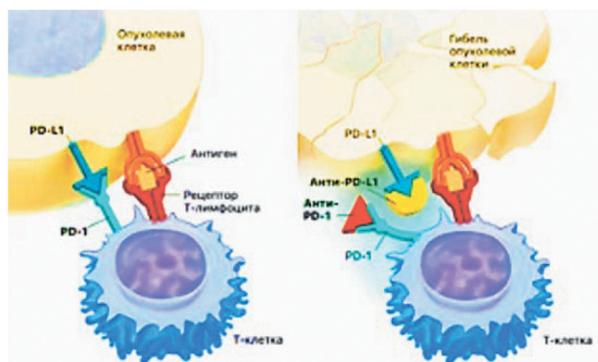


Рис. 9. Механизм уклонения опухоли от иммунной атаки организма (иммунный тормоз – checkpoint)
 Fig. 9. The mechanism of evasion of the tumor from the immune attack of the body (immune brake – checkpoint)

Появление ИКТИ открыло перспективу сохранения терапевтического эффекта неограниченно долгое время, а возможно, и надежду на победу над злокачественными опухолями.

VII. Генная терапия. Принципиально новым направлением является поиск и селекция геномных мишеней, способных удовлетворять задачам генотаргетирования,

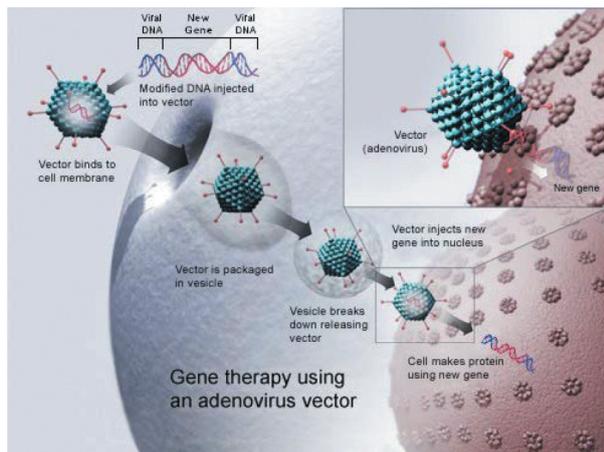


Рис. 10. Генная терапия с использованием аденовирусного вектора
Fig. 10. Gene therapy using an adenoviral vector

эффективность которого определяется, прежде всего, механизмами доставки геноматериала – так называемой «векторной системой» (рис. 10).

Современные варианты генотерапии основаны на:

- 1) нормализации работы мутированного гена;
- 2) обучении иммунной системы распознаванию опухоли.

Соответственно, основными методами генотерапии являются:

- добавление гена;
- ингибирование гена;
- замещение гена;
- инактивация или уничтожение специфических генов;
- модификация некодирующих генных элементов.

В некоторых случаях аденовирус вставляет новый ген в клетку (рис. 10). Если лечение успешно, то новый ген будет производить функциональный белок, который остановит рост опухоли.

Другим перспективным направлением является генотерапия с применением наночастиц, «одетых» АТ-«навигаторами», что позволяет обеспечить адресную доставку гена-онкосупрессора к самой опухоли и ее метастазам. Особый вариант генотерапии – введение геноконструкции, обеспечивающей синтез антисмысловой РНК, что лишает опухолевую клетку способности синтезировать тот или иной белок.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Патология: учебник / под редакцией А.И. Тюкавина. – Москва: ИНФРА-М, 2020. – 844 с.

2. Основы персонализированной и прецизионной медицины. Учебник для медицинских вузов и факультетов / под редакцией С.В. Сучкова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 624 с.

3. Yan W, Xue W, Chen J, et al. Biological Networks for Cancer Candidate Biomarkers Discovery. *Cancer Informatics*. 2016; 15(S3): 1–7. DOI: 10.4137/CIN.S39458.

4. Qian T, Zhu S, Hoshida Y. Use of big data in drug development for precision medicine: an update. *Expert Rev. Precis. Med. Drug Dev*. 2019; 4(3): 189–200. DOI: 10.1080/23808993.2019.1617632.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Александр Иванович Тюкавин, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и патологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: alexander.tukavin@pharminnotech.com

Сергей Викторович Сучков, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры патологии Первого Московского автономного государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии Московского государственного медицинского стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия; e-mail: ssuchkov57@gmail.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Alexander I. Tyukavin, Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Department to Physiology and Pathology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: alexander.tukavin@pharminnotech.com

Sergei V. Suchkov, Doctor of Medicine (MD), Professor, Professor of the Department of Pathology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia; Professor of the Department of Clinical Allergology and Immunology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; e-mail: ssuchkov57@gmail.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Tumor growth – a modern view of pathogenesis and pharmacotherapy (lecture)

©2021. A.I. Tyukavin¹, S.V. Suchkov^{2,3}

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

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

Received May 22, 2021;

Revised June 16, 2021;

Accepted June 28, 2021

The lecture presents up-to-date information on the prevalence of cancer in the world and in the Russian Federation. The main risk factors and causes of malignant tumors are considered. Particular attention is paid to the mechanisms of transformation of normal cells into tumor cells, and the role of oncogenes and anti-oncogenes in the initiation of malignant growth is shown. Based on modern information about carcinogenesis, the pathogenetic significance of the molecular mechanisms of malignant cell growth at various stages (initiation, promotion, progression) of the tumor process is shown. The mechanisms of evasion of tumors from the influence of immune and other mechanisms that restrain their emergence and development in the body are described, and it is also shown how the spread (metastasis) of malignant cells occurs. The modern tumor markers are presented, on the basis of which the earlier detection of malignant diseases is performed. Particular attention is paid to molecular diagnostic approaches to assessing the risk of occurrence and early diagnosis of malignant neoplasms. Genomic, epigenetic and interactomic tumor markers, which are used in leading domestic and foreign oncological centers, are considered. The most promising approaches to the creation of effective anticancer drugs obtained on the basis of the achievements of molecular biology and bioinformatics are highlighted.

KEYWORDS: tumor growth; risk factors; etiology of malignant tumors; molecular mechanisms of carcinogenesis; genomic; epigenetic; interactomic markers of tumor growth; personalized anticancer pharmacotherapy

**CORRIGENDUM TO: [Формулы Фармации. – 2021.
– Т. 3. – № 1. – С. 66–75.
doi: <https://doi.org/10.17816/phf60598>]**

Исправления в «Пешехонова Л.К., Пешехонов Д.В., Пятибрат А.О., Венгерович Н.Г. Сравнение терапевтической эффективности пероральной и парентеральной форм хондропротектора на основе глюкозаминосульфата при обострении остеоартроза // Формулы Фармации. – 2021. – Т. 3. – № 1. – С. 66–75. doi: <https://doi.org/10.17816/phf60598>».

Настоящим информируем читателей о том, что в финальную версию статьи были внесены изменения на русском и английском языках.

По просьбе авторов заменено заглавие статьи:

Сравнение терапевтической эффективности пероральной и парентеральной форм лекарственного препарата Мукосат на основе гликозаминогликана при лечении остеоартрита.

Правильная версия для цитирования:

Пешехонова Л.К., Пешехонов Д.В., Пятибрат А.О., Венгерович Н.Г. Сравнение терапевтической эффективности пероральной и парентеральной форм лекарственного препарата Мукосат на основе гликозаминогликана при лечении остеоартрита // Формулы Фармации. – 2021. – Т. 3. – № 1. – С. 66–75. doi: <https://doi.org/10.17816/phf60598>

Исправление не повлияло на конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исправление было внесено в онлайн-версию журнала.

**CORRIGENDUM TO: [Pharmacy Formulas. – 2021. –
Vol. 3. – N. 1. – P. 66–75.
doi: <https://doi.org/10.17816/phf60598>]**

Correction in “Peshekhonova L.K., Peshekhonov D.V., Pyatibrat A.O., Vengerovich N.G. Comparison of the effectiveness of supplementary prescribing the chondroprotector Mucosat in the oral and parenteral dosage forms during the acute exacerbation of osteoarthritis // Pharmacy Formulas. – 2021. – Vol. 3. – N. 1. – P. 66–75. doi: <https://doi.org/10.17816/phf60598>”.

We hereby inform readers that in the final version of the article changes were made in Russian and English.

At the request of the authors, the title of the article was replaced:

Comparison of the therapeutic effectiveness of the drug Mucosat based on glycosaminoglycans in oral and parenteral dosage forms in the treatment of osteoarthritis.

Correct version for citation:

Peshekhonova L.K., Peshekhonov D.V., Pyatibrat A.O., Vengerovich N.G. Comparison of the therapeutic effectiveness of the drug Mucosat based on glycosaminoglycans in oral and parenteral dosage forms in the treatment of osteoarthritis // Pharmacy Formulas. – 2021. – Vol. 3. – N. 1. – P. 66–75. doi: <https://doi.org/10.17816/phf60598>

Corrigendum has no effect on the conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. Corrigendum is added in the online version of the article.

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf75805>



Николай Васильевич Кошкин: директор, при котором вуз снова стал химико-фармацевтическим

©2021. И.А. Наркевич¹, С.В. Степанов¹, А.О. Волгушева¹, Ю.Ю. Звягин²,
С.А. Воробьева¹, В.В. Перельгин¹

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 09.06.2021 г.

После доработки 26.06.2021 г.

Принята к публикации 28.06.2021 г.

В конце 40-х годов у руководства советского здравоохранения возникла идея о необходимости усиления подготовки и повышения квалификации инженерно-технических кадров медицинской промышленности страны. Было признано целесообразным делать это на базе фармацевтических вузов. Для этого решено было передать Ленинградский фармацевтический институт из Министерства здравоохранения РСФСР в Главное управление медицинской промышленности Министерства здравоохранения СССР и в дальнейшем специализировать его на подготовке инженеров химиков-технологов и инженеров-химиков для химико-фармацевтических заводов, и инженеров-микробиологов для заводов по производству антибиотиков. При этом вузу было возвращено историческое наименование «химико-фармацевтический».

В статье на основе неопубликованных документов из петербургских архивов реконструирована биография ученого-химика, директора ЛФИ/ЛХФИ (ныне Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, СПХФУ) с 1947 по 1952 годы Николая Васильевича Кошкина. Выпускник Ленинградского государственного университета, ученик академика В.Е. Тищенко, он внес значительный вклад в создание профиля химика-технолога в фармацевтическом вузе, возвращение приоритета химических дисциплин в подготовке фармацевтов, как для аптечного дела, так и химико-фармацевтического производства. При нем была начата подготовка инженеров-микробиологов. В период его руководства предпринята попытка наладить в вузе регулярное издательское дело. Вышли в свет многие учебники, которыми потом пользовалось не одно поколение студентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Н.В. Кошкин; Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет; Ленинградский государственный университет; барбитуровая кислота; фурфурол; В.Е. Тищенко; фармацевтическое образование; химико-фармацевтический профиль

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf71447>

СОКРАЩЕНИЯ:

ЛФИ – Ленинградский фармацевтический институт;

ЛХФИ – Ленинградский химико-фармацевтический институт;

СПХФУ – Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;

ЛГУ – Ленинградский государственный университет;

ВКП(б) – Всесоюзная коммунистическая партия (большевиков);

НИХИ – Научно-исследовательский химический институт.

Рубеж 40-х и 50-х годов XX века стал для фармацевтического образования в городе на Неве периодом нового развития. С мая 1947 г. по 1952 г. Директором Ленинградского фармацевтического института был кандидат химических наук Николай Васильевич Кошкин (1901 – после 1985 г.). При нем вуз вернул историческое название: химико-фармацевтический.

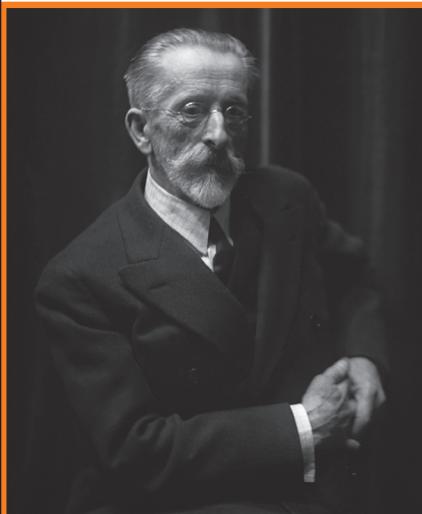
Н.В. Кошкин родился 1 декабря 1901 г. в селе Яковлево Елабужского уезда Вятской губернии (ныне в составе Елабужского района Республики Татарстан). Его отец В.М. Кошкин занимался сельским хозяйством, а мать Василиса Лазаревна была домохозяйкой.

Начальное образование Николай получил в земской школе. В 1913-1914 гг. окончил два класса училища в г. Мамадыш Казанской губернии (ныне на территории Республики Татарстан) [1].

Вернулся в родное село, где работал в хозяйстве отца. В 1920 г. был призван в Красную армию. Служил в качества телефониста в батальоне связи 42-й дивизии. Участвовал в сражениях с войсками П.Н. Врангеля и отрядами Н. Махно [2].

Во время службы, несмотря на трудности военного быта, чувствовал тягу к образованию. В 1924-1925 гг. учился в школе для взрослых повышенного типа (средней школе) в Казани, которую окончил с аттестатом зрелости [3]. В 1925 г. был командирован в Ленинградский сельскохозяйственный институт (ныне Санкт-Петербургский аграрный университет), откуда через год перевелся в Ленинградский государственный университет (ныне Санкт-Петербургский государственный университет).

В 1926–1937 гг. жизнь Н. Кошкина неразрывно связана с ЛГУ. В вузе в то время не было отдельных химического и биологического факультетов, поэтому будущих специалистов готовили на физико-математическом факульте-



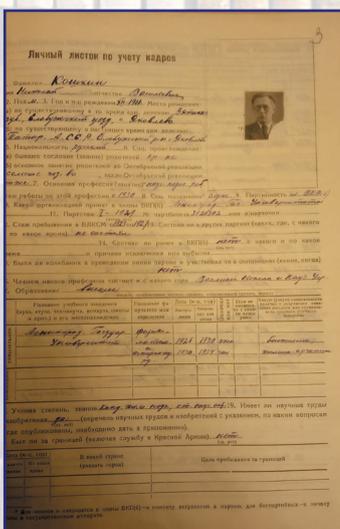
◀ **В.Е. Тищенко, научный руководитель Н.В. Кошкина**

те. Николай учился на биологическом отделении физмеха. Только в 1929 г. был создан химический факультет, на котором он и завершил образование.

В вузе Николай изучал немецкий и английский языки. С 1929 г. стал усиленно заниматься научными «штудиями» в читальных залах Библиотеки академии наук. В 1930 г. окончил химический факультет университета по специальности «биохимик, химик-органик» [3].

Во время обучения в 1924 г. вступил в Российский ленинский коммунистический союз молодежи. В университете был секретарем ячейки, руководителем политкружка. С 1926 г. – кандидат в члены ВКП(б). Был представителем партийной ячейки на совете своего факультета, секретарем приемной комиссии [4]. В январе 1929 г. стал членом ВКП(б) [5].

В 1930–1934 гг., после окончания университета, Н.В. Кошкин учился в аспирантуре по технической химии [4, л. 1]. Его руководителем был известный ученый, организатор науки, академик Вячеслав Евгеньевич Тищенко (1861–1935) [6]. В этот период в профильных ведущих журналах выходят совместные



▶ **Первый лист из личного дела Н.В. Кошкина**

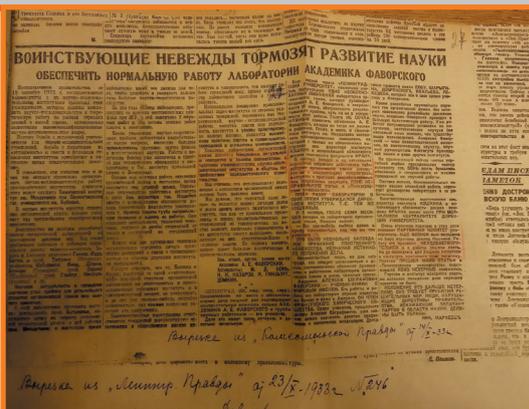
▶ **Здание физико-химического института Высших Бестужевских курсов на Среднем пр., 41. Здесь располагались лаборатории химического факультета ЛГУ в 1929 году**



с наставником работы «О действии натрмалонового эфира на дифенилтиомочевину и карбодифенилид», «Количественное определение фурфурола с помощью дифенилтиобарбитуровой кислоты», отражающие научные интересы самого Николая Васильевича [7, 8].

В начале 1930-х годов Н.В. Кошкин работал заведующим отделением биохимии, заведующим химическим факультетом, заместителем директора Научно-исследовательского химического института им. Менделеева при ЛГУ. В то же время его избирали заместителем президента Ленинградского научно-исследовательского химического общества (президентами были известные ученые Н.С. Курнаков и А.Е. Фаворский).

Однако благополучную карьеру молодого ученого портили постоянные проблемы по партийной линии. В 1928-1929 гг. его отец арендовал мельницу в селе, содержал коллективную молотилку, за что в 1930 г. и был раскулачен [1]. С этого времени Николай Васильевич неоднократно подвергался допросам и «разборам» во время многочисленных в 30-е годы «чисток» партийных рядов. В 1933 г. в ленинградских газетах шла форменная травля Н.В. Кошкина. Вышли разоблачительные статьи в газетах «Комсомольская правда» и «Ленинградская правда» [9, 10]. В вину заместителю директора НИХИ им. Менделеева ставили критику деятельности лаборатории органической химии академика А.Е. Фаворского за ее оторванность от практики и попытку «превратить... лабораторию, впитавшую в себя лучшее и значительное, что дала химия за последние полвека – в коммерческое предприятие, выполняющее мелкие заказы промышленности» [10]. То есть, как бы мы сказали сегодня, за активное привле-



Статья в «Комсомольской правде»

чение на договорной основе заказов от промышленных предприятий города. При этом самому Н.В. Кошкину в вину ставилось «кулацкое» происхождение. Журналисты напрямую требовали его увольнения как классово чуждого элемента, грубо оскорбляли.

Но это не остановило молодого ученого, во всем старавшегося достигнуть успеха. В 1934–1936 гг. Он заведовал лабораторией Центрального научно-исследовательского геологоразведочный института, где работал над темой «Сравнительное исследование Туаркирских и Ягманских углей». За выполнение работы на три месяца раньше срока был включен в число стахановцев [11]. В 1935 г. ему удалось защитить диссертацию «Количественное определение фурфурола с помощью N-N двузамещенных производных барбитуровой и тиобарбитуровой кислоты и способы получения их» на соискание ученой степени кандидата химических наук [4].

После успешной защиты диссертации и ее утверждения Н.В. Кошкин перешел на преподавательскую работу. В 1936-1937 гг. – преподаватель факультета общественных наук Ленинградского института советской торговли им. Ф. Энгельса (осн. в 1930 г., ныне



А.Е. Фаворский

Здание НИХИ (изначально – Химическая лаборатория Санкт-Петербургского университета, ныне – Менделеевский центр) ▾



присоединен к Политехническому университету имени Петра Великого). В 1937–1941 гг. работал старшим научным сотрудником, затем заведующим лабораторией Всесоюзного научно-исследовательского института защиты растений (ныне Всероссийский научно-исследовательский институт защиты растений).

В начале Великой Отечественной войны, в 1941–1942 годах, Кошкин – на фронте. Участвовал в боевых действиях. Был ранен, демобилизован и в 1942–1945 гг. работал старшим химиком на Кузнецком металлургическом комбинате им. И.В. Сталина (ныне Новокузнецкий металлургический комбинат). В 1946 г. награжден медалью «За победу над Германией» [2]. В 1985 г. он как ветеран войны был награжден орденом Отечественной войны II степени [12].

После окончания войны вернулся в Ленинград, где в 1945 г. стал заведующим кафедрой химии Педагогического института им. М.Н. Покровского (с 1957 г. – в составе Российского государственного педагогического института им. А.И. Герцена). Принял активное участие в восстановлении вуза после войны: организовал работу пострадавшей в годы блокады химической лаборатории и учебный процесс по химическим специальностям.

Одновременно с институтом Кошкин работал старшим научным сотрудником Государственного института прикладной химии [2]. Там он занимался исследованием компенсации малоновой кислоты и малонового эфира с производными мочевины и тиомочевины. Николаем Васильевичем были разработаны условия получения двух замещенных барбитуровых и тиобарбитуровых кислот и методика применения их для количественного определения пентозанов и фурфурола [2].

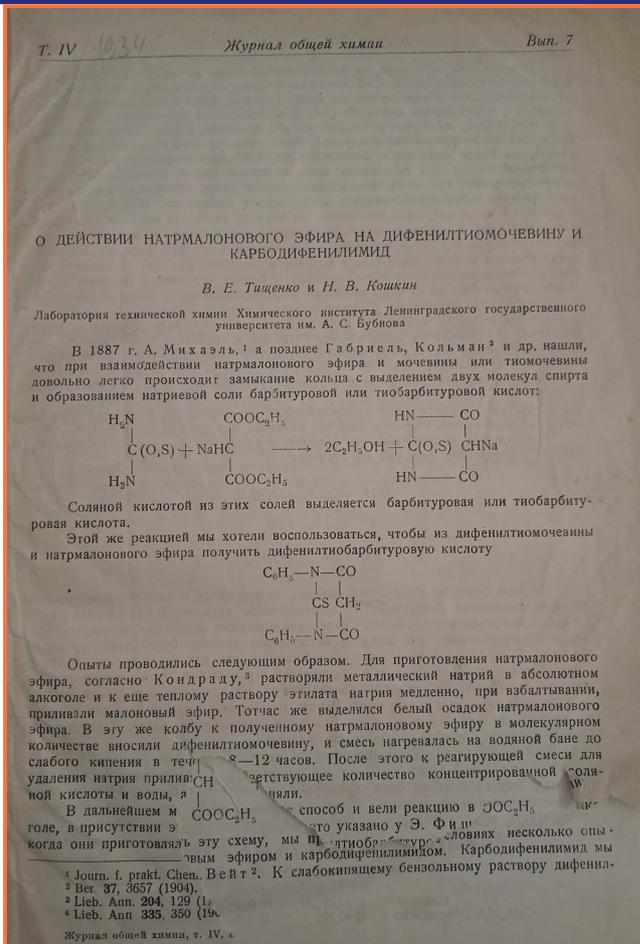
В 1947 г. Н.В. Кошкин был приглашен партийным руководством города занять должность директора Ленинградского фармацевтического института. Здесь он сменил П.И. Астраханцева, снятого «за злоупотребления» [2]. С 1947 по 1951 гг. заведовал, кроме того, кафедрой органической химии института [13].

К этому моменту в институте существовало два факультета: фармацевтический и химико-технологический (ныне факультет промышленной технологии лекарств СПХФУ). В 1949 г. фармацевтический факультет был объединен с химико-технологическим факультетом. Самостоятельность была восстановлена лишь после очередной смены директора, в октябре 1953 г. [13].

Во время руководства Н.В. Кошкина основными направлениями научной работы института были:

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.

Существенное внимание уделялось издательской деятельности, публикации научных исследований сотрудников института, особенно молодых ученых и аспирантов. В 1947 г. начался выпуск «Трудов Ленинградского фармацевтического института». Первый том вышел под научным руководством Н.В. Кошкина. В редакционную коллегию вошли ведущие преподаватели вуза, профессора: В.П. Ильинский, Н.П. Кашкин, А.И. Рапо-



Кузнецкий металлургический комбинат. Здесь Н.В. Кошкин работал в годы войны

Одна из работ Н.В. Кошкина



1. Journ. f. prakt. Chem., 1904, 37, 3637 (1904).
 2. Lieb. Ann. 204, 129 (1904).
 3. Lieb. Ann. 335, 350 (1904).
 Журнал общей химии, т. IV, № 2, с. 102-103

порт (отв. ред.), А.М. Халецкий. После ухода Николая Васильевича из института издание было прекращено на десять лет. Только в 1957 г. появились второй и третий тома. Окончательно издание перестало существовать в 1969 г., когда вышел последний, 28-й, тематический выпуск «Исследования в области фармацевтической химии».

По инициативе руководства института в 1947 г. состоялась первая научная сессия, где выступали преподаватели и сотрудники вуза. По ее материалам в том же году под редакцией заведующего кафедрой физиологии профессора А.И. Рапопорта был подготовлен сборник тезисов докладов (Л., 1947, 54, [1] с.).

Опубликованные научные работы имели огромное теоретическое и практическое значение для подготовки будущих фармацевтов в СССР.

Вторым направлением издательской деятельности вуза стала подготовка учебных изданий. В конце 1940-х гг. появились:

1. «Учебник ботаники» (2-е изд. Л., 1948. 455 с.) заведующего кафедрой ботаники в 1946–1951 гг. профессора Ф.А. Сацыперова (1887–1952).
2. «Курс фармакогнозии» (4-е изд. Л., 1948. 516 с.) заведующей кафедрой фармакогнозии в 1934–1966 гг. профессора А.Ф. Гаммерман (1888–1978).
3. «Микробиология» (2-е изд., перераб., М., 1949. 372 с.) профессора П.Н. Кашкина (1902–1991).
4. «Технология лекарственных форм» (Л., 1952. 384 с.) профессора Г.Я. Когана.

По этим книгам учились не одно поколение фармацевтов и химиков-технологов.

Согласно распоряжению Совета министров СССР от 1 ноября 1948 г. Министерству здравоохранения СССР было разрешено организовать при ЛФИ постоянно действующие четырехмесячные курсы по повышению квалификации руководящих инженерно-технических работников заводов химико-фармацевтической и медико-инструментальной промышленности. Этим же распоряжением Совет министров СССР обязал Министерство промышленности строительных материалов СССР направить до 1 января 1949 г. в распоряжение Министерства здравоохранения СССР инженеров-технологов стекольного производства для использования в медицинской промышленности. Однако из-за отсутствия учебных планов и нерешенности вопросов финансирования курсы так и не состоялись.

В целях обеспечения предприятий медицинской промышленности опытными высококвалифицированными инженерно-техническими кадрами, улучшения организации работы по повышению квалификации инженерно-технических работников на предприятиях, а также создания единой системы подготовки и дальнейшего усовершенствования руководящих и инженерно-технических кадров медицинской промышленности, был издан приказ Министерства здравоохранения СССР № 574 от 4 августа 1949 г. «О подготовке и повышении квалификации инженерно-технических кадров медицинской промышленности». В нем говорилось о необходимости сосредоточить в Главном управлении медицинской промышленности всю работу по подготовке и усовершенствованию квалификации руководящих кадров медицинской промышленности.

В связи с этим постановлением началась реорганизация института, его перепрофилирование на подготовку инженеров-технологов для медицинской и фармацевтической промышленности.

В соответствии с распоряжением Совета министерства СССР от 16 июля 1949 г. № 10799-ру Министерству здраво-

охранения РСФСР было поручено передать Ленинградский фармацевтический институт из Министерства здравоохранения РСФСР в Главное управление медицинской промышленности Министерства здравоохранения СССР, присвоив ему наименование Ленинградский химико-фармацевтический институт [14]. Это решение было осуществлено приказом Министерства здравоохранения РСФСР № 499 от 3 августа 1949 г. [14].

Приказом № 65 от 14 сентября 1949 г. «О специализации Ленинградского химико-фармацевтического института» было установлено:

1. Специализировать Ленинградский химико-фармацевтический институт как высшее учебное заведение на подготовке инженеров химиков-технологов и инженеров-химиков для химико-фармацевтических заводов и инженеров-микробиологов для заводов по производству антибиотиков.

2. Организовать в институте два факультета: химико-технологический и инженерно-микробиологический.

3. Утвердить контингент ежегодного приема учащихся в 150 человек.

4. Реорганизовать существующий фармацевтический факультет в инженерно-микробиологический факультет, установить следующий контингент студентов на 1949-1950 учебный год:

- на химико-технологическом факультете – 110 (1 курс);
- на инженерно-микробиологическом – 40 (1 курс) [14, л. 6].

Организация инженерно-микробиологического факультета произошла в том же году. С 13 ноября 1949 г. деканом его был назначен профессор П.Н. Кашкин.

Студентка 1-го выпуска кафедры биотехнологии В.Я. Воробьева вспоминала об этом периоде развития вуза: «В 1948-1949 учебном году по инициативе профессора П.Н. Кашкина с 3-го курса выделяется группа студентов (14 человек) для создания совершенно нового направления подготовки инженеров медицинской промышленности по производству антибиотиков. Первый выпуск таких инженеров был в 1951 году, с дипломом инженера-микробиолога» [13].

После реорганизации началось планомерное сотрудничество Ленинградского химико-фармацевтического института с промышленными предприятиями Ленинграда: «Фармакон», «Фармзавод №1», галеново-фармацевтическое производство Ленинградского отделения ГАПУ (ныне «ГаленоФарм»), Ленинградским заводом зубоврачебных материалов. Происходило расширение технического кругозора студентов: они посещали с экскурсиями предприятия, институты и музеи города [13].

Институт в это время располагался на трех площадках. Главное здание – на улице Профессора Попова, 4/6. Филиалы на ул. Казачьей, 1/3 и на ул. Плеханова, 12. Студенческое общежитие института размещалось в главном здании. Проживало в нем 375 человек [13].

С 10 по 17 января 1950 г. специальная комиссия Министерства здравоохранения СССР провела проверку работы института. По ее итогам были отмечены как достоинства, так и недостатки.

Среди достоинств комиссия министерства отмечала, что в новом учебном плане химико-технологического факультета был усилен инженерный уклон, введены новые спецкурсы: технологии галеновых препаратов, технологии химфармпрепаратов, процессы и аппараты органического синтеза, контрольно-измерительная аппаратура и автома-

тика. В 1950 г., по сравнению с предыдущим, вырос общий объем научно-исследовательских работ [14].

Среди недостатков были отмечены отсутствие общего плана мероприятий по перестройке как института, так и факультетов. В это время директор Н.В. Кошкин был в отпуске. Его обязанности исполнял заместитель директора по научной и учебной работе В.Н. Иванов, который совмещал эти должности, как было отмечено, в ущерб основной.

Очевидно, министерское руководство не устраивал на посту директора Н.В. Кошкин. Он был освобожден от должности 25 июня 1952 г., и его сменил директор по научной и учебной работе Виктор Николаевич Иванов [2].

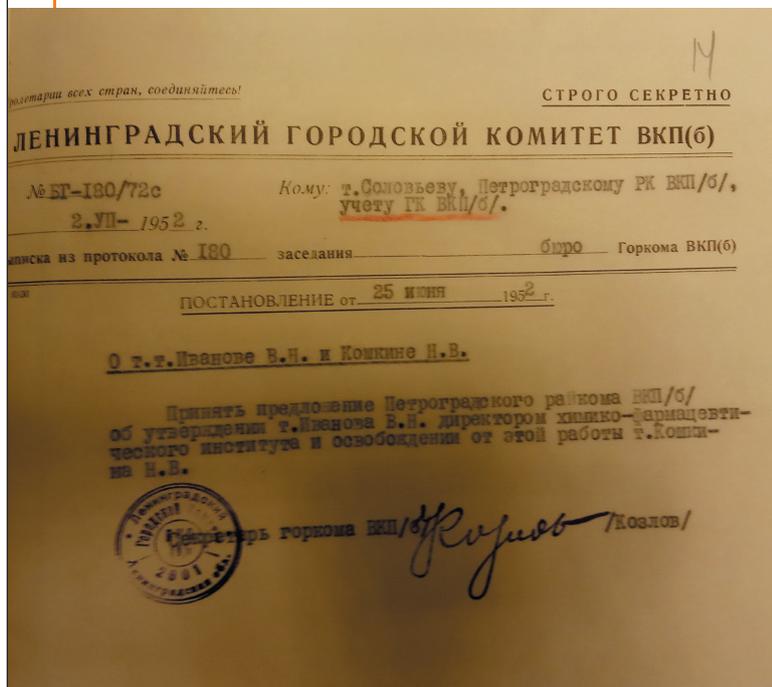
О семейной жизни Николая Васильевича известно только то, что он был женат на Валентине Михайловне Ильиной, сведений о детях пока не обнаружено.

В заключении можно резюмировать, что за годы руководства Николая Васильевича Кошкина была существенно расширена научно-исследовательская деятельность, в которой активно участвовали студенты и аспиранты. Налаживалась издательская деятельность, подтверждением чему служит выпуск трудов института и сборников тезисов молодых ученых. При нем была осуществлена первая попытка создания полноценного редакционно-издательского отдела при институте, формирующего и планомерно выполняющего издательские планы по выпуску научных и учебно-методических трудов. Институту было возвращен химико-фармацевтический профиль. Бренд ЛХФИ прочно вошел в научную жизнь страны и мира.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кошкин Николай Васильевич, 1947-1952 // ЦГАИПД. – Ф. Р-1728. – Оп. 1-17. – Д. 132334/в. – Л. 1–2.
2. Кошкин Николай Васильевич, 1947-1952 // ЦГАИПД. – Ф. Р-1728. – Оп. 1-17. – Д. 132334. – Л. 30б., 40б., 7, 9, 11, 14.
3. Кошкин Николай Васильевич, 01.09.1926–31.05.1930 // ЦГА СПб. – Ф. Р-7240. – Оп. 10. – Д. 361. – Л. 5, 25.
4. Кошкин Николай Васильевич. Кандидат химических наук по теме: «Количественное определение фурфурола с помощью N-N двузамещенных производных барбитуровой и тиобарбитуровой кислоты и способы получения их», 16.03.1935–10.06.1935 // ЦГА СПб. – Ф. Р-7240. – Оп. 12-1. – Д. 142. – Л. 1.
5. Кошкин Николай Васильевич, 1947-1952 // ЦГАИПД. – Ф. Р-1728. – Оп. 1-17. – Д. 132334а. – Л. 1–6.
6. Емельянов, А.Ю. Вячеслав Евгеньевич Тищенко. Очерк жизни и деятельности / А.Ю. Емельянов. – Санкт-Петербург: Культурно-просветительское товарищество, 2016. – 280 с.: ил.
7. Тищенко, В.Е. О действии натрмалонового эфира на дифенилтиомочевину и карбодифенилимид / В.Е. Тищенко, Н.В. Кошкин // Журнал общей химии. – 1934. – Т. IV. – Вып. 7. – С. 1021–1026.

Решение об освобождении Н.В. Кошкина от должности директора



8. Тищенко, В.Е. Количественное определение фурфурола с помощью дифенилтиобарбитуровой кислоты / В.Е. Тищенко, Н.В. Кошкин // Журнал прикладной химии. – 1934. – Т. VII. – № 7. – С. 1307–1315.
9. Фаворский, А.Е. Воинствующие невежды тормозят развитие науки. Обеспечить нормальную работу лаборатории академика Фаворского / А.Е. Фаворский, М.Д. Бонь, И.Н. Назаров [и др.] // Комсомольская правда. – 1935. – 14 окт.
10. Поляков, Е. Кошкин-Собакевич и другие / Е. Поляков // Ленинградская правда. – 1933. – 23 окт.
11. Кошкин Николай Васильевич, 1936-1940 // ЦГАИПД. – Ф. Р-1728. – Оп. 1-17. – Д. 132334б. – Л. 71.
12. Юбилейная награда Николая Кошкина // Память народа: сайт. – URL: <https://pamyat-naroda.ru/awards/anniversaries/1113461672> (дата обращения: 11.05.2021).
13. Под знаком столетия: сборник документов по истории СПХФУ / И.А. Наркевич, С.А. Воробьева, Ю.А. Васягина [и др.]. – Санкт-Петербург: Петербургский модный базар, 2019. – С. 50, 180, 214, 420.
14. Материалы по реорганизации института (приказы, выводы и переписка), 03.08.1949–17.01.1950 // ЦГА СПб. – Ф. Р-3133. – Оп. 2. – Д. 183. – Л. 1–2, 6–7.

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

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Igor A. Narkevich, D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor, 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. Pereligin, 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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Director Nikolai Vasilyevich Koshkin: the Institute has become Chemical and Pharmaceutical again

©2021. I.A. Narkevich¹, S.V. Stepanov¹, A.O. Volgusheva¹, Yu.Yu. Zvyagin²,
S.A. Vorobeva¹, V.V. Pereygin¹

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 June 9, 2021;

Revised June 26, 2021;

Accepted June 28, 2021

By the end of the 1940s, it was necessary to intensify the engineering personnel training and development in the medical industry. Pharmaceutical institutes were chosen by the Soviet Healthcare Authorities to hold training sessions. For this purpose, the Leningrad Pharmaceutical Institute was transferred from the Ministry of Health of the RSFSR to the Main Medical Directorate of the Ministry of Health of the USSR to be further specialized in the training of chemical engineering technologists, chemical engineers for chemical and pharmaceutical plants and microbiological engineers for antibiotic production plants. At the same time, the historical name "Chemistry and Pharmacy" was returned to the institute.

The paper reconstructs the biography of Nikolay V. Koshkin, a chemist, the Director of the Leningrad Institute of Pharmacy (Chemistry and Pharmacy) from 1947 to 1952 (now Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, SPCPU) based on unpublished materials from Saint Petersburg archives. N. Koshkin, a graduate of the Leningrad State University and a student of Academician V.E. Tishchenko, made a notable contribution to the establishment of chemical engineering technologists program in the pharmaceutical institute. He also returned the priority of chemical disciplines in the pharmaceutical training, both for pharmacy and chemical-pharmaceutical production. N. Koshkin initiated the training of microbiological engineers. During his administration, there was an attempt to establish a publishing house at the institute. Many textbooks were published, later on used by generations of students.

KEYWORDS: N.V. Koshkin; Saint Petersburg Chemical and Pharmaceutical University; Leningrad State University; barbituric acid; furfural; V.E. Tishchenko; pharmaceutical education; chemical and pharmaceutical training program

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 Склярлова	Lyudmila Sklyarova
Художественный редактор	Дарья Доброва	Daria Dobrova
Редактор	Элина Кашапова	Elina Kashapova
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 31.06.2021 Заказ 3

Мнение редакции может не совпадать с мнениями авторов публикуемых материалов.



СПХФУ

Россия, г. Санкт-Петербург,
ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А 

8 (812) 499-39-00 

spcu.ru 