

ABOUT THE JOURNAL

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

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

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

Infrastructure support

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

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

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

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

Editorial policy

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

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

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

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

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

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

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

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

Publisher resources

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

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



ОТ РЕДАКЦИИ FROM THE EDITOR

Работа авторов научных статей и членов редакционной коллегии в условиях дополнительных нагрузок на образовательную и научную деятельность не остановила реализацию планов редакции.

Напротив, возросшая важность научных публикаций в рецензируемом журнале в условиях глобального изменения структуры источников информации по актуальным вопросам экспериментальной и клинической медицины не вызывает сомнений. В частности, реальная практика показывает, что информация по вопросам эффективности профилактических или лечебных воздействий, валидности диагностических методов, изложенная в виде пресс-релизов, репостов, блогерских сообщений, телевизионных шоу и т.п., изобилует недостоверными сведениями, а иногда и потенциально опасными ошибками. Нередко в сообщениях приводится ссылка на репринтную рукопись, которая не должна публиковаться в средствах массовой информации. Мы надеемся, что наши читатели, состоявшиеся и потенциальные авторы осознают, что только сведения, опубликованные в виде результатов оригинальных исследований или их обзоров после обязательного рецензирования, могут быть использованы при принятии индивидуальных врачебных решений, управленческих решений или составлении рекомендаций.

Важным элементом, способствующим повышению уровня научной обоснованности работы, является соблюдение стандарта публикации. В настоящее время международным научным сообществом принят ряд стандартов для публикаций результатов исследований разного дизайна. Наиболее актуальными стандартами являются CARE – для описания клинического случая, CONSORT – для публикации результатов рандомизированного испытания, STROBE – для наблюдательного исследования, STARD – для исследования точности метода диагностики, PRISMA – для систематического обзора и метаанализа, SPIRIT – для опубликования проекта протокола клинического испытания. В текущем году планируется официальное издание перевода стандарта



Николай Ефимов
Заместитель главного редактора – научный редактор
Nikolay Efimov
Deputy Editor-in-Chief –
Scientific Editor

PRISMA на русский язык, остальные будут пока доступны на английском или других языках.

Наши редакторы и рецензенты понимают, что нередко мотивом для написания работы является необходимость самовыражения автора. Это очень хороший мотив, и наша рецензионная работа заключается в по-

иске компромисса между оригинальностью авторов и целесообразностью соблюдения международного стандарта.

Редакция планирует совершенствовать работу рецензентов, которая является важнейшим элементом повышения качества научных публикаций. Не является секретом, что подбор рецензентов является трудной задачей, так как эта работа выполняется *gratis*, то есть является «общественно-научной». Однако привлекательными сторонами этой деятельности являются возможность получать новейшую научную информацию и повышение личных компетенций по вопросам методологии научных исследований. Редакцией обсуждаются и дополнительные методы привлечения рецензентов, в том числе более тесное сотрудничество с платформой Publons, разрешение начисления учетных единиц в системе непрерывного медицинского образования за выполнение качественной рецензии.

В настоящее время читателям журнала предоставляется дополнительная возможность оставлять под опубликованной статьей свои комментарии и участвовать в дискуссии.

Членами реакционной коллегии и редакцией обсуждаются пути повышения эффективности работы и расширение тематики публикаций в новой рубрике издания «Дискуссионная трибуна» с целью организации на сайте журнала форума для обсуждения вопросов, которые волнуют читателей, но не связаны с текущими публикациями.

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.

The work of the authors of scientific articles and members of the Editorial Board under the conditions of additional loads on educational and scientific activities did not stand in the way of the Editorial Board to implement the plan.

Instead, the increased importance of scientific publications in a peer-reviewed journal is beyond doubt in the context of a global change in the structure of information sources on topical issues of experimental and clinical medicine. In particular, real practice shows that information on the effectiveness of preventive or therapeutic effects, the validity of diagnostic methods released by press, reposts, blogger posts, television shows, etc. is replete with inaccurate information and sometimes potentially dangerous errors. Frequently, messages provide a link to a reprinted manuscript, which should not be published in the media. We hope that our readers, regular and potential authors understand that the information published in the form of the results of original studies or their reviews can be used only after mandatory peer review to make individual medical decisions, management decisions or making recommendations.

An important element in improving the level of scientific validity of the work is adherence to the publication standard. To date, the international scientific community has adopted a number of standards for the publication of research results of various designs. The most relevant standards are CARE to describe a clinical case, CONSORT to publish the results of a randomized trial, STROBE for an observational study, STARD to investigate the accuracy of a diagnostic method, PRISMA for a systematic review and meta-analysis, SPIRIT to publish a draft clinical trial protocol. This year, the official translation of the PRISMA standard into Russian and further publica-

tion is planned, the rest will be available in English and other languages.

Our editors and reviewers understand that often the motivation for writing a publication is the need for the author's self-expression. This is a very good motive, and our review work is about finding a compromise between the originality of the authors and the appropriateness of adhering to an international standard.

The editors plan to improve the work of reviewers, which is an essential element in improving the quality of scientific publications. It is no secret that the selection of reviewers is a difficult task, since this work is done by gratis, that is, it is a "social scientific" one. However, the attractive aspects of this activity are the opportunity to receive the latest scientific information and increase personal competencies in the methodology of scientific research. The editors are also discussing additional methods of attracting reviewers, including closer cooperation with the Publons platform, allowing the accrual of accounting units in the continuing medical education system for performing a high-quality review.

Currently, the readers of the journal are given an additional opportunity to leave their comments under the published article and participate in the discussion.

Members of the Editorial Board and the Editorial Council are discussing ways to improve the efficiency of the work and expand the topics of publications in the new section of the "Forum for Discussion" aiming at developing a forum on the journal's website to discuss issues that concern readers, not related to current publications.

We appreciate the interest shown by readers and authors to the journal and will do our best to increase it. In this matter, your wishes and recommendations will help us a lot.

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

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

ФОРМУЛЫ ФАРМАЦИИ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

- **А. И. Балашов**, д-р экон. наук, доц. (Санкт-Петербург, Россия)
- **Н. Н. Баурова**, канд. психол. наук (Санкт-Петербург, Россия)
- **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. Немятых**, д-р фармацевт. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
- **С. В. Оковитый**, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
- **А. С. Орлов**, канд. фармацевт. наук, доц. (Санкт-Петербург, Россия)
- **В. В. Перельгин**, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
- **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. Galyнкиn**, D.Sc. in Engineering, Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Mark L. Gelfond**, Doctor of Medicine (MD), Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Vladimir A. Dadali**, D.Sc. in Chemistry, Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Eduard J. Javadov**, academician of the Russian Academy of Sciences, D.Sc. in veterinary Sciences, Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Vladislav K. Donchenko**, D.Sc. in Economics, Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Igor V. Dorovsky**, Doctor of Medicine (MD), Professor (Moscow, Russia)
- **Nikolai V. Efimov**, Doctor of Medicine (MD), Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Ivan V. Zmitrovich**, D.Sc. in Biology (St. Petersburg, Russia)
- **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. Pereygin**, 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

Исследование свойств и активности нуклеаз DfCas9 и DsCas9 в клетках эукариот

Е. В. Власова, Д. А. Мадера, П. М. Гершович

10

Investigation of the properties and activity of DfCas9 and DsCas9 nucleases in eucaryotic cells

E. V. Vlasova, D. A. Madera, P. M. Gershovich

Получение и исследование фармацевтических свойств противорвотных средств в лекарственной форме порошок для ингаляции

И. М. Иванов, Т. Б. Печурина, Н. Г. Венгерович, М. А. Юдин, А. С. Никифоров, Е. В. Рагузин, В. Г. Кузьмич, Ю. А. Прошина

24

Obtaining and research of pharmaceutical properties of antiemetics in a form of powder for inhalation

I. M. Ivanov, T. B. Pechurina, N. G. Vengerovich, M. A. Yudin, A. S. Nikiforov, E. V. Raguzin, V. G. Kuzmich, Y. A. Proshina

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Состояние онкологической помощи в России: рак пищевода. Популяционное исследование на уровне федерального округа. Часть I. Заболеваемость, смертность, достоверность учета, погодичная летальность

В. М. Мерабишвили

32

State of the Russian Oncology Service: esophageal cancer. Population-based study at the federal district level. Part I. Morbidity and mortality rates, accuracy index, annual mortality

V. M. Merabishvili

Состояние онкологической помощи в России: рак пищевода. Популяционные исследования на уровне федерального округа). Часть II. Медиана выживаемости, наблюдаемая и относительная выживаемость больных с учетом стадии заболевания и гистологической структуры опухолей

В. М. Мерабишвили

40

State of the Russian Oncology Service: esophageal cancer. Population-based study at the federal district level. Part II. Median survival, observed and relative survival of patients considering disease stage and histological structure of tumors

V. M. Merabishvili

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Предварительная оценка доз облучения пациентов при проведении диагностических радионуклидных исследований с моноклональными антителами, меченными ⁸⁹Zr

Л. А. Чипига, А. Е. Петрова, А. А. Мосунов, Л. Н. Наурзбаева, С. М. Кушнаренко, Д. Д. Лаврешов, А. В. Водоватов, А. А. Станжевский, Д. Н. Майстренко

48

Preliminary evaluation of patient radiation doses during radionuclide diagnostic with monoclonal antibodies labeled with ⁸⁹Zr

L. A. Chipiga, A. E. Petrova, A. A. Mosunov, L. N. Naurzbayeva, S. M. Kushnarenko, D. D. Lavreshov, A. V. Vodovатов, A. A. Stanzhevskiy, D. N. Maystrenko

BIOLOGICAL SCIENCES

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

PHARMACEUTICAL LEARNING ACTIVIT

Разработка профессиональных стандартов в сфере обращения с медицинскими и биологическими отходами для работников 3-4 уровня квалификации
В. В. Перельгин, Н. А. Склярлова, В. П. Васильев, М. В. Жариков, Л. В. Склярлова



Development of professional standards in the area of medical and biological waste management for workers of 3-4 skill levels
V. V. Perelygin, N. A. Sklyarova, V. P. Vasiliev, M. V. Zharikov, L. V. Sklyarova

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ: ДИСКУССИОННАЯ ТРИБУНА

ACTUAL PROBLEMS: DISCUSSION TRIBUNE

Интерактомика и персонализированная фармакотерапия – настоящее и взгляд в будущее
А. И. Тюкавин, М. А. Студнева, С. В. Сучков



Interactomics and personalized pharmacotherapy – present and looking to the future
A. I. Tyukavin¹, M. A. Studneva, S. V. Suchkov

Роль социума в государственном управлении в сфере охраны окружающей среды. Глобальные проблемы современности. I часть
В. Б. Сапунов, М. В. Жариков



The role of society in public administration in the field of environmental protection. Global problems of our time. Part I
V. B. Sapunov, M. V. Zharikov

НАСЛЕДИЕ

HERITAGE

Виктор Николаевич Иванов: директор Ленинградского химико-фармацевтического института в 50-е годы XX века
И. А. Наркевич, С. В. Степанов, Ю. Ю. Звягин, С. А. Воробьева, В. В. Перельгин



Viktor Nikolaevich Ivanov: the Director of the Leningrad Institute of Chemistry and Pharmacy in the 1950s
I. A. Narkevich, S. V. Stepanov, Yu. Yu. Zvyagin, S. A. Vorobeva, V. V. Perelygin

Исследование свойств и активности нуклеаз DfCas9 и DsCas9 в клетках эукариот

©2021. Елена Вениаминовна Власова¹, Дмитрий Александрович Мадера¹, Павел Михайлович Гершович¹

¹ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку:
Елена Вениаминовна Власова,
vlasovaev@biocad.ru

АННОТАЦИЯ. Объектами данного исследования являются две новые нуклеазы семейства CRISPR/Cas9, гены которых были найдены в геномах бактерий: DfCas9 и DsCas9. Эти нуклеазы были найдены в рамках работ, проведенных компанией Биокад совместно со Сколковским институтом науки и технологии и Санкт-Петербургским политехническим университетом Петра Великого в рамках соглашения по гранту Министерства образования и науки РФ (Соглашение 14.606.21.0006 от 26 сентября 2017 года). В рамках этого соглашения нуклеазы DfCas9 и DsCas9 были охарактеризованы *in vitro* сотрудниками Сколтеха и СПбПУ.

На основе результатов этих исследований в настоящей работе было проведено изучение геном-модифицирующей нуклеазной активности этих ферментов в клетках млекопитающих, а именно – на культуре НЕК293. В частности, были получены экспрессионные генетические конструкции с нуклеазами DsCas9 и DfCas9 и необходимыми направляющими РНК (последовательности направляющих РНК были описаны ранее) [1]. Показана экспрессия данных нуклеаз на уровне белка, а также активность нуклеазы DfCas9 в локусе VEGF2 в клетках НЕК293. Теоретическое исследование проводилось методом анализа зарубежной и отечественной литературы. Экспериментальная часть работы была выполнена с помощью рестриктазно-лигазного метода клонирования, транзientной трансфекции, метода детекции экспрессии белков Western Blot и метода детекции гетеродуплексной двуцепочечной ДНК с использованием T7 эндонуклеазы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: генная терапия, редактирование генома, CRISPR/Cas9, DsCas9, DfCas9, SpCas9, геномные нуклеазы, активность и специфичность нуклеаз, T7 эндонуклеаза, генные модификации

СОКРАЩЕНИЯ:

CRISPR/Cas9 – кластеризованные, регулярно разделенные, короткие палиндромные повторы/CRISPR-ассоциированный белок 9 (Clusters of Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR Associated Protein 9);

DfCas9 – нуклеаза *DeFluviimonas sp*;

DsCas9 – нуклеаза *Demequina sediminicola*;

Сколтех – Сколковский институт науки и технологий;

СПбПУ – Санкт-Петербургский политехнический университет им. Петра Великого;

НЕК293 – клеточная линия, полученная из эмбриональных почек человека (Human Embryonic Kidney 293);

РНК – рибонуклеиновая кислота;

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;

SpCas9 – нуклеаза, выделенная из генома *Streptococcus pyogenes*;

ZFN – нуклеаза, содержащая домен «цинковый палец» (Zinc Finger Nuclease);

TALE – Transcriptional Activator-Like Effector;

п.н. – пары нуклеотидов;

AAV – аденоассоциированные вирусы (Adeno-Associated Viruses);

ORF – открытая рамка считывания (open reading frame);

SaCas9 – нуклеаза, выделенная из генома *Staphylococcus aureus*;

PAM – прилежащий к протоспейсеру мотив (Protospacer Adjacent Motif);

ВВЕДЕНИЕ

Генная терапия – перспективное направление лечения наследственных заболеваний, основанное на восстановлении экспрессии поврежденных в результате мутаций генов. Одним из направлений генной терапии является редактирование генома, направленное на исправление мутаций в молекулах ДНК, в результате которых возникают те или иные наследственные заболевания.

На сегодняшний день существует ряд инструментов для редактирования генома, таких как ZFN, TALE и CRISPR/Cas9. Каждая из платформ обладает своими преимуществами и недостатками. Наиболее перспективной и часто используемой для редактирования генома платформой является система на основе геномных нуклеаз семейства CRISPR/Cas9. Эта система имеет ряд достоинств, таких как высокая геномная активность многих нуклеаз семейства, высокая специфичность и относительно низкая клеточная токсичность.

Наиболее широко используемым белком семейства Cas9 является нуклеаза, выделенная из генома *Streptococcus pyogenes*. Данная геномная нуклеаза уже не раз показывала свою эффективность и достаточно часто встречается в работах, связанных с редактированием генома [2]. Но наряду со своей высокой эффективностью SpCas9 имеет и недостатки. Один из них – ее большая молекулярная масса и, следовательно, длина кодирующей ее генетической открытой рамки считывания, которая составляет более 4000 пар нуклеотидов. В результате возможность доставки гена данной нуклеазы с помощью аденоассоциированных вирусов ограничена, поскольку предельный размер генома аденоассоциированного вируса составляет ~4,7 тыс. п.н., и, помимо ORF для нуклеазы, этот геном должен содержать еще регуляторные последовательности для экспрессии нуклеазы и регуляторные последовательности вирусного генома. Еще одним важным недостатком является то, что нуклеаза имеет недостаточную для терапевтического применения специфичность.

Из-за этих недостатков ведется поиск новых нуклеаз, которые имеют меньший размер и являются более точными и эффективными. Так, в научной литературе можно встретить нуклеазу *Staphylococcus aureus*, ген которой короче SpCas9 примерно на 1000 пар нуклеотидов [3]. Помимо SaCas9 в ряде работ встречаются нуклеазы NmeCas9 (*Neisseria meningitidis*), CjCas9 (*Campylobacter jejuni*) и т.д. [4].

Перечисленные нуклеазы имеют меньший размер по сравнению с SpCas9 и обладают высокой специфичностью, но не лишены своих недостатков. Многие из них имеют сложную PAM-последовательность (что затрудняет таргетирование), менее активны и/или на их использование имеются патентные ограничения. Исходя из этого, существует запрос на поиск новых нуклеаз небольшого размера, при этом обладающих высокой активностью и точностью.

Поэтому компанией ЗАО «БИОКАД», совместно со Сколковским институтом науки и технологии, а также Санкт-Петербургским политехническим университетом Петра Великого, в рамках работ по гранту Министерства образования и науки РФ в течение трех лет (соглашение №14.606.21.0006 от 26 сентября 2017 г.) проводился поиск малоразмерных ортологов SpCas9. Сколтех совместно с СПбПУ бионформатическими методами обнаружили новые малоразмерные нуклеазы, найденные в бактериях: DfCas9 и DsCas9, охарактеризовали эти нуклеазы *in vitro* (определили PAM-последовательности для данных нуклеаз, последовательности направляющих РНК), а также показали, что эти белки проявляют нуклеазную активность в отношении двуцепочечной ДНК *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клонирование генетических конструкций с нуклеазами DfCas9 и DsCas9

Плазмиды для экспрессии изучаемых нуклеаз и необходимых направляющих (гидовых) РНК были получены методом рестрикции и лигирования. Для этого после передачи плазмид с нуклеазами DfCas9 и DsCas9 Сколте-

- NEB – биотехнологическая компания New England Biolabs, США;
- QIAGEN – компания, разрабатывающая и производящая оборудование и расходные материалы для молекулярной диагностики, научных и фармацевтических исследований;
- ПЦР – полимеразная цепная реакция;
- tracrRNA – транс-активирующая РНК (Trans-Activating CRISPR RNA);
- crRNA – CRISPR-ассоциированная РНК (CRISPR RNA);
- GFP – зеленый флуоресцентный белок;
- T7EI – T7 эндонуклеаза I (T7 Endonuclease I);
- ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота;
- NIH – Национальные институты здравоохранения США;
- VEGF – эндотелиальный фактор роста сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor);
- GRIN2B – NR2B-субъединица глутаматного NMDA-рецептора (Glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B);
- УФ – ультрафиолет;
- sgRNA – одиночная направляющая РНК (Single Guide RNA);
- NGS – секвенирование следующего поколения (Next-Generation Sequencing);
- Mre11 – белок мейотической рекомбинации 11 (Meiotic Recombination 11).

хом был разработан дизайн и заказаны олигонуклеотиды с сайтами рестрикции NotI и EcoRI на 5'-концах.

Плазмиду CMV-MCS-T2A-GFP-poly(A)-MCS-sgRNA (ЗАО «БИОКАД») линейаризовали эндонуклеазами NotI и EcoRI (NEB, США) при +37 °C в течение двух часов. После линейаризации вектор обрабатывали 10 ед. кишечной щелочной фосфатазы телянка (NEB, США) при +37 °C в течение 30 мин. Затем разгоняли ДНК в 1% агарозном геле и фрагмент необходимого размера очищали от геля с использованием набора для очистки фрагментов ДНК из агарозного геля QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN, Германия).

Последовательности нуклеаз DfCas9 и DsCas9 амплифицировали с помощью ПЦР с использованием ДНК-полимеразы Phusion Polymerase (NEB, США). Ампликоны разделяли в 1% агарозном геле, очищали их, после чего обрабатывали их рестриктазами NotI и EcoRI (NEB, США) при +37 °C в течение двух часов. Далее очищали фрагменты ДНК с помощью коммерческого набора QIAquick PCR Purification Kit (QIAGEN, США). Полученные ампликоны лигировали с разрезанной плазмидой CMV-MCS-T2A-GFP-poly(A)-MCS-sgRNA, описанной выше, с использованием T4 ДНК лигазы (NEB, США). Расчет количества ампликонов и вектора производился в NEBioCalculator (NEB, США). Инкубировали лигазную смесь при +25 °C в течение часа, после чего трансформировали в компетентные клетки E. coli штамма NEB Stable (NEB, США).

Трансформированные клетки высевали на чашки с агаром Лурия-Бертани с добавлением ампициллина (100 мкг на 1 литр готовой среды) и инкубировали при +37 °C в течение 16 часов. Затем проводили анализ бактериальных клонов на наличие пДНК, содержащей целевую вставку, с помощью TaqM ДНК-полимеразы (Алкор Био, Россия).

Положительные клоны засевали в жидкую среду Лурия-Бертани с добавлением ампициллина и инкубировали при +37 °C в течение ночи. Выделяли плазмидную ДНК с использованием набора QIAprep Spin Miniprep Kit (QIAGEN, США).

После получения генетических конструкций проверяли последовательности с помощью секвенирования по Сенгеру с использованием секвенатора 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) и набора BigDye Terminator v3.1 Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США).

Клонирование плазмидных векторов с направляющими (гидовыми) РНК

Полученные плазмиды CMV-DfCas9-T2A-GFP-poly(A)-MCS-sgRNA и CMV-DsCas9-T2A-GFP-poly(A)-MCS-sgRNA (ЗАО «БИОКАД») линейаризовали эндонуклеазами XbaI и AvrII (NEB, США) при +37 °C в течение двух часов. По-

сле линейаризации вектора обрабатывали 10 ед. кишечной щелочной фосфатазы телянка (NEB, США) при +37 °C в течение 30 мин. Затем разгоняли ДНК в 1% агарозном геле и фрагмент необходимого размера очищали от геля с использованием набора для очистки фрагментов ДНК из агарозного геля QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN, США).

Последовательности tracrRNA имеют небольшой размер (~110 п.н), поэтому были заказаны в виде ампликонов с сайтами рестрикции XbaI и AvrII (см. табл. 1).

После получения ампликоны обрабатывали рестриктазами XbaI и AvrII (NEB, США) при +37 °C в течение двух часов. Далее очищали фрагменты ДНК с помощью коммерческого набора QIAquick PCR Purification Kit (QIAGEN, США). Полученные ампликоны лигировали с порезанными плазмидами CMV-DfCas9-T2A-GFP-poly(A)-MCS-sgRNA и CMV-DsCas9-T2A-GFP-poly(A)-MCS-sgRNA с использованием T4 ДНК лигазы (NEB, США). Остальные этапы клонирования аналогичны методике получения плазмидных векторов с нуклеазами DfCas9 и DsCas9.

После получения и верификации конструкций CMV-DfCas9-T2A-GFP-poly(A)-tracrRNA-sgRNA и CMV-DsCas9-T2A-GFP-poly(A)-tracrRNA-sgRNA линейаризовали их по эндонуклеазам рестрикции NheI и AvrII так, как они будут выступать в качестве вектора для клонирования crRNA. Выделение и очистку векторов проводили с помощью горизонтального электрофореза с последующей очисткой коммерческим набором.

Последовательности crRNA имеют размер менее 60 п.н., что не позволяет заказать их в виде ампликона или амплифицировать. Поэтому нами были заказаны длинные олигонуклеотиды, содержащие эти последовательности и сайт рестрикции NheI. С этими праймерами проводили ПЦР с помощью ДНК-полимеразы Phusion Polymerase (NEB, США) (табл. 2).

Полученные фрагменты разгоняли в 1,5% агарозном геле, после чего полосы нужного размера вырезали и выделяли с помощью коммерческого набора QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN, США). Обрабатывали рестриктазами NheI и AvrII (NEB, США) при +37 °C в течение двух часов. Далее очищали фрагменты ДНК с помощью коммерческого набора QIAquick PCR Purification Kit (QIAGEN, США) и лигировали с подготовленными векторами CMV-DfCas9-T2A-GFP-poly(A)-tracrRNA-sgRNA и CMV-DsCas9-T2A-GFP-poly(A)-tracrRNA-sgRNA. Остальные этапы клонирования аналогичны методике получения плазмидных векторов с нуклеазами DfCas9 и DsCas9.

Перечень ампликонов, используемых при клонировании tracrRNA

Табл. 1.

List of amplicons used in the cloning of tracrRNA

Table 1.

Название праймера	Последовательность от 5' → 3'
	DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-MCS-sgRNA2-MCS
Amlicon_DsCas9_tracrRNA	AAAGGACGAGCTAGCGCCTATCGCTCTGGGAAATGGGCTC TGCCGCTAACAAAGGAGAACTTGTTGGATCAGGACTCCACA AGATGAGACCGCTCCCTCGTGGGGCCGTTTTCTTTTTTTTT TCTAGGCGCATTTCTCGAGTCTAGAAGGT
	DfCas9-T2A-GFP-tracrRNA-MCS-sgRNA2-MCS
Amlicon_DfCas9_tracrRNA	AAAGGACGAGCTAGCGTCTAGCAGAAGAAGCGGCGTGGTCTTTCC CGCGATAAGGTTAAAACACACCATTTGGGGCAGGCTGCGGCT GCCCCATCTGTTTTTTTTCTAGGCGCATTTCTCGAGTCTAG

Перечень праймеров используемых для амплификации crRNA
 List of primers used for crRNA amplification

Табл. 2.
 Table 2.

Название праймера	Последовательность от 5' → 3'
U6-2_Dop.Pr_F	DfCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF1
Df-VEGF1.R	TTTTTCTAGGCGCATTCTCGAGTCTAG GGATCCCCTAGGAAAAAGAAGCGGCGTGGCCAAGCCCGACCTCTGCTCT GCGAGTGTGGGCATGCTCGTCCTTTCCAC
U6-2_Dop.Pr_F	DfCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF2
Df-VEGF2.R	TTTTTCTAGGCGCATTCTCGAGTCTAG GGATCCCCTAGGAAAAAGAAGCGGCGTGGCCAAGCCCGGACCCCTTC TTGGGGGCTTTGTGCATGCTCGTCCTTTCCAC
U6-2_Dop.Pr_F	DfCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF3
Df-VEGF3.R	TTTTTCTAGGCGCATTCTCGAGTCTAG GGATCCCCTAGGAAAAAGAAGCGGCGTGGCCAAGCCCGGACCCCTGACA CACCGAAACAGCAGCATGCTCGTCCTTTCCAC
U6-2_Dop.Pr_F	DfCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF4
Df-VEGF4.R	TTTTTCTAGGCGCATTCTCGAGTCTAG TTGTGGAAGGACGAGCATGCTGCTGTTTCGTTTAGGATGGTCCGGGC TTGGCCACGCCGCTTCTTTTCTAGGGGATCCA
U6-2_Dop.Pr_F	DfCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF5
Df-VEGF5.R	TTTTTCTAGGCGCATTCTCGAGTCTAG GGATCCCCTAGGAAAAAGAAGCGGCGTGGCCAAGCCCGGACCTGGGGG CGAGATGCGCGTGGCATGCTCGTCCTTTCCAC
U6-2_Dop.Pr_F	DfCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgGRIN2B1
Df-GRIN2B1.R	TTTTTCTAGGCGCATTCTCGAGTCTAG GGATCCCCTAGGAAAAAGAAGCGGCGTGGCCAAGCCCGGACACTGCCGG ACATCACCACGAGCATGCTCGTCCTTTCCAC
U6-2_Dop.Pr_F	DfCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgGRIN2B2
Df-GRIN2B2.R	TTTTTCTAGGCGCATTCTCGAGTCTAG GGATCCCCTAGGAAAAAGAAGCGGCGTGGCCAAGCCCGGACTATTGAC TTCTAAATGCATGCTCGTCCTTTCCAC
U6-2_Dop.Pr_F	DfCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgGRIN2B3
Df-GRIN2B3.R	TTTTTCTAGGCGCATTCTCGAGTCTAG AAATGGATCCCCTAGGAAAAAGAAGCGGCGTGGCCAAGCCCGGACACCT CCTCCCCCATCTTACGATGCTCGTCCTTTCCACA
U6-2_Dop.Pr_F	DfCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgGRIN2B4
Df-GRIN2B4.R	TTTTTCTAGGCGCATTCTCGAGTCTAG AAATGGATCCCCTAGGAAAAAGAAGCGGCGTGGCCAAGCCCGGACCT TGGCTTCCAATTAAAGTGCATGCTCGTCCTTTCCACA
U6-2_Dop.Pr_F	DfCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgGRIN2B5
Df-GRIN2B5.R	TTTTTCTAGGCGCATTCTCGAGTCTAG GATCCCCTAGGAAAAAGAAGCGGCGTGGCCAAGCCCGGACACGAGG ATGACAGCAATGCCGATGCTCGTCCTTTCCACA
U6-2_Dop.Pr_F	DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF1
DsCas9-VEGF1.R	TTTTTCTAGGCGCATTCTCGAGTCTAG ATGGATCCCCTAGGAAAAAGCCTATCGCTCTGGAAATGAGCTCTGGCC GCAACTAAAAATAAATATGTACTACGCATGCTCGTCCTT
	DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF2

U6-2_Dop.Pr_F	TTTTTCTAGGCGCATTCTCGAGTCTAG
DsCas9-VEGF2.R	ATGGATCCCCTAGGAAAAAAGCCTATCGCTCTGGGAAATGAGCTCTGGCC GCAACTTAAAGAATTTAATTCTGATGCATGCTCGTCCCTTCCACAAG DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF3
U6-2_Dop.Pr_F	TTTTTCTAGGCGCATTCTCGAGTCTAG
DsCas9-VEGF3.R	GGATCCCCTAGGAAAAAAGCCTATCGCTCTGGGAAATGAGCTCT GGCCGCAACCAAGATCCGACAGGTGTAAGCATGCTCGTCCCTTCCACA DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF4
U6-2_Dop.Pr_F	TTTTTCTAGGCGCATTCTCGAGTCTAG
DsCas9-VEGF4.R	ATGGATCCCCTAGGAAAAAAGCCTATCGCTCTGGGAAATGAGCTCT GGCCGCAACCAACAAATGCTTCTCCGCGCATGCTCGTCCCT DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF5
U6-2_Dop.Pr_F	TTTTTCTAGGCGCATTCTCGAGTCTAG
DsCas9-VEGF5.R	ATGGATCCCCTAGGAAAAAAGCCTATCGCTCTGGGAAATGAGCTCT GGCCGCAACTTGTGTATATATATAGCATGCTCGTCCCT DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgGRIN2B1
U6-2_Dop.Pr_F	TTTTTCTAGGCGCATTCTCGAGTCTAG
DsCas9-GRIN2B1.Rev	ATGGATCCCCTAGGAAAAAAGCCTATCGCTCTGGGAAATGAGCTCT GGCCGCAACGAATCTTTGTCTCCAAGTGGCATGCTCGTCCCTTCCACA DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgGRIN2B2
U6-2_Dop.Pr_F	TTTTTCTAGGCGCATTCTCGAGTCTAG
DsCas9-GRIN2B2.Rev	ATGGATCCCCTAGGAAAAAAGCCTATCGCTCTGGGAAATGAGCTCT GGCCGCAACAGTGGTCCAGGTAGCCATGCGCATGCTCGTCCCTTCCACA DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgGRIN2B3
U6-2_Dop.Pr_F	TTTTTCTAGGCGCATTCTCGAGTCTAG
DsCas9-GRIN2B3.Rev	ATGGATCCCCTAGGAAAAAAGCCTATCGCTCTGGGAAATGAGCTCT GGCCGCAACCTGTAGTTAATATTAAGAGCATGCTCGTCCCTTCCACAAG DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgGRIN2B4
U6-2_Dop.Pr_F	TTTTTCTAGGCGCATTCTCGAGTCTAG
DsCas9-GRIN2B4.Rev	ATGGATCCCCTAGGAAAAAAGCCTATCGCTCTGGGAAATGAGCTCTGG CCGCAACGGCAAATAATTGACATGAAGCATGCTCGTCCCTTCCACA DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgGRIN2B5
U6-2_Dop.Pr_F	TTTTTCTAGGCGCATTCTCGAGTCTAG
DsCas9-GRIN2B5.Rev	ATGGATCCCCTAGGAAAAAAGCCTATCGCTCTGGGAAATGAGCTCTGG CCGCAACTTCCAATATGTTCTATTAGCATGCTCGTCCCTTCCACA

Постановка транзientной трансфекции клеток HEK293

После получения всех конструкций была произведена подготовка для транзientной трансфекции в модельные клетки HEK293, которые выращивали на питательной среде Gibco DMEM, high glucose, GlutaMAX Supplement, NEPEs с 10% инaktivированной сывороткой FBS (Thermo Fisher Scientific, США).

Перед трансфекцией плазмиды пастеризовали при +80 °C в течение 20 минут. За день до постановки трансфекции выселили клетки на 6-ти луночный планшет, по 400 тыс. клеток на лунку. Через пять часов мы наблюдали прикрепление клеток ко дну лунок и формирование характерной морфологии для данной клеточной линии. На следующий день провели трансфекцию липофектаминоном 3000 (Thermo Fisher Scientific, США) по протоколу производителя. Через 72 часа после трансфекции производили оценку уровня экспрессии GFP с помощью микроскопа ZEISS Primovert (Carl Zeiss, Германия) и проточного цитофлуориметра Guava EasyCyte HT (Merck, Германия).

После оценки уровня экспрессии GFP образы клеток центрифугировали при 1000 об/мин (revolutions per minute, rpm) в течение десяти минут в центрифуге Eppendorf, 5417 R (Eppendorf, Германия). Слили супернатант и поместили образцы на 80 °C для последующего выделения геномной ДНК с помощью коммерческого набора DNeasy Blood & Tissue Kit (QIAGEN, США).

Оценка экспрессии нуклеаз DfCas9 и DsCas9 в клетках эукариот методом Western Blot

Клеточные осадки, размороженные на льду и отмывые раствором Хенкса, лизировали с помощью лизирующего буфера (RIPA buffer 1X, Merck, Германия) с добавлением смеси ингибиторов протеаз (Protease Inhibitor Cocktail, Merck, Германия) при +4 °C в течение 30 мин. Далее центрифугировали 20 мин при 12000 rpm. Супернатант смешали с буфером для нанесения Pierce™ Lane Marker Reducing Sample Buffer (Thermo Fisher Scientific, США) и поставили в твердотельный термостат (BioSan, Латвия) на +100 °C в течение трех минут.

Приготовили камеру для белкового электрофореза/WB (Bio-rad, США), полиакриламидный гель для электрофореза белков Mini-PROTEAN® TGX (Bio-Rad, США), установили в электрофорезную камеру. Внесли образцы и маркер молекулярных масс белков Spectra™ Multicolor Broad Range Protein Ladder (Thermo Fisher Scientific, США) в лунки и подключили электроды к блоку питания. После окончания электрофореза достали гель и разделили на две части. Одна часть была использована для Western Blot, другую окрасили раствором белкового красителя Coomassie blue (Thermo Fisher Scientific, США).

Собрали кассету для Western Blot и подключили к источнику питания со следующими показателями: 60 В, 1 ч 20 мин. После переноса отмыли мембрану PVDF Membrane Filter Paper Sandwich 0,2 µm Pore Size (Thermo Fisher Scientific, США) (1хТВСТ и 1% раствор сухого молока). Затем инкубировали с первичны-

ми антителами Monoclonal ANTI-FLAG® M2-Peroxidase antibody produced in mouse (Merck, Германия). Для проявления смешали в равных объемах реагенты Clarity Western Peroxide Reagent (Bio-rad, США) и Clarity Western Luminol/Enhancer Reagent (Bio-Rad, США) и нанесли смесь реагентов на мембрану. Далее поместили в транслюминатор FluoroChem 8800 (Alpha Innotech Corporation, Германия) для оценки результатов Western Blot.

Оценка активности нуклеазы DfCas9 и DsCas9 с помощью T7 эндонуклеазы.

Нуклеазы DfCas9 и DsCas9, предположительно, будут вносить двухцепочечный разрыв в молекулу ДНК. Целевые сайты разрывов выбрали заранее, поэтому с полученной геномной ДНК проводили амплификацию с использованием праймеров (см. табл. 3), подобранных специально на выбранные локусы, поставили амплификацию с использованием Q5 Hot Start High-Fidelity DNA Polymerase (NEB, США).

Перечень праймеров используемых для амплификации целевых сайтов разрывов

Табл. 3.

Table 3.

List of primers used for amplification of target break sites

Out Primers Name (Forward)	Out Primers sequence (Reverse)	Product length
DfCas9-VEGF1_T7.F TGCTAACACCGCAAGTTCCT	DfCas9-VEGF1_T7.R CCTGGGGGAGAACCACATTT	949(529/420)
DfCas9-VEGF2_T7.F GTGGTCCCAGGTCGTTTCC	DfCas9-VEGF2_T7.R ACGGGGGCCAAAAAGTACA	901(242/659)
DfCas9-VEGF3_T7.F GTGGCCCTGACTTTAGCACT	DfCas9-VEGF3_T7.R GCCCCAAGAGAACACACCTCA	917(263/654)
DfCas9-VEGF4_T7.F GCTGAGAAGCTGAAAGCCGA	DfCas9-VEGF4_T7.R GCCACAAGAACATTGCTGGG	904(341/563)
DfCas9-VEGF5_T7.F TGCTGTGGACTTGAGTTGGG	DfCas9-VEGF5_T7.R TCACCGATCAGGGAGAGAGA	944(336/608)
DfCas9-GRIN2B1_T7.F GCACTCCTACGACACCTTCG	DfCas9-GRIN2B1_T7.R GGTTCTCCCAGCTTCACTCAA	920(169/751)
DfCas9-GRIN2B2_T7.F AGGGATAAATGCCTTACGGGA	DfCas9-GRIN2B2_T7.R GAGCCTAATGGGTTGCTGGT	924(183/741)
DfCas9-GRIN2B3_T7.F AAAGAGCCTTCAGGAACGTGT	DfCas9-GRIN2B3_T7.R GTCACCACGGAGTCAAGGTAG	972(792/180)
DfCas9-GRIN2B4_T7.F GCAGGCAAATGAGGTCTTGT	DfCas9-GRIN2B4_T7.R TCTCAGAGGTGACCTAACTTTGT	934(813/121)
DfCas9-GRIN2B5_T7.F CTAAAGAATTTCTGGCTGTTGTCC	DfCas9-GRIN2B5_T7.R GAAATCGAGGATCTGGGCGA	900(663/237)
DsCas9-VEGF1_T7.F GGTTGACCTTCTCCATCCC	DsCas9-VEGF1_T7.R AATGGAAGGACTTTGCCCCC	987(717/270)
DsCas9-VEGF2_T7.F GTG-CAGTTTTTCGAGATATCCGT	DsCas9-VEGF2_T7.R CCCATCCTCACCAGATCCTTG	909(94/815)
DsCas9-VEGF3_T7.F AGCTGCGGACATGTTAGGG	DsCas9-VEGF3_T7.R AGTGCCCCATCTAAACGAA	956(139/817)
DsCas9-VEGF4_T7.F GTAGCGCTCGGATCCTTCC	DsCas9-VEGF4_T7.R TCCTAAACGAACAGCCAGACC	1000(170/830)
DsCas9-VEGF5_T7.F TCTCCCTGATCGGTGACAGT	DsCas9-VEGF5_T7.R CTGTTGCAGCCAACAAGACC	941(160/779)
DsCas9-GRIN2B2_T7.F CTTTGTAGGTAAGGTTGGCAAAT	DsCas9-GRIN2B2_T7.R GCACCAAACCAACTCCTACTA	935(738/197)
DsCas9-GRIN2B3_T7.F ACAGTGTGAGCATATAAAGATGT	DsCas9-GRIN2B3_T7.R AAACGTGCTCAGCAGAGGTG	976(795/181)
DsCas9-GRIN2B4_T7.F ACCTCAGGGGAGACAACAT	DsCas9-GRIN2B4_T7.R CCAGTAACCAAGGGGAACC	919(764/155)
DsCas9-GRIN2B5_T7.F GGGAAGTCACGACTATAGGATGG	DsCas9-GRIN2B5_T7.R AGGATCTACATCACGTAACCTGT	956(183/773)

С полученными фрагментами после амплификации проводили реакцию денатурации-ренатурации согласно протоколу производителя для T7 эндонуклеазы I (T7EI) (NEB, США) в двух повторах (один повтор выступает в роли контроля). Общее количество ДНК, используемой для проведения одной реакции, составляет 500 нг. После денатурации-ренатурации в обработанные образцы добавили T7EI, либо воду (для контрольных образцов). Далее поставили образцы на +37 °C на 30 минут, после чего ингибировали реакцию с помощью 0,25 моль/л ЭДТА (Thermo Fisher Scientific, США). Внесли проинкубированные образцы в 2,0% агарозный гель и провели элетрофорез при 100 В в течение часа. Поместили гели в трансиллюминатор FluoroChem 8800 (Alpha Innotech Corporation, Германия) для оценки результатов.

Оценку результатов (интенсивности фрагментов) проводили в программе ImageJ (NIH, США), в которой определяли интенсивность ДНК-фрагментов после электрофореза и рассчитывали процент геномных модификаций по следующей формуле:

$$\% \text{ gene modification} = 100 * (1 - (1 - \text{fraction cleaved})^{1/2})$$

Разрезанную фракцию (fraction cleaved) рассчитывали по формуле:

$$\text{Fraction cleaved} = \frac{\text{molar ratio}_2}{(\text{molar ratio}_1 + \text{molar ratio}_2)}$$

где: Molar ratio₁ = Intensity₁/size₁ – молярное соотношение, рассчитанное для мажорного бенда;

Molar ratio₂ = Intensity₂/size₂ – молярное соотношение, рассчитанное для специфического бенда;

size₁ – размер фрагмента, соответствующего негетеродуплексной ДНК (п.н.);

size₂ – размер фрагмента, соответствующего гетеродуплексной ДНК (п.н.);

Intensity₁ – интенсивность фрагмента, соответствующего негетеродуплексной ДНК;

Intensity₂ – интенсивность фрагмента, соответствующего гетеродуплексной ДНК.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами были получены генетические конструкции с нуклеазами DfCas9 и DsCas9, предназначенные для экспрессии генов в клетках эукариот. Последовательности данных нуклеаз были взяты из плазмид, переданных Сколковским институтом науки и технологии. Схема клонирования нуклеаз DfCas9 и DsCas9 описана в Материалах и методах. Помимо самих нуклеаз, полученные вектора также экспрессировали направляющие РНК, подходящие по структуре для взаимодействия с указанными нуклеазами, тем самым обеспечивая все необходимые компоненты для модификации целевых локусов в клеточном геноме.

Для верификации полученных генетических конструкций провели секвенирование по Сенгеру с аналитической

рестрикцией. На основе полученных результатов пики хроматограмм четкие, без шума, а по результатам аналитической рестрикции конструкция с нуклеазой DfCas9, порезанная по сайтам рестрикции NotI и EcoRI, была разрезана на фрагменты, соответствующие теоретически ожидаемым: 5233, 2691 и 632 п.н., что соответствует дизайну эксперимента. Для конструкции с нуклеазой DsCas9, порезанной по сайтам рестрикции NotI и EcoRI, размеры фрагментов соответствовали теоретически ожидаемым: 5233 п.н. и 3149 п.н., что также соответствует дизайну эксперимента. На этом этапе мы получили две плазмиды с нуклеазами DfCas9 и DsCas9. В этих плаزمиде также содержится ген, кодирующий белок GFP, связанный с нуклеазами в единую рамку считывания через элемент T2A, взятый из вируса *Thosea asigna*. Благодаря свойствам элемента «саморазрезаемого» пептида T2A, при попадании в клетку с плазмиды экспрессируется как нуклеаза, так и GFP. Причем, последний может служить маркером эффективности трансфекции [5].

Была проведена оценка экспрессии полученных плазмид, содержащих нуклеазы DfCas9 и DsCas9, в клетках млекопитающих. Для этого была выбрана стабильная клеточная линия HEK293 (Human Embryo Kidney, clone 293), которая часто используется для оценки активности ферментов в клетках человека. Преимуществами данной линии является простое культивирование и способность к высокому уровню экзогенной экспрессии.

Оценку экспрессии нуклеаз DfCas9 и DsCas9 в клетках HEK293 проводили с помощью метода Western Blot. Для этого провели трансфекцию клеток HEK293 плазмидами, содержащими нуклеазы DfCas9 и DsCas9, по описанной в Материалах и методах методике. В качестве отрицательного контроля использовали плазмиду GFP-CellBioLab. Для положительного контроля на FLAG-таг использовали плазмиду рEE-H6F-cPCSK9, предназначенную для экспрессии белка cPCSK9 с тагом FLAG. Отметим, что обе нуклеазы – DfCas9 и DsCas9 – содержат FLAG-таг на N-конце, что позволило визуализировать их экспрессию без использования специфических для данных нуклеаз антител.

После снятия клеток провели оценку эффективности трансфекции с использованием проточного цитофлуориметра GUAVA. Анализировали процент популяции клеток, содержащих GFP. Каждый образец измеряли в трех технических повторностях (количество анализируемых событий – не менее 3000). Результаты представлены в таблице 4.

После этого осадки трансфицированных клеток использовали для анализа экспрессии нуклеаз методом Western Blot по описанной выше методике. Результаты Western Blot представлены на рисунке 1.

Процент популяции клеток, содержащих GFP

Табл. 4.

Percentage of the cell population containing GFP

Table 4.

№ п/п	Название плазмиды, которой трансфицировали клетки	Процент GFP+ клеток в популяции живых клеток, 3 повтора (%)			Среднее значение
1.	Отрицательный контроль	0,05	0,10	0,24	0,13
2.	GFP-CellBioLab	84,76	84,64	85,10	84,83
3.	рEE-H6F-cPCSK9	0,54	0,20	0,34	0,36
4.	DsCas9-T2A-GFP	67,40	68,13	67,88	67,8
5.	DfCas9-T2A-GFP	74,63	72,56	70,44	72,54

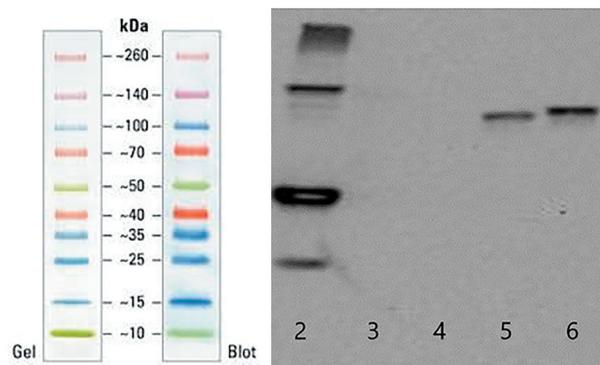


Рис. 1. Результаты анализа экспрессии нуклеаз методом Western Blot
Fig. 1. The results of the protein expression analysis with Western Blot

На этом рисунке:
 А) Маркер молекулярных масс;
 В) Результат проявления мембраны после Western Blot;
 2 – лизат HEK293, трансфицированных плазмидой рEE-H6F-cPCK9, использовали в качестве контроля на FLAG-tag. Ожидаемый размер белка – 54,6 кДа;
 3 – лизат HEK293, трансфицированных плазмидой с SpCas9, размер белка – 160 кДа;
 4 – отрицательный контроль (лизат не трансфицированных HEK293), ожидаемый размер белка – нет;
 5 – лизат HEK 293, трансфицированных плазмидой DsCas9-T2A-GFP, размер белка – 116 кДа;
 6 – лизат HEK 293, трансфицированных плазмидой DfCas9-T2A-GFP, размер белка – 122,3 кДа.

После получения результатов с Western Blot были запланированы клонирования кассет для экспрессии tracrRNA в конструкции с нуклеазами DsCas9 и DfCas9. Схема клонирования tracrRNA в генетическую конструкцию DsCas9 аналогична схеме клонирования самих нуклеаз с тем отличием, что последовательность tracrRNA заказывалась в виде ампликона, и рестрикцию проводили с помощью рестриктаз AvrII и NheI.

Верификацию плазмид проводили секвенированием по Сенгеру и аналитической рестрикцией. По результатам аналитической рестрикции по сайтам рестрикции NotI и EcoRI плазмиды с DfCas9-tracrRNA дала фрагменты, соответствующие теоретически ожидаемым: 5320 п.н., 2691 п.н. и 632 п.н. Плазмиды с DsCas9-tracrRNA, порезанная по сайтам рестрикции XbaI, NsiI и EcoRI, также дала фрагменты, соответствующие теоретически ожидаемым: 3723 п.н., 2828 п.н. и 1934 п.н., что соответствует дизайну эксперимента.

Далее с сайта GenBank [6] взяли последовательности генов VEGF – эндотелиального фактора роста сосудов (номер последовательности NG_008732.1) и GRIN2B – NR2B-субъединица глутаматного NMDA-рецептора (номер последовательности NG_031854.2). На основе данных последовательностей подобрали вручную последовательности спейсеров для каждого целевого гена обеих нуклеаз. Последовательности подбирали так, чтобы они прилегали к последовательностям PAM, предоставленным Сколтехом. Для каждой нуклеазы были выбраны пять последовательностей с гена VEGF и пять последовательностей с гена GRIN2B. В сумме по десять последовательностей crRNA на каждую нуклеазу (см. табл. 5). Клонирование

Перечень последовательностей целевых сайтов разрывов и PAM

Табл. 5.

List of sequences of target break sites and PAM

Table 5.

Нуклеаза	Ген	Название crRNA	Последовательность crRNA	PAM
DfCas9	GRIN2B	crRNA-GRIN2B1	TGGTGGTGATGCCGGCAGT	GGGCACT
		crRNA-GRIN2B2	ATGCATTTAGAAGTCAATGA	
		crRNA-GRIN2B3	TGAAGATGGGGGAGGAGGT	
		crRNA-GRIN2B4	ACTTAAATTGGGAAGCCAAG	
		crRNA-GRIN2B5	GGCATTGCTGTCATCCTCGT	
	VEGF	crRNA-VEGF1	CCAGCACTCGCAGAGCAGAG	
		crRNA-VEGF2	ACAAAGCCCCAAGAAGGGG	
		crRNA-VEGF3	TGCTGTTTCGGTGTGTCAGG	
		crRNA-VEGF4	CTGGCTGTTTCGTTTAGGATG	
		crRNA-VEGF5	CACGCGCATCTCGCCCCAG	
DsCas9	GRIN2B	crRNA-GRIN2B1	CACTTGGGAGCAAAAGATTC	TACAA
		crRNA-GRIN2B2	CTGAGCCCCAAAAGCAGTTGT	
		crRNA-GRIN2B3	CGCATTCTGACTGCAAATCC	
		crRNA-GRIN2B4	TTCATGTCAATTATTTTGCC	
		crRNA-GRIN2B5	TAATAGAACACATATTGGAA	
	VEGF	crRNA-VEGF1	TTACACGTCTGCGGATCTTG	
		crRNA-VEGF2	GCGGAGAAAGCATTGTGTTG	
		crRNA-VEGF3	ATTTTATATACAAAACCGG	
		crRNA-VEGF4	TATATATATACACACAAA	
		crRNA-VEGF5	ATCAGAATTAATTCTTTAA	

crRNA осуществлялось дошиванием последовательности олигонуклеотидами с сайтом рестрикции XbaI в генетические конструкции с нуклеазами DsCas9 и DfCas9. Верификацию плазмид проводили секвенированием по Сенгеру и аналитической рестрикцией.

По дизайну эксперимента исследуемые нуклеазы могут вносить двуцепочечные разрывы в ДНК. Поэтому, после получения плазмид со всеми направляющими РНК, мы провели трансфекцию клеточной линии HEK293 с использованием Lipofectamine 3000 по методике, описанной выше. Через 72 часа после трансфекции провели оценку эффективности трансфекции по флуоресцентному свечению GFP с помощью проточного цитофлуориметра. Результаты представлены в таблице 6.

Все образцы центрифугировали, слили супернатант и выделили из клеточных осадков геномную ДНК для оценки активности нуклеаз DfCas9 и DsCas9 с помощью T7 эндонуклеазы.

С полученной геномной ДНК мы проводили амплификацию с использованием праймеров, подобранных специально на выбранные целевые локусы, где по дизайну эксперимента должен происходить двуцепочечный разрыв ДНК (см. табл. 3).

После амплификации полученные фрагменты обрабатывали T7 Endonuclease I (T7EI) согласно протоколу производителя.

Помимо повтора, в который добавляется вода вместо T7EI, мы также использовали следующие контроли:

- синтетический контроль (состоит из фрагментов плазмид DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF2 и DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF3, которые отличаются друг от друга 20 парами нуклеотидов, а именно последовательностью локусов VEGF2 и VEGF3) – для контроля работы T7EI;
- SpCas9 – для оценки экспрессии данной нуклеазы в клетках эукариот и сравнения ее активности с нуклеазами DfCas9 и DsCas9;
- фрагменты из клеток HEK293 тех же локусов, но не

Процент популяции клеток, содержащих GFP с помощью проточного цитофлуориметра

Табл. 6.

Percentage of the cell population containing GFP using a flow cytometer

Table 6.

№ п/п	Название плазмиды, которой трансфицировали клетки	Процент GFP+ клеток в популяции живых клеток, 3 повтора (%)			Среднее значение (%)
1.	Трансфекция без плазмиды	0,05	0,11	0,06	0,07
2.	GFP-CellBioLab	59,91	62,20	59,07	60,40
3.	DfCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF1	34,09	35,09	36,28	35,15
4.	DfCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF2	42,92	43,30	41,53	42,58
5.	DfCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF3	45,88	45,21	44,62	45,24
6.	DfCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF4	40,63	38,54	39,30	39,49
7.	DfCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF5	32,10	33,10	32,74	32,65
8.	DfCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgGRIN2B1	31,56	33,40	31,42	32,47
9.	DfCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgGRIN2B2	32,23	30,89	29,76	30,96
10.	DfCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgGRIN2B3	26,98	27,82	27,82	27,54
11.	DfCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgGRIN2B4	25,64	23,95	24,57	24,72
12.	DfCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgGRIN2B5	29,09	30,81	30,39	30,10
13.	SpCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF1	24,46	24,65	23,67	24,26
14.	SpCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF2	32,71	30,51	31,93	31,72
15.	SpCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF3	24,26	22,38	25,66	24,10
16.	DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF1	27,54	28,33	28,15	28,01
17.	DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF2	28,30	29,57	27,60	28,49
18.	DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF3	36,03	36,69	34,36	35,69
19.	DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF4	39,04	38,87	38,31	38,74
20.	DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF5	40,93	39,07	38,70	39,57
21.	DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgGRIN2B1	38,74	37,89	38,61	38,41
22.	DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgGRIN2B2	46,06	46,20	47,80	46,69
23.	DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgGRIN2B3	30,50	32,75	31,93	31,73
24.	DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgGRIN2B4	31,39	27,68	28,23	29,10
25.	DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgGRIN2B5	33,01	32,40	35,66	33,69
26.	SpCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgGRIN2B1	20,26	18,79	20,89	19,98
27.	SpCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgGRIN2B2	21,69	21,72	22,05	21,82

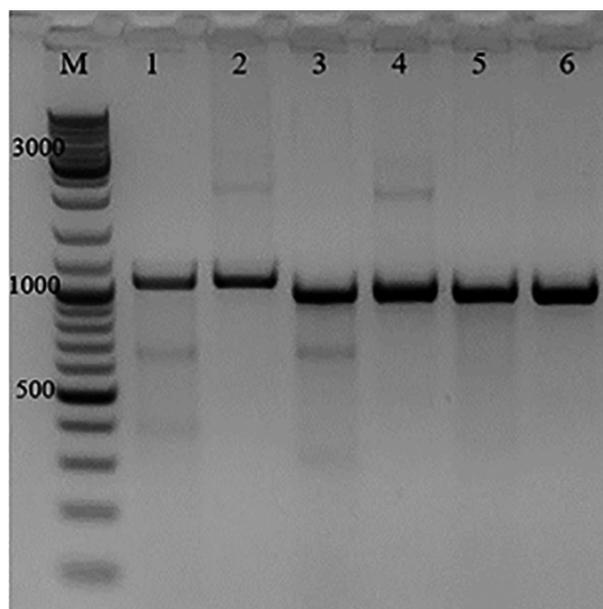


Рис. 2. Результаты электрофоретического анализа после обработки T7 эндонуклеазой синтетического контроля и исследуемого образца (SpCas9), нумерация обозначает номер лунки из схемы аликвотирования образцов (табл. 7)
 Fig. 2. Results of electrophoretic analysis after T7 endonuclease treatment of the synthetic control and the test sample (SpCas9), the numbering indicates the number of the well from the aliquotation scheme of the samples (table 7)

обработанные нуклеазами – для контроля амплификации и неспецифического разрезания T7E1.

Электрофореграммы обработки фрагментов ДНК выбранных локусов T7 эндонуклеазой представлены в рисунках 2, 3 и 4.

Количественную оценку активности проводили при помощи программного обеспечения ImageJ, посредством которого были определены значения интенсивности окраски бендов выделенных областей интереса на изображениях. В область интереса включаются мажорный бенд, соответствующий изначальному размеру фрагмента, и специфичный бенд, образованный в результате специфичного действия T7 эндонуклеазы. По формулам, указанным в Материалах и методах, рассчитан процент генных модификаций. Результаты расчета представлены в таблице 8.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе выполнения работы были получены конструкции с геномными нуклеазами DsCas9 и DfCas9. С ними проводили транзientную трансфекцию для оценки экспрессии этих нуклеаз в клетках млекопитающих.

Эффективность трансфекции оценивали по свечению GFP, который был в конструкции соединен через T2A. Первая визуальная оценка осуществлялась с помощью микроскопа. Оценивалось состояние клеток и свечение GFP при УФ. Все клетки после трансфекции имели соответствующую данной линии морфологию, и при переключении микроскопа на УФ наблюдалось зеленое свечение.

Дальнейшая оценка проводилась с помощью проточного цитофлуориметра, с помощью которого был произведен расчет процента GFP-положительных клеток. По результатам в отрицательном контроле, который представлял собой нетрансфицированные клетки, процент GFP

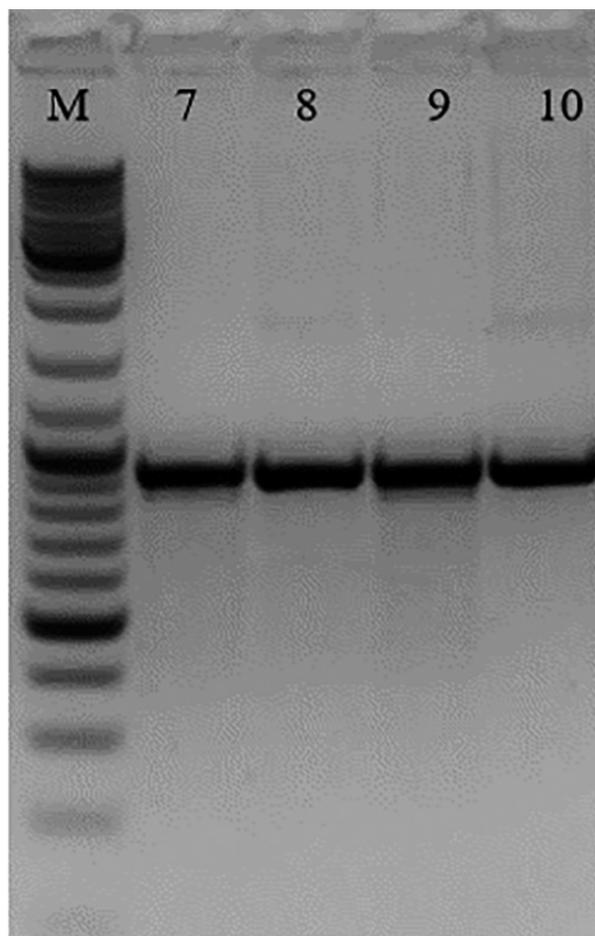


Рис. 3. Результаты электрофоретического анализа после обработки T7 эндонуклеазой исследуемого образца (DsCas9), нумерация обозначает номер лунки из схемы аликвотирования образцов (табл. 7)
 Fig. 3. Results of electrophoretic analysis after T7 endonuclease treatment of the test sample (DsCas9), the numbering indicates the number of the well from the aliquotation scheme of the samples (table 7)

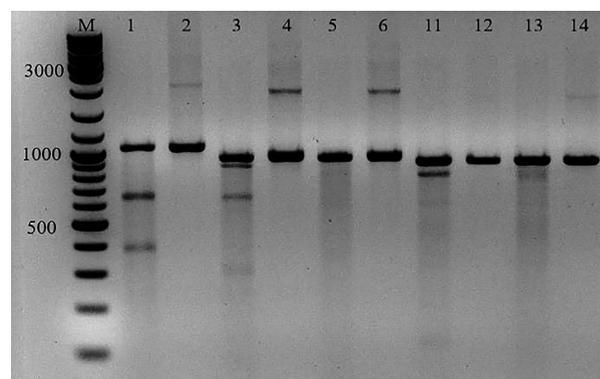


Рис. 4. Результаты электрофоретического анализа после обработки T7 эндонуклеазой синтетического контроля и исследуемого образца (DfCas9), нумерация обозначает номер лунки из схемы аликвотирования образцов (табл. 7)
 Fig. 4. Results of electrophoretic analysis after T7 endonuclease treatment of the synthetic control and the test sample (DfCas9), the numbering indicates the number of the well from the aliquotation scheme of the samples (table 7)

Схема аликвотирования образцов
The scheme of aliquoting samples

Табл. 7.
Table 7.

Номер лунки	Наименование образца	Примечание
1.	Синтетический контроль	Представляет собой смесь из 2-х ПЦР продуктов по 250 нг каждого (DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF2 и DsCas9-T2A-GFP-tracrRNA-sgVEGF3). Это позволяет смоделировать условия для работы T7EI и выступает в роли контроля работоспособности T7EI (положительный контроль).
2.	Синтетический контроль 2	Дублирование синтетического контроля, но вместо T7EI добавляется вода. Позволяет исключить ошибки и неправильную интерпретацию результатов при постановке синтетического контроля.
3.	SpCas9	Исследуемый образец SpCas9, обработанный T7EI.
4.	SpCas9 Контроль 1	Тот же самый исследуемый образец, только в последствии в него добавляется вода вместо T7EI. Выступает в роли отрицательного контроля.
5.	SpCas9 Контроль 2	Фрагмент из клеток HEK293 того же локуса, что и SpCas9, но не обработанный нуклеазами. Обработанный T7EI для контроля амплификации и неспецифического разрезания T7EI.
6.	SpCas9 Контроль 3	Фрагмент из клеток HEK293 того же локуса, что и SpCas9, но не обработанный нуклеазами. Вместо T7EI добавляется вода.
7.	DsCas9	Исследуемый образец DsCas9, обработанный T7EI.
8.	DsCas9 Контроль 1	Тот же самый исследуемый образец, только в последствии в него добавляется вода вместо T7EI. Выступает в роли отрицательного контроля.
9.	DsCas9 Контроль 2	Фрагмент из клеток HEK293 того же локуса, что и DsCas9, но не обработанный нуклеазами. Обработанный T7EI для контроля амплификации и неспецифического разрезания T7EI.
10.	DsCas9 Контроль 3	Фрагмент из клеток HEK293 того же локуса, что и DsCas9, но не обработанный нуклеазами. Вместо T7EI добавляется вода.
11.	DfCas9	Исследуемый образец DfCas9, обработанный T7EI.
12.	DfCas9 Контроль 1	Тот же самый исследуемый образец, только в последствии в него добавляется вода вместо T7EI. Выступает в роли отрицательного контроля.
13.	DfCas9 Контроль 2	Фрагмент из клеток HEK293 того же локуса, что и DfCas9, но не обработанный нуклеазами. Обработанный T7EI для контроля амплификации и неспецифического разрезания T7EI.
14.	DfCas9 Контроль 3	Фрагмент из клеток HEK293 того же локуса, что и DfCas9, но не обработанный нуклеазами. Вместо T7EI добавляется вода.

Результаты расчета относительного количества генных модификаций для нуклеаз SpCas9, DfCas9 и DsCas9
Results of calculating the relative number of gene modifications for SpCas9, DfCas9 and DsCas9 nucleases

Табл. 8.
Table 8.

Исследуемый образец	molar ratio 1	molar ratio 2	fraction cleaved	% gene modification
SpCas9-GRIN2B2	7,87	0,80	0,09	4,60
DfCas9-GRIN2B1	7,59	0	0	0
DfCas9-GRIN2B2	8,05	0	0	0
DfCas9-GRIN2B3	36,29	0	0	0
DfCas9-GRIN2B4	40,47	0	0	0
DfCas9-GRIN2B5	15,05	0	0	0
SpCas9-VEGF1	6,5	3,02	0,31	52,39
DfCas9-VEGF1	37,32	0	0	0
DfCas9-VEGF2	9,37	0,46	0,05	9,18
DfCas9-VEGF3	9,46	0	0	0
DfCas9-VEGF4	9,48	0	0	0
SpCas9-GRIN2B2	8,99	0,72	0,07	3,56
DsCas9-GRIN2B1	9,12	0	0	0
DsCas9-GRIN2B2	8,99	0	0	0
DsCas9-GRIN2B3	9,47	0	0	0

DsCas9-GRIN2B4	7,78	0	0	0
DsCas9-GRIN2B5	8,00	0	0	0
SpCas9-VEGF1	9,27	2,01	0,18	9,45
DsCas9-VEGF2	10,69	0	0	0
DsCas9-VEGF3	8,97	0	0	0

положительных клеток составлял менее 0,3%, что не выходит за пределы допустимых значений. Процент GFP-положительных клеток при трансфекции коммерческой плазмидой с GFP вышел на уровне 85. Процент GFP+ клеток при трансфекции плазмидами, содержащими нуклеазы DsCas9 и DfCas9, составляет 65–75 (табл. 4).

Исходя из полученных данных, можно сказать, что трансфекция прошла успешно. Но для клеток с плазмидами, содержащими нуклеазы, эффективность трансфекции ниже, чем у коммерческой плазмиды с GFP. Это может быть связано с разницей в размере исследуемых плазмид и плазмиды с GFP.

Для повышения эффективности трансфекции с нуклеазами можно использовать линейаризованные плазмиды, чтобы увеличить количество прободаемых копий в клетку. Также в коммерческой плазмиде GFP экспрессируется с промотора напрямую, а в плазмидах с нуклеазами – через T2A. В связи с этим снижение процента GFP+ клеток может свидетельствовать также о не стопроцентной эффективности T2A. Тем не менее, эффективность трансфекции во всех случаях была достаточно высокой, чтобы можно было делать выводы об активности нуклеаз.

После проведения трансфекции из клеточных осадков был выделен белок, после чего поставлен Western Blot. По результату, представленному на рисунке 1, мы наблюдаем для контрольного белка с FLAG-tag яркий бэнд подходящего размера – 54,6 кДа (линия 2), что свидетельствует о специфичном связывании антител. Для белка SpCas9 мы не должны были наблюдать бэнд, так как этот белок не содержал FLAG-tag (3). Для белков DfCas9, DsCas9 (6 и 5 соответственно) наблюдали бэнды соответствующего размера, что свидетельствует об их экспрессии в клетках млекопитающих.

Исходя из полученных данных по Western Blot были сделаны дизайны и проведены клонирования направляющих РНК в плазмиды с нуклеазами DfCas9 и DsCas9. После получения конструкций была также поставлена трансфекция для внесения двуцепочечных разрывов в ДНК в выбранных локусах.

Обработку результатов после трансфекции проводили с использованием программы Guava EasyCyte HT. Исходя из полученных результатов можно заключить, что трансфекция прошла успешно, так как в клетках HEK293, которые не были трансфицированы, свечение GFP на микроскопе не наблюдается. При анализе процента популяций клеток на проточном цитофлюориметре, процент нетрансфицированных клеток, попадающих в выставленную популяцию GFP+ клеток, не выходит за пределы допустимых значений (не более 1%). В то время как по контрольной коммерческой плазмиде GFP процент популяций клеток, содержащих GFP, находится в районе 60%, данный параметр у клеток, трансфицированных нуклеазными конструкциями, содержащими направляющие РНК, варьирует от 20 до 46% (см. табл. 6).

Из этих данных мы сделали вывод, что трансфекция прошла успешно, но не с очень высокой эффективностью, особенно для плазмид с нуклеазами. Но учитывая, что их размер в два раза больше коммерческой плазмиды с GFP, можно предположить, что именно с этим связано падение эффектив-

ности трансфекции в два раза относительно положительного контроля (коммерческая плаزمида с GFP). Для повышения эффективности трансфекции в будущем можно использовать линейаризованные плазмиды или увеличивать количество плазмид и других реагентов для каждой трансфекции.

После проведения трансфекции из клеток была выделена геномная ДНК для амплификации локусов с предполагаемым двуцепочечным разрывом ДНК. Полученные ПЦР продукты обрабатывались эндонуклеазой T7E1. Эндонуклеаза T7 разрезает только одноцепочечную ДНК, которая будет в данном случае свидетельствовать о наличии различий между цепочками в двуцепочечных молекулах ДНК (гетеродуплексы). Именно гетеродуплексы будут разрезаться T7E1. Если же обе цепи двуцепочечной молекулы ДНК полностью комплементарны друг другу, такая ДНК не будет разрезана.

На основании этих данных можно оценить процент геномов, подвергшихся модификации (при ренатурации с другими цепочками они будут образовывать гетеродуплексы). Результаты эксперимента представлены на рисунках 2, 3 и 4.

После обработки эндонуклеазой T7E1 у синтетического контроля и SpCas9 наблюдаются дополнительные бэнды, размеры которых соответствуют предусмотренному дизайну эксперимента. При этом в контролях, где вместо T7 эндонуклеазы добавлена вода, дополнительных бэндов нет. Из этих данных можно заключить, что метод детекции работоспособен и SpCas9 проявляет свою активность в клетках HEK293.

В случае DsCas9 мы не наблюдаем дополнительных бэндов, что говорит об отсутствии активности данной нуклеазы в клетках эукариот на выбранных последовательностях. У нуклеазы DfCas9 с локусом VEGF2 наблюдается дополнительный бэнд выше фонового уровня, что свидетельствует о наличии активности DfCas9 в этом сайте.

Далее полученные электрофореграммы обрабатывали в программном обеспечении ImageJ и рассчитывали процент геномных модификаций. Исходя из полученных результатов (см. табл. 8) можно сделать вывод, что при экспрессии в клетках нуклеазы DfCas9 для всех локусов, кроме VEGF2, не давали дополнительные бэнды, размеры которых соответствовали бы предусмотренным дизайном эксперимента продуктам активности T7E1. Это говорит об отсутствии активности данной нуклеазы в клетках эукариот на выбранных последовательностях.

Для локуса VEGF2 наблюдается дополнительный бэнд, размер которого предусмотрен дизайном эксперимента. Расчетный показатель – процент геномных модификаций для данного локуса – составляет 9,18%, в то время как для нуклеазы SpCas9 с локусом VEGF1 – 53,39%. Учитывая, что процент геномных модификаций для SpCas9 совпадает с данными, найденными нами в научной литературе, выбранный метод оценки активности нуклеаз работоспособен.

Из полученных результатов также видно, что нуклеаза DfCas9 с выбранным локусом VEGF2 проявляет свою активность в клетках эукариот, но меньше, чем нуклеаза SpCas9 и другие более короткие нуклеазы. Это может быть связано с неудачным подбором sgRNA и, возможно, не оптимальным определением PAM-последовательно-

сти. Для решения этой проблемы необходима дальнейшая оптимизация правил и алгоритмов подбора этих последовательностей для нуклеазы DfCas9.

Для всех образцов с нуклеазой DsCas9 не наблюдаются дополнительные бэнды, размеры которых соответствуют предусмотренным дизайном эксперимента продуктам активности T7EI, что говорит об отсутствии активности этой нуклеазы в клетках эукариот на выбранных последовательностях. Так же, как и в случае с нуклеазой DfCas9, необходима оптимизация правил и алгоритмов подбора crRNA. Другое объяснение состоит в том, что нуклеаза DsCas9 действительно неактивна в клетках эукариот, хотя ее экспрессия была показана нами.

Учитывая, что метод определения активности нуклеаз с помощью T7 эндонуклеазы показывает ее только на целевом амплифицированном участке геномной ДНК, сложно сделать вывод об использовании данных нуклеаз в приложениях для редактирования генома, ввиду отсутствия данных по специфичности внесения двуцепочечных разрывов в молекулы ДНК. Для изучения данного направления, а также для более точного измерения активности и специфичности данных нуклеаз, необходимы дополнительные исследования с использованием секвенирования следующего поколения (Next-Generation Sequencing, NGS). Например, с помощью метода DISCOVER-seq, который основан на связывании с сайтом разрыва белка Mre11, участвующего в репарации двуцепочечных разрывов.

При получении более подробных данных об активности и специфичности, нуклеазы DfCas9 и DsCas9 могут найти свое практическое применение для получения различных клеточных линий и животных моделей. Ввиду их небольшого размера, который позволяет доставлять их с помощью аденоассоциированных вирусов, может появиться возможность оценить их потенциал для терапевтического применения: редактирования генома человека для лечения наследственных заболеваний.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Fedorova I., Vasileva A., Selkova P., et al. PpCas9 from *Pasteurella pneumotropica* - a compact Type II-C Cas9 ortholog active in human cells // *Nucleic Acids Res.* 2020. Vol. 48, no. 21. P. 12297–12309. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa998>.
2. Fujii W., Ito H., Kanke T., et al. Generation of genetically modified mice using SpCas9-NG engineered nuclease // *Sci Rep.* 2019. Vol. 9. P. 12878. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49394-5>.
3. Ran F., Cong L., Yan W., et al. In vivo genome editing using *Staphylococcus aureus* Cas9 // *Nature.* 2015. Vol. 520. P. 186–191. <https://doi.org/10.1038/nature14299>.

ВЫВОДЫ

Нами были получены конструкции с нуклеазами DfCas9 и DsCas9 с подобранными спейсерами для генов VEGF и GRIN2B, которыми потом были трансфицированы клетки HEK293. По полученным данным транзистентная трансфекция плазмидами с нуклеазами DfCas9 и DsCas9 и необходимыми направляющими РНК прошла успешно.

После получения этих результатов мы оценили экспрессию нуклеаз в клетках HEK293 с помощью метода Western Blot и сделали вывод о том, что данные нуклеазы экспрессируются в клетках млекопитающих.

Далее мы проверили активность этих нуклеаз на выбранных нами локусах. На электрофореграммах, полученных после обработки T7 эндонуклеазой, в случае DsCas9 активность в клетках эукариот на выбранных последовательностях отсутствует. Напротив, для нуклеазы DfCas9 в локусе VEGF2 наблюдается дополнительный бэнд выше фонового уровня, предусмотренный дизайном эксперимента, что свидетельствует о наличии нуклеазной активности, но невысокой по сравнению с SpCas9. Это подтверждается расчетами процента геномных модификаций, которые показывают, что активность SpCas9 в шесть раз выше, чем активность DfCas9.

Таким образом, была успешно продемонстрирована экспрессия изучаемых в данной работе нуклеаз в клетках человека, а также активность одной из них на одном из десяти подобранных сайтов. Для решения проблемы, связанной с низкой активностью или отсутствием активности для данных нуклеаз, необходимо дальнейшее их изучение, в том числе оптимизация правил и алгоритмов подбора спейсерных последовательностей для данных нуклеаз.

4. Endo M., et al. Genome editing in plants by engineered CRISPR-Cas9 recognizing NG PAM // *Nat Plants.* 2015. Vol. 5. P. 14–17. <https://doi.org/10.1038/s41477-018-0321-8>.
5. Liu Z., Chen O., Wall J. B. J., et al. Systematic comparison of 2A peptides for cloning multi-genes in a polycistronic vector // *Sci Rep.* 2017. Vol. 7, no. 1. P. 2193. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02460-2>.
6. Genbank. The Nucleotide database. 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Елена Вениаминовна Власова – м.н.с. группы молекулярно-генетической инженерии ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия, vlasovaev@biocad.ru

Дмитрий Александрович Мадера – старший преподаватель НОЦ ТРБ, владелец продукта департамента разработки генотерапевтических препаратов, ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия, biocad@biocad.ru

Павел Михайлович Гершович – и.о. директора НОЦ ТРБ, директор департамента разработки генотерапевтических препаратов ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия, biocad@biocad.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 25.09.2021 г., одобрена после рецензирования 30.09.2021 г., принята к публикации 18.10.2021 г.

Pharmacy Formulas. 2021. Vol. 3, no. 3. P. 10–23

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Original article

Investigation of the properties and activity of DfCas9 and DsCas9 nucleases in eucaryotic cells

©2021. Elena V. Vlasova¹, Dmitriy A. Madera¹, Pavel M. Gershovich¹¹BIOCAD JSC, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Elena V. Vlasova, vlasovaev@biocad.ru

ABSTRACT. This study is focused on the two novel nucleases of the CRISPR/Cas9 family, which were found in bacterial genomes of DfCas9 (*DeFluviimonas* sp) и DsCas9 (*Demequina sedimicola*). Discovery of these nucleases was part of the results of a joint study conducted by BIOCAD together with Skoltech Institute of Science and Technology and Saint-Petersburg Polytechnical University (SPPU) under a grant agreement with the Department of Science and Education of Russian Federation (Agreement number 14.606.21.0006 from September, 26th 2017). Under the agreement the nucleases DfCas9 and DsCas9 were characterized in vitro by Skoltech and SPPU.

Based on the aforementioned results, in this study we characterized the genome-modifying nuclease activity of these enzymes in a mammalian cell line HEK293. Specifically, we created genetic constructs designed to express the nucleases DsCas9 and DfCas9 together with the necessary guide RNA molecules (sequences of the guide RNAs were described previously) [1]. We demonstrated expression of the nucleases on a protein level, as well as activity of DfCas9 at the VEGF2 locus in HEK293 cells. The theoretical study was conducted by analyzing international and national literature. The experimental part was performed with a restriction-ligation cloning method, transient transfections, Western blot protein detection method, and a T7 nuclease-based method of detection of heteroduplex double-stranded DNA.

KEYWORDS: gene therapy, gene editing, CRISPR/Cas9, DsCas9, DfCas9 and SpCas9, genomic nucleases, nuclease activity and specificity, T7 endonuclease, genome modifications

REFERENCES

1. Fedorova I., Vasileva A., Selkova P., et al. PpCas9 from *Pasteurella pneumotropica* - a compact Type II-C Cas9 ortholog active in human cells. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(21):12297-12309. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa998>.
2. Fujii W., Ito H., Kanke T., et al. Generation of genetically modified mice using SpCas9-NG engineered nuclease. *Sci Rep.* 2019;9:12878. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49394-5>.
3. Ran F., Cong L., Yan W., et al. In vivo genome editing using *Staphylococcus aureus* Cas9. *Nature.* 2015;520:186-191. <https://doi.org/10.1038/nature14299>.
4. Endo M., et al. Genome editing in plants by engineered CRISPR-Cas9 recognizing NG PAM. *Nat Plants.* 2015;5:14-17. <https://doi.org/10.1038/s41477-018-0321-8>.
5. Liu Z., Chen O., Wall J. B. J., et al. Systematic comparison of 2A peptides for cloning multi-genes in a polycistronic vector. *Sci Rep.* 2017;7(1):2193. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02460-2>.
6. Genbank. The Nucleotide database. 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide>.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Yelizaveta V. Vlasova – Junior Researcher, Molecular Genetic Engineering Group, BIOCAD, Saint Petersburg, Russia, vlasovaev@biocad.ru

Dmitriy A. Madera – Senior Lecturer, REC TRB, Product Owner of the Department for the Development of Gene Therapy Products, BIOCAD, Saint Petersburg, Russia, biocad@biocad.ru

Pavel M. Gershovich – and about. director of REC TRB, director of the department for the development of drugs for gene therapy, BIOCAD, Saint Petersburg, Russia, biocad@biocad.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted September 25, 2021;
approved after reviewing September 30, 2021; accepted for publication October 18, 2021.

Obtaining and research of pharmaceutical properties of antiemetics in a form of powder for inhalation

©2021. I. M. Ivanov¹, T. B. Pechurina¹, N. G. Vengerovich^{1,2}, M. A. Yudin^{1,3}, A. S. Nikiforov¹, E. V. Raguzin¹, V. G. Kuzmich⁴, Y. A. Proshina¹

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

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

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

⁴S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Igor M. Ivanov, gniiivm_15@mil.ru

ABSTRACT. Samples of antiemetic drugs (ondansetronum, palonosetronum, metoclopramidum) in the form of powder for inhalation have been developed by the method of spray drying. The granulometric composition, hygroscopicity and aerodynamic distribution of aerosol particles of the drugs have been investigated. The dosage form of the powder for inhalation of antiemetics (ondansetronum and palonosetronum) in terms of its particle size distribution, hygroscopicity and content of the agent corresponds to those for inhalation using dry powder inhalers. In the study of the phase-dispersed composition of aerosol, ondansetronum and palonosetronum in the dosage form of powder for inhalation as part of the HandiHaler inhaler (at a flow rate of 60 l/min) showed high rates of the released dose up to 72–76%, respirable particle fraction (up to 5 µm) up to 54–56% and a mass median particle size of about 3 microns. Obtaining the inhaled form of metoclopramide requires optimization of the production method for receiving the product with acceptable pharmaceutical properties.

KEYWORDS: delivered dose, inhalation administration, mass median particle size, lactose, metoclopramidum, ondansetronum, palonosetronum, powder for inhalation, antiemetic drugs, spray drying, respirable fraction

ABBREVIATIONS:

i/m – intramuscular administration;
i/v – intravenous administration;
RF – the Russian Federation;
p/o – per os, oral administration;
DPI – dry powder inhaler.

INTRODUCTION

The relevance of improving the methods of administration of antiemetic drugs is determined by a high prevalence of emetic syndrome both in oncosurgical practice and in cytostatic therapy. Moreover, in the field of disaster medicine, emetic syndrome is considered to be an integral component of a primary response to radiation in case of radiation injuries in high doses, as well as a possible concomitant sign of poisoning by a number of toxicants. Thus, equipping emergency medicine units and the Armed Forces of the Russian Federation with highly effective antiemetics in a convenient form for application is an important practical task.

Antiemetic drugs registered in Russia are represented by the following dosage forms:

- oral (syrup, oral tablets): ondansetron, granisetron, tropisetron, metoclopramide, domperidone, perphenazine, hyoscine butyl bromide, aprepitant, palonosetron + netupitant, trifluoperazine;
- injection (solution for i/m, i/v + i/m administration): ondansetron, metoclopramide, promethazine, hyoscine butyl bromide, trifluoperazine;
- infusion (lyophilisate or concentrate for i/v administration, solution for i/v administration): granisetron, tropisetron, fosaprepitant, palonosetron;
- suppositories: ondansetron, hyoscine butyl bromide;
- buccal forms that do not require drinking with water (lyophilized, dispersible tablets): ondansetron, domperidone.

Among above listed active ingredients, ondansetron and metoclopramide are included in standard kits of medical equipment for civil defense of the Ministry of the Russian Federation for Civil Defence, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters and the Armed Forces of the Russian Federation.

Latran (ondansetron hydrochloride dihydrate) is aimed at prevention and relief of main clinical manifestations of an early radiation reaction in radiation injury and, in the form of tablets for oral administration, is included as a standard medicine in the composition of individual medical civil protection kits, as well as in the composition of first-aid kits for wartime [1, 2].

Metoclopramide in the form of tablets for oral administration (10 mg) and in the form of a 0,5% solution for injection in ampoules of 2 ml is in the list of medicines included in the medical equipment kits for the military units of medical service of the RF Armed Forces [2, 3].

It is obvious that the majority of the existing dosage forms of antiemetic drugs (tablets, infusion solutions) are of little use in the field and in emergency situations, namely in mass casualty situations. In addition, classical oral dosage forms (syrup, solution, tablets and capsules for oral administration) are limitedly suitable for use in case of onset of vomiting.

Promising directions for improving the methods of using antiemetics include the development of injectable forms for quick self-administration in the field (syringes, autoinjectors), modern oral forms (instant, not requiring drinking, sublingual tablets, buccal forms, etc.), as well as inhalation forms [4, 5, 6].

As examples of the implementation of these approaches, one can note ondansetron sublingual tablets and its injectable forms, the development of forms for the intramuscular administration of combined anti-missile therapy drugs, and the study of inhaled forms of ondansetron (nebulizer solution) [7].

It is obvious that the development of drugs for the relief of emetic syndrome or an early radiation reaction in a form suitable for inhalation should be aimed at replacing oral drugs. At the same time, among the advantages of inhalation therapy, one should point out the high rate of the onset of the effect and the possibility of administering drugs with the onset of nausea and vomiting. In

addition, the lack of technical means for a self-injection (or within the framework of mutual assistance) of solutions (automatic injectors, antiemetic drugs in the form of syringe-tubes) in the nomenclature of the medical service today practically excludes the possibility of self-administration of antiemetics when vomiting begins at the prehospital stage.

Of the drugs registered in the Russian Federation, ondansetron, metoclopramide (as official antiemetics for federal executive authorities), and palonosetron, one of the most powerful long-acting 5HT₃-antagonists (its effective dose for humans is 0,25 mg), can be distinguished as means for creating an inhaled dosage form of drugs for prophylaxis and relief of early radiation reaction.

Among the options for inhalation use of antiemetic drugs, preference should be given to the use of the following dosage form: powder for inhalation in capsules together with an individual portable inhaler. The advantages of this form include the possibility of delivering drugs into the respiratory tract and into the systemic circulation in higher doses than using a nebulizer or metered-dose aerosol inhaler (container). The loading capacity of the dosage form in a DPI can be up to 50-100 mg per 1-2 breaths, which is unachievable with other methods of inhalation. High speed of drug administration, simplicity and ease of use, independence from external energy sources can be an advantage of dry powder inhalers when used in the field and in emergency situations.

The aim of the study is to develop a technology for producing antiemetics in the form of a powder for inhalation using the spray drying method and to investigate the pharmaceutical properties of the resulting drugs.

MATERIALS AND METHODS

The preparation of drugs in the form of a powder for inhalation was carried out by spray drying in an open circuit of Nano Spray Dryer B-90 HP (Buchi, Switzerland). At the first stage, the standard settings of the device were used, in which the concentration of the active principle in the working solution was varied to achieve the required powder particle size and acceptable productivity. The spray drying parameters are presented in Table 1.

Mixtures of the active principle with lactose were dissolved in distilled water to a concentration of 1,0%. The ratios «active principle: lactose» were 1:2,125 and 1:5,25 for ondansetron; 1:1,5, 1:24 and 1:99 for palonosetron; 1:1,5 and 1:0,25 for metoclopramide.

After obtaining powder samples, the particle size distribution (in the range 0,01–3500 μm) was analyzed using a Mastersizer 3000 laser diffraction analyzer (Malvern Instruments Ltd., Great Britain) equipped with an Aero S air dry dispersion system. In the course of grain-size analysis the following indicators were calculated:

Parameters of spray drying process	
Параметры процесса распылительной сушки	
Parameter	Value
Gas flow rate	100–110 l/min
Set temperature	100 °C
Actual temperature:	100 °C
- at the input of the drying cylinder	85 °C
- at the outlet (in the electrostatic collector)	35–40 °C
- at the outlet from the spraying head	
Pressure	27–33 hPa
Peristaltic pump capacity	50%
Relative spraying rate	70%
Concentration of the active principle in the working solution	1%

Table 1.

Табл. 1.

- the width of the distribution of particles in microns;
- standard percentiles of the particle size distribution in microns (Dv(50)), «median volumetric distribution», the size less than 50% of the sample particles; Dv(10), the size less than 10% of the sample particles; Dv(90), the size less than 90% of the sample particles).

The determination of hygroscopicity of obtained drug powders was carried out in accordance with FS 01/2016:51100 Section 5.11. «Properties».

In order to determine optimal parameters of the production process and obtain data on pharmaceutical properties of drugs in the finished dosage form, the delivered dose and the respirable fraction were evaluated. These indicators characterize, respectively, the amount of active substance actually received by the patient (excluding the amount deposited on the constituent parts of the inhaler) and presumably penetrating into the lungs during inhalation.

To study the delivered dose, sampling devices containing a filter were used, and then the extraction of the active substance and its quantitative analysis by HPLC with ultraviolet detection in accordance with the standards of the European Pharmacopoeia (section «Dosage Forms - Preparations for Inhalation <0671>») and Pharmacopoeia United States of America (Section <601>) took place.

To study the aerodynamic distribution of drug particles by size in the finished dosage form «powder for inhalation» and the subsequent calculation of the respirable fraction of the aerosol, the pharmaceutical impactor NGI («Copley Scientific», Great Britain) was used, corresponding to the specifications of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (edition XIV, volume 2, OFS.1.4.2.0001.15), the European Pharmacopoeia («Apparatus E») and the United States Pharmacopoeia («Apparatus 5»). To calculate the mass median size of aerosol particles, delivered dose and respirable fraction, CITDAS 3.1 software (Copley, Great Britain) was used.

As measures of central tendencies for all quantitative characteristics in the compared groups, the arithmetic mean and root mean square (standard) errors of the mean were assessed. Descriptive statistics in the text are presented as M ± SD, where M is the mean, SD is the standard deviation.

RESULTS AND ITS DISCUSSION

Substantiation of dosage compositions of medicines in powder form for inhalation

When developing drugs in a final dosage form «powder for inhalations», one focused on the estimated content of an active principle in a dosage unit of the inhalation agent (capsule, metered powder for inhalation). In general, for a capsule of a standard size 3 (the most common size for inhalation preparations), the maximum powder content (active principle + excipients) is no more than

25 mg. In addition, the ranges of recommended single and daily doses of the considered drugs were taken into account for their non-inhalation administration. It was assumed that in subsequent experiments the content of active and auxiliary substances can be adjusted taking into account the optimization of the phase-disperse composition of the aerosol of the drug. The rationale for the choice of dosage compositions of drugs in the dosage form «powder for inhalation» is presented in Table 2.

Taking into account the doses recommended for clinical use of the drugs under consideration (with their non-inhalation intake), several variants of dose compositions were selected: they correspond to or close to a single and daily dose of drugs for non-inhalation intake (based on 1 capsule, taking into account the addition of up to 25 mg of an auxiliary substances - lactose).

Preparation of powder for inhalation by spray drying and evaluation of its properties

Studies have been carried out on the production of powders for inhalation of antiemetic drugs by the method of spray drying. The results of evaluating the granulometric composition of obtained samples are presented in Table 3.

The target indicator for inhaled dosage forms as powders for inhalation is the median particle size Dv(50) of no more than 5 µm (preferably 2–4 µm), as well as the dispersion index (range of distribution) of particle sizes is no more than 3. The achievement of these parameters allows one to make an indirect conclusion about the production of powder, which granulometric composition reaches acceptable values of deposition in deep parts of the lungs during inhalation. Such samples do not require significant optimization of the preparation procedure and can be studied at subsequent stages as part of devices for inhalation administration. It was noted that the majority of the samples under study, with the exception of metoclopramide, met formulated requirements.

It is known that with a decrease in the particle size (1 µm or less), the adhesion properties of the powder increase significantly. When generating an aerosol in an inhalation device, this leads to difficulty in deagglomeration and a decrease in the released dose. The selection of laboratory operating parameters in order to achieve a powder particle size of 2–4 µm should be considered as a purpose of optimizing the dosage form for such samples.

For ondansetron samples it was shown that with an increase in the content of the active principle in the dosage form, as well as with an increase in its concentration in the working solution, an increase in the Dv(50) index occurs. Optimal parameters for obtaining ondansetron powder with a dose of the active principle of 8 mg and with a particle size Dv(50) 2.90 ± 0.01 µm was the concentration of the working solution of 0,5%. For a sample with a dose of the active principle of 4 mg, the optimal production conditions assumed the use of a working solution at a concentration of 1%.

Rationale for the choice of dose compositions of antiemetic drugs in a dosage form of powder for inhalation

Table 2.

Обоснование выбора дозовых составов противорвотных препаратов в лекарственной форме «порошок для ингаляций»

Табл. 2.

Name of the medicinal product	Recommended doses, mg (route of administration)		Dose of active ingredient in powder for inhalation (per 1 capsule, excipient – lactose, up to 25 mg)
	Single	Daily	
Palonosetron	0,25–6,3 (i/v)	6,3 (i/v)	0,25 1 6,3
Ondansetron	4–8 (p/o, i/m, i/v)	32 (p/o, i/m, i/v)	4 8
Cerucal (metoclopramide)	10 (i/m, i/v)	30 (i/m, i/v)	10 20

Granulometric composition of powder samples of antiemetic drugs obtained by spray drying, M±SD, n=4

Table 3.

Гранулометрический состав образцов порошков противорвотных лекарственных средств, полученных методом распылительной сушки, M±SD, n=4

Табл. 3.

Drug sample (percentage in the working solution)	Dose of an active principle (in 25 mg of the dosage form), mg	Width of particle distribution, μm	Dv(10), μm	Dv(50), μm	Dv(90), μm
Ondansetron (0,5%)	4	2,12±0,18	0,60±0,06	1,45±0,01	3,67±0,25
	8	2,12±0,26	1,20±0,01	2,90±0,01	7,34±0,35
Ondansetron (1,0%)	4	2,43±0,33	0,84±0,02	2,30±0,12	6,44±1,06
	8	2,18±0,11	1,15±0,05	4,53±0,13	11,0±0,20
Palonosetron (0,5%)	0,25	2,53±0,32	0,61±0,07	1,70±0,34	4,21±0,59
	1	2,89±0,42	0,79±0,14	2,21±0,19	6,55±0,28
	6,3	2,39±0,13	1,16±0,03	3,75±0,24	10,13±0,86
Palonosetron (1,0%)	0,25	2,48±0,27	0,75±0,05	2,09±0,23	6,89±1,32
	1	3,03±0,31	0,92±0,05	2,73±0,01	9,17±0,77
	6,3	2,36±0,03	1,8±0,02	4,52±0,10	12,1±0,35
Metoclopramide (0,5%)	10	2,12±0,06	3,96±0,02	6,77±0,06	11,55±1,09
	20	2,92±0,26	2,56±0,32	8,46±0,32	18,35±1,87
Metoclopramide (1,0%)	10	2,48±0,14	4,85±0,41	7,66±0,17	14,47±2,41
	20	3,39±0,31	4,43±0,24	9,37±0,45	21,42±2,18

When evaluating the granulometric composition of samples containing palonosetron as an active principle, we noted previously revealed tendency for the particles to coarse with an increase in the proportion of the active substance in relation to the inert carrier. Achieving the optimal size range of 2–4 μm for palonosetron samples with a dose of 0,25–1 mg of the active principle required the use of a working solution at a concentration of 1%. When a dose of the active principle is 6,3 mg, a concentration of the working solution of 0,5% is required to obtain a sample with a given size.

Samples of micronized metoclopramide powder were characterized by large particle sizes. The Dv(50) parameter was 6–8 μm (when using a 0,5% concentration of the working solution) and

7–9 μm (when using a 1% concentration of the working solution). This indicated the necessity for further optimization of the production procedure in order to obtain a product with acceptable pharmaceutical properties.

When analyzing the content of the active principle and assessing the hygroscopicity of samples (Table 4), it was noted that for the majority of investigated drugs the passage of the spray drying procedure did not lead to a destruction of the active substance. The exception was metoclopramide, for which the content of the active principle was less than 50%. Apparently, for this preparation, the procedure for optimization of production technology should include a decrease in the drying temperature.

The content of the active agent in samples and the hygroscopicity of the powders, M ± SD, n=5

Table 4.

Содержание активного начала в образцах и гигроскопичность порошков, M±SD, n=5

Табл. 4.

Drug sample (percentage in working solution)	Nominal content in a capsule, mg	Actual content (% of nominal)	Hygroscopicity, %
Lactose (control)	25	99,3±0,62	4,5±0,15
Ondansetron (0,5%)	4	99,4±0,27	5,5±0,40
	8	98,7±1,10	7,9±0,47
Ondansetron (1,0%)	4	99,0±0,87	6,7±0,50
	8	98,6±1,14	11,7±0,93
Palonosetron (0,5%)	0,25	97,7±0,71	5,3±0,63
	1	98,2±0,94	5,4±0,57
	6,3	96,4±1,56	6,9±0,34
Palonosetron (1,0%)	0,25	98,8±0,65	5,0±0,42
	1	99,1±0,85	5,2±0,69
	6,3	95,2±2,34	6,7±0,12
Metoclopramide (0,5%)	10	49,8±3,51	diffuses in the air
	20	38,7±4,64	diffuses in the air
Metoclopramide (1,0%)	10	25,4±4,89	diffuses in the air
	20	18,5±3,73	diffuses in the air

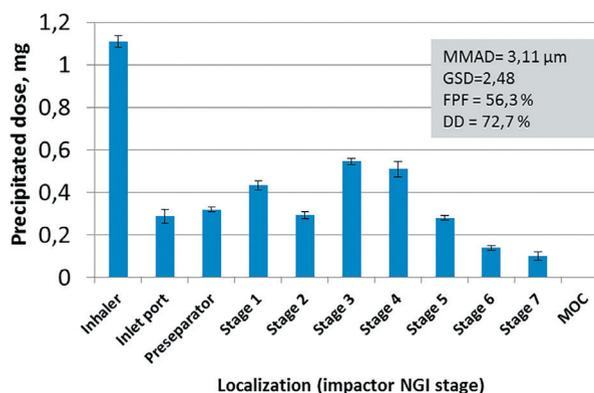


Fig. 1. Results of studying the distribution of the mass-median aerodynamic diameter of aerosol particles after inhalation of the ondansetron sample (M±SD, n=3)

Рис. 1. Результаты исследования распределения масс-медианного размера частиц аэрозоля после ингаляции образца «ондансетрон» (M±SD, n=3)

Note: MMAD – mass-median aerodynamic diameter of particles; GSD – geometric standard deviation; FPF – fine particle fraction; DD – delivered (released) dose

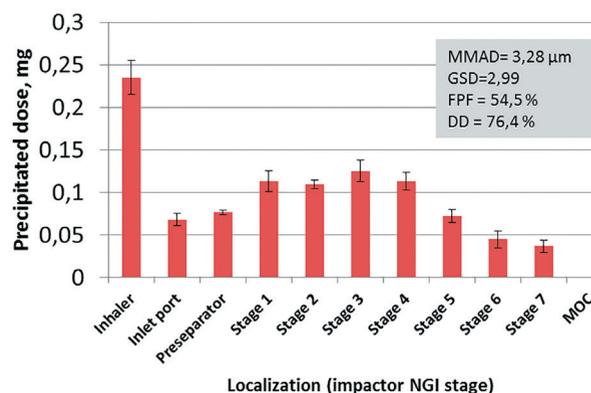


Fig. 2. Results of studying the distribution of the mass-median size of aerosol particles following inhalation of the palonosetron sample (M±SD, n=3)

Рис. 2. Результаты исследования распределения масс-медианного размера частиц аэрозоля после ингаляции образца «палонсетрон» (M±SD, n=3)

Note: MMAD – mass-median aerodynamic diameter of particles; GSD – standard gradient deviation; FPF – fine particle fraction; DD – delivered (released) dose

It was shown that the hygroscopicity of lactose (an inert filler of the dosage form) was $4,5 \pm 0,15\%$, and of other samples – ranging from 5,0 to 11,7%. The highest value of the indicator was observed in the sample of ondansetron with a dose of the active principle of 8 mg, obtained from the working solution with a concentration of 1,0%. In the study of metoclopramide samples, the watering of the powder was noted.

Thus, the use of spray drying without modifications (due to the addition of excipients, changes in operating modes or the composition of the gas mixture) made it possible to obtain samples of some antiemetic drugs (ondansetron, palonosetron), the powders of which, in terms of their particle size distribution, hygroscopicity and active ingredient content, are suitable for inhalation applications using MDI.

The study of aerodynamic distribution of aerosol particles of drugs

To study the aerodynamic distribution of aerosol particles formed upon activation of drugs during inhalation, the samples of ondansetron, where a dose of the active principle was 4 mg (1% in the working solution), and palonosetron, where a dose of the active principle was 1 mg (0,5% in the working solution) were taken for the next stage of the study.

The indicators of the phase-dispersed composition of drug aerosols (particle size, respirable fraction, released dose) were investigated in the HandiHaler inhaler under the following conditions: pressure drop - 4 kPa, flow rate - 60 l/min, inspiratory volume – 4 liters.

The results are shown in Figures 1 and 2.

It was found that the drugs ondansetron and palonosetron were characterized by a high rate of the released dose (up to 72–76%), and a respirable fraction of particles up to 5 microns in size (up to 54–56%). The mass-median size of aerosol particles of the samples was about 3 μm.

CONCLUSION

Directions for improving the methods of using antiemetics in clinical practice and in emergency situations are associated with the development of dosage forms that are practical for

application, among which dry powder inhalers deserve the greatest attention due to their advantages (high speed of administration in relatively high doses, simplicity and ease of use, portability and independence from external energy sources [10]).

Taking into account a possible content of the active principle in the dosage unit of the inhalation agent, as well as the value of the clinically recommended doses, palonosetron, ondansetron and metoclopramide were selected for the study. They are currently available on the market in injectable and oral forms and are used in emergency situations. Among the drugs under study, palonosetron had the lowest effective dose (0,25–6,3 mg), which made it possible, if necessary, to use excipients (lactose) to improve pharmaceutical properties of the powder for inhalation.

Powders of palonosetron and ondansetron obtained by spray drying were characterized by their particle size distribution by a median particle size $Dv(50)$ of no more than 5 μm, while for metoclopramide the parameter $Dv(50)$ was 6–8 μm (when using 0,5% concentration of the working solution) and 7–9 microns (when using 1% concentration of the working solution), which indicated the need for further optimization of the production method to obtain a product with acceptable pharmaceutical properties. It was shown that with an increase of the active principle in relation to lactose in the dosage form, as well as with an increase in its concentration in the working solution, an increase in the particle size ($Dv(50)$) of the samples obtained by spray drying occurs.

It was noted that for ondansetron and palonosetron the spray drying procedure did not lead to the destruction of the active substance, while in the case of metoclopramide, a 50% decrease in the content of the active principle was detected. Apparently, for this preparation, the procedure for optimizing the production technology should include a decrease in the drying temperature. In addition, metoclopramide powder was hygroscopic (diffused in the air).

Thus, the use of spray drying made it possible to obtain powders of antiemetics (ondansetron and palonosetron),

which, in terms of their particle size distribution, hygroscopicity, and active principle content, are suitable for inhalation use with DPI. These assumptions were confirmed by the results of a study of the phase-dispersed composition of the aerosol of the samples of ondansetron and palonosetron in the dosage form powder for inhalation as part of the HandiHaler inhaler. At a flow rate of 60 l/min, the obtained drug samples were characterized by a high release dose rate of up to 72–76%, a respirable particle fraction (up to 5 microns) up to 54–56%, and a mass median particle size of about 3 microns.

REFERENCES

1. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF ot 15.02.2013 № 70n «Ob utverzhdenii trebovaniy k komplektacii lekarstvennykh preparatami i medicinskimi izdeliyami komplekta individual'nogo medicinskogo grazhdanskoj zashchity dlya okazaniya pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshchi i pervoj pomoshchi».
2. Prikaz nachal'nika glavnogo voenno-meditsinskogo upravleniya Ministerstva oborony Rossijskoj Federacii ot 12.07.2011 № 77 «Ob utverzhdenii sbornika opisej komplektov medicinskogo imushchestva dlya vojskovogo zvena medicinskoj sluzhby VS RF na voennoe vremya».
3. Formulary of medicines of the medical service of the Armed Forces of the Russian Federation (fifth edition) / ed. by A. Ya. Fisun and Yu. V. Miroshnichenko. – Moscow: GVKG im. N.N. Burdenko, 2014. – 178 p. (In Russ.)
4. Ivchenko E. V. Results and prospects for improving the means and methods of medical protection from adverse factors of chemical nature / E. V. Ivchenko, A. A. Kuzmin, V. P. Fedonyuk [et al.] // *Military Medical Journal*. – 2019. – Vol. 340. – № 9. – P. 14–21. (In Russ.)
5. Ivanov I. M. Prospects for the development of inhalation drugs for the provision of prehospital care to those affected by emergency hazardous chemicals / I. M. Ivanov, A. S. Nikiforov, M. A. Yudin [et al.] // *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. – 2020. – №3 (71). – P. 176–181. (In Russ.)
6. Billio A., Morello E., Clarke M. J. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. In: Billio A., editor. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010 Jan; 1: CD006272. DOI:10.1002 / 14651858. CD006272.pub2.
7. Inhaled Ondansetron & Dyspnea: clinical trials. U.S. National Library of Medicine [Internet]. 2013 [cited September 11, 2021]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01851993>.
8. Ivanov I. M. Prospects for inhalation delivery of medical protective equipment for radiation injuries / I. M. Ivanov, A. S. Nikiforov, M. A. Yudin [et al.] // *Radiation Biology. Radioecology*. – 2020. – Vol. 60. – № 2. – P. 182–194. (In Russ.)
9. Ivanov I. M. Prospects for the development of technical means and dosage forms for the use of medical protective equipment / I. M. Ivanov, S. V. Chepur, A. S. Nikiforov [et al.] // *Military Medical Journal*. – 2019. – Vol. CCCXL. – № 4. – P. 47–53. (In Russ.)
10. Ivanov I. M. Justification of the requirements for promising technical means of inhalation delivery of drugs for use at the stages of medical evacuation / I. M. Ivanov, A. S. Nikiforov, S. V. Chepur [et al.] // *Medline.ru. Russian Biomedical Journal*. – 2019. – Vol. 20. – № 1. – P. 110–133. (In Russ.)

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Igor M. Ivanov – Ph.D. in Medicine, Head of the Research Department, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, griivm_15@mil.ru;

Tatiana B. Pechurina – Ph.D. in Technical Science, Researcher, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, griivm_15@mil.ru;

Nikolai G. Vengerovich – Doctor of Medicine (MD), Deputy Head of the Research Department, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Professor of the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia, nickolai.vengerovich@phaminnotech.com;

Aleksandr S. Nikiforov – D.Sc. in Biology, Leading Researcher, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, griivm_15@mil.ru;

Mikhail A. Yudin – Doctor of Medicine (MD), Associate Professor of the Toxicology and Experimental Medicine Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia; Chief of the Research Department, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, griivm_15@mil.ru;

Evgenii V. Raguzin – Ph.D. in Medicine, Deputy Head of the Research Department, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, griivm_15@mil.ru;

Vladimir G. Kuzmich – Ph.D. in Medicine, Associate Professor of the Military Field Therapy Department, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, q-zmich1978@mail.ru.

Yulia A. Proshina – junior research fellow, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, gniiivm_15@mail.ru.

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted September 25, 2021; approved after reviewing September 29, 2021; accepted for publication October 11, 2021.

Формулы Фармации. 2021. Т. 3, № 3. С. 24–31

Научная статья

Получение и исследование фармацевтических свойств противорвотных средств в лекарственной форме порошок для ингаляции

©2021. И. М. Иванов¹, Т. Б. Печурина¹, Н. Г. Венгерович^{1, 2}, М. А. Юдин^{1, 3}, А. С. Никифоров¹, Е. В. Рагузин¹, В. Г. Кузьмич⁴, Ю. А. Прошина¹

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

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

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

⁴Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку:
Игорь Михайлович Иванов, gniiivm_15@mail.ru

АННОТАЦИЯ. Методом распылительной сушки наработаны образцы противорвотных лекарственных средств (ондансетрон, палонсетрон, метоклопрамид) в форме порошка для ингаляции. Исследованы гранулометрический состав, гигроскопичность и аэродинамическое распределение частиц аэрозоля полученных лекарственных средств. Лекарственная форма «порошок для ингаляции» противорвотных средств (ондансетрон или палонсетрон) по своему гранулометрическому составу, гигроскопичности и содержанию активного начала соответствует показателям для ингаляционного применения с использованием ингаляторов сухого порошка. При исследовании фазово-дисперсного состава аэрозоля образцов ондансетрон и палонсетрон в лекарственной форме «порошок для ингаляции» в составе ингалятора ХандиХалер (при скорости потока 60 л/мин) выявлены высокие показатели высвобождаемой дозы до 72–76%, респирательная фракция частиц (до 5 мкм) до 54–56% и масс-медианный размер частиц около 3 мкм. Для получения ингаляционной формы метоклопрамида с приемлемыми фармацевтическими свойствами требуется оптимизация методики наработки продукта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: доставляемая доза, ингаляционное введение, масс-медианный размер частиц, лактоза, метоклопрамид, ондансетрон, палонсетрон, порошок для ингаляции, противорвотные лекарственные средства, распылительная сушка, респирательная фракция

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15.02.2013 № 70н «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями комплекта индивидуального медицинского гражданского защиты для оказания первичной медико-санитарной помощи и первой помощи».

2. Приказ начальника главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации от 12.07.2011 № 77 «Об утверждении сборника описей комплектов медицинского имущества для войскового звена медицинской службы ВС РФ на военное время».

3. Формуляр лекарственных средств медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации (пятое издание) / под редакцией А. Я. Фисуна и Ю. В. Мирошниченко. – Москва: ГВКГ им. Н. Н. Бурденко, 2014. – 178 с.
4. Ивченко Е. В. Итоги и перспективы совершенствования средств и методов медицинской защиты от неблагоприятных факторов химической природы / Е. В. Ивченко, А. А. Кузьмин, В. П. Федонюк [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 340. – № 9. – С. 14–21.
5. Иванов И. М. Перспективы разработки ингаляционных препаратов для оказания догоспитальной помощи пораженным аварийно опасными химическими веществами / И. М. Иванов, А. С. Никифоров, М. А. Юдин [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – № 3(71). – С. 176–181.
6. Billio A., Morello E., Clarke M. J. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. In: Billio A., editor. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010 Jan; 1: CD006272. DOI:10.1002/14651858.CD006272.pub2.
7. Inhaled Ondansetron & Dyspnea: clinical trials. U.S. National Library of Medicine [Internet]. 2013 [cited 11 September 2021]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01851993>.
8. Иванов И. М. Перспективы ингаляционной доставки медицинских средств защиты при радиационных поражениях / И. М. Иванов, А. С. Никифоров, М. А. Юдин [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2020. – Т. 60. – № 2. – С. 182–194.
9. Иванов И. М. Перспективы развития технических средств и лекарственных форм применения медицинских средств защиты / И. М. Иванов, С. В. Чепур, А. С. Никифоров [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2019. – Т. CCCXL. – № 4. – С. 47–53.
10. Иванов И. М. Обоснование требований к перспективным техническим средствам ингаляционной доставки лекарственных препаратов для применения на этапах медицинской эвакуации / И. М. Иванов, А. С. Никифоров, С. В. Чепур [и др.] // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2019. – Т. 20. – № 1. – С. 110–133.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Татьяна Борисовна Печурин – канд. техн. наук, младший научный сотрудник Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, gniiivm_15@mail.ru

Николай Григорьевич Венгерович – д-р мед. наук, заместитель начальника научно-исследовательского отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; проф. кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, nickolai.vengerovich@pharminnotech.com

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

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

Евгений Вячеславович Рагузин – канд. мед. наук, заместитель начальника научно-исследовательского отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, gniiivm_15@mail.ru

Владимир Геннадьевич Кузьмич – канд. мед. наук, доцент кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, q-zmich1978@mail.ru

Прошина Юлия Александровна – младший научный сотрудник Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, gniiivm_15@mail.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 25.09.2021 г., одобрена после рецензирования 29.09.2021 г., принята к публикации 11.10.2021 г.

State of the Russian Oncology Service: esophageal cancer. Population-based study at the federal district level. Part I. Morbidity and mortality rates, accuracy index, annual mortality

©2021. Vakhtang M. Merabishvili

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

MVM@nioncologii.ru

ABSTRACT. Malignant neoplasms (MNO) of esophagus is the localization with a high mortality rate. Years of searching for effective treatment in Russia have resulted in modest success. The median survival rate of patients is expressed in months, 70% of patients die in the first year of dispensary registration, the levels of one-year mortality rates for men and women practically do not differ.

The esophageal cancer (EC) morbidity and mortality rates have slightly decreased in 2000–2018 in Russia and has declined only among the male population of the Northwestern Federal District.

To study the trends in the morbidity and mortality rates in the population of Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation. Qualitative analytical indicators, such as the accuracy index and the year-to-year mortality patterns in esophageal cancer patients, will be further considered.

The highest standardized EC morbidity rates of the population were found in Zimbabwe (Harare, Africans) – 15.5 0/0000, Japan (Miyage) – 14.3 0/0000 and the Arkhangelsk region of Russia – 12.8 0/0000. In 2000-2019 the level of standardized morbidity rates of the Russian population with EC has decreased from 3.44 to 3.19 0/0000 or 7.3% (both sexes), mortality rates – from 3.32 to 2.66 0/0000, or 19.9%. A decrease in the morbidity and mortality rates from EC occurred in the Northwestern Federal District of the Russian Federation, only among the male population.

Annual EC mortality rate mainly occurs according to the classical model. The highest level is determined in the first year of follow-up (72-74%); by the end of the decade, only 4.1% of patients remain from those initially recorded.

The accuracy index has decreased in Russia and in the Northwestern Federal District of the Russian Federation, respectively, to 0.84 and 0.86 (both sexes) but has remained above the critical mark of 0.7 for localizations with a high mortality rate.

KEYWORDS: esophageal cancer, morbidity, mortality, accuracy index, annual mortality, localization structure, Russia; Northwestern Federal District of the Russian Federation

ABBREVIATIONS:

MNO – Malignant neoplasms;

EC – esophageal cancer;

NWFD RF – Northwestern Federal District of the Russian Federation;

IARC – International Agency for Research on Cancer;

IA – index accuracy;

PCRD – Population-based Cancer Registry database.

INTRODUCTION

More than 8000 (8327–2019) primary EC cases are registered in Russia annually and more than 7000 (7024–2019) deaths from this cause [1].

A huge number of publications are devoted to cancer of the esophagus, among which it is necessary to highlight the fundamental work of Academician of the Russian Academy of Sciences M.I. Davydov [2].

A large number of publications are also devoted to the methodological problems of studying the patterns of dynamics of morbidity, mortality and the effectiveness of timely care for patients with esophageal cancer [3–11].

For 20 years, we have had the opportunity to deepen the development of effective anticancer measures only using the database of the population of St. Petersburg cancer registry [12–14]. Now this opportunity has expanded to the level of the federal district [15, 16].

Rough incidence among males is 3.9 times higher than among females (9.43 and 2.42 o/0000 respectively), and standardized (world standard), 5.7 times - 6.29 and 1.1 o/0000 respectively. The share of EC among all malignant neoplasms in males is 2.2%, in females 0.6% [1, 17].

In the world the highest standardized incidence rates of EC population were recorded among Africans in Zimbabwe (Harare) – 15.5 o/0000 determined by extremely difficult living conditions (poverty, dirt, dust storms). The high level of EC incidence was recorded in Japan (Miyagi) – 14.3o/0000 and in the Arkhangelsk region of Russia – 12.8 o/0000. Average of 5-7 o/0000 was registered in many countries (Fig. 1, 2). Minimum levels in male population

(less than 2.0 o/0000) were reported in Colombia, Israel and Algeria [18].

Among female population, the first one is Zimbabwe with a sharp separation from the rest – 12.5 o/0000. The average level is in the range of 1.5-2.0 o/0000. Less than 0,5 o/0000 are registered in Korea, Spain and Belarus [eighteen].

Table 1 shows the dynamics of standardized EC indicators in Russia and the NWFD of the Russian Federation. For both sexes and among the male population, the greatest decrease in the indicator is observed, among the female population – a slight increase [1, 19].

Table 1. Trends in esophageal cancer incidence rate (C15) of the population of Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation (NWFD RF) (standardized indicators) [1, 20–25]

Динамика заболеваемости населения раком пищевода (С15) в России и СЗФО РФ (стандартизованные показатели) [1, 20–25]

		both sexes							
		2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	2019
Russia		3,44	3,17	3,22	3,18	3,17	3,21	3,18	3,19
NWFD		-	-	4,13	4,23	4,02	3,96	3,95	4,11
		males							
		2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	2019
Russia		6,98	6,52	6,62	6,47	6,39	6,45	6,35	6,29
NWFD		-	-	8,40	8,07	7,72	7,49	7,66	7,45
		females							
		2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	2019
Russia		1,14	1,03	1,01	1,00	1,02	1,04	1,04	1,10
NWFD		-	-	1,46	1,72	1,65	1,68	1,49	1,95

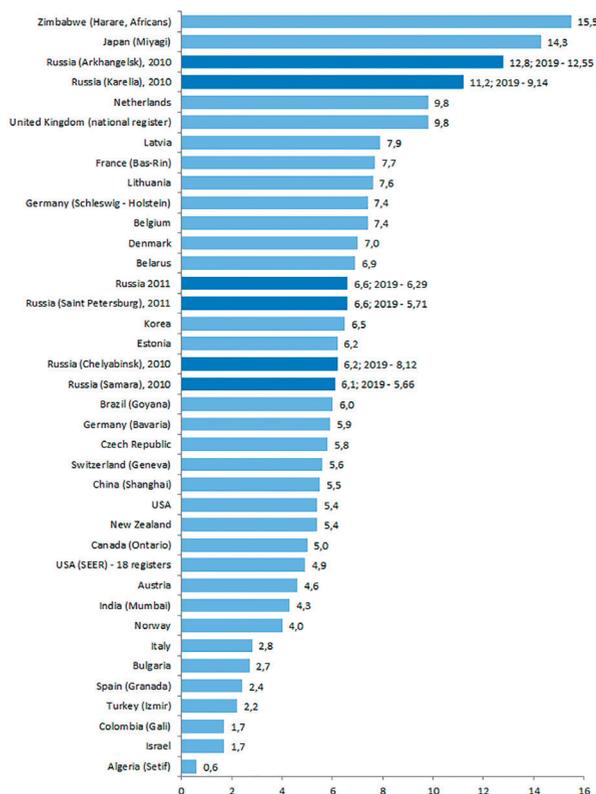


Fig. 1. Cancer incidence in Five Continents. Esophageal cancer. C15. Males. 2008–2012 [1, 18]
Рис. 1. Злокачественные новообразования в некоторых странах мира. Рак пищевода. С15. Мужчины. 2008–2012 [1, 18]

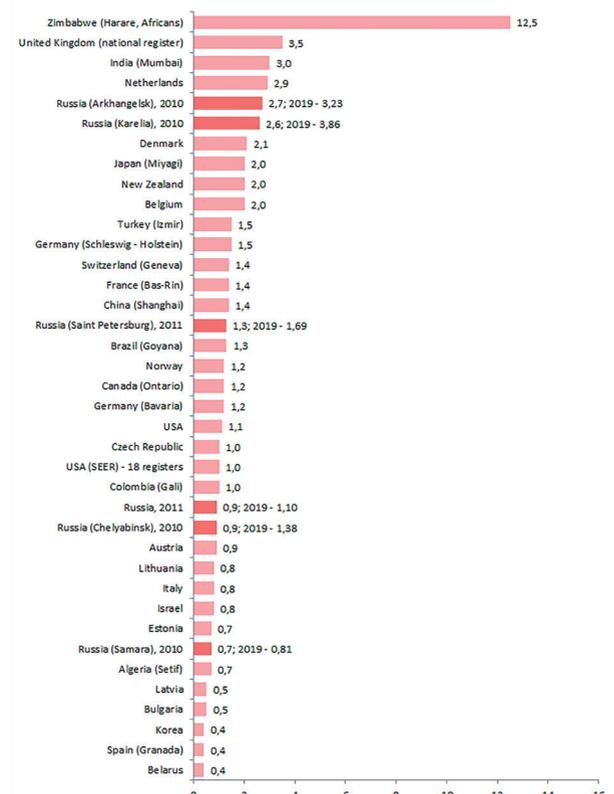


Fig. 2. Cancer incidence in Five Continents. Esophageal cancer. C15. Females. 2008–2012 [1, 18]
Рис. 2. Злокачественные новообразования в некоторых странах мира. Рак пищевода. С15. Женщины. 2008–2012 [9, 31]

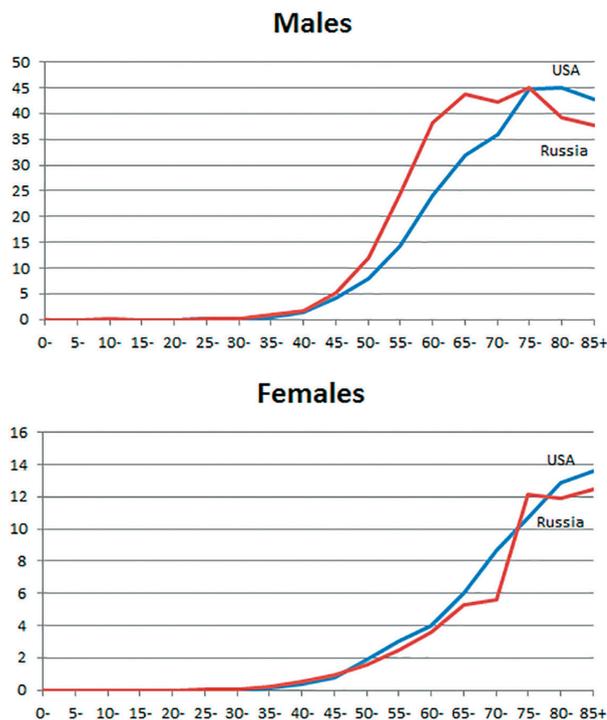


Fig. 3. Age-specific esophageal cancer (C15) morbidity rates of the population of Russia and the USA [18, 20]
Рис. 3. Возрастные показатели заболеваемости населения России и США раком пищевода (C15) [18, 20]

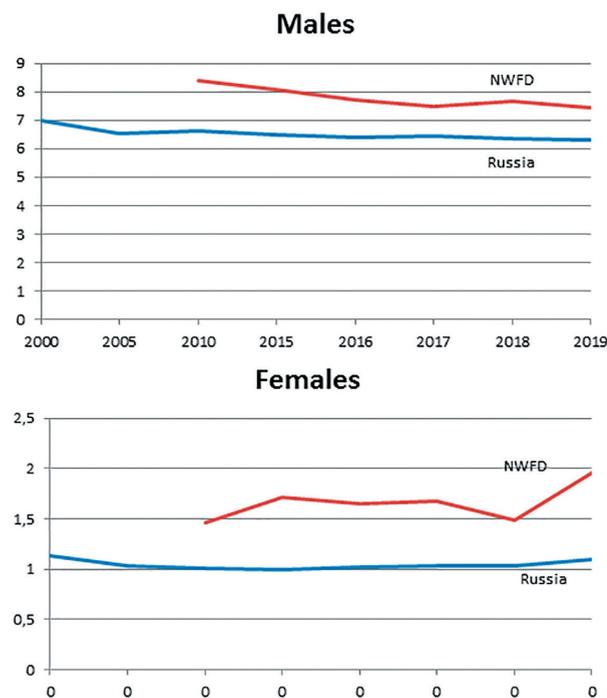


Fig. 4. Trends in standardized indicators of esophageal cancer (C15) morbidity rates of the population of Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation [1, 20–25]
Рис. 4. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости населения России и СЗФО РФ раком пищевода (C15) [1, 20–25]

Figure 3 shows comparative data on the age-specific incidence rates of the population of Russia and the United States for a period close to 2010, according to the IARC Vol. XI “Cancer incidence in Five Continents” [18] and the Guide by P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute [20]. We do not see any sharp differences between the levels of age-specific indicators.

Index accuracy

The quality of the estimation of cancer patients is determined by the index accuracy (IA) [26, 27], that is, the ratio of the number of deaths to the number of initially registered patients. Its value should not exceed not only 1, but also 0.7 for cancer with a high mortality rate, such as EC [26-29].

A graphical representation (Fig. 5) shows a gradual, constant decrease in the value of the IA for Russia and less distinct - for the Northwestern Federal District of the Russian Federation, which indicates an improvement in the quality of registration of initially registered patients.

The trends of standardized morbidity indicators among the population of Russia and the Northwestern Federal District are shown in Figure 4.

As for other administrative territories of Russia, IA in the amount of more than 1 is registered in 11 territories among the male population and 21 among the female population, i.e. the number of deaths exceeds the number of initially recorded patients. The data obtained indicate the severity of the pathology and the difficulties of intravital EC diagnosis.

Localization structure

PCRD allows one to study the particular feature about structural changes in malignant neoplasms for different localizations for different observation periods. 3971 EC cases have been selected for four observation periods from the PCRD of the Northwestern

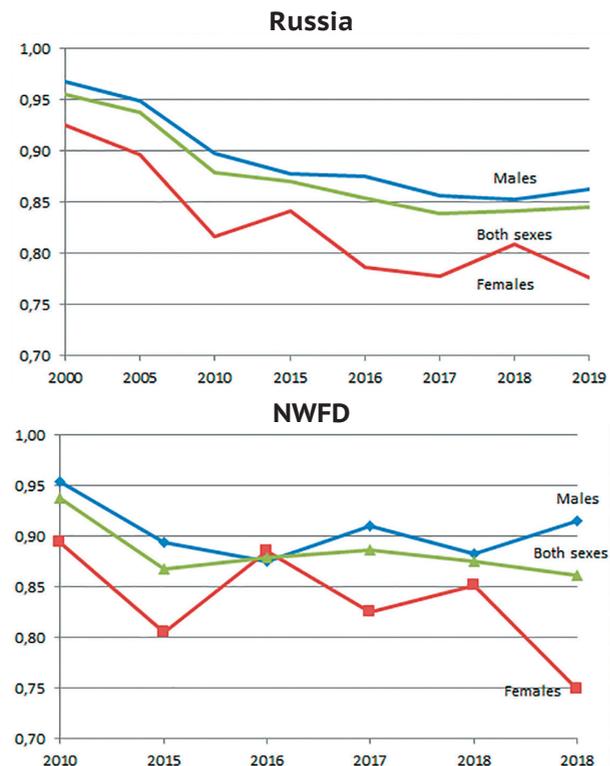


Fig. 5. Accuracy index for esophageal cancer patients [1, 20–27, 30]
Рис. 5. Достоверность учета (ИДУ) больных раком пищевода [1, 20–27, 30]

Localization structure of esophageal cancer (C15) in the NWFD RF. NWFD RF Population-based Cancer Registry (PCR) database 2000–2018 (both sexes)

Table 2.

Локализационная структура рака пищевода (C15) в СЗФО РФ. ПРР СЗФО 2000–2018 (оба пола)

Табл. 2.

ICD-10B-10	2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2018		
	Abs. no.	%							
C15	3934		4093		4093		3640		
Cervical esophagus	.0	31	0,8	321	7,8	352	8,6	128	3,5
Thoracic esophagus	.1	101	2,6	76	1,9	152	3,7	233	6,4
Abdominal esophagus	.2	31	0,8	26	0,6	33	0,8	58	1,6
Upper third of esophagus	.3	300	7,6	314	7,7	301	7,4	278	7,6
Middle third of esophagus	.4	1281	32,5	1178	28,8	1145	27,9	1004	27,7
Lower third of esophagus	.5	908	23,1	834	20,4	945	23,1	889	24,4
Overlapping lesion of esophagus	.8	128	3,3	173	4,2	240	5,9	329	9,0
Esophagus, NOS	.9	1154	29,3	1171	28,6	925	22,6	721	19,8

Federal District of the Russian Federation: 2000–2004, 2005–2009, 2010–2014, 2015–2018 (Table 2). For each period, the structure of the malignant neoplasm of esophagus was calculated according to the 4th sign of ICD-10 and the one-year survival rate of patients (which will be shown in the second part of the article).

During four observation periods, the largest specific weight in the structure of the EC oncopathology has fallen on the middle third, lower third and upper third of esophagus. The proportion of the thoracic esophagus has doubled: from 2.6 to 6.4%. The proportion of Overlapping lesion of esophagus (C15.8) – a tumor extending beyond one or more other EC localizations has decreased [31].

Mortality

In Russia, more than 7000 (7024 – 2019) deaths from EC are registered annually: 5546 among the male population, 1478 among the female population. The ratio of EC mortality among males and females is as follows: in rough terms – 8.14 and 1.88 o/0000 (a difference of 4.3 times); in standardized – 5.4 and 0.83 o/0000 (6.5 times) [16, 20–25, 32].

The trends in the standardized mortality rates of the population of Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation from EC is presented in Table 3 [17].

In general, the process is the same as with morbidity: a decrease in rates among the male population and an increase among the female population in the Northwestern Federal District of the Russian Federation.

Annual mortality

Annual mortality is the mortality of patients in each year of follow-up [28, 29]. To study the order of death of EC patients, 2959 people were selected from the PCRD of the Northwestern Federal District of the Russian Federation for the period 1995–1999 (Table 4). Out of the registered patients, 74.1% of men and 70.0% of women died in the first year of observation. Out of those who survived the first year (512 men and 247 women), 45.8% of men and 40.4% of women died in the second year of observation. In the third year, the mortality rate for men decreased to 21.0%, women – to 12.8%. By the tenth year, 3.2% of men and 6.1% of women remained alive. In subsequent years, a slight decrease in annual mortality rates has been noted.

In 2000–2004, 2005–2009, 2010–2014, the mortality rate of patients in the first year has remained within 70% with a slight decrease among the female population by the last observation period to 68.9%.

The death of patients develops mainly according to the classical type. Its level has been decreasing every year. There were only a few minor spikes in mortality: in the sixth year for men and in the fourth year for women. The spike in mortality in the tenth year of follow-up may be attributed to the cancer registry database cleanup (Fig. 6).

Esophageal cancer (C15) morbidity rate of the population of Russia and the NWFD (standardized indicators) [1, 20–25, 32]

Table 3.

Смертность населения России и СЗФО от рака пищевода (C15) (стандартизованные показатели) [1, 20–25, 32]

Табл. 3.

		both sexes							
		2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	2019
Russia		3,32	2,97	2,82	2,74	2,69	2,67	2,65	2,66
NWFD				3,82	3,66	3,49	3,43	3,39	3,55
		males							
Russia		6,80	6,21	5,96	5,66	5,59	5,52	5,39	5,40
NWFD				8,09	7,34	6,8	6,82	6,69	6,81
		females							
Russia		1,03	0,89	0,8	0,81	0,76	0,77	0,83	0,83
NWFD				1,15	1,34	1,33	1,30	1,29	1,45

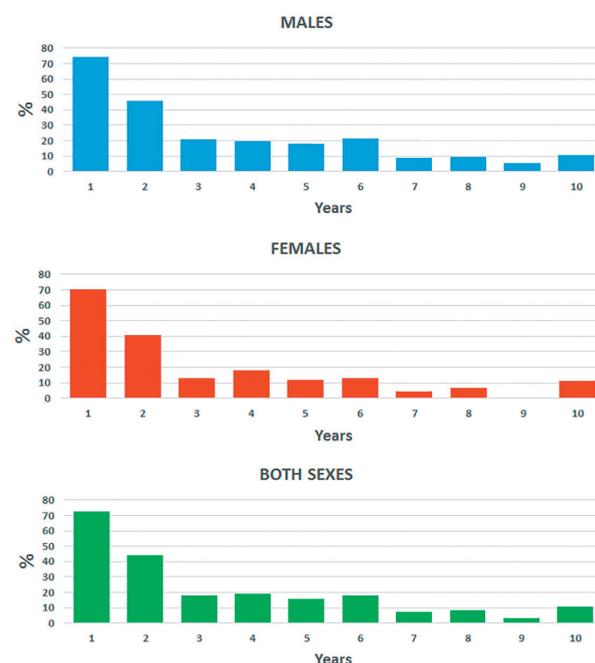


Fig. 6. Annual esophageal cancer mortality rate in the NWFD RF (1995–1999). NWFD RF PCR database [15, 16, 28, 29]

Рис. 6. Погодичная летальность больных раком пищевода в СЗФО РФ (1995–1999) БД ПРР СЗФО РФ [15, 16, 28, 29]

It should be noted that according to the official data of the annual reporting, formed outside the system of Population-based Cancer Registries developed in the country, in the first year of observation (Form No. 7) in Russia, not 70%, but 57.5% of patients die, in the Northwestern Federal District of the Russian Federation – 55.8%. There are territories that report the deaths in the first year of observation of less than 30% of the primary registered EC patients (Rostov Oblast, Chechen Republic) or from 30 to 39% (Moscow Oblast, Chukotka, Kamchatka). However, there is a sufficient number of administrative territories showing real statistics (70 and more%): Bryansk, Kaluga, Kostroma, Pskov, Kirov, Omsk, Magadan regions, Sevastopol [15, 16, 33].

Thus, the study of the the morbidity and mortality rates patterns of the most severe pathology – esophageal cancer – has led to the establishment of a slight decrease in the morbidity and mortality of the population of Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation, an increase in the reliability of estimation (hence, an increase in the quality of estimation). It has become possible to identify the peculiarities in death of patients during each of the ten years of dispensary observation, the preservation of the highest (more than 70%) death of patients during the first year of observation.

REFERENCES

1. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O., eds. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 214 p. (In Russ.).
2. Davydov M. I., Stilidi I. S., eds. Rak pishchevoda. 3d issue. Moscow: N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS Publishing Group; 2007. 392 p. (In Russ.).
3. Bessmertnyj B. S., Tkacheva M. N., Merkov A. M., eds. Statisticheskie metody v epidemiologii. Moscow: Medgiz, 1961. 203 p. (In Russ.).
4. Merabishvili V. M., Starinskij V. V., eds. Kontrol' kachestva onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu s ispol'zovaniem sovremennykh informacionnykh sistem. Posobie dlya vrachej. Saint Petersburg; 2005. 61 p. (In Russ.).
5. Merkov A. M., ed. Demograficheskaya statistika. Moscow: Medicina, 1965. 215 p. (In Russ.).
6. Merkov A. M. Analiz dannyh o smertnosti ot zlokachestvennykh novoobrazovanij v SSSR. Voprosy onkologii = Problems in oncology. 1971;17(12):43-48. (In Russ.).
7. Starinskij V. V., Merabishvili V. M., Grecova V. I., et al., eds. Organizaciya i ekspluataciya populyacionnogo rakovogo registra. Metodicheskie rekomendacii. Moscow; 2001. 13 p. (In Russ.).
8. Jensen O. M., Parkin D. M., MacLennan R., et al. IARC Scientific Publication No. 95. Cancer Registration: Principles and Methods. Lyon: IARC; 1991. 288 p.
9. Belitskaya E. Ya., ed. Uchebnoe posobie po medicinskoj statistike. Leningrad: Medicina, 1972. 176 p. (In Russ.).
10. Petrova G. V., et al., eds. Harakteristika i metody rascheta statisticheskikh pokazatelej, primenyaemyh v onkologii: prak-

Table 4.
Annual esophageal cancer mortality rate in the NWFD RF (males, females, both sexes). NWFD RF PCR database (1995–1999)

Табл. 4.
Погодичная летальность больных раком пищевода в СЗФО РФ с учетом пола. БД ПРР СЗФО РФ (1995–1999)

Observation period	males		females		both sexes	
	Abs. no.	Mortality	Abs. no.	Mortality	Abs. no.	Mortality
1	2078	74,1	881	70,0	2959	72,8
2	512	45,8	247	40,7	759	44,1
3	266	21,0	144	12,8	410	18,2
4	202	19,5	119	18,0	321	19,0
5	158	18,1	93	12,0	251	15,8
6	124	21,5	79	13,0	203	18,2
7	92	8,8	65	4,7	157	7,1
8	82	9,8	61	6,6	143	8,5
9	73	5,6	56	0,0	129	3,1
10	67	10,5	54	11,3	121	10,9

Part II of this study will be devoted entirely to the estimation of survival rates: median survival, observed and relative survival of the EC patients, taking into account the stage of the disease and the histological structure of tumors.

The end of the article on P. 40

ticheskoje posobie. Moscow: FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2005. 43 p. (In Russ.).

11. Yunkerov V. I., Grigor'ev S. G., Rezvancev M. V. Matematiko-Statisticheskaya obrabotka dannyh medicinskih issledovanij. 3d ed. revised. Saint Petersburg; 2011. 318 p. (In Russ.).

12. Merabishvili V. M. Morbidity, mortality and analysis of the effectiveness of organization of cancer care to patients with cancer of the esophagus. Voprosy onkologii = Problems in oncology. 2013;59(1):30-40. (In Russ.).

13. Merabishvili V. M., ed. Cancer incidence in the World, Russia, St. Petersburg. Saint Petersburg; 2007. 423 p. (In Russ.).

14. Merabishvili V. M. Rak pishchevoda. Epidemiologiya i vyzhivaemost' bol'nyh. Aktual'nye voprosy diagnostiki, lecheniya i rehabilitacii dobrokachestvennyh i zlokachestvennyh novoobrazovanij pishchevoda i zheludka. Proceedings of Scientific and Practical Conference with International Participation. Saint Petersburg. 2012:56-59. (In Russ.).

15. Merabishvili V. M., Belyaev A. M., Scherbakov A. M., eds. Malignant tumors in the NorthWest Federal Region of Russia (morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. 5th issue. Saint Petersburg: T8 Print; 2020. 236 p. (In Russ.).

16. Merabishvili V. M., Belyaev A. M., eds. Malignant tumors in the NorthWest Federal Region of Russia (morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. 4th issue. Guidelines for physicians. Saint Petersburg: T8 Print; 2018. 444 p. (In Russ.).

17. Segi M. Age adjusted death for cancer selected sites in 52 countries in 1973. Japan: Segi Institute of Cancer Epidemiology; 1978.

18. Bray F., Colombet M., Mery L., et al. Cancer Incidence in Five Continents. Volume XI. IARC CancerBase No. 14. Lyon: IARC; 2018.

19. Napalkov N. P., Tserkovny G. F., Merabishvili V. M., et al. Cancer incidence in the USSR. IARC Scientific Publications No. 48. Second Revised Edition. Lyon: IARC; 1983.
20. Chissov V. I., Starinskij V. V., eds. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2000 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute; 2002. 264 p. (In Russ.).
21. Chissov V. I., Starinskij V. V., Petrova G. V., eds. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2010 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute; 2012. 260 p. (In Russ.).
22. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V., eds. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2017. 250 p. (In Russ.).
23. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V., eds. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. 250 p. (In Russ.).
24. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V., eds. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. 250 p. (In Russ.).
25. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V., eds. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2019. 250 p. (In Russ.).
26. Merabishvili V. M. List of reasons for changing the system of state reporting of oncological service. *Voprosy onkologii = Problems in oncology*. 2018;64(3):445-452. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-445-452>. (In Russ.).
27. Merabishvili V. M. The index accuracy – the most important criterion of an objective assessment of activity of oncological service for all localizations of malignant tumors, irrespective of level of lethality of patients. *Voprosy onkologii = Problems in oncology*. 2019;65(4):510-515. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-4-510-515>. (In Russ.).
28. Merabishvili V. M., ed. ONCOLOGICAL STATISTICS (traditional methods, new information technologies). Guidelines for physicians. Part I. Saint Petersburg: KOSTA; 2011. 221 p. (In Russ.).
29. Merabishvili V. M., ed. ONCOLOGICAL STATISTICS (traditional methods, new information technologies). Guidelines for physicians. Part II. Saint Petersburg: KOSTA; 2011. 248 p. (In Russ.).
30. Merabishvili V. M., ed. Medical-statistical terminological glossary methodical manual for physicians, residents, graduate students and researchers. 2nd issue. Saint Petersburg; 2020. 145 p. (In Russ.).
31. Merabishvili V. M., ed. Spravochnik sopostavleniya kodov MKB-9 i MKB-10 peresmotrov po klassu novoobrazovaniy. Second edition, revised and expanded. Saint Petersburg; 1998. 91 p. (In Russ.).
32. Merabishvili V. M. Medium-term prognosis of cancer mortality among the population of Russia. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian journal of oncology*. 2019;18(4):5-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-4-5-12>. (In Russ.).
33. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O., eds. State of oncological care in Russia in 2019. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 239 p. (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

The article was submitted July 06, 2021; approved after reviewing September 15, 2021; accepted for publication October 02, 2021.

Состояние онкологической помощи в России: рак пищевода. Популяционное исследование на уровне федерального округа. Часть I. Заболеваемость, смертность, достоверность учета, погодичная летальность

©2021. Вахтанг Михайлович Мерабишвили

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, MVM@niioncologii.ru

АННОТАЦИЯ. Злокачественные новообразования пищевода – локализация с высоким уровнем летальности. За многие годы поиска эффективного лечения в России достигнуты скромные успехи. Медиана выживаемости больных исчисляется в месяцах, 70% больных погибает в первый год диспансерного учета, уровни одногодичной летальности мужчин и женщин практически не отличаются.

Целью нашего исследования явилось изучение динамики заболеваемости и смертности населения России и СЗФО РФ. Планируется рассмотреть такие качественные аналитические показатели как достоверность учета и характер погодичной летальности больных раком пищевода.

Наиболее высокие уровни стандартизованных показателей заболеваемости населения РП выявлены в Зимбабве (Хараре, африканцы) – 15,5 0/0000, Японии (Мияге) – 14,3 0/0000 и Архангельской области России – 12,8 0/0000. С 2000 по 2019 гг. в России уровень стандартизованных показателей заболеваемости населения РП уменьшился с 3,44 до 3,19 0/0000 или на 7,3% (оба пола), смертности – с 3,32 до 2,66 0/0000 или на 19,9%. Снижение уровня заболеваемости и смертности от РП произошло и в СЗФО РФ, но только среди мужского населения.

Погодичная летальность для РП, в основном, развивается по классическому сценарию. Наивысший уровень определяется в первый год наблюдения (72–74%). К концу десятилетия остается из первично учтенных только 4,1% больных.

Индекс достоверности учета снизился в целом по России и в СЗФО РФ соответственно до 0,84 и 0,86 (оба пола), но он остался больше критической отметки 0,7 для локализаций с высоким уровнем летальности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак пищевода, заболеваемость, смертность, достоверность учета, погодичная летальность, локализационная структура, Россия, СЗФО РФ

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена. – Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 214 с.
2. Давыдов М. И. Рак пищевода / М. И. Давыдов, И. С. Стилиди. – 3-е изд. – Москва: Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2007. – 392 с.
3. Бессмертный Б. С. Статистические методы в эпидемиологии / Б. С. Бессмертный, М. Н. Ткачева; под редакцией профессора А. М. Меркова. – Москва: Медгиз, 1961. – 203 с.
4. Контроль качества онкологической помощи населению с использованием современных информационных систем. Пособие для врачей / под редакцией В. М. Мерабишвили, В. В. Старинского. – Санкт-Петербург, 2005. – 61 с.
5. Мерков А. М. Демографическая статистика / А. М. Мерков. – Москва: Медицина, 1965. – 215 с.
6. Мерков А. М. Анализ данных о смертности от злокачественных новообразований в СССР / А. М. Мерков // Вопросы онкологии. – 1971. – Т. 17. – № 12. – С. 43–48.
7. Организация и эксплуатация популяционного ракового регистра. Методические рекомендации / под редакцией В. В. Старинского, В. М. Мерабишвили, В. И. Грецовоной [и др.]. – Москва, 2001. – 13 с.
8. IARC Scientific Publication No. 95. Cancer Registration: Principles and Methods. Jensen O. M., Parkin D. M., MacLennan R., et al. Lyon: IARC, 1991.
9. Учебное пособие по медицинской статистике / под редакцией профессора Е. Я. Белицкой. – Ленинград: Медицина, 1972. – 176 с.
10. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии: практическое пособие / Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росздрава; Г. В. Петрова [и др.]. – Москва: ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росздрава, 2005. – 43 с.
11. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев, М. В. Резванцев. – изд. 3-е дополненное. – Санкт-Петербург, 2011. – 318 с.

12. Мерабишвили В. М. Заболеваемость, смертность и анализ эффективности организации онкологической помощи больным раком пищевода / В. М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59. – № 1. – С. 30–40.
13. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге / В. М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург, 2007. – 423 с.
14. Мерабишвили В. М. Рак пищевода. Эпидемиология и выживаемость больных / В. М. Мерабишвили // Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации доброкачественных и злокачественных новообразований пищевода и желудка: материалы научно-практической конференции с международным участием. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 56–59.
15. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый / 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 / под редакцией профессора А. М. Беляева. – Санкт-Петербург: Т8 Издательские технологии, 2018. – 444 с.
17. Age adjusted death for cancer selected sites in 52 countries in 1973. Segi M. Japan: Segi Institute of Cancer Epidemiology, 1978.
18. Cancer Incidence in Five Continents. Volume XI. IARC CancerBase No. 14. Bray F., Colombet M., Mery L., et al. Lyon: IARC, 2018.
19. Cancer incidence in the USSR. IARC Scientific Publications No. 48. Second Revised Edition. Napalkov N. P., Tserkovny G. F., Merabishvili V. M., et al. Lyon: IARC, 1983.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Злокачественные новообразования в России в 2016 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, 2018. – 250 с.
24. Злокачественные новообразования в России в 2017 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, 2018. – 250 с.
25. 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.
26. Мерабишвили В. М. Аналитические показатели. Индекс достоверности учета / В. М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64. – № 3. – С. 445–452. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-445-452>.
27. Мерабишвили В. М. Индекс достоверности учета – важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций ЗНО, независимо от уровня летальности больных / В. М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65. – № 4. – С. 510–515. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-4-510-515>.
28. Мерабишвили В. М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть I / В. М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. – 221 с.
29. Мерабишвили В. М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть II / В. М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. – 248 с.
30. Мерабишвили В. М. Медико-статистический терминологический словарь (Методическое пособие для врачей, ординаторов, аспирантов и научных сотрудников). Выпуск второй / В. М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург, 2020. – 145 с.
31. Справочник сопоставления кодов МКБ-9 и МКБ-10 пересмотрен по классу новообразований. Второе издание уточненное и дополненное / под редакцией профессора В. М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург, 1998. – 91 с.
32. Мерабишвили В. М. Среднесрочный вариантный прогноз смертности населения России от злокачественных новообразований / В. М. Мерабишвили // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18. – № 4. – С. 5–12. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-4-5-12>.
33. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена. – Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 239 с.

ИНФОРМАЦИЯ 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, MVM@niioncologii.ru

Статья поступила в редакцию 06.07.2021 г., одобрена после рецензирования 15.09.2021 г., принята к публикации 02.10.2021 г.

State of the Russian Oncology Service: esophageal cancer. Population-based study at the federal district level. Part II. Median survival, observed and relative survival of patients considering disease stage and histological structure of tumors

©2021. Vakhtang M. Merabishvili

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

MVM@nioncologii.ru

ABSTRACT. Esophageal cancer (EC) is the most severe pathology of malignant tumors, with the mortality rate of patients exceeding 70% in the first year of observation. Over the past 19 years, there was a slight improvement in the effectiveness of anticancer measures for this localization of tumors. In February 2019 the Population-based Cancer Registry database (PCRD) of the Northwestern Federal District of the Russian Federation (NWFD RF) was developed with more than 1 million 350 thousand observations which provides insight into the real state of the effectiveness of anti-cancer measures and directs the following development of the database. After a thorough data quality assurance, about 1 million observations were selected for analysis.

From 2000 to 2018, 15760 primary EC cases were accumulated in the NWFD RF PCRD. Considering that the levels of standardized morbidity and mortality rates of the population of Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation are close in terms of the level of indicators, we believe that the data obtained for the first time in Russia on the survival of EC patients in the Northwestern Federal District of the Russian Federation fully reflect the state of the effectiveness of combating EC in Russia.

The purpose of the study is to carry out a set of analytical calculations of the survival rates of EC patients in the dynamics over the past 19 years according to the NWFD RF PCRD. All calculations were performed in accordance with the international requirements for such development and, first of all, according to Eurocare standards.

The results of our study indicate that the EC median survival rate for both sexes has increased from five to six months.

The mortality rate of patients in the first year of follow-up has decreased from 72.4 to 71.4% (both sexes), from 73.9 to 71.6% among men, from 69.3 to 65.1% among women.

The five-year survival rate of EC patients in the NWFD RF had slight fluctuations, especially among the female population. Data grouped for three five-year observation cycles has shown an increase in the five-year survival rate of EC patients from 7.3 to 8.1%, and the one-year survival rate has increased over four five-year cycles from 25.3 to 30.8%.

For the first time in Russia, at the population level, the effect of treating EC patients has been shown according to the fourth sign of ICD-10.

The greatest treatment success has been achieved for Cervical esophagus cancer patients (C15.0) from 23.3 to 35.0% (one-year survival), Thoracic esophagus cancer patients (C15.1) from 29.6 to 35.8%. The most significant improvement has been made for Upper third of esophagus cancer patients (C15.3) – from 18.2 to 34.0%.

It is important to note that over the four observation periods, the proportion of Esophagus, unspecified cancer patients (C15.9) has decreased (from 29.3 to 19.8%), which indicates a major diagnosis quality improvement.

KEYWORDS: esophageal cancer, the Northwestern Federal District of the Russian Federation, survival of patients, median survival, age, disease stage, localization and histological structure

ABBREVIATIONS:

EC – Esophageal cancer;

PCRD – Population-based Cancer Registry database;

NWFD RF – Northwestern Federal District of the Russian Federation;

NOS – Not Otherwise Specified;

Unk. – Unknown.

The end of the article. Beginning on P. 32

INTRODUCTION

Having at our disposal the new PCR database of the Northwestern Federal District of the Russian Federation with about a million of observations, the studies were conducted on the state of cancer care for patients with malignant tumors in Russia, including malignant melanoma of skin (C43), other malignant neoplasms of skin (C44), lip cancer (C00), tongue neoplasms (C01.02), malignant neoplasm of colon (C18), rectum (C19, 20), liver (C22), heart (C38), eye (C69), brain (C72), kidney (C64) and others [1–3].

Calculations of survival rates, subject to careful database maintenance, reflects the real effect of all anti-cancer measures taken. However, the process of improving survival rates is slow. The graph shows this process over the five-year periods [1, 2].

It is also important that the state reporting (Form No. 7) provide objective data on the cancer incidence and mortality rate in Russian population [4]. However, it does not include the data for calculating one-year and five-year observed and relative survival rates in the analytical indicators section. It specifies only the calculation of mortality in patients with cancer in the first year of observation, but these indicators are formed outside the PCR system created in Russia [5] and do not correspond to the real state.

A large number of studies have been devoted to the methodology for calculating the survival rates of cancer patients [1, 2, 6–13].

Unfortunately, in the Russian Federation, only a limited number of cancer registries calculate survival rates according to international standards. The first register was the PCR of Saint Petersburg, on the basis which three editions of the monograph “Survival of cancer patients” were prepared [1, 2, 7, 8, 14, 15].

Calculation fragments were presented in the books of the PCR of St. Petersburg [7, 8, 14, 15]. Calculation of the survival rates for patients diagnosed with cancer were presented in the Express-information of the Northwestern Federal District of the Russian Federation [1, 2]. Calculations of the survival rate of patients with malignant neoplasms were also carried out by the PCR of the Arkhangelsk, Samara, Chelyabinsk regions and the Republic of Karelia [1, 2].

Express-Information 5th issue summarizes the data on the one-year and five-year survival rates of cancer patients in 16 administrative territories of the Russian Federation, which work on the basis of the programs developed by the Laboratory of Oncological Statistics staff of the N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology and the Laboratory of Medical Cybernetics of the “Novel” LLC [1, 2].

The calculation of the survival rate of cancer patients is the most important indicator for assessing the activities of the oncological service, provided that doctors of cancer registries have access to the databases of the deceased. Median survival is necessary to control the level of observed and relative survival rates of cancer patients.

Median survival

Median survival is a variant that is in the middle of the variation series dividing it in half. In our case, it is the period during which 50% of the primary registered patients die [16].

For localizations with a **high mortality rate**, to which EC belongs, it is measured in months.

Table 1 shows the trends in median survival among esophageal cancer patients in the Northwestern Federal District of the Russian Federation for the period from 2000 to 2018.

Annual fluctuations in the indicator may be explained by the difference in each observation year, the health status of the recorded contingents, the age difference of patients and other reasons. Large fluctuations in values among the female population may also be explained by the small number of observations.

The improvement in the survival rate of EC patients is slow, but at the same time, we may note a clear pattern of growth in the median survival rate from five to six months, and even up to seven months among the female population.

Cumulative survival

Table 2 shows the dynamics of the observed survival rates of EC patients in the Northwestern Federal District of the Russian Federation for the period from 2000 to 2018. Over 19 years, the one-year survival rate of EC patients in both sexes increased from 29.2 to 29.6%, or by 1.7%.

Among the male population, an increase in the survival rate of patients in the first year of observation was established from 27.5 to 29.3%, among the female population – a decrease from 33.8 to 30.4%. The relative survival rate in the first year of follow-up was 1.0% higher. The five-year observed survival rate of EC patients in the Northwestern Federal District had small annual fluctuations, especially among the female population. The relative survival rate compared to many other cancer sites for EC was also only 1.0% higher.

Thus, we may state that the five-year observed and relative survival rate of patients with EC in the Northwestern Federal District of the Russian Federation is actually 7–9%.

The high level of five-year survival in 2000 may be associated with the development of the methodology for the formation of the database and the difference in the age composition of the compared groups.

It is important to note that the five-year survival rate of EC patients in the Northwestern Federal District of the Russian Federation for patients under 60 years of age exceeded 10%.

Trends in the observed five-year survival rate of esophageal cancer patients, taking into account the stage of the disease

Figures 1–3 show the time series of survival rates of EC patients in the Northwestern Federal District of the Russian Federation, structured by five-year calendar periods from 2000 to 2014, which increases the reliability of the compared indicators. To estimate the five-year survival rate, we need to deviate from the analyzed date by at least seven years. The data at our disposal for 2020 for calculating the five-year survival rate will be available no earlier than 2027-2028.

The general rule: when sending materials to the publisher, it is necessary to submit illustrative or tabular material. In our case, both sets complement each other. There is one more nuance, which we will dwell on later. Figure 1 reflects the survival

Trends in median survival among esophageal cancer (C15) patients in the Northwestern Federal District of the Russian Federation (NWFD RF) NWFD RF Population-based Cancer Registry database (PCRD)

Table 1.

Динамика медианы выживаемости больных раком пищевода (C15) в СЗФО РФ БД ПРР СЗФО РФ

Табл. 1.

Sex	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Both	5,4	4,6	4,8	5,1	5,5	5,1	5,1	5,2	5,3	5,6	5,5	5,8	5,6	5,9	6,5	6	5,9	6,3	5,8
Male	5,1	4,5	4,9	4,8	5,3	5,1	5	5,1	4,8	5,5	5,1	5,7	5,2	5,8	6,6	5,5	5,9	5,9	5,8
Female	6,3	5,1	4,7	5,9	6,7	5,1	5,7	5,3	6,8	5,8	6,8	6	6,7	6,4	6,1	6,9	5,9	7,5	5,8



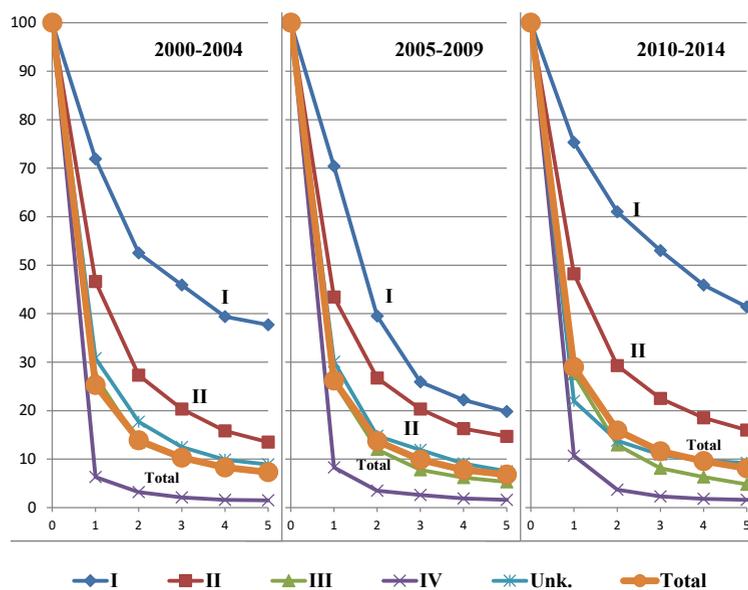
Cumulative observed survival of esophageal cancer (C15) patients in the NWFD RF. NWFD RF PCRD

Table 2.

Кумулятивная наблюдаемая выживаемость больных раком пищевода (C15) в СЗФО РФ БД ПРР СЗФО РФ

Табл. 2.

		both sexes																		
Year of diagnosis		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Absolute no. of patients		732	840	801	792	769	767	842	827	827	830	837	879	819	790	768	894	923	924	899
Observation period	Median	"5,4 mos."	"4,6 mos."	"4,8 mos."	"5,1 mos."	"5,5 mos."	"5,1 mos."	"5,1 mos."	"5,2 mos."	"5,3 mos."	"5,6 mos."	"5,5 mos."	"5,8 mos."	"5,6 mos."	"5,9 mos."	"6,5 mos."	"6 mos."	"5,9 mos."	"6,3 mos."	"5,8 mos."
	1	29,2	24,4	24,9	27,6	27,4	26,8	27,2	26,7	27,9	28,6	28,5	31,4	30,0	28,5	31,9	32,5	33,6	31,8	29,6
	2	18,0	15,2	13,6	16,5	14,0	15,8	14,4	14,4	14,8	15,6	17,1	16,8	16,2	16,3	19,0	19,9	16,6	16,2	
	3	14,2	10,9	11,3	12,2	11,8	10,4	10,8	10,6	11,6	13,0	13,4	12,6	12,1	12,8	13,8	14,3	9,7		
	4	12,5	9,6	9,2	10,1	9,7	9,3	9,3	8,2	10,1	9,9	11,9	10,1	11,1	10,6	11,2	8,6			
	5	12,2	8,4	9,2	9,4	8,8	8,6	7,8	7,6	9,6	9,1	11,2	8,9	9,9	9,4	7,8				
		males																		
Year of diagnosis		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Absolute no. of patients		530	620	590	586	562	574	609	613	614	587	622	633	598	602	573	619	669	662	666
Observation period	Median	"5,1 mos."	"4,5 mos."	"4,9 mos."	"4,8 mos."	"5,3 mos."	"5,1 mos."	"5 mos."	"5,1 mos."	"4,8 mos."	"5,5 mos."	"5,1 mos."	"5,7 mos."	"5,2 mos."	"5,8 mos."	"6,6 mos."	"5,5 mos."	"5,9 mos."	"5,9 mos."	"5,8 mos."
	1	27,5	21,7	24,1	26,3	24,8	26,0	27,2	26,8	25,0	28,1	25,8	31,3	29,6	28,2	31,4	30,4	33,3	29,0	29,3
	2	15,7	13,6	11,8	15,3	13,2	14,6	13,8	14,7	12,5	15,5	14,0	15,6	15,5	15,9	18,9	17,5	15,3	13,5	
	3	12,6	10,1	8,9	10,8	10,8	9,3	10,3	10,8	9,1	12,5	10,7	11,2	11,4	12,7	13,3	11,6	8,5		
	4	11,2	9,2	7,4	9,4	8,6	8,2	9,0	8,5	8,2	9,4	8,8	8,7	10,4	9,8	10,7	7,0			
	5	10,8	8,0	7,3	9,2	7,9	7,7	7,5	7,6	7,7	8,8	8,5	7,5	8,7	8,7	7,3				
		females																		
Year of diagnosis		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Absolute no. of patients		202	220	211	206	207	193	233	214	213	243	215	246	221	188	195	275	254	262	233
Observation period	Median	"6,3 mos."	"5,1 mos."	"4,7 mos."	"5,9 mos."	"6,7 mos."	"5,1 mos."	"5,7 mos."	"5,3 mos."	"6,8 mos."	"5,8 mos."	"6,8 mos."	"6 mos."	"6,7 mos."	"6,4 mos."	"6,1 mos."	"6,9 mos."	"5,9 mos."	"7,5 mos."	"5,8 mos."
	1	33,8	32,4	27,1	31,5	34,3	29,6	27,3	26,5	36,4	29,9	36,4	31,7	31,3	29,6	33,4	37,5	34,5	39,2	30,4
	2	24,1	19,8	18,6	20,0	16,1	19,7	16,0	13,4	21,4	16,0	26,4	19,8	18,2	17,8	19,4	25,5	20,0	23,1	
	3	18,6	13,2	18,2	16,2	14,5	14,1	12,3	9,9	19,1	14,0	21,6	16,2	14,0	13,2	15,2	20,8	13,3		
	4	16,0	10,8	14,6	12,0	12,6	12,8	9,9	7,2	15,6	11,3	21,2	13,6	12,9	12,8	12,4				
	5	16,0	9,3	14,7	10,0	11,2	11,4	8,4	7,5	15,1	9,9	19,3	12,4	12,8	11,6	9,3				



C15 2000-2014 NWFD PCR both sexes							
Period	Stage					Total	
	I	II	III	IV	Unk.		
2000-2004	No.	65	640	1455	1185	589	3934
	%	1,7	16,3	36,9	30,1	15,0	
	1	71,9	46,6	27,1	6,3	30,8	25,3
	2	52,5	27,3	13,5	3,2	17,7	13,9
	3	45,9	20,3	10,1	2,1	12,5	10,3
	4	39,4	15,8	8,3	1,6	9,9	8,3
2005-2009	No.	87	874	1516	1108	508	4093
	%	2,1	21,4	37,0	27,1	12,4	
	1	70,4	43,4	25,9	8,3	30,1	26,2
	2	39,5	26,7	12	3,5	14,8	13,7
	3	25,9	20,3	7,8	2,6	11,9	9,9
	4	22,2	16,3	6,2	1,9	9,1	7,8
2010-2014	No.	158	957	1504	1128	346	4093
	%	3,9	23,4	36,7	27,6	8,5	100
	1	75,3	48,2	27,6	10,7	22	29
	2	61	29,3	12,9	3,7	13,8	15,9
	3	53	22,5	8,1	2,3	10,9	11,6
	4	45,9	18,5	6,3	1,8	9,7	9,6
5	41,4	16	4,8	1,6	9,2	8,1	

Fig. 1. Trends in five-year observed survival of esophageal cancer (C15) patients considering disease stage (both sexes) NWFD RF PCRD
Рис. 1. Динамика наблюдаемой пятилетней выживаемости больных раком пищевода (C15) с учетом стадии заболевания в СЗФО РФ (оба пола) БД ПРР СЗФО РФ

al or death of EC patients, taking into account the stage of the disease. Naturally, the question arises: what is this first stage of the disease, in which from 80 (2005–2009) to 40% (2010–2014) of the primary registered patients die? The answer is simple: tabular data (even after clarification) reflect the results of data collection outside the database of cancer registries, and the figures – the real state of the problem already according to the actual results calculated on the basis of the PCR database. These data, of course, may differ due to errors of doctors when making a diagnosis. The five-year survival rate of patients with the first stage of the disease should theoretically be 100%. From this value, 10% of patients may die from other causes, that is, the survival rate of patients with stage I of the disease (if it is stage I) should not be less than 90%.

The discrepancy between the proportions of early stages and the real value of survival rates is determined by the strongest administrative pressure on the chief doctors of oncological dispensaries, heads of all levels: local and all-Russian. Since these indicators are formed manually, in a hurry, by January 20 (F. 7), and also on self-control, you can trust them with great care. The same problems can be traced when assessing the indicator of neglect (stage IV of the disease).

It is necessary to repeat once again that in order to obtain information about the real state of the oncological service, one-year and five-year survival rates should be calculated only on the basis of the PCR database available in all administrative territories of the country [17].

Malignant neoplasm is the most severe pathology. What do we see in the published reference books reflecting government

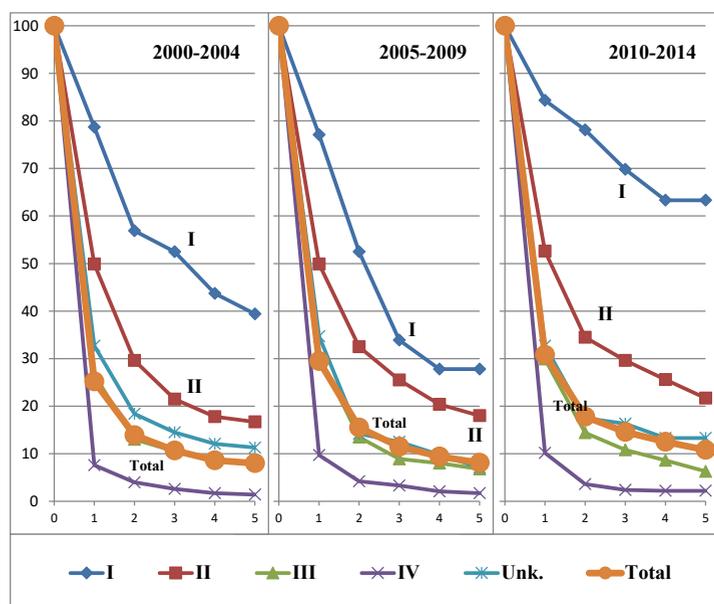


Fig. 2. Trends in five-year observed survival of cancer patients under the age of 60 in the NWFD RF (both sexes) NWFD RF PCR D
 Рис. 2. Динамика наблюдаемой пятилетней выживаемости больных ЗНО в возрасте до 60 лет в СЗФО РФ (оба пола) БД ПРР СЗФО РФ

C15 2000-2014 NWFD PCR both sexes							
Period	Stage					Total	
	I	II	III	IV	Unk.		
2000-2004	No.	24	193	450	438	159	1264
	%	1,9	15,3	35,5	34,7	12,6	
	1	78,7	49,9	26,6	7,6	32,7	25,2
	2	56,9	29,6	13	4	18,4	13,9
	3	52,5	21,5	10,5	2,6	14,5	10,7
	4	43,7	17,8	8,6	1,7	12,1	8,6
2005-2009	No.	37	324	549	479	157	1546
	%	2,4	21,0	35,4	31,0	10,2	
	1	77,1	49,9	30,5	9,7	34,7	29,5
	2	52,5	32,5	13,5	4,2	14,2	15,5
	3	33,9	25,5	8,9	3,3	12,5	11,5
	4	27,8	20,4	8	2,1	9,8	9,4
2010-2014	No.	53	307	511	435	104	1410
	%	3,8	21,8	36,1	30,9	7,4	
	1	84,3	52,6	29,9	10,2	32,7	30,8
	2	78,1	34,5	14,4	3,6	17,5	17,8
	3	69,8	29,6	10,8	2,4	16,3	14,6
	4	63,3	25,6	8,6	2,2	13,3	12,5
5	63,3	21,7	6,3	2,2	13,3	10,8	

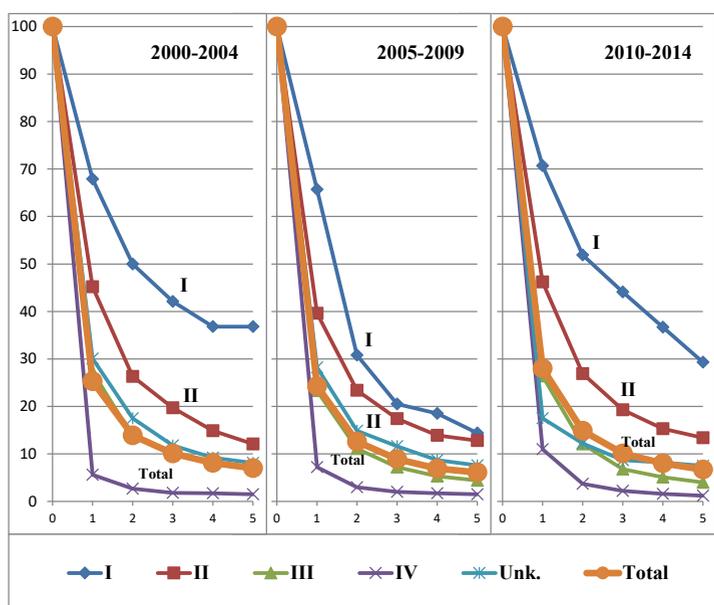


Fig. 3. Trends in five-year observed survival of cancer patients under the age of 60 and older in the NWFD RF (both sexes) NWFD RF PCR D
 Рис. 3. Динамика наблюдаемой пятилетней выживаемости больных ЗНО в возрасте 60 лет и старше в СЗФО РФ (оба пола) БД ПРР СЗФО РФ

C15 2000-2014 NWFD PCR both sexes							
Period	Stage					Total	
	I	II	III	IV	Unk.		
2000-2004	No.	41	447	1005	747	430	2670
	%	1,5	16,7	37,7	28,0	16,1	
	1	67,9	45,2	27,3	5,6	30,1	25,3
	2	50	26,3	13,7	2,7	17,5	13,9
	3	42,1	19,7	10	1,8	11,8	10,1
	4	36,8	14,9	8,2	1,7	9,2	8,1
2005-2009	No.	50	550	967	629	351	2547
	%	2,0	21,6	37,9	24,7	13,8	
	1	65,7	39,6	23,3	7,2	28,2	24,3
	2	30,8	23,4	11,1	3	14,9	12,6
	3	20,5	17,4	7,2	2	11,6	8,9
	4	18,5	13,9	5,3	1,7	8,7	6,9
2010-2014	No.	105	650	993	693	242	2683
	%	3,9	24,2	37,1	25,8	9,0	
	1	70,7	46,2	26,4	11	17,5	28
	2	51,9	26,9	12,1	3,7	12,2	14,9
	3	44,1	19,3	6,8	2,2	8,7	10,1
	4	36,7	15,3	5,1	1,6	8,2	8
5	29,3	13,4	4	1,2	7,5	6,7	

reporting? The one-year mortality rate in EC patients is 56%, and in some territories it is much less (Moscow region - less than 40%, the Chechen Republic and the Republic of Ingushetia - 28%), while the actual death rate of patients is not less than 70%.

This also applies to many other localizations of cancer that create the illusion of well-being [5].

Figures 2 and 3 give an idea of the effectiveness of the performed anticancer measures in relation to EC for patients in younger age groups (up to 60 years old) and patients aged 60 years and older. Better survival rates are clearly seen among patients in younger age groups. If the five-year survival rate of EC patients with stage I of the disease among people under the age of 60 was 63.3%, then among those who have reached 60 years of age, this indicator in the first stage was only 29.3%, in the second - 13.4%, not to mention the third and fourth stages (Fig. 2, 3).

Localization structure of esophageal cancer and patient survival rate

For the first time in Russia, at the population level, a study was carried out to study changes in the detailed EC localization structure, taking into account the fourth character of ICD-10. 15760 primary cases for patients with a EC diagnosis were selected from the PCRД of the Northwestern Federal District of the Russian Federation, grouped by four five-year periods from 2000 to 2018. A stable EC structure distribution was noted for detailed groups of neoplasms.

The first place in the localization EC structure belongs to the middle third of esophagus (C15.4), the second - to the lower third of esophagus (C15.5). These two detailed localization groups account for more than 50.0% of all EC cases.

It is important to note that C15.9 subheading (Esophagus, NOS) decreased over the four observation periods from 29.3% to 19.8%, which indicates an improvement in the quality of diagnosis of this pathology.

We also have the opportunity to assess the effectiveness of the ongoing complex of anticancer measures at the federal district level and note a significant improvement in the one-year survival rate for cervical esophagus (C15.0), which increased from 23.3 to 35.0%. The same applies to patients with a diagnosis of the thoracic esoph-

agus (15.1): an increase in indicators from 29.6 to 35.8%. The survival rate of patients in the upper, middle and lower third of esophagus increased to varying degrees. There was a decrease in the survival rate of EC patients of the abdominal esophagus (C15.2) [18–20].

Histological structure of esophageal cancer and patient survival

Out of 15760 cases, the EC histotype was indicated in registration cards only in 71.5%. The survival calculations for the group of patients who did not have a histological report were significantly worse than for those who underwent a complete examination.

The histological EC structure was presented by Squamous cell carcinoma, NOS – M-8070/3; Squamous cell carcinoma, large cell, non-keratinizing – M-8072/3; Squamous cell carcinoma, keratinizing – M-8071/3, as well as Adenocarcinoma, NOS – M-8140/3 (Table 3). It is important to note that the Neoplasm, malignant M-8000/3 cases (in fact, the absence of a histological conclusion) has decreased from 4.0 to 2.4%.

The entire observation period has been characterized by the constancy of the distribution of histotypes according to the marked headings. The highest one-year survival rate was in the M-8140/3 (Adenocarcinoma, NOS) – 38.1%. For other histotypes, the survival rate of EC patients in the first year of follow-up exceeded 30%.

CONCLUSION

Thus, the study has shown some success in the organization of cancer care for EC patients. The quality of the initial registration of patients has improved. The median survival rate of EC patients has increased from five to six months. The observed one-year survival rate has increased from 27.6% to 28.6%, or 3.6%; The five-year one has hardly changed.

The study showed that the five-year survival rate of EC patients at the age of up to 60 years is almost two times higher than among patients aged 60 and older.

The work shows the specificity of the survival rate of patients taking into account the histotype of the neoplasms.

Care should be taken to use government reporting data generated outside of the PCR database.

Trends in localization structure and survival of esophageal cancer patients in the NWFD RF (both sexes)
NWFD RF PCRД

Table 3.

Динамика локализационной структуры и выживаемости больных раком пищевода в СЗФО РФ (оба пола)
БД ПРР СЗФО РФ

Табл. 3.

ICD	2000–2004		Survival			2005–2009		Survival			2010–2014		Survival			2015–2018		Surv. 1- year
	Abs. No	%	1- year	5- years	10- years	Abs. No	%	1- year	5- years	Abs. No	%	1- year	5- years	Abs. No	%	Surv.		
																	Surv.	
C15	3934		25,3	7,3	4,5	4093		26,2	6,8	4093		29,0	8,1	3640		30,8		
Cervical esophagus	.0	31	0,8	23,3	3,9	3,9	321	7,8	19,2	4,6	352	8,6	27,3	5,3	128	3,5	35,0	
Thoracic esophagus	.1	101	2,6	29,6	11,4	10,2	76	1,9	35,6	7,7	152	3,7	36,8	15,3	233	6,4	35,8	
Abdominal esophagus	.2	31	0,8	35,5	12,9	9,7	26	0,6	48,0	14,9	33	0,8	48,4	14,0	58	1,6	28,2	
Upper third of esophagus	.3	300	7,6	18,2	5,9	3,5	314	7,7	19,4	5,0	301	7,4	23,5	7,4	278	7,6	34,0	
Middle third of esophagus	.4	1281	32,5	28,3	7,4	5,1	1178	28,8	30,8	7,2	1145	27,9	31,6	8,4	1004	27,7	32,4	
Lower third of esophagus	.5	908	23,1	29,5	7,8	3,6	834	20,4	30,3	8,8	945	23,1	32,2	10,1	889	24,4	30,9	
Overlapping lesion of esophagus	.8	128	3,3	16,9	5,4	4,1	173	4,2	16,2	5,8	240	5,9	20,1	4,8	329	9,0	24,2	
Esophagus, NOS	.9	1154	29,3	20,8	7,0	4,2	1171	28,6	22,8	6,0	925	22,6	26,3	7,5	721	19,8	28,1	

REFERENCES

1. Merabishvili V. M., Belyaev A. M., Scherbakov A. M., eds. Malignant tumors in the NorthWest Federal Region of Russia (morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. 5th issue. Saint Petersburg: T8 Print; 2020. 236 p. (In Russ.).
2. Merabishvili V. M., Belyaev A. M., eds. Malignant tumors in the NorthWest Federal Region of Russia (morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. 4th issue. Guidelines for physicians. Saint Petersburg: T8 Print; 2018. 444 p. (In Russ.).
3. Merabishvili V. M. Malignant cardiac tumors – rare, but dangerous tumors (based on the data obtained in the Northwestern Federal District of Russia). *Formuly Farmacii = Pharmacy Formulas.* 2020;2(3):30–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/phf44404>.
4. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O., eds. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 214 p. (In Russ.).
5. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O., eds. State of oncological care in Russia in 2019. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 239 p. (In Russ.).
6. Berezkin D. P. *Metody izucheniya vyzhivaemosti onkologicheskikh bol'nyh.* Leningrad; 1982. 19 p. (In Russ.).
7. Merabishvili V. M., Shcherbuk Yu. A., eds. Survival of cancer patients. 2nd issue. Part II. Saint Petersburg: KOSTA; 2011. 408 p. (In Russ.).
8. Merabishvili V. M., ed. Survival of cancer patients. Saint Petersburg; 2006. 439 p. (In Russ.).
9. Merabishvili V. M., ed. ONCOLOGICAL STATISTICS (traditional methods, new information technologies). Guidelines for physicians. Part I. Saint Petersburg: KOSTA; 2011. 221 p. (In Russ.).
10. Merabishvili V. M., ed. ONCOLOGICAL STATISTICS (traditional methods, new information technologies). Guidelines for physicians. Part I. Saint Petersburg: KOSTA; 2011. 248 p. (In Russ.).
11. Napalkov N. P., Berezkin D. P. Principy i metody izucheniya vyzhivaemosti onkologicheskikh bol'nyh. *Voprosy onkologii = Problems in oncology.* 1982;(8):10–13. (In Russ.).
12. Belitskaya E. Ya., ed. *Uchebnoe posobie po medicinskoj statistike.* Leningrad: Medicina, 1972. 176 p. (In Russ.).
13. Petrova G. V., et al., eds. *Harakteristika i metody rascheta statisticheskikh pokazatelej, primenyaemyh v onkologii: prakticheskoe posobie.* Moscow: FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2005. 43 p. (In Russ.).
14. Merabishvili V. M., ed. *Cancer incidence in the World, Russia, St. Petersburg.* Saint Petersburg; 2007. 423 p. (In Russ.).
15. Merabishvili V. M., ed. Malignant tumors in Saint Petersburg (analysis of cancer registry database according to international standards: morbidity, mortality, survival). Saint Petersburg: Ladoga; 2015. 297 p. (In Russ.).
16. Merabishvili V. M., ed. *Medical-statistical terminological glossary methodical manual for physicians, residents, graduate students and researchers.* 2nd issue. Saint Petersburg; 2020. 145 p. (In Russ.).
17. Merabishvili V. M., Starinsky V. V. *Edinaya sistema rakovyh registrov: opyt raboty i perspektivy razvitiya. Aktual'nye voprosy onkologii.* 1998:7–12. (In Russ.).
18. Chepik O. F., Merabishvili V. M., eds. *Instrukтивно-методические указания по использованию полного перечня кодов морфологии опухолей (МКБ-О) и их переводу в коды единой системы популяционных раковых регистров России.* Saint Petersburg; 1996. 31 p. (In Russ.).
19. WHO. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) in 3 Volumes.* Geneva; 1995. 698 p.
20. Merabishvili V. M., ed. *Spravochnik sopostavleniya kodov MKB-9 i MKB-10 peresmotrov po klassu novoobrazovaniy.* Second edition, revised and expanded. Saint Petersburg; 1998. 91 p. (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

The article was submitted July 20, 2021; approved after reviewing September 20, 2021; accepted for publication October 02, 2021.

Состояние онкологической помощи в России: рак пищевода. Популяционные исследования на уровне федерального округа. Часть II. Медиана выживаемости, наблюдаемая и относительная выживаемость больных с учетом стадии заболевания и гистологической структуры опухолей

©2021. Вахтанг Михайлович Мерабишвили

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, MVM@niiioncologii.ru

АННОТАЦИЯ. Рак пищевода – тяжелейшая патология злокачественных новообразований, где летальность больных на первом году наблюдения превышает 70%. За последние 19 лет мы видим незначительное улучшение эффективности противораковых мероприятий по данной локализации опухолей. Созданная в феврале 2019 года база данных Популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа РФ с численностью более 1 млн. 350 тыс. наблюдений позволяет получить представление о реальном состоянии эффективности проводимых противораковых мероприятий и на этой основе планировать ее развитие. После тщательной проверки качества данных было отобрано для анализа около миллиона наблюдений.

С 2000 по 2018 гг. в БД ПРР СЗФО РФ накоплено 15760 первичных случаев РП. Учитывая, что уровни стандартизованных показателей заболеваемости и смертности населения России и СЗФО РФ близки, мы полагаем, что полученные впервые в России данные о выживаемости больных РП в СЗФО РФ вполне отражают состояние эффективности борьбы с РП в целом по России.

Целью настоящего исследования является проведение комплекса аналитических расчетов показателей выживаемости больных РП в динамике за последние 19 лет по БД ПРР СЗФО РФ. Все расчеты осуществлены в соответствии с международными требованиями проведения таких разработок и, в первую очередь, по стандартам Eurocare.

Полученные нами результаты исследования свидетельствуют о том, что медиана выживаемости на оба пола по РП возросла с пяти до шести месяцев.

Летальность больных на первом году наблюдения снизилась с 72,4 до 71,4% (на оба пола), с 73,9 до 71,6% среди мужчин, с 69,3 до 65,1% среди женщин.

Пятилетняя выживаемость больных РП в СЗФО РФ имела небольшие колебания, особенно среди женского населения. Сгруппированные данные за три пятилетних цикла наблюдений показали рост пятилетней выживаемости больных РП с 7,3 до 8,1%. Однолетняя выживаемость возросла за четыре пятилетних цикла с 25,3 до 30,8%.

Впервые в России нами на популяционном уровне показан эффект лечения больных РП по четвертому знаку МКБ-10.

Наибольший успех в лечении достигнут для больных РП шейного отдела пищевода (C15.0) – с 23,3 до 35,0% (однолетняя выживаемость), грудного отдела пищевода (C15.1) – с 29,6 до 35,8%. Особенно значительные успехи отмечены для рака верхней трети пищевода (C15.3) – с 18,2 до 34,0%.

Важно отметить, что за четыре периода наблюдений снизился удельный вес больных РП C15.9 – «Злокачественные новообразования неуточненные» (с 29,3 до 19,8%), что свидетельствует о существенном повышении качества диагностики больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак пищевода, СЗФО РФ, выживаемость больных, медиана выживаемости, возраст, стадия заболевания, локализационная и гистологическая структура

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый / под редакцией профессора А. М. Беляева, профессора А. М. Щербакова. – Санкт-Петербург: Т8 Издательские технологии, 2020. – 236 с.
2. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск четвертый. Пособие для врачей / под редакцией профессора А. М. Беляева. – Санкт-Петербург: Т8 Издательские технологии, 2018. – 444 с.
3. 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. <https://doi.org/10.17816/pfhf44404>.
4. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена. – Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 214 с.
5. 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.
6. Березкин Д. П. Методы изучения выживаемости онкологических больных / Д. П. Березкин. – Ленинград, 1982. – 19 с.
7. 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.
8. Мерабишвили В. М. Выживаемость онкологических больных / В. М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург, 2006. – 439 с.
9. Мерабишвили В. М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть I / В. М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. – 221 с.
10. Мерабишвили В. М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть II / В. М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. – 248 с.
11. Напалков Н. П. Принципы и методы изучения выживаемости онкологических больных / Н. П. Напалков, Д. П. Березкин // *Вопросы онкологии*. – 1982. – № 8. – С.10–13.
12. Учебное пособие по медицинской статистике / под редакцией профессора Е. Я. Белицкой. – Ленинград: Медицина, 1972. – 176 с.
13. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии: практическое пособие / Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росздрава; Г. В. Петрова [и др.] – Москва: ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росздрава, 2005. – 43 с.
14. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге / В. М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург, 2007. – 423 с.
15. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных ракового регистра по международным стандартам: заболеваемость, смертность, выживаемость) / В. М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург: Ладога, 2015. – 297 с.
16. Мерабишвили В. М. Медико-статистический терминологический словарь. (Методическое пособие для врачей, ординаторов, аспирантов и научных сотрудников). Выпуск второй / В. М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург, 2020. – 145 с.
17. Мерабишвили В. М. Единая система раковых регистров: опыт работы и перспективы развития / В. М. Мерабишвили, В. В. Старинский // *Актуальные вопросы онкологии*. – Санкт-Петербург, 1998. – С. 7–12.
18. Инструктивно-методические указания по использованию полного перечня кодов морфологии опухолей (МКБ-О) и их переводу в коды единой системы популяционных раковых регистров России / под ред. О. Ф. Чепик, В. М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург, 1996. – 31 с.
19. ВОЗ. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) в 3 томах. – Женева, 1995. – 698 с.
20. Справочник сопоставления кодов МКБ-9 и МКБ-10 пересмотрен по классу новообразований. Второе издание уточненное и дополненное / под редакцией профессора В. М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург, 1998. – 91 с.

ИНФОРМАЦИЯ 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, MVM@nioncologii.ru

Статья поступила в редакцию 20.07.2021 г., одобрена после рецензирования 20.09.2021 г., принята к публикации 02.10.2021 г.

Предварительная оценка доз облучения пациентов при проведении диагностических радионуклидных исследований с моноклональными антителами, меченными ^{89}Zr

©2021. Л. А. Чипига^{1,2,3}, А. Е. Петрова¹, А. А. Мосунов⁴, Л. Н. Наурзбаева⁴, С. М. Кушнарченко⁴, Д. Д. Лаврешов⁴, А. В. Водоватов^{1,5}, А. А. Станжевский², Д. Н. Майстренко²

¹Научно-исследовательский институт радиационной гигиены им. профессора П. В. Рамзаева, Санкт-Петербург, Россия

²Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А. М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

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

Автор, ответственный за переписку:

Лариса Александровна Чипига, chipiga.larisa@gmail.com

АННОТАЦИЯ. В связи с постоянно возрастающим использованием моноклональных антител, меченных ^{89}Zr , в клинической практике актуальным является изучение их фармакокинетики с определением на основании полученных данных поглощенных доз в опухолевых очагах, а также интактных органах и тканях и эффективных доз пациентов. В настоящее время существует ограниченное число работ, в которых приводятся дозы пациентов при проведении диагностических процедур с использованием моноклональных антител, меченных ^{89}Zr . В связи с этим целью данной работы являлась оценка, на основе опубликованных данных, биораспределения различных моноклональных антител (рамуцирумаб, трастузумаб, атезолизумаб), меченных ^{89}Zr , с последующим расчетом поглощенных доз в радиочувствительных органах и тканях и эффективных доз пациентов.

На основе анализа экспериментальных данных о биораспределении моноклональных антител, меченных ^{89}Zr , для диагностики онкологических заболеваний, взятых из доступных источников и собственных оценок, был сделан вывод о противоречивости результатов определения поглощенных доз в органах и тканях и эффективных доз. Поглощенные дозы в органах, по данным разных источников, варьируют на порядок в рамках одного органа и достигают 440 мГр за процедуру. Эффективная доза варьирует от 3 до 112 мЗв за процедуру. Это может быть связано с различием в дизайне исследований, методах радиометрии и оценки доз. Сравнение с дозами, вычисленными на основе общей модели биораспределения моноклональных антител, демонстрирует возможность применения этой модели для грубой оценки доз внутреннего облучения пациентов. Однако для более точной оценки дозы для конкретного РФЛП необходима стандартизация подходов к определению внутренних доз облучения с использованием наиболее эффективных методологических решений и программных продуктов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ^{89}Zr , моноклональные антитела, радиофармпрепараты, поглощенные дозы в органах, эффективная доза, рамуцирумаб, трастузумаб, атезолизумаб

СОКРАЩЕНИЯ:

ПЭТ – позитронная эмиссионная томография;

РФЛП – радиофармацевтические лекарственные препараты;

$T_{1/2}$ – период полураспада;

МКРЗ – Международная комиссия по радиологической защите;

КТ – компьютерная томография.

ВВЕДЕНИЕ

Раннее выявление и дифференциальная диагностика опухолей, а также точная оценка их распространенности и своевременное определение эффективности лечебных мероприятий являлись одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии и лучевой визуализации [1]. В последние годы решение проблемы своевременной диагностики онкологических заболеваний в значительной степени связывают с развитием технологий ядерной медицины. Прежде всего с ПЭТ, позволяющей количественно оценивать состояние перфузии, метаболизма и рецепторного статуса различных органов и тканей, а также определять и своевременно выявлять функционально-морфологические нарушения, лежащие в основе развития опухолевого процесса [1, 2].

При этом развитие ПЭТ в настоящее время не столько связано с совершенствованием оборудования и программного обеспечения, сколько с синтезом и внедрением в практику новых, высокоэффективных радиофармацевтических лекарственных препаратов [3]. В последние годы большой интерес вызывает использование для ПЭТ-диагностики агентов полипептидной природы, меченных радионуклидами металлов и галогенов. В качестве антигенсвязывающей молекулы-предшественника РФЛП могут быть использованы одноцепочечные моноклональные антитела и их фрагменты [4, 5].

Моноклональные антитела представляют собой иммуноглобулины с определенной специфичностью, полученные из клеточной линии одного клона. Их биологическая активность характеризуется способностью специфично связываться с лигандом (известным под названием антиген) и может зависеть от иммунной эффекторной функции, такой как антитело-зависимая клеточная цитотоксичность и комплемент-зависимая цитотоксичность [5]. РФЛП на основе моноклональных антител могут успешно использоваться у пациентов с химиорезистентными распространенными формами онкологических заболеваний, в том числе в тех случаях, когда опухолевые очаги не чувствительны к воздействию неконъюгированных лекарственных антител [5, 6].

При выборе радионуклида для создания РФЛП на основе моноклональных антител и их фрагментов для достижения оптимального соотношения опухоль/фон на получаемых изображениях следует учитывать время полувыведения белка из организма человека и период полураспада изотопа [5, 7]. Так, интактные моноклональные антитела имеют достаточно продолжительное время удержания в организме человека (обычно несколько дней) вследствие медленного клиренса (скорости очищения плазмы крови). Поэтому при использовании РФЛП на основе моноклональных антител оптимального качества изображения можно добиться только в том случае, если проводить исследование через достаточно длительное время после введения в организм. Это исключает использование радионуклидов – эмиттеров позитронов с относительно коротким периодом полураспада, таких как ^{68}Ga ($T_{1/2}=68$ минут) и ^{18}F ($T_{1/2}=110$ минут) [5, 8].

Оптимальными для моноклональных антител, применяемых при радионуклидной диагностике он-

кологических заболеваний методом ПЭТ, являются радионуклиды с относительно длительным периодом физического полураспада. Прежде всего – ^{89}Zr [9, 10]. Длительный период полураспада этого радионуклида ($T_{1/2}=78,4$ часа) позволяет осуществлять транспортировку меченных им РФЛП на достаточно большие расстояния от места производства. Короткий пробег позитронов, образующихся при распаде ^{89}Zr , в среде обеспечивает высокое пространственное разрешение получаемых ПЭТ-изображений. При этом ^{89}Zr может эффективно использоваться на диагностическом этапе тераностической процедуры, образуя тераностическую пару с терапевтическим радионуклидом ^{177}Lu [6].

В связи с постоянно возрастающим использованием моноклональных антител, меченных ^{89}Zr , в клинической практике актуальным является изучение их фармакокинетики с определением на основании полученных данных поглощенных доз в опухолевых очагах, а также интактных органах и тканях, и эффективных доз пациентов [11]. В настоящее время существует ограниченное число работ, в которых приводятся дозы пациентов при проведении диагностических процедур с использованием моноклональных антител, меченных ^{89}Zr [6, 11, 12]. В работе Zhukovsky и др. [12] представлены расчеты доз интактных моноклональных антител, меченных ^{89}Zr , на основе данных и биокинетики моноклональных антител с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ из Публикации 128 МКРЗ [13]. При этом учитывалось, что распределение и скорости перехода между органами определяются моноклональным антителом и не зависят от радионуклида-метки. Использованная в работе Zhukovsky и др. камерная модель является обобщенной моделью распределения моноклональных антител и не учитывает специфики отдельных антител. Остальные работы основаны на ограниченных собственных данных авторов о биораспределении конкретных антител, полученных в ходе проведенных экспериментальных работ [6, 11].

Целью данной работы являлась оценка на основе опубликованных данных биораспределения различных моноклональных антител, меченных ^{89}Zr , с последующим расчетом поглощенных доз в радиочувствительных органах и тканях и эффективных доз пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки поглощенных в органах и тканях доз при введении пациентам РФЛП на основе ^{89}Zr был произведен обзор публикаций с использованием системы PubMed Central, по ключевым словам «positron emission tomography», «nuclear medicine», « ^{89}Zr », «gamucirumab», «trastuzumab», «atezolizumab», «biodistribution», «absorbed dose», «effective dose». Для каждого источника оценивались следующие параметры: дизайн исследования, методика сбора и регистрации данных, результаты накопления РФЛП в очаге мишени и других органах и тканях. Основные характеристики методик сбора данных в отобранных исследованиях представлены в таблице 1.

Во всех исследованиях РФЛП вводились мышам через хвостовую вену, опухоли локализовались подкожно [11, 14–16], кроме работы Bensch F. и др. [17], в которой ^{89}Zr -атезолизумаб вводился пациентам внутривенно. Первоначальная визуализация проводилась

с использованием ПЭТ путем статического сбора данных в заранее определенные моменты времени после инъекции без поправки на ослабление или рассеяние. Характеристики обследованных в работах опухолей представлены в таблице 2.

Данные во всех работах с животными были представлены в виде процента введенной активности на грамм

каждого органа (%ID/g), который рассчитывался путем деления концентрации активности в органе (МБк/г), полученной из накопления активности РФЛП в области интереса на ПЭТ-изображении, на общую введенную активность (МБк) [18, 19, 20].

В работе Bensch F. и др. [17] данные распределения были представлены как среднее стандартизованное

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

Табл. 1.

Table 1.

РФЛП [Radiopharmaceutical]	Источник [Source]	Объект исследования [Object of study]	Дозировка РФЛП [Dosage of radiopharmaceutical]	Активность радионуклида в РФЛП [Radionuclide activity in a radiopharmaceutical]	Способ регистрации [Registration method]
⁸⁹ Zr-DF-рамуцирумаб [⁸⁹ Zr-DF-ramucirumab]	Li и др., 2019 [14]	Самцы голых бестимусных мышей (возрастом 4-5 недель; n=14 Envigo; Cambridge shire, UK) [Male athymic nude mouse (4-5 weeks in age; n=14; Envigo; Cambridge shire, UK)]	5–10 МБк на мышь [MBq/mice]	432,9±114,7 МБк/мг [MBq/mg]	микроПЭТ/КТ (Siemens Medical Solutions USA, Inc.) [Inveon Micro-PET/CT scanner (Siemens Medical Solutions USA, Inc.)]
⁸⁹ Zr-DFO-трастузумаб [⁸⁹ Zr-DFO-trastuzumab]	Holland и др., 2010 [15]	Самки бестимусных nu/nu мышей (NCRNU-M; 20–22 гр; возрастом 6–8 недель; n=32; Taconic Farms Inc.) [Female athymic nu/nu mice (NCRNU-M; 20–22 g; 6–8 weeks old; n=32; Taconic Farms Inc.)]	0,55–0,74 МБк на мышь [MBq/mice]	195–497 МБк/мг [MBq/mg]	микроПЭТ Focus 120 [microPET Focus 120 rodent scanner (Concorde Microsystems)]
⁸⁹ Zr-DFO-трастузумаб (случайный) [⁸⁹ Zr-DFO-trastuzumab (random)]			2,30±0,04 МБк на мышь [MBq/mice]	279,10±28,11 МБк/мг [MBq/mg]	
⁸⁹ Zr-DFO-трастузумаб (β-Gal) [⁸⁹ Zr-DFO-trastuzumab (β-Gal)]	Kristensen и др., 2019 [16]	Самки NMRI голых мышей (возрастом 7 недель; n=44; Taconic, Denmark) [Female NMRI nude mice (7 weeks old; n=44; Taconic, Denmark)]	2,2±0,02 МБк на мышь [MBq/mice]	243,30±31,92 МБк/мг [MBq/mg]	ПЭТ/КТ (Siemens, Germany) [Inveon Multimodality PET/CT scanner (Siemens, Germany)]
⁸⁹ Zr-DFO-трастузумаб (endoS2) [⁸⁹ Zr-DFO-trastuzumab (endoS2)]			1,60±0,06 МБк на мышь [MBq/mice]	178,11±16,38 МБк/мг [MBq/mg]	
⁸⁹ Zr-DFO-трастузумаб (endoS2-R) [⁸⁹ Zr-DFO-trastuzumab (endoS2-R)]			2,2±0,1 МБк на мышь [MBq/mice]	169,40±54,48 МБк/мг [MBq/mg]	
⁸⁹ Zr-атезолизумаб [⁸⁹ Zr-atezolizumab]	Bensch F. и др., 2018 [17]	Люди (n=22) [Humans (n=22)]	37 МБк на человека [MBq per human]	*	64-х или 40-срезовые ПЭТ/КТ (Siemens) [Biograph mCT 64-slice PET/CT camera or a Biograph mCT 40-slice PET/CT camera (Siemens)]
⁸⁹ Zr-атезолизумаб [⁸⁹ Zr-atezolizumab]	Moroz A. и др., 2018 [11]	Самцы иммунокомпетентных неповрежденных C57Bl/6J мышей и самцы бестимусных nu/nu мышей с ослабленным иммунитетом (возрастом 3–5 недель; n=8; Charles River) [Male immunocompetent intact C57Bl/6J mice and male immunocompromised athymic nu/nu mice (3–5 weeks old; n=8; Charles River)]	40–250 мкКи на мышь [μCi per mice]	1,53 мкКи /мкг для B16 F10 и 2,17 мкКи /мкг для H1975 [μCi/μg]	ПЭТ/КТ (Inveon, Siemens Healthcare, Malvern, PA) [Small animal PET/CT scanner (Inveon, Siemens Healthcare, Malvern, PA)]

*данные в источнике отсутствуют
*data is absent

накопление в объеме интереса на ПЭТ-изображении, которое рассчитывалось как отношение концентрации активности в органе или ткани к введенной активности, отнесенной к массе тела [21]. Для определения абсолютной активности в органах и тканях использовали данные о массе животных с сайта производителя [22] и данные о массе человека [23].

Накопленная активность в органах определялась как интеграл от активности радионуклида по времени путем построения кривых накопления и выведения РФЛП в программном обеспечении (ПО) Origin Pro 2020 (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA [24]).

Для преобразования накопленной активности в органах животных к накопленной активности в органах человека использовали метод Спарк и Идогана [18, 25].

Для оценки поглощенных доз в радиочувствительных органах и тканях человека использовали специализированное ПО IDAC-Dose 2 [26].

Дополнительно была проведена оценка эффективных доз на основании взвешивающих коэффициентов из Публикации МКРЗ 60 [27] и Публикации МКРЗ 103 [28]. Расчет эффективных доз проводился на единицу

вводимой активности (1 МБк) и отдельно за процедуру (70 МБк) [19, 29].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка накопленных в органах активностей ⁸⁹Zr и оценка поглощенных доз в радиочувствительных органах и тканях представлены в таблице 3 и таблице 4 соответственно.

Наибольшие дозы были получены по данным доклинических исследований с препаратом ⁸⁹Zr-трастузумаб в работе Holland J. P. и др., выполненной в 2010 году [15]. Они оказались в среднем в 4-5 раз выше доз, полученных для того же препарата в работе Kristensen L. K. и др. в 2019 [16]. Наибольшие дозы в обеих работах определялись в сердце и печени. Также высокие относительно других радиочувствительных органов дозы отмечались в сердце и печени для препарата ⁸⁹Zr-рамуцирумаб по данным работы Li и др. [14].

Данные при клиническом исследовании препарата ⁸⁹Zr-атезолизумаб, опубликованном Bensch F. и др. [17], для всех радиочувствительных органов оказались в среднем на порядок ниже величин, полученных по данным доклинических исследований

Характеристика опухолей
Characteristics of tumors

Табл. 2.
Table 2.

РФЛП [Radiopharmaceutical]	Источник [Source]	Опухоль [Tumor]	Тип опухоли [Type of tumor]
⁸⁹ Zr-DF-рамуцирумаб [⁸⁹ Zr-DF-ramucirumab]	Li и др., 2019 [14]	PC-3 LNCAP LAPC-4	Три линии клеток рака предстательной железы [Three prostate cancer cell lines]
⁸⁹ Zr-DFO-трастузумаб [⁸⁹ Zr-DFO-trastuzumab]	Holland и др. 2010 [15]	BT-474	Линия клеток рака молочной железы [Breast cancer cell line]
⁸⁹ Zr-DFO-трастузумаб (случайный) [⁸⁹ Zr-DFO-trastuzumab (random)]			
⁸⁹ Zr-DFO-трастузумаб (β-Gal) [⁸⁹ Zr-DFO-trastuzumab (β-Gal)]	Kristensen и др., 2019 [16]	SK-OV-3	Линия клеток рака яичников [Ovarian cancer cell line]
⁸⁹ Zr-DFO-трастузумаб (endoS2) [⁸⁹ Zr-DFO-trastuzumab (endoS2)]			
⁸⁹ Zr-DFO-трастузумаб (endoS2-R) [⁸⁹ Zr-DFO-trastuzumab (endoS2-R)]			
⁸⁹ Zr-атезолизумаб [⁸⁹ Zr-atezolizumab]	Bensch F. и др, 2018 [17]	NSCLC (Non-small-cell lung carcinoma) TNBC (Triple Negative Breast Cancer)	Немелкоклеточный рак легкого [Non-small-cell lung carcinoma] Тройной негативный рак молочной железы [Triple Negative Breast Cancer]
⁸⁹ Zr-атезолизумаб [⁸⁹ Zr-atezolizumab]	Moroz A. и др., 2018[11]	H1975 B16-F10	Модель немелкоклеточного рака легкого человека [Human Non-Small Cell Lung Cancer Model] Модель мышинной меланомы [Mice melanoma model]

в работе Moroz A. и др. [11]. При этом наибольшие дозы зафиксированы в печени, селезенке и почках.

Li и др. [14] были проведены исследования на модели голых мышей, несущих подкожный ксенотрансплант различных клеток PrCa линии (PC-3, LNCAP и LAPC-4). Наибольшие поглощенные дозы по этим данным были получены для линии рака предстательной железы LNCAP (в среднем – выше на 30%), а наименьшие – для LAPC-4

(в среднем ниже на 25%). В дальнейшем, при сравнении использовали дозы, полученные для линии рака предстательной железы LNCAP.

В работе Kristensen L. K. и др. [16] было проведено сравнение доз для немеченого трастузумаба, DFO-трастузумаба (случайный), DFO-трастузумаба (β -Gal) и DFO-трастузумаба (endoS2). Наименьшие поглощенные дозы были получены для DFO-трастузумаба (β -Gal) (в среднем ниже на 5%). Наибольшие

Накопленная активность в органах при введении моноклонального антитела меченного ^{89}Zr
Accumulated activity of ^{89}Zr -labeled monoclonal antibodies

Табл. 3.
Table 3.

Орган [Organ]	^{89}Zr -рамуцирумаб [^{89}Zr -ramucirumab]			^{89}Zr -трастузумаб [^{89}Zr -trastuzumab]					^{89}Zr -атеволизумаб [^{89}Zr -atezolizumab]		
	Li и др., 2019, опухоль PC-3 [14] [PC-3 tumor]	Li и др., 2019, опухоль LNCAP [14] [LNCAP tumor]	Li и др., 2019, опухоль LAPC-3 [14] [LAPC-3 tumor]	Kristensen L. K. и др., 2019, random [16]	Kristensen L. K. и др., 2019, β -Gal [16]	Kristensen L. K. и др., 2019, endoS2 [16]	Kristensen L. K. и др., 2019, endoS2-R [16]	Holland J. P. и др., 2010 [15]	Bensch F. и др., 2018, NSCLC и TNBC [17]	Moroz A. и др., 2018, опухоль B15F10 [11] [tumor B15F10]	Moroz A. и др., 2018, опухоль H1975 [11] [tumor H1975]
	Интегральная активность, МБк*ч [Integral activity, MBq*h]										
Сердце [Heart]	1,67	1,81	1,52	3,53	3,91	7,90	2,36	17,84	*	*	*
Селезенка [Spleen]	0,47	0,79	0,42	*	*	*	*	10,35	5,38	1,78	0,51
Печень [Liver]	5,97	4,42	4,75	2,12	7,70	9,40	7,07	17,23	27,78	4,83	1,45
Почки [Kidneys]	0,26	0,30	0,29	0,70	0,49	0,71	0,72	6,33	4,05	0,52	0,30
Мышцы [Muscle]	23,83	39,56	18,10	0,62	0,73	0,94	0,58	8,08	64,83	11,29	5,21
Легкие [Lungs]	*	*	*	*	*	*	*	54,08	4,02	*	*
Тонкая кишка [Small Intestine]	*	*	*	*	*	*	*	*	10,73	2,03	0,74
Красный костный мозг [Red marrow]	*	*	*	*	*	*	*	*	13,06	*	*
Мозг [Brain]	*	*	*	*	*	*	*	*	1,00	*	*
Кости [Bone]	*	*	*	*	*	*	*	23,25	23,36	*	*
Плазма [Blood]	*	*	*	*	*	*	*	7,93	*	*	*

*данные в источнике отсутствуют
*data is absent

Поглощенные дозы в органах и тканях, нормированные на 1 МБк введенной активности, после введения моноклональных антител, меченных ^{89}Zr

Табл. 4.
Table 4.

Absorbed doses in organs and tissues, normalized to 1 MBq of injected activity, after administration of ^{89}Zr -labeled monoclonal antibodies

Орган [Organ]	^{89}Zr -Ramucirumab			^{89}Zr -trastuzumab					^{89}Zr -atezolizumab		
	Li и др., 2019, PC-3 [14]	Li и др., 2019, LNCAP [14]	Li и др., 2019, LAPC-3 [14]	Kristensen L. K. и др., 2019, random [16]	Kristensen L. K. и др., 2019, β -Gal [16]	Kristensen L. K. и др., 2019, endoS2 [16]	Kristensen L. K. и др., 2019, endoS2-R [16]	Holland J. P. и др., 2010 [15]	Bensch F. и др., 2018 [17]	Moroz A. и др., 2018, B15F10 [11]	Moroz A. и др., 2018, H1975 [11]
	Absorbed dose in 10^{-2} x mGy/MBq										
Надпочечники [Adrenals]	0,28	0,29	0,23	0,14	0,29	0,38	0,27	1,89	1,76	0,12	0,09
Мозг [Brain]	0,02	0,03	0,01	0	0	0,01	0	0,19	0,34	0	0

Молочная железа [Breast]	0,10	0,12	0,08	0,06	0,10	0,17	0,08	0,97	0,43	0,02	0,02
Бронхиолы [Bronchioles]	0,17	0,20	0,13	0,11	0,17	0,28	0,13	5,97	1,07	0,04	0,03
Толстый кишечник [Colon wall]	0,11	0,16	0,09	0,03	0,05	0,07	0,05	0,40	0,72	0,05	0,04
Дыхательная система [ET region]	0,06	0,10	0,05	0,01	0,01	0,02	0,01	0,35	0,43	0,01	0,01
Стенка желчного пузыря [Gallbladder wall]	0,40	0,34	0,31	0,16	0,46	0,58	0,42	1,63	2,09	0,14	0,09
Стенка сердца [Heart wall]	0,56	0,61	0,49	0,96	1,12	2,18	0,70	6,57	0,77	0,04	0,03
Почки [Kidneys]	0,25	0,29	0,22	0,24	0,27	0,38	0,32	2,62	2,18	0,18	0,13
Нисходящая ободочная кишка [Left colon wall]	0,10	0,14	0,08	0,02	0,04	0,06	0,04	0,44	0,73	0,05	0,04
Печень [Liver]	0,53	0,45	0,43	0,21	0,65	0,82	0,59	2,32	2,60	0,17	0,11
Лёгкие [Lung]	0,17	0,21	0,14	0,14	0,20	0,34	0,14	5,32	0,97	0,04	0,03
Лимфатические узлы [Lymphatic nodes]	0,13	0,18	0,11	0,06	0,10	0,16	0,08	1,02	0,73	0,04	0,04
Мышцы [Muscle]	0,19	0,30	0,15	0,02	0,03	0,05	0,03	0,40	0,70	0,04	0,04
Пищевод [Oesophagus]	0,20	0,23	0,16	0,18	0,24	0,43	0,17	2,29	0,84	0,04	0,03
Слизистая оболочка полости рта [Oral mucosa]	0,06	0,10	0,05	0,01	0,02	0,03	0,01	0,35	0,39	0,01	0,01
Яичники [Ovaries]	0,06	0,10	0,05	0,01	0,01	0,01	0,01	0,11	0,35	0,02	0,02
Поджелудочная железа [Pancreas]	0,20	0,21	0,17	0,09	0,21	0,28	0,19	1,11	1,47	0,11	0,08
Предстательная железа [Prostate]	0,05	0,09	0,04	0	0,01	0,01	0,01	0,07	0,23	0,01	0,01
Стенки сигмовидной и прямой кишки [Recto-sigmoid colon wall]	0,10	0,16	0,07	0,01	0,01	0,01	0,01	0,18	0,56	0,03	0,03
Красный костный мозг [Red (active) bone marrow]	0,13	0,18	0,11	0,04	0,07	0,11	0,06	1,01	1,19	0,04	0,03
Слепая кишка и восходящая ободочная кишка [Right colon wall]	0,13	0,17	0,10	0,04	0,08	0,10	0,07	0,45	0,78	0,05	0,04
Слюнные железы [Salivary glands]	0,06	0,10	0,05	0,01	0,01	0,02	0,01	0,30	0,36	0,01	0,01
Кожа [Skin]	0,06	0,09	0,05	0,01	0,02	0,03	0,02	0,25	0,33	0,01	0,01
Стенка тонкой кишки [Small intestine wall]	0,11	0,15	0,09	0,03	0,05	0,08	0,05	0,47	1,28	0,09	0,07
Селезенка [Spleen]	0,35	0,54	0,31	0,07	0,10	0,17	0,09	6,32	3,34	0,27	0,25
Стенка желудка [Stomach wall]	0,19	0,21	0,16	0,11	0,20	0,29	0,16	1,55	1,17	0,08	0,06
Яички [Testes]	0,04	0,07	0,03	0	0	0	0	0,04	0,14	0,01	0,01
Тимус [Thymus]	0,12	0,16	0,10	0,11	0,13	0,24	0,09	1,75	0,56	0,02	0,02
Щитовидная железа [Thyroid]	0,10	0,14	0,08	0,03	0,04	0,07	0,03	0,85	0,49	0,02	0,02
Мочеточники [Ureters]	0,12	0,17	0,10	0,04	0,06	0,08	0,06	0,46	0,96	0,06	0,05
Стенка мочевого пузыря [Urinary bladder wall]	0,09	0,15	0,07	0,01	0,01	0,01	0,01	0,16	0,53	0,03	0,03
Матка/шейка матки [Uterus/cervix]	0,06	0,09	0,04	0,01	0,01	0,01	0,01	0,08	0,35	0,02	0,02

– для DFO-трастузумаба (endoS2) (в среднем выше на 24%), которые и были использованы далее в работе при сравнении.

Исследования Moroz и др. [11] проводились для интактных самцов мышей на модели немелкоклеточного рака легкого человека H1975 и модели мышинной меланомы B15-F10. При этом выяснили, что дозы, полученные для модели B15-F10, оказались в сред-

нем на 7% выше, по сравнению с дозами для модели H1975, и были использованы далее в работе при сравнении.

На основании полученных доз в органах и тканях были посчитаны эффективные дозы с использованием взвешивающих коэффициентов из Публикации МКРЗ 60 [27] и Публикации МКРЗ 103 [28] (Табл. 5).

Эффективные дозы, согласно Публикации МКРЗ 60 [27] и Публикации МКРЗ 103 [28]
Effective doses according to ICRP Publication 60 [27] and ICRP Publication 103 [28]

Табл. 5.
Table 5.

	Эффективные дозы [Effective dose]			
	Публикация МКРЗ 60 1 МБк [Publication ICRP 60 1 MBq]	Публикация МКРЗ 103 1 МБк [Publication ICRP 103 1MBq]	Публикация МКРЗ 60 за процедуру (70 МБк) [CRP publication 60 per examination (70 MBq)]	Публикация МКРЗ 103 за процедуру (70 МБк) [CRP publication 103 per examination (70 MBq)]
Li и др., 2019, PC-3 [14] ⁸⁹ Zr-DF-рамуцирумаб [⁸⁹ Zr-DF-ramucirumab]	0,14	0,15	10,02	10,75
Li и др., 2019, LNCAP [14] ⁸⁹ Zr-DF-рамуцирумаб [⁸⁹ Zr-DF-ramucirumab]	0,18	0,19	12,34	13,09
Li и др., 2019, LAPC-3 [14] ⁸⁹ Zr-DF-рамуцирумаб [⁸⁹ Zr-DF-ramucirumab]	0,12	0,13	8,22	8,85
Kristensen L. K. и др., 2019, random [16] ⁸⁹ Zr-DFO-трастузумаб (случайный) [⁸⁹ Zr-DFO-trastuzumab (random)]	0,07	0,08	4,77	5,79
Kristensen L. K. и др., 2019, β-Gal [16] ⁸⁹ Zr-DFO-трастузумаб (β-Gal) [⁸⁹ Zr-DFO-trastuzumab (β-Gal)]	0,12	0,14	8,54	9,82
Kristensen L. K. и др., 2019, endoS2 [16] ⁸⁹ Zr-DFO-трастузумаб (endoS2) [⁸⁹ Zr-DFO-trastuzumab (endoS2)]	0,18	0,22	12,80	15,23
Kristensen L. K. и др., 2019, endoS2-R [16] ⁸⁹ Zr-DFO-трастузумаб (endoS2-R) [⁸⁹ Zr-DFO-trastuzumab (endoS2-R)]	0,10	0,11	7,03	7,94
Holland J. P. и др., 2010 [15] ⁸⁹ Zr-DFO-трастузумаб [⁸⁹ Zr-DFO-trastuzumab]	1,43	1,60	99,96	111,76
Bensch F. и др., 2018 [17] ⁸⁹ Zr-атезолизумаб [⁸⁹ Zr-atezolizumab]	0,86	0,90	59,95	63,30
Moroz A. и др., 2018, B15F10 [11] ⁸⁹ Zr-атезолизумаб [⁸⁹ Zr-atezolizumab]	0,05	0,05	3,31	3,51
Moroz A. и др., 2018, H1975 [11] ⁸⁹ Zr-атезолизумаб [⁸⁹ Zr-atezolizumab]	0,04	0,04	2,58	2,75

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно проводимым клиническим исследованиям моноклональных антител, меченных ⁸⁹Zr, пациентам вводят активность в диапазоне от 45 до 88 МБк [17, 29]. В настоящей работе, на основании проведенных расчетов, были оценены дозы пациентов за диагностическую процедуру с учетом введения 70 МБк (рис. 1–3). Результаты показали, что дозы в радиочувствительных органах и тканях варьируют от 0,7 мГр (яички по данным из работы Moroz и др. [11]) до 440 мГр (селезенка по данным из работы Holland J. P. и др. [15]).

Полученные в работе поглощенные дозы для разных моноклональных антител, меченных ⁸⁹Zr, были сопоставлены с дозами, полученными в других работах.

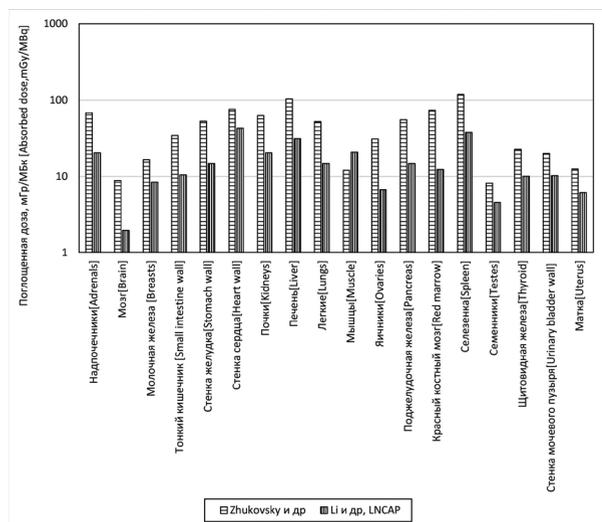


Рис. 1. Поглощенные дозы в органах и тканях пациентов при проведении диагностического исследования с ⁸⁹Zr-рамуцирумабом (70 МБк), полученные в разных работах
 Fig. 1. Absorbed doses in organs and tissues of patients during a diagnostic examination with ⁸⁹Zr-ramucirumab (70 MBq), obtained in different studies

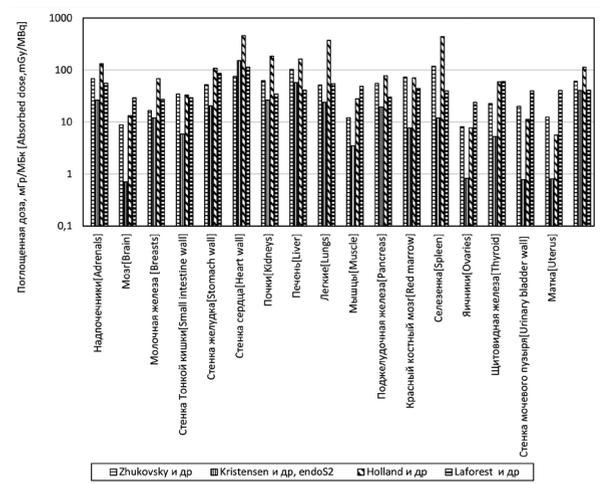


Рис. 2. Поглощенные дозы в органах и тканях пациентов при проведении диагностического исследования с ⁸⁹Zr-трастазумабом (70 МБк), полученные в разных работах
 Fig. 2. Absorbed doses in organs and tissues of patients during a diagnostic examination with ⁸⁹Zr-trastuzumab (70 MBq), obtained in different studies

Сравнение поглощенных доз, полученных в настоящей работе для ⁸⁹Zr-рамуцирумаба, с дозами из работы Zhukovsky и др. [12] представлены на рисунке 1. Полученные в настоящей работе дозы, основанные на биораспределении этого препарата у мышей [14], для всех радиочувствительных органов и тканей, кроме мышц, оказались ниже, иногда – до 90%. Обратный результат был получен при сравнении этих же доз с поглощенными дозами, представленными в работе Meuer и др. [30] для мышей с раком молочной железы. Они оказались на 90–95% выше. Этот факт может объясняться разными моделями опухолей, исследованных в двух работах (модель рака предстательной железы и рака молочной железы), а также разными методиками радиометрии.

Поглощенные дозы от ⁸⁹Zr-трастазумаба, полученные в настоящей работе на основании данных биораспределения у мышей с линиями клеток рака яичников и рака молочной железы [15, 16], были сопоставлены с дозами из работы Zhukovsky и др. [12] для общей модели антител, а также с дозами, полученными в работе Lanforest и др. [29] для женщин с HER2-положительным раком молочной железы (рис. 2). Поглощенные дозы в работах Zhukovsky и др. и Lanforest и др. оказались для большинства органов выше на 30–100% по сравнению с дозами, полученными в настоящей работе на основании данных биораспределения ⁸⁹Zr-трастазумаба из работы Kristensen и др. [16]. Данные различия могут быть связаны с тем, что в работе Lanforest и др. оценка поглощенных доз проводилась для женщин с HER2-положительным раком молочной железы, в то время как в работе Kristensen и др. [16] – для мышей с раком яичников, и соответственно, разными камерами накопления и скоростями перехода. Еще большие дозы для таких органов, как надпочечники, молочная железа, поджелудочная железа, красный костный мозг, желудок, селезенка, тимус, легкие, желчный пузырь и сердце

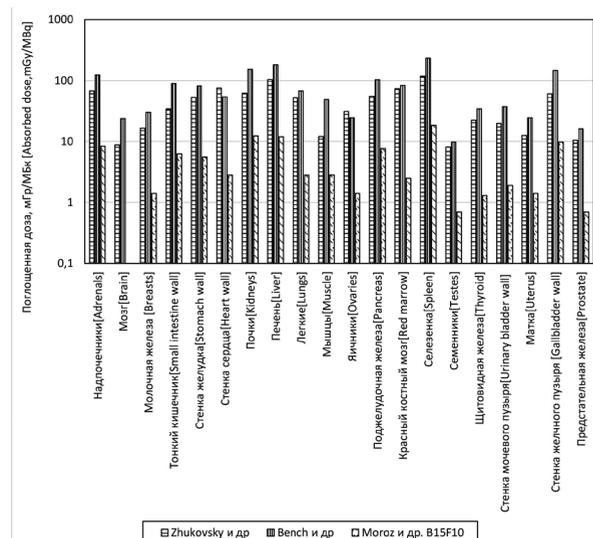


Рис. 3. Поглощенные дозы в органах и тканях пациентов при проведении диагностического исследования с ⁸⁹Zr-атезолизумабом (70 МБк), полученные в разных работах
 Fig. 3. Absorbed doses in organs and tissues of patients during a diagnostic examination with ⁸⁹Zr-atezolizumab (70 MBq), obtained in different studies

были определены в настоящей работе на основании данных о биораспределении ^{89}Zr -трастазумаба из работы Holland и др. [15]. При этом расхождения доз в сердце и селезенке было более чем в пять раз, а в легких отмечалось превышение в десять раз. Столь высокие расхождения могут быть связаны с различием в чувствительности и точности методик проведения радиометрии для оценки биораспределения РФЛП с ксенотрансплантатами опухоли.

Поглощенные дозы в органах и тканях, полученные в настоящей работе для ^{89}Zr -атезолизумаба по данным биораспределения из работы Mогоz и др. [11] для интактных самцов мышей на модели немелкоклеточного рака легкого человека (рис. 3), оказались почти для всех органов в два раза ниже по сравнению с дозами, определенными по общей модели для моноклональных антител из работы Zhukovsky и др. [12]. Необходимо отметить, что еще большие дозы (в 4-5 раз выше) были определены по данным биораспределения ^{89}Zr -атезолизумаба из клинического исследования, основанного на 25 пациентах с метастатическим раком мочевого пузыря, немелкоклеточным раком легкого и раком молочной железы, представленного в работе Vensch и др. [17].

Эффективные дозы, полученные на основании Публикации 103 МКРЗ, оказались до 10% выше доз, полученных на основании Публикации 60 МКРЗ. Оценка эффективных доз пациентов при введении моноклональных антител, меченных ^{89}Zr , на основании разных источников, демонстрирует разброс до порядка. Наибольшее значение дозы – 1,6 мЗв при введении 1 МБк – было определено на основании данных биораспределения ^{89}Zr -трастазумаба из работы Holland J. P. и др. [15]. Наименьшее значение дозы – 0,4 мЗв – определено по данным биораспределения ^{89}Zr -атезолизумаба из работы Mогоz и др. [11]. Эффективные дозы, полученные за процедуру (70 МБк), на основании этих данных, варьируют от 3 мЗв до 112 мЗв для разных моноклональных антител: 8–11 мЗв для ^{89}Zr -рамуцирумаба; 8–112 мЗв для ^{89}Zr -трастазумаба; 3–63 мЗв для ^{89}Zr -атезолизумаба. При этом эффективная доза за процедуру, определенная на основании органных доз из работы Zhukovsky и др. [12] с использованием общей модели биораспределения моноклональных антител, оказалась 42 мЗв, что входит в определенный в настоящей работе диапазон эффективных доз для обследованных моноклональных антител, определенный на основании экспериментальных данных, однако может приводить к завышению дозы до пяти раз для ^{89}Zr -рамуцирумаба.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гранов А. М. Позитронная эмиссионная томография: руководство для врачей / под редакцией А. М. Гранова и Л. А. Тютина. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2008. – 368 с.
2. Гранов А. М. Разработка и внедрение в клиническую практику новых туморотропных радиофармпрепаратов – важнейший аспект использования достижений ядерной медицины в онкологической клинике / А. М. Гранов, Л. А. Тютин, А. А. Станжевский [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2012. – № 4. – С. 11–21.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе на основании данных доклинических и клинических исследований были определены поглощенные дозы в органах и тканях и эффективные дозы у пациентов при использовании меченных ^{89}Zr моноклональных антител к различным опухолевым антигенам. Проведено сравнение с дозами, определенными на основании общей модели биораспределения моноклональных антител.

На основе анализа доступных источников и собственных оценок доз можно сделать вывод о противоречивости результатов определения поглощенных в органах и тканях и эффективных доз у пациентов при использовании для диагностики онкологических заболеваний моноклональных антител, меченных ^{89}Zr . При этом поглощенные дозы, по данным разных источников, варьируют в пределах порядка в рамках одного органа и достигают 440 мГр за процедуру. Эффективная доза варьируется от 3 до 112 мЗв за процедуру. Это может быть связано с различием в дизайне исследований, методах радиометрии и оценки доз. Полученные результаты демонстрируют большую погрешность (вплоть до порядка) при оценке доз внутреннего облучения пациентов при проведении диагностических исследований с применением моноклональных антител, меченных ^{89}Zr .

Также необходимо отметить крайне ограниченные данные клинических исследований о биораспределении моноклональных антител у пациентов. В связи с этим оценки доз, проведенные в настоящей работе, в основном, основаны на биораспределении у мышей с моделями различных опухолей. Значения доз, определенные с применением общей модели биораспределения моноклональных антител, в основном, находятся в рамках доз, определенных для обследованного в настоящей работе набора моноклональных антител, что демонстрирует возможность использования данной модели для грубой оценки доз внутреннего облучения пациентов. Для более точной и специфической оценки доз пациентов при введении моноклональных антител, меченных ^{89}Zr , необходима стандартизация подходов к определению внутренних доз облучения с использованием наиболее эффективных методологических решений и программных продуктов, а также проведение дальнейших исследований в данном направлении, в том числе в условиях клинического применения диагностических РФЛП на основе моноклональных антител.

3. Positron emission tomography / eds. Granov A., Yutina L., Schwarz Th. Heidelberg: Springer; 2013. 384 p.
4. Vallabhajosula S. Molecular Imaging. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT. Berlin; New York: Springer-Verlag; 2009. 371 p.
5. Heskamp S., Raavé R., Boerman O., et al. ^{89}Zr -Immuno-Positron Emission Tomography in Oncology: State-of-the-Art ^{89}Zr Radiochemistry. Bioconjug. Chem. 2017;28(9):2211-2223. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00325>.

6. Чернов В. И. Радиоиммунотерапия: современное состояние проблемы / В. И. Чернов, О. Д. Брагина, И. Г. Синилкин [и др.] // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62. – № 1. – С. 24–30.
7. Kendi A. T., Moncayo V. M., Nye J. A., et al. Radionuclide Therapies in Molecular Imaging and Precision Medicine // PET Clin. 2017. Vol. 12, no. 1. P. 93–103. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2016.08.006>.
8. Dijkers E. C., Kosterink J. G., Rademaker A. P., et al. Development and Characterization of Clinical-Grade ^{89}Zr -Trastuzumab for HER2/neu ImmunoPET Imaging // J Nucl Med. 2009. Vol. 50, no. 6. P. 974–981. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.060392>.
9. Verel I., Visser G. W. M., Boellaard R., et al. ^{89}Zr immuno-PET: comprehensive procedures for the production of ^{89}Zr labeled monoclonal antibodies // J Nucl Med. 2003. Vol. 44, no. 8. P. 1271–1281.
10. Brandt M., Cardinale J., Aulsebrook M. L., et al. An Overview of PET Radiochemistry, Part 2: Radiometals // J. Nucl. Med. 2018. Vol. 10. P. 1500–1506. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.190801>.
11. Moroz A. A., Chia-Yin L., Wang Y., et al. Preclinical Assessment of ^{89}Zr -atezolizumab Identifies A Requirement For Carrier Added Formulations Not Observed With ^{89}Zr -C4 // Bioconjug Chem. 2018. Vol. 29, no. 10. P. 3476–3482. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.8b00632>.
12. Zhukovsky M. V., Zakaly H. M. H. dose coefficients for monoclonal antibodies and antibody fragments labeled by zirconium-89 // Rad. Applic. 2018. Vol. 3, no. 2. P. 152–158. <https://doi.org/10.21175/RadJ.2018.03.026>.
13. ICRP Publication 128. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances // Ann ICRP. 2015. Vol. 44, 2 Suppl. P. 7–321. <https://doi.org/10.1177/0146645314558019>.
14. Li M., Dawei J., Todd E., et al. Immuno-PET imaging of VEGFR-2 expression in prostate cancer with ^{89}Zr -labeled ramucirumab // J Cancer Res. 2019. Vol. 9, no. 9. P. 2037–2046.
15. Holland J. P., Caldas-Lopes E., Divilov V., et al. Measuring the Pharmacodynamic Effects of a Novel Hsp90 Inhibitor on HER2/neu Expression in Mice Using ^{89}Zr -DFO-Trastuzumab // PLoS ONE. 2010. Vol. 5, no. 1. P. e8859. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008859>.
16. Kristensen L. K., Christensen C., Jensen M. M., et al. Site-specifically labeled ^{89}Zr -DFO-trastuzumab improves immuno-reactivity and tumor uptake for immuno-PET in a subcutaneous HER2-positive xenograft mouse model // Theranostics. 2019. Vol. 9, no. 15. P. 4409–4420. <https://doi.org/10.7150/thno.32883>.
17. Bensch F., van der Veen E. L., Lub-de Hooge M. N., et al. ^{89}Zr -atezolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer // Nature Medicine. 2018. Vol. 24, no. 12. P. 1852–1858. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0255-8>.
18. Shanehsazzadeh S., Lahooti A., Shirmardi S. P., et al. Comparison of estimated human effective dose of ^{67}Ga - and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled bombesin based on distribution data in mice // J Radioanal Nucl Chem. 2015, Vol. 305. P. 513–520. <https://doi.org/10.1007/s10967-015-3995-7>.
19. Shanehsazzadeh S., Lahooti A., Yousefnia H., et al. Comparison of estimated human dose of ^{68}Ga -MAA with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA based on rat data // Ann Nucl Med. 2015. Vol. 29, no. 8. P. 745. <https://doi.org/10.1007/s12149-015-0997-z>.
20. Shanehsazzadeh S., Yousefnia H., Jalilian A. R., et al. Estimated human absorbed dose for ^{68}Ga -ECC based on mice data: comparison with ^{67}Ga -ECC // Ann Nucl Med. 2015. Vol. 29, no. 6. P. 475–481. <https://doi.org/10.1007/s12149-015-0967-5>.
21. Standardized uptake value. Wikipedia. 2021. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Standardized_uptake_value.
22. NCr nude. TACONIC. 2021. URL: <https://www.taconic.com/mouse-model/ncr-nude>.
23. ICRP Publication 110. Adult Reference Computational Phantoms // Ann. ICRP. 2009. Vol. 39, no. 2.
24. Trial version of Origin/Origin Pro. OriginLab. 2021. URL: <https://www.originlab.com/demodownload.aspx>.
25. Erbslöh-Möller B., Dumas A., Roth D., et al. Furosemide- ^{131}I -hippuran renography after angiotensin-converting enzyme inhibition for the diagnosis of renovascular hypertension // Am J Med. 1991. Vol. 90, no. 1. P. 23–29. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90502-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90502-0).
26. Andersson M., Johansson L., Eckerman K., et al. IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms // EJNMMI Research. 2017. Vol. 7, no. 1. P. 88. <https://doi.org/10.1186/s13550-017-0339-3>.
27. ICRP Publication 60. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection // Ann ICRP. 1991. Vol. 21, no. 1–3.
28. ICRP Publication 103. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection (Users Edition) // Ann ICRP. 2007. Vol. 37, no. 2–4.
29. Laforest R., Lapi S. E., Oyama R., et al. [^{89}Zr] Trastuzumab: Evaluation of Radiation Dosimetry, Safety, and Optimal Imaging Parameters in Women with HER2-Positive Breast Cancer // Mol Imaging Biol. 2016. Vol. 18, no. 6. P. 952–959. <https://doi.org/10.1007/s11307-016-0951-z>.
30. Meyer J. P., Edwards K. J., Kozlowski P., et al. Selective Imaging of VEGFR-1 and VEGFR-2 Using ^{89}Zr -Labeled Single-Chain VEGF Mutants // J Nucl Med. 2016. Vol. 57, no. 11. P. 1811–1816. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.173237>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Анна Евгеньевна Петрова – младший научный сотрудник Научно-исследовательского института радиационной гигиены им. профессора П. В. Рамзаева, Санкт-Петербург, Россия, anupetrova2797@gmail.com

Артем Алексеевич Мосунов – студент Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия, zawq2000@gmail.com

Лаура Талгатовна Наурзбаева – студент Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия, naurzbaeva.laura@gmail.com

Станислав Михайлович Кушнарченко – студент Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия, arichikaaris@mail.ru

Дмитрий Денисович Лаврешов – студент Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия, ldd99@mail.ru

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

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

Дмитрий Николаевич Майстренко – д-р мед. наук, директор по научной работе Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. академика А. М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, info@rrcrst.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 25.09.2021 г., одобрена после рецензирования 30.09.2021 г., принята к публикации 18.10.2021 г.

Pharmacy Formulas. 2021. Vol. 3, no. 3. P. 48–61

BIOLOGICAL SCIENCES

Original article

Preliminary evaluation of patient radiation doses during radionuclide diagnostic with monoclonal antibodies labeled with ^{89}Zr

©2021. L. A. Chipiga^{1,2,3}, A. E. Petrova¹, A. A. Mosunov⁴, L. N. Naurzbayeva⁴, S. M. Kushnarenko⁴, D. D. Lavreshov⁴, A. V. Vodovatov^{1,5}, A. A. Stanzhevskiy², D. N. Maystrenko²

¹Professor P. V. Ramzaev Saint Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene, Saint Petersburg, Russia

²A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia

³Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

⁴Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia

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

Corresponding author: L. A. Chipiga, chipiga.larisa@gmail.com

ABSTRACT. In connection with the constantly increasing use of monoclonal antibodies labeled with ^{89}Zr , in clinical practice, it is urgent to study their pharmacokinetics with the determination, based on the data obtained, of absorbed doses in tumor foci, as well as intact organs and tissues, and effective doses of patients. To date, there are a limited number of studies that provide patient doses for diagnostic examinations using ^{89}Zr -labeled monoclonal antibodies. In this regard, the purpose of this work was to assess the biodistribution of various monoclonal antibodies (ramucirumab, trastuzumab, atezolizumab) labeled with ^{89}Zr , based on published data, with subsequent calculation of absorbed doses in radiosensitive organs and tissues and effective doses of patients.

Based on the analysis of experimental data on the biodistribution of monoclonal antibodies labeled with ^{89}Zr for the diagnosis of oncological diseases from the available literature sources and our own assessments, it has been concluded that the results of the determination of absorbed in organs and tissues and effective doses are inconsistent. The absorbed doses in organs, according to different literature sources, vary up to an order of magnitude within one organ and reach 440 mGy per examination, the effective dose varies from 3 to 112 mSv per examination. This may be due to differences in study design, radiometry and dose assessment methods. Comparison with doses obtained on the basis of a general model of biodistribution of monoclonal antibodies demonstrates the possibility of using this model for a rough estimate of internal doses of patients. However, for a more accurate assessment, it is necessary to standardize approaches to the determination of internal radiation doses using the most effective methodological solutions and software products.

KEYWORDS: ^{89}Zr , monoclonal antibodies, radiopharmaceuticals, absorbed doses in organs, effective dose, ramucirumab, trastuzumab, atezolizumab

REFERENCES

1. Granov A. M., Tyutin L. A., eds. Positron emission tomography: guideline for doctors. Saint Petersburg: Foliant; 2008. 368 p. (In Russ.).
2. Granov A. M., Tyutin L. A., Stanzhevskiy A. A., et al. Development and introduction into the clinical practice of new tumorotropic radiopharmaceuticals – a key aspect of the use of nuclear medicine in oncology. *Luhevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2012;(4):11–21. (In Russ.).
3. Granov A., Tyutin L., Schwarz Th., eds. Positron emission tomography. Heidelberg: Springer; 2013. 384 p.
4. Vallabhajosula S. *Molecular Imaging. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT.* Berlin; New York: Springer-Verlag; 2009. 371 p.
5. Heskamp S., Raavé R., Boerman O., et al. ^{89}Zr -Immuno-Positron Emission Tomography in Oncology: State-of-the-Art ^{89}Zr Radiochemistry. *Bioconj. Chem.* 2017;28(9):2211–2223. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00325>.
6. Chernov V. I., Bragina O. D., Sinilkina I. G., et al. Radioimmunotherapy: Current state of the problem. *Voprosy onkologii = Problems in oncology.* 2016;62(1):24–30. (In Russ.).
7. Kendi A. T., Moncayo V. M., Nye J. A., et al. Radionuclide Therapies in Molecular Imaging and Precision Medicine. *PET Clin.* 2017;12(1):93–103. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2016.08.006>.
8. Dijkers E. C., Kosterink J. G., Rademaker A. P., et al. Development and Characterization of Clinical-Grade

- ⁸⁹Zr-Trastuzumab for HER2/neu ImmunoPET Imaging. *J Nucl Med.* 2009;50(6):974–981. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.060392>.
9. Verel I., Visser G. W. M., Boellaard R., et al. ⁸⁹Zr immuno-PET: comprehensive procedures for the production of ⁸⁹Zr labeled monoclonal antibodies. *J Nucl Med.* 2003;44(8):1271–1281.
 10. Brandt M., Cardinale J., Aulsebrook M. L., et al. An Overview of PET Radiochemistry, Part 2: Radiometals. *J. Nucl. Med.* 2018;10:1500–1506. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.190801>.
 11. Moroz A. A., Chia-Yin L., Wang Y., et al. Preclinical Assessment of ⁸⁹Zr-atezolizumab Identifies A Requirement For Carrier Added Formulations Not Observed With ⁸⁹Zr-C4. *Bioconjug Chem.* 2018;29(10):3476–3482. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.8b00632>.
 12. Zhukovsky M. V., Zakaly H. M. H. dose coefficients for monoclonal antibodies and antibody fragments labeled by zirconium-89. *Rad. Applic.* 2018;3(2):152–158. <https://doi.org/10.21175 RadJ.2018.03.026>.
 13. ICRP Publication 128. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. *Ann ICRP.* 2015;44(2 Suppl):7–321. <https://doi.org/10.1177/0146645314558019>.
 14. Li M., Dawei J., Todd E., et al. Immuno-PET imaging of VEGFR-2 expression in prostate cancer with ⁸⁹Zr-labeled ramucirumab. *J Cancer Res.* 2019;9(9):2037–2046.
 15. Holland J. P., Caldas-Lopes E., Divilov V., et al. Measuring the Pharmacodynamic Effects of a Novel Hsp90 Inhibitor on HER2/neu Expression in Mice Using ⁸⁹Zr-DFO-Trastuzumab. *PLoS ONE.* 2010; 5(1):e8859. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008859>.
 16. Kristensen L. K., Christensen C., Jensen M. M., et al. Site-specifically labeled ⁸⁹Zr-DFO-trastuzumab improves immuno-reactivity and tumor uptake for immuno-PET in a subcutaneous HER2-positive xenograft mouse model. *Theranostics.* 2019; 9(15):4409–4420. <https://doi.org/10.7150/thno.32883>.
 17. Bensch F., van der Veen E. L., Lub-de Hooge M. N., et al. ⁸⁹Zr-atezolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer. *Nature Medicine.* 2018;24(12):1852–1858. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0255-8>.
 18. Shanehsazzadeh S., Lahooti A., Shirmardi S. P., et al. Comparison of estimated human effective dose of ⁶⁷Ga-and ^{99m}Tc-labeled bombesin based on distribution data in mice. *J Radioanal Nucl Chem.* 2015;305:513–520. <https://doi.org/10.1007/s10967-015-3995-7>.
 19. Shanehsazzadeh S., Lahooti A., Yousefnia H., et al. Comparison of estimated human dose of ⁶⁸Ga-MAA with ^{99m}Tc-MAA based on rat data. *Ann Nucl Med.* 2015;29(8):745. <https://doi.org/10.1007/s12149-015-0997-z>.
 20. Shanehsazzadeh S., Yousefnia H., Jalilian A. R., et al. Estimated human absorbed dose for ⁶⁸Ga-ECC based on mice data: comparison with ⁶⁷Ga-ECC. *Ann Nucl Med.* 2015;29(6): 475–481. <https://doi.org/10.1007/s12149-015-0967-5>.
 21. Standardized uptake value. Wikipedia. 2021. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Standardized_uptake_value.
 22. NCr nude. TACONIC. 2021. URL: <https://www.taconic.com/mouse-model/ncr-nude>.
 23. ICRP Publication 110. Adult Reference Computational Phantoms. *Ann. ICRP.* 2009;39(2).
 24. Trial version of Origin/Origin Pro. OriginLab. 2021. URL: <https://www.originlab.com/demodownload.aspx>.
 25. Erbslöh-Möller B., Dumas A., Roth D., et al. Furosemide-¹³¹I-hippuran renography after angiotensin-converting enzyme inhibition for the diagnosis of renovascular hypertension. *Am J Med.* 1991;90(1):23–29. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90502-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90502-0).
 26. Andersson M., Johansson L., Eckerman K., et al. IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms. *EJNMMI Research.* 2017;7(1):88. <https://doi.org/10.1186/s13550-017-0339-3>.
 27. ICRP Publication 60. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP.* 1991;21(1–3).
 28. ICRP Publication 103. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection (Users Edition). *Ann ICRP.* 2007;37(2–4).
 29. Laforest R., Lapi S. E., Oyama R., et al. [⁸⁹Zr] Trastuzumab: Evaluation of Radiation Dosimetry, Safety, and Optimal Imaging Parameters in Women with HER2-Positive Breast Cancer. *Mol Imaging Biol.* 2016;18(6):952–959. <https://doi.org/10.1007/s11307-016-0951-z>.
 30. Meyer J. P., Edwards K. J., Kozlowski P., et al. Selective Imaging of VEGFR-1 and VEGFR-2 Using ⁸⁹Zr-Labeled Single-Chain VEGF Mutants. *J Nucl Med.* 2016;57(11): 1811–1816. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.173237>.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Anna E. Petrova – junior research fellow, Professor P. V. Ramzaev Saint Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene, Saint Petersburg, Russia, anypetrova2797@gmail.com

Artem A. Mosunov – student, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia, zawq2000@gmail.com

Laura T. Naurzbaeva – student, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia, naurzbaeva.laura@gmail.com

Stanislaus M. Kushnarenko – student, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia, arichikaaris@mail.ru

Dmitry D. Lavreshov – student, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia, ldd99@mail.ru

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

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

Dmitry N. Maistrenko – Doctor of Medicine (MD), Director A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia, dn_maystrenko@rrcrst.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted September 25, 2021; approved after reviewing September 30, 2021;
accepted for publication October 18, 2021.

Формулы Фармации. 2021. Т. 3, № 3. С. 62–67

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Научная статья

УДК 615.849.2; 614.876; 628.5; 53.043; 53.044; 53.047

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf95606>

Разработка профессиональных стандартов в сфере обращения с медицинскими и биологическими отходами для работников 3-4 уровня квалификации

©2021. В. В. Перельгин¹, Н. А. Склярова¹, В. П. Васильев², М. В. Жариков¹, Л. В. Склярова¹

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

²Фонд поддержки и развития регионов «Родной край», Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку:
Владимир Вениаминович Перельгин,
vladimir.pereligin@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. Вопросы, связанные с актуализацией профессиональных стандартов для работников 3-4 уровня квалификации, актуальны для всех отраслей народного хозяйства.

В настоящем исследовании мы провели анализ квалификаций и подготовки основных участников рынка труда в области обращения с медико-биологическими отходами в организациях здравоохранения, сельского хозяйства и ветеринарии, пищевой и биотехнологической промышленности, торговли продовольственными товарами, секторов гостеприимства, туризма, а также других организаций, в результате деятельности которых образуются медико-биологические отходы. Цель данной работы – анализ алгоритма актуализации профессиональных стандартов для специалистов по обращению с медицинскими и биологическими отходами.

В ходе актуализации профессионального стандарта «Работник в области обращения с медицинскими и биологическими отходами» сотрудниками кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Минздрава России было внесено предложение дополнить трудовые функции данного стандарта новыми компетенциями и новой квалификацией «Специалист по обращению с медицинскими отходами, образующимися в организациях фармацевтической деятельности».

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медицинские отходы, биологические отходы, отходы фармацевтических производств, профессиональные стандарты, твердые коммунальные отходы, Минтруда РФ, трудовые функции, квалификация специалиста

СОКРАЩЕНИЯ:

МБО – медицинские и биологические отходы;
Минтруда – Министерство труда и социальной защиты Российской Федерации;
СанПин – Санитарные правила и нормы;
Минприроды – Министерство природных ресурсов и экологии Российской Федерации;
Росприроднадзор – Федеральная служба по надзору в сфере природопользования;
Роспотребнадзор – Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека;
ФККО – Федеральный классификационный каталог отходов;
ТКО – твердые коммунальные отходы;
СИЗ – средства индивидуальной защиты.

ВВЕДЕНИЕ

Реализация национального проекта «Экология» (утв. 24.12.2018 г. на заседании президиума Совета по стратегическому развитию и национальным проектам при Президенте РФ) требует сформировать корпус квалифицированных специалистов в области обращения с медицинскими и биологическими отходами (программа «Чистая страна»). Профессиональная деятельность этих специалистов регулируется большим количеством федеральных и отраслевых нормативных правовых актов [1–6].

Основными участниками рынка труда в области обращения с МБО являются организации здравоохранения, сельского хозяйства и ветеринарии, пищевой и биотехнологической промышленности, торговли продовольственными товарами, секторов гостеприимства, туризма, а также другие организации, в результате деятельности которых образуются МБО.

По нашему мнению, актуализация профессиональных стандартов вызвана необходимостью внесения изменений в соответствии с замечаниями, поступившими от организаций, занятых в сфере обращения с медицинскими и биологическими отходами, Минтруда и других организаций, с учетом информационных технологий, используемых в данном виде профессиональной деятельности, результатами мониторинга практики применения действующих профессиональных стандартов.

В современных условиях возникла необходимость модернизации национальной системы обращения с МБО, предусматривающей, в том числе, привлечение высококвалифицированных кадров, отвечающих требованиям рынка труда в области обращения с МБО.

Цель данной работы – анализ алгоритма актуализации профессиональных стандартов для специалистов по обращению с медицинскими и биологическими отходами.

Для достижения поставленной цели необходимо было рассмотреть и решить следующие задачи:

1. Установить проблемное поле для актуализации профессиональных стандартов.
2. Определить место образовательных организаций в этом процессе.

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СТАНДАРТЫ: ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ

Разработка и актуализация стандартов осуществляется в соответствии с Правилами разработки, утверждения и применения профессиональных стандартов, утвержденных постановлением Правительства РФ от 22.01.2013 г., № 23.

Требования к профстандартам, имеющим отношение к деятельности, связанной с обращением с медицинскими и биологическими отходами, отражены в следующих стандартах:

- «Работник в области обращения с медицинскими и биологическими отходами» (в настоящее время – на утверждении в Национальном совете по профессиональным квалификациям при Президенте Российской Федерации);
- «Работник по ремонту оборудования для обеззараживания/обезвреживания медицинских и биологических отходов»;
- «Инженер-проектировщик установок для утилизации и обезвреживания медицинских и биологических отходов»;
- «Главный специалист в области обращения с медицинскими и биологическими отходами».

Профессиональный стандарт «Работник в области обращения с медицинскими и биологическими отходами» актуализирован Советом по профессиональным квалификациям в жилищно-коммунальном хозяйстве совместно с Ассоциацией специалистов в сфере охраны окружающей среды «ЭКО профессионал», ООО «Инновационный экологический фонд», Ассоциацией «Национальный центр оценки наилучших доступных технологий», ООО «АЛЬФА» Московский центр оценки квалификации в сфере охраны окружающей среды», Автономной некоммерческой организацией содействия сохранению окружающей среды «Природоохранный социальный проект "Экобокс"», Международным центром содействия бизнесу, ООО «СИС-НАТУРАЛЬНЫЕ РЕСУРСЫ», Всероссийским научно-исследовательским институтом труда Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, при участии представителей работодателей ключевых отраслей, ведущих образовательных организаций высшего и среднего профессионального образования [7].

Кафедре промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета было предложено принять участие в работе по актуализации некоторых профессиональных стандартов, связанных с обращением с МБО.

По нашему мнению, особого внимания заслуживает квалификация работников 3-4 уровней квалификации. Это специалисты, имеющие среднее профессиональное образование, выпускники колледжей. Именно на этом этапе технологической цепочки закладывается эффективность всей отрасли. Справедливо, что актуализация профессиональных стандартов начинается именно с них.

ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ ОТХОДОВ

Для выделения проблемного поля мы взяли за основу нормативные правовые акты, регулирующие деятельность, связанную с обращением с МБО, и перечень органов, которые осуществляют надзор за этой деятельностью.

Основным законом в системе управления отходами в РФ является Федеральный закон от 89-ФЗ «Об отходах производства и потребления», который определяет требования по обращению с опасными отходами, включая их транспортировку. С 1 января 2009 года МБО исключены из сферы применения указанного закона, и регулирование их было спущено на более низкий юридический уровень (СанПин), что, в свою очередь, повлекло правовую неопределенность при обращении с МБО (сейчас эти вопросы решаются разъяснительными письмами Минприроды и Росприроднадзора). В настоящее время надзор за деятельностью по обращению с МБО осуществляют Росприроднадзор, Роспотребнадзор, Ветеринарный надзор. Схематически это отражено на рис 1.



Рис. 1. Организации надзора за оборотом МБО
 Fig. 1. Organizations of supervision over the circulation of medical and biological waste

Профессорско-преподавательским составом кафедры промышленной экологии СПХФУ проводился мониторинг вопросов регулирования и технического исполнения обращения, в основном, с медицинскими отходами [8].

Помимо наличия нескольких надзорных структур, существуют трудности, которые связаны, прежде всего, с разнообразием МБО. Отходы классов А, Б, В, Г различаются по своему морфологическому составу и требуют разных методов обезвреживания/обеззараживания и утилизации.

Если говорить об отходах класса Г, к каковым относятся отходы фармацевтических производств, то методы их утилизации являются достаточно непростой процедурой. Отходы этого класса могут образовываться на фармацевтических производствах, и тогда мы имеем дело с производственными отходами, которые должны подчиняться Федеральному закону от 24 июня 1998 г. N 89-ФЗ «Об отходах производства и потребления». Они должны быть включены в Федеральный классификационный каталог отходов, иметь свой код, на них должен быть заведен паспорт отходов, определены лимиты на их размещение. Также производители должны их вносить в отчетную форму № 2-ТП (отходы), а предприятия, проводящие утилизацию этих отходов, должны иметь лицензию на данный вид деятельности.

При этом проблема по определению кода отходов фармацевтических производств требует решения. На сегодняшний день в ФККО отсутствует раздел, посвященный отходам фармацевтических производств.

Наряду с традиционными проблемами, в настоящее время стало актуальным рассмотрение вопросов, связанных с начавшейся в 2019 году пандемией Covid-19. Она привела к увеличению количества медицинских и биологических отходов (отходы классов Б, В и Г) в составе твердых коммунальных отходов: неиспользованные лекарства, которые закупались впрок, использованные средства индивидуальной защиты. На сайте Роспотребнадзора были прописаны правила по утилизации СИЗ: «В домашних условиях использованную одноразовую медицинскую маску необходимо поместить в отдельный пакет, герметично закрыть его и лишь после этого выбросить в мусорное ведро» [9]. Остается вопрос: что дальше будет происходить с этими отходами, как будет проходить процесс утилизации?

ВЫЯВЛЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Таким образом, в связи с изменением структуры ТКО, возникает необходимость в дополнительных требованиях к квалификации работников, занимающихся утилизацией медицинских и биологических отходов.

Анализ программ профессионального образования, государственных и отраслевых нормативных документов, консультации с работодателями выявили следующие основные препятствия к формированию корпуса квалифицированных специалистов, работающих в сфере обращения с отходами, в том числе фармацевтическими:

- разрыв между теоретическими знаниями и реальной профессиональной деятельностью, что нередко приводит к

невостребованности выпускников высших учебных заведений и колледжей на рынке труда;

- несоответствие подготовки в системе образования требованиям профессиональных стандартов;

- отсутствие самостоятельного вида профессиональной деятельности «Специалист по обращению с медицинскими отходами, образующимися в организациях фармацевтической деятельности»;

- отсутствие в «Справочнике востребованных на рынке труда, новых и перспективных профессий, в том числе требующих среднего профессионального образования» профессий в области охраны окружающей среды и рационального природопользования, что затрудняет формирование и реализацию кадровой политики, организацию обучения работников в этой сфере.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создание и утверждение новых профессиональных стандартов – процесс длительный [10]. Имеющиеся вопросы предлагается решить, актуализируя существующие профессиональные стандарты.

При актуализации Профессионального стандарта «Работник в области обращения с медицинскими и биологическими отходами» сотрудниками кафедры промышленной экологии было внесено предложение дополнить трудовые функции данного стандарта:

1. А/04.4 Выполнение мероприятий по осмотру и диагностике технического состояния оборудования для обеззараживания (обезвреживания) медицинских и биологических отходов, образующихся при проведении обеззараживания (обезвреживания) средств индивидуальной защиты и дезинфекции объектов, подвергшихся воздействию коронавирусной инфекции (hCov).

2. В/05.4 Руководство работами по диагностике, ремонту и модернизации оборудования для обеззараживания (обезвреживания) медицинских и биологических отходов, образующихся при проведении обеззараживания (обезвреживания) средств индивидуальной защиты и дезинфекции объектов, подвергшихся воздействию коронавирусной инфекции (hCov).

Предлагается также дополнить стандарт новой квалификацией «Специалист по обращению с медицинскими отходами, образующимися в организациях фармацевтической деятельности».

По нашему мнению, участие профессорско-преподавательского состава кафедры промышленной экологии в ходе рассмотрения алгоритма актуализации профессиональных стандартов поможет рассмотреть эти вопросы со стороны образовательного учреждения и правильно сформировать трудовые функции специалистов.

Считаем, что полученный опыт участия в актуализации профессионального стандарта «Работник в области обращения с медицинскими и биологическими отходами» является интересным и полезным.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 № 197-ФЗ (ред. от 02.08.2019).

2. Федеральный закон от 24.06.1998 N 89-ФЗ (ред. от 25.12.2018), «Об отходах производства и потребления», статья 15.

3. Федеральный закон от 17.09.1998 N 157-ФЗ (ред. от 07.03.2018), «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», статья 9.

4. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 N 302н (ред. от 06.02.2018) «Об утверждении перечней

вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» (Зарегистрировано в Минюсте России 21.10.2011 N 22111).

5. Приказ Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий от 12 декабря 2007 г. № 645 «Об утверждении Норм пожарной безопасности «Обучение мерам пожарной безопасности работников организаций» (зарегистрирован Минюстом России 21 января 2008 г., регистрационный № 10938), с изменениями, внесенными приказами Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий от 27 января 2009 г. № 35 (зарегистрирован Минюстом России 25 февраля 2009 г., регистрационный № 13429) и от 22 июня 2010 г. № 289 (зарегистрирован Минюстом России 16 июля 2010 г., регистрационный № 17880).

6. Постановление Минтруда России, Минобразования России от 13 января 2003 г. № 1/29 «Об утверждении

Порядка обучения по охране труда и проверки знаний требований охраны труда работников организаций» (зарегистрировано Минюстом России 12 февраля 2003 г., регистрационный № 4209) с изменениями, внесенными приказом Минтруда России, Минобрнауки России от 30 ноября 2016 г. № 697н/1490 (зарегистрирован Минюстом России 16 декабря 2016 г., регистрационный № 44767).

7. Пояснительная записка к проекту актуализированного профессионального стандарта «Работник в области обращения с медицинскими и биологическими отходами». URL: <http://profstandart.rosmintrud.ru/>.

8. Перельгин В. В. Подходы к комплексному решению проблемы обращения с медицинскими отходами / В. В. Перельгин, Н. А. Слярова, С. Г. Парамонов [и др.] // *Формулы Фармации*. – 2019. – Т. 1. – № 1. – С. 78–83. <https://doi.org/10.17816/phf18618>.

9. Роспотребнадзор «Об использовании многоразовых и одноразовых масок». URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=14130.

10. Постановление Правительства РФ от 22 января 2013 г. N 23 «О Правилах разработки и утверждения профессиональных стандартов». URL: <https://base.garant.ru/70304190/>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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, vladimir.pereligin@pharminnotech.com

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

Виталий Петрович Васильев – директор Фонда «Родной край»; президент Ассоциации специалистов в сфере охраны окружающей среды «ЭКОпрофессионал»; председатель Комитета по природопользованию и экологии ТПП МО; член Комитета по природопользованию и экологии ТПП РФ, Москва, Россия, vasiliev@fondrodnoykray.ru

Михаил Владимирович Жариков – магистрант Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, zharikov.mihail@pharminnotech.com

Людмила Валерьевна Слярова – магистрант Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, sklyarova.lyudmila@spcr.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 05.11.2021 г., одобрена после рецензирования 30.11.2021 г., принята к публикации 25.12.2021 г.

Development of professional standards in the area of medical and biological waste management for workers of 3-4 skill levels

©2021. V. V. Perelygin¹, N. A. Sklyarova¹, V. P. Vasiliev², M. V. Zharikov¹, L. V. Sklyarova¹

¹Saint Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

²“Rodnoy Krai” Fund for Support and Development of Regions, Moscow, Russia

Corresponding author: Vladimir V. Perelygin,
vladimir.pereligin@pharminnotech.com

ABSTRACT. Issues related to the updating of professional standards for workers of 3-4 skill levels are relevant for all sectors of the national economy. In this study, we have analyzed the qualifications and training of the main participants in the labor market in the field of biomedical waste management in health care organizations, agriculture and veterinary medicine, food and biotechnology industries, food trade, hospitality sectors, tourism, as well as other organizations in which medico-biological waste is generated. The purpose of this work is to analyze the algorithm for updating professional standards for management of medical and biological waste specialists.

In the course of updating the Professional standard “Worker in the area of medical and biological waste management”, employees of the Department of Industrial Ecology of the Saint Petersburg Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation made a proposal to supplement the labor functions of this standard with new competencies and a new qualification “Specialist in medical waste management, formed in the organizations of pharmaceutical activity”.

KEYWORDS: medical waste, biological waste, pharmaceutical waste, professional standards, municipal solid waste, Ministry of Labor of the Russian Federation, labor functions, specialist qualifications

REFERENCES

1. Trudovoj kodeks Rossijskoj Federacii ot 30.12.2001 № 197-FZ (red. ot 02.08.2019). (In Russ).
2. Federal’nyj zakon ot 24.06.1998 N 89-FZ (red. ot 25.12.2018), «Ob othodah proizvodstva i potrebleniya», stat’ya 15. (In Russ).
3. Federal’nyj zakon ot 17.09.1998 N 157-FZ (red. ot 07.03.2018) «Ob immunoprofilaktike infekcionnyh boleznej», stat’ya 9. (In Russ).
4. Prikaz Minzdravsocrazvitiya Rossii ot 12.04.2011 N 302n (red. ot 06.02.2018) «Ob utverzhdenii perechnej vrednyh i (ili) opasnyh proizvodstvennyh faktorov i robot, pri vypolnenii kotoryh provodyatsya obyazatel’nye predvaritel’nye i periodicheskie medicinskie osmotry (obsledovaniya), i Poryadka provedeniya obyazatel’nyh predvaritel’nyh i periodicheskikh medicinskih osmotrov (obsledovaniy) rabotnikov, zanyatyh na tyazhelyh rabotah i na rabotah s vrednymi i (ili) opasnymi usloviyami truda» (Zaregistrovano v Minyuste Rossii 21.10.2011 N 22111). (In Russ).
5. Prikaz Ministerstva Rossijskoj Federacii po delam grazhdanskoj oborony, chrezvychajnym situacijam i likvidacii posledstvij stihijnyh bedstvij ot 12 dekabrya 2007 g. № 645 «Ob utverzhdenii Norm pozharnoj bezopasnosti «Obuchenie meram pozharnoj bezopasnosti rabotnikov organizacij» (zaregistrovano Minyustom Rossii 21 yanvarya 2008 g., registracionnyj № 10938), s izmeneniyami, vnesennymi prikazami Ministerstva Rossijskoj Federacii po delam grazhdanskoj oborony, chrezvychajnym situacijam i likvidacii posledstvij stihijnyh bedstvij ot 27 yanvarya 2009 g. № 35 (zaregistrovano Minyustom Rossii 25 fevralya 2009 g., registracionnyj № 13429) i ot 22 iyunya 2010 g. № 289 (zaregistrovano Minyustom Rossii 16 iyulya 2010 g., registracionnyj № 17880). (In Russ).
6. Postanovlenie Mintruda Rossii, Minobrazovaniya Rossii ot 13 yanvarya 2003 g. № 1/29 «Ob utverzhdenii Poryadka obucheniya po ohrane truda i proverki znaniy trebovanij ohrany truda rabotnikov organizacij» (zaregistrovano Minyustom Rossii 12 fevralya 2003 g., registracionnyj № 4209) s izmeneniyami, vnesennymi prikazom Mintruda Rossii, Minobrnauki Rossii ot 30 noyabrya 2016 g. № 697n/1490 (zaregistrovano Minyustom Rossii 16 dekabrya 2016 g., registracionnyj № 44767). (In Russ).
7. Poyasnitel’naya zapiska k proektu aktualizirovanogo professional’nogo standarta «Rabotnik v oblasti obrashcheniya s medicinskimi i biologicheskimi othodami». URL: <http://profstandart.rosmintrud.ru/>. (In Russ).

8. Perelygin V. V., Sklyarova N. A., Paramonov S. G., et al. Approaches to a comprehensive solution to the problem of medical waste management. *Formuly Farmacii = Pharmacy Formulas*. 2019;1(1):78-83. DOI 10.17816/phf18618. (In Russ).

9. Rospotrebnadzor «Ob ispol'zovanii mnogorazovyh i odnorazovyh masok». URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=14130. (In Russ).

nadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=14130. (In Russ).

10. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 22 yanvarya 2013 g. N 23 «O Pravilah razrabotki i utverzhdeniya professional'nyh standartov». URL: <https://base.garant.ru/70304190/>. (In Russ).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vladimir V. Perelygin – Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, vladimir.pereligin@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

Vitaliy P. Vasiliev – Director of the “Rodnoy Krai” Fund; President of the “ECOprofessional” Association of Environmental Protection Professionals; Chairman of the Committee on Nature Management and Ecology of the Chamber of Commerce and Industry of the Moscow Region; Member of the Committee on Nature Management and Ecology of the Chamber of Commerce and Industry of the Russian Federation, Moscow, Russia, vasiliev@fondrodnoykrai.ru

Mikhail V. Zharikov – Master Student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, zharikov.mihail@pharminnotech.com

Lyudmila V. Sklyarova – Master Student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, sklyarova.lyudmila@spcpu.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted November 05, 2021; approved after reviewing November 30, 2021; accepted for publication December 25, 2021.

Интерактомика и персонализированная фармакотерапия – настоящее и взгляд в будущее

©2021. Александр Иванович Тюкавин¹, Мария Александровна Студнева^{2,4},
Сергей Викторович Сучков^{2,3,4}

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

²Московский государственный университет пищевых производств
Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Россия

³Московский государственный медицинский стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия

⁴EPMA (European Association for Predictive, Preventive and Personalized Medicine), Brussels, EU

Автор, ответственный за переписку:
Александр Иванович Тюкавин,
alexander.tukavin@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. В обзоре освещены достижения в естествознании, составляющие основу концепции персонализированной и прецизионной медицины. Раскрыты положения ППМ (предикция, превенция, персонализация) и показан современный молекулярно-генетический инструментарий, который используется в ведущих биомедицинских центрах для совершенствования качества лечения пациентов, больных мультифакторными заболеваниями. Освещены основные принципы молекулярно-генетического биомаркирования МФЗ, а также генные технологии (CRISPR, некодирующие РНК и др.) как используемые в медицинской практике, так и находящиеся на стадии клинических исследований. Особое внимание уделено молекулярно-генетическим методам таргетной терапии онкологических заболеваний, включая противоопухолевые вакцины. Рассмотрены научные разработки в области предикции и превентивного лечения МФБ – прецизионные лечебные технологии завтрашнего дня. Освещены основные положения интерактомики как междисциплинарной области естествознания, а также показано прикладное значение этого раздела фундаментальной науки для создания диагностических и лечебно-профилактических технологий нового поколения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: персонализированная и прецизионная медицина, молекулярно-генетические биомаркеры, прецизионная таргетная терапия, медицинская интерактомика

СОКРАЩЕНИЯ:

ППМ – персонализированная и прецизионная медицина;
МФЗ – мультифакторные заболевания;
РНК – рибонуклеиновая кислота;
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
днРНК – длинные некодирующие РНК;
АСО – антисмысловые олигонуклеотиды;
кнРНК – короткие некодирующие РНК;
АТФ – аденозинтрифосфат;
ЭФР – эпидермальный фактор роста;
ББВ – белок-белковые взаимодействия.

ВВЕДЕНИЕ

В основе крупных достижений медицины и фармацевтики последних десятилетий лежат успехи фундаментальной биологии, в первую очередь, генетики, системной биологии и биоинформатики. Расшифровкой структуры гена человека успешно завершился международный мегапроект «Геном человека», а в 2010 г. стартовала новая уникальная международная научная программа с участием ученых нашей страны – «Протеом человека».

В молекулярной биологии возникло новое понятие – интерактом. Знания о молекулярном уровне морфофункциональной организации живых систем выделились в новую междисциплинарную область – интерактомика. Интерактомика как научная дисциплина направлена на изучение природы и последствий определенных взаимодействий между белками (протеомом) и генами (геномом), а также проекции этих взаимодействий на изменения течения метаболических процессов (метаболом) в клетках органов и тканей организма. Открытия в этой области естествознания расширяют научные представления о картине мира живых систем на уровне наноструктур и позволяют не только оценить, но и визуализировать непосредственные физические контакты между белками, а также их связи с генами.

Новая концепция здравоохранения. Внедрение в мировую медицинскую и фармацевтическую науку достижений геномики, протеомики и метаболомики позволило ученым и врачам-исследователям ведущих мировых научных центров проникнуть на молекулярный уровень здорового и больного организма [1, 2]. В патологии были обнаружены не известные ранее молекулярные звенья

патологических процессов, которые выступают «нано-промоторами» развития болезней и, следовательно, являются потенциальными мишенями для прецизионной фармакотерапии. Этот научный прорыв в биомедицине катализировал в индустриально развитых странах коррекцию существующей (реактивной) и развитие новой парадигмы здравоохранения, широко известной как персонализированная и прецизионная медицина (рис. 1).

Под персонализацией понимают подход к оценке состояния здоровья, предусматривающий полномное секвенирование, анализ и оценку генетических особенностей конкретного индивидуума. На основе анализа генома с использованием биочипов высокого разрешения выявляются «гены предрасположенности» к тем или иным заболеваниям и определяется риск возникновения наиболее актуальной для данного человека патологии (стационарная геномика).

Дело в том, что многие дефектные (мутантные) гены человека вполне совместимы с его рождением и последующей жизнью, но при определенных неблагоприятных условиях способны выступить в качестве триггера первично хронических заболеваний (онкологические болезни, аутоиммунная патология, возрастные виды патологии и др.). Результаты персонализированной оценки молекулярно-генетического статуса являются информационной платформой для включения предиктивного этапа обследования человека.

Предикция (от лат. prediction – предсказывать) – научное прогнозирование заболевания с учетом выявленных факторов риска и состояния динамической геномики. Дело в том, что геном – это только программа



Рис. 1. Скрытый период развития болезни как комплексная мишень ППМ
 Fig. 1. Latent period of disease development as a complex target of PPM

индивидуального развития человека. Для реализации этой программы требуется сохранность строгой упорядоченности и устойчивости регуляторных взаимодействий между генами и их продуктами – белками, составляющими основу динамического протеома (набора специфических белков) и метаболома (метаболических путей – углеводного, жирового, белкового и других видов обмена веществ). На основании комплексной оценки состояния молекулярно-генетического гомеостаза диагностируется наличие или отсутствие ранней инициации патологических процессов (малигнизация, анафилаксия и др.), а также оценивается прогноз тяжести их течения.

Превентивная терапия предполагает фармакологическое воздействие на патологические процессы в скрытом (латентном) периоде болезни – до начала клинических проявлений патологии. Превенция (предупреждение) направлена на существенное снижение риска появления патологии и/или блокирование основных механизмов, которые стимулируют развитие заболеваний, детерминированных активацией «генов предрасположенности». Этот принцип составляет фундамент всей концепции ППМ. Именно в структуре превентивного сегмента персонализированной медицины заложены не только философия и альтернативная идеология, но и новая методология здравоохранения, суть которой заключается в управлении состоянием здоровья и лечением актуальных хронических заболеваний с помощью технологий предикции и превенции.

Для практической реализации превентивных технологий требуется выявление и расшифровка природы ранее неизвестных молекулярно-генетических объектов – потенциальных мишеней для превентивной фармакотерапии. Необходимо создание принципиально новых лекарственных средств, а также способов их таргетной (от англ. target – цель, мишень) доставки в клетки-мишени. Лекарства этого поколения должны не только избирательно поступать в клетки – объекты терапии, но и воздействовать (изолированно или комплексно) на определенные компоненты сигнальных внутриклеточных путей, а также влиять на молекулярные механизмы взаимодействия белков и генов.

Предполагается, что технологии фармакологической превенции на основе предиктивной диагностики будут создаваться в первую очередь для пациентов с первично хроническими заболеваниями (опухолевый рост, аутоиммунная патология, нейродегенеративные болезни и др.). В настоящее время в мире наибольшее внимание ученых сосредоточено на разработке и создании таргетных лекарственных средств, направленных на:

- 1) подавление процессов малигнизации клеток с профилактикой процессов метастазирования (для заболеваний опухолевой природы);
- 2) приостановку/блокаду аутоагрессии (для заболеваний аутоиммунной природы);
- 3) восстановление морфофункционального ресурса органов и тканей при заболеваниях лиц старческого возраста.

Персонализированная и прецизионная медицина сегодня

Одной из главных задач ППМ является раннее биомаркирование наличия патологии и прецизионно-целевое воздействие с помощью таргетных фармакологических средств на молекулярные структуры клеток, ответственные за сохранение здоровья и развитие заболевания [1].

Важнейшим достижением последних десяти лет в сфере персонализированной и прецизионной медицины стала идентификация биомаркеров и биопредикторов заболевания или типового патологического процесса. Биологический маркер (биомаркер) – это показатель, выявление и оценка которого отличается высокой точностью, надежностью и воспроизводимостью, что позволяет диагностировать степень состояния здоровья, риск или факт развития заболевания, а также стадию и прогноз последнего. Именно биомаркеры дали мощный толчок к разработке концепции антимитохондриальной (таргетной) терапии, обосновав необходимость создания особых лекарственных препаратов, способных «разыскать» мишень, воздействовать на ключевые звенья патогенеза, прерывать или тормозить патологические процессы.

С развитием «омиксной» революции принципиально изменился и подход к разработке лекарственных препаратов новых поколений, основанных на принципах таргетирования мишеней. В качестве мишеней стали выбираться молекулы, специфические для опухолевых клеток конкретного вида онкологической патологии или для конкретного клона лимфоцитов, вовлеченных в процесс индукции и прогрессирования аутоиммунного процесса. В этой связи понятию фармакопревенции можно дать следующую интерпретацию: каждый человек – пациент или лицо из группы риска – реагирует на лекарственный препарат индивидуально, что требует в каждом конкретном случае разработки персонализированного протокола таргетной терапии во взаимосвязи с динамикой и изменениями природы мишеней лекарственного воздействия.

Генные технологии. Одним из самых значительных событий последних двух десятилетий в области естественных наук стало формирование новой дисциплины, родившейся на стыке молекулярной биологии, генной инженерии и практической медицины – генетической (генной) терапии. Под генотерапией понимают комплекс генноинженерных медицинских методов, направленных на внесение изменений в генетический аппарат клеток органов и тканей с целью лечения заболеваний. С помощью генной терапии исправляют дефекты, вызванные мутациями (стойкими изменениями) в структуре ДНК, а также поражением ДНК человека вирусами. Патологически измененные клетки могут быть модифицированы для последующего введения человеку непосредственно в организм (*in vivo*) или вне организма (*ex vivo*).

Векторная доставка генов в организм. Основным средством доставки генов являются векторы, созданные на основе вирусов. Разрабатываются системы доставки генов с помощью физических и химических методов (генной пушкой, магнетофекцией и др.), а также с помощью различных наночастиц из кремния, золота, фосфата кальция, липидов.

Генная терапия, проводимая непосредственно в организме, предполагает внедрение вектора, несущего нужный ген, путем инфузии прямо в целевой орган или в непосредственной близости от него. Она применяется при лечении наследственных заболеваний органов зрения, нервно-мышечных расстройств и гемофилии (рис. 2).

Векторная трансфекция генов вне организма. При использовании терапии модифицированными вне орга-

низма клетками определенные клетки (например, гемопоэтические стволовые клетки костного мозга) отбирают у пациента, а затем в культуру этих клеток внедряют векторы, несущие терапевтические гены (рис. 3).

Размноженные генно-модифицированные клетки трансплантируют обратно пациенту. Таким способом лечат наследственные метаболические и иммунологические заболевания, а также некоторые онкологические болезни.

Технологии с использованием CRISPR. В начале нового столетия разработана методика CRISPR, позволяющая вносить точечные изменения в геном клеток

любого организма. Техника включает, в основном, три молекулы: нуклеазу (Cas-9), направляющую РНК и матричную ДНК. Направляющая РНК «распознает» нужный участок геномной ДНК, связывается с ним по принципу комплементарности и нацеливает на него нуклеазу Cas-9, которая и расщепляет в этом локусе целевую нуклеиновую кислоту. Образовавшийся двуниевый разрыв репарируется при помощи синтезированной исследователями матричной ДНК (рис. 4).

CRISPR способ репарации (гомологичная рекомбинация) ДНК используется при необходимости внести в геномную ДНК какие-либо новые последовательности. Подходы, основанные на вирусных векторах, не способны отредактировать конкретную последовательность в геноме, не затрагивая другие его области. Они обеспечивают случайную интеграцию своего генетического материала в геном. «Программируемые» Cas9-нуклеазы способны точно встраивать нужные генные конструкции в целевую нуклеиновую кислоту для активации/инактивации определенных генов, удаления нуклеотидных последовательностей, замены элементов и выполнять другие генноинженерные манипуляции.

Технологии, основанные на изменении активности некодирующих РНК. Полагали, что генетическая информация реализуется только посредством кодирующих транскриптов (РНК) с участием белков. С появлением и использованием современных методов секвенирования стало понятно, что большое число некодирующих транскриптов (нРНК) также могут выполнять регуляторные функции на уровне генома. Некодирующие транскрипты представлены короткими и длинными РНК [3].

Длинные некодирующие РНК. К длинным некодирующим РНК относят гетерогенную группу транскриптов, длина которых превышает 200 нуклеотидов. Полагают, что днРНК могут играть существенную роль в развитии многих первично хронических заболеваний (опухолевых, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, геномных и др.).

Возникновение заболеваний связывают как с активацией экспрессии днРНК, так и с уменьшением их содержания

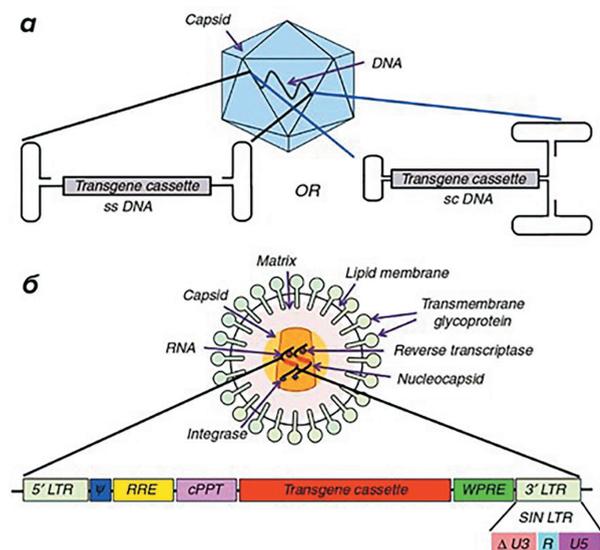


Рис. 2. Вирусные векторы для генной терапии, где: а – аденоассоциированные вирусные векторы, используются для генной терапии in vivo; б – лентивирусные векторы используются для генной терапии ex vivo

Fig. 2. Viral vectors for gene therapy: A) Adeno-associated viral vectors used for gene therapy in vivo; B) Lentiviral vectors used for ex vivo gene therapy

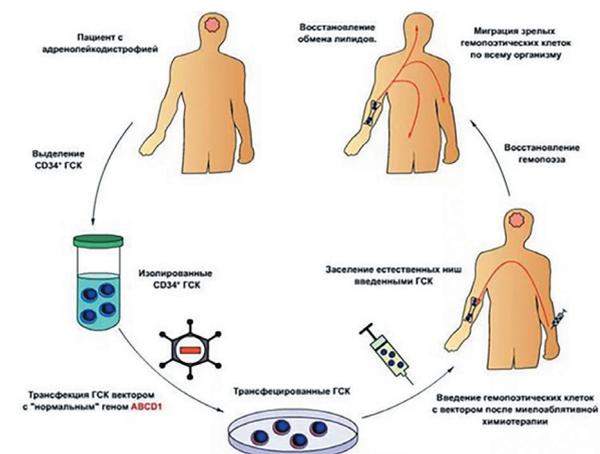


Рис. 3. Схема лечения больного адренолейкодистрофией гемопоэтическими стволовыми клетками (ГСК), в которые произведена трансфекция вектором с нормальным геном ABCD1

Fig. 3. Treatment regimen of a patient with adrenoleukodystrophy with hematopoietic stem cells (HSC) transfected with a vector with a normal ABCD1 gene

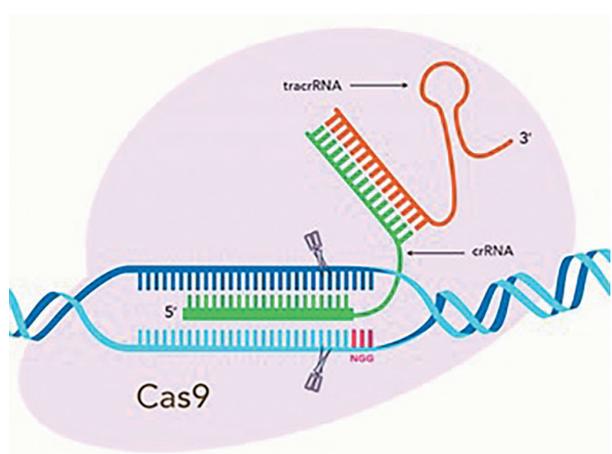


Рис. 4. Система CRISPR: tracrRNA – транскрибирующая (направляющая) РНК; crRNA – трансдействующая РНК, связывающая с ДНК

Fig. 4. CRISPR system: tracrRNA – trans-activating (guide) RNA; crRNA – trans-acting RNA that binds to DNA

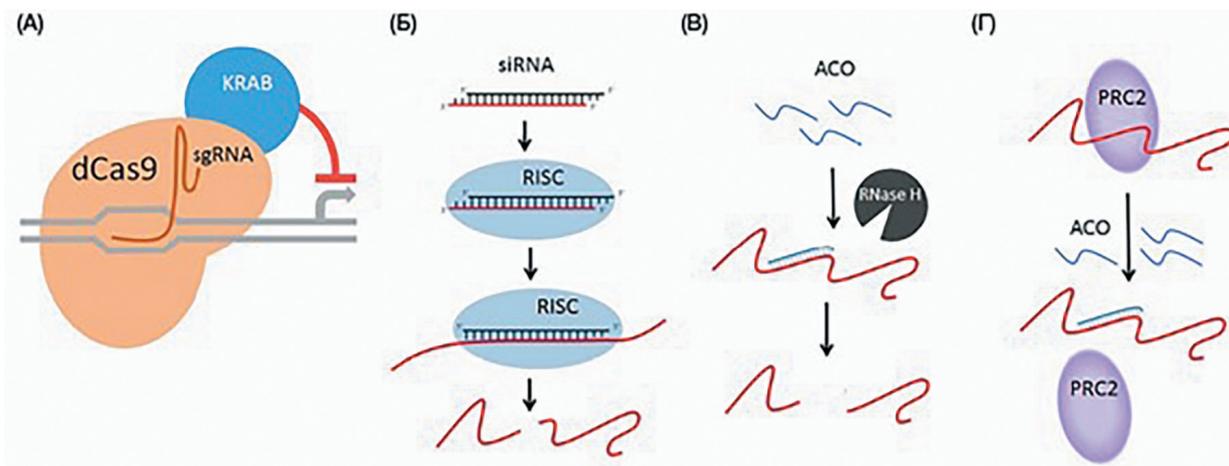


Рис. 5. Геннотерапевтические подходы, нацеленные на длинные некодирующие РНК:

- (А) – репрессия транскрипции с использованием механизма CRISPRi;
 - (Б) – РНК-интерференция;
 - (В) – антисмысловые олигонуклеотиды активируют РНКазу Н – зависимую деградацию РНК-мишени – за счет образования РНКДНК-дуплекса;
 - (Г) – АСО препятствуют связыванию днРНК с репрессивным белковым комплексом PRC2
- Fig. 5. Gene therapy approaches aimed at long non-coding RNAs (lncRNAs):
- (A) – repression of transcription using the CRISPRi mechanism;
 - (B) – RNA interference;
 - (C) – antisense oligonucleotides (ASO) activate RNase H – dependent degradation of the target RNA through the formation of an RNA – DNA duplex;
 - (D) – ASO interfere with the binding of lncRNA to the repression protein complex PRC2

в клетке (рис. 5). Поэтому изучение этой научной проблемы происходит в двух направлениях. Разрабатываются новые подходы к генной терапии, направленные как на активацию экспрессии днРНК, так и на ингибирование их активности.

К методам активации экспрессии генов можно отнести экспрессию с плазмидных и вирусных векторов, а также использование искусственных ген-специфичных транскрипционных активаторов. Для подавления экспрессии генов днРНК используют такие подходы, как РНК-интерференция, антисмысловые олигонуклеотиды, репрессия транскрипции и геномное редактирование. Ингибировать активность днРНК можно с помощью АСО или малых молекул.

Короткие некодирующие РНК. К коротким некодирующим РНК относят группу гетерогенных транскриптов, длина которых менее 200 нуклеотидов. В последние годы получены предварительные данные, на основании которых можно полагать, что профили кнРНК и днРНК участвуют в формировании эпигенетической памяти клеток о своей тканеспецифической принадлежности. При подтверждении этой гипотезы появится возможность конструировать комбинации некодирующих РНК, которые после доставки в стволовые клетки придадут им таргетно направленную дифференцировку в органах и тканях организма [4].

Молекулярно-прицельная терапия. Современная таргетная или «молекулярно-прицельная» терапия составляет основу медикаментозного лечения онкологических заболеваний. С помощью таких технологий блокируют рост раковых клеток, точно вмешиваясь в молекулярные структуры рецепторов, молекул-передатчиков, а также ферментов сигнальных путей, которые ответственны за рост, прогрессирование и распространение (метастазирование) опухоли.

Инактивация белков, стимуляторов опухолевого роста. Некоторые виды онкологических заболеваний костного мозга связаны с наличием в клетке мутантного гена, инициирующего продукцию стимулятора опухолевого роста фермента – тирозинкиназы. Был получен целый ряд сое-

динений, способных инактивировать этот фермент за счет блокирования молекул АТФ (рис. 6).

Соединение с рабочим названием ST1571 уменьшало количество опухолевых клеток в образцах пораженного костного мозга до 98%. На его основе был создан препарат «Гливек» для лечения лейкоза, блокирующий активность фермента тирозинкиназы.

Блокирование рецепторов опухолевых клеток с помощью моноклональных антител. Прорывным открытием для таргетной терапии в онкологии было создание гибридом – клеток, продуцирующих идентичные (моноклональные) антитела (рис. 7). Сезар Мильштейн и Жорж Келлер удостоены Нобелевской премии (1984 г.) в номинации по физиологии и медицине за открытие и разработку этого метода.

Моноклональные антитела. Появление гибридомной биотехнологии открыло перспективу создания таргетных блокаторов молекулярных структур опухолевого роста с помощью целевых (таргетных) антител. Так, при изучении

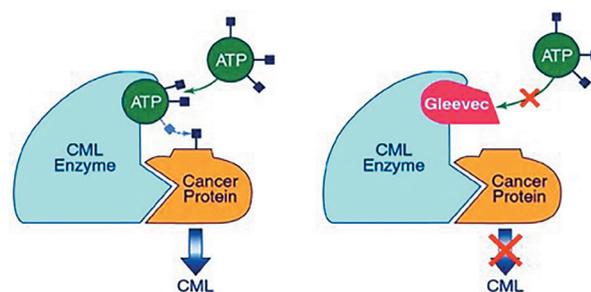


Рис. 6. Механизм действия препарата «Гливек». CML Enzyme – фермент, стимулирующий опухолевую трансформацию клеток костного мозга

Fig. 6. The mechanism of action of the drug «Gleevec». CML Enzyme is an enzyme that stimulates tumor transformation of bone marrow cells

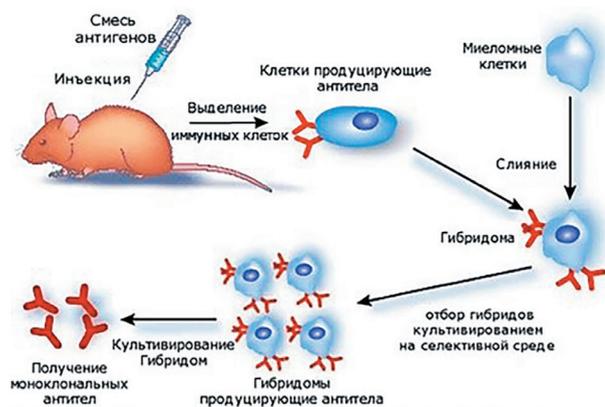


Рис. 7. Схема получения моноклональных антител гибридным методом
 Fig. 7. Scheme of obtaining monoclonal antibodies by the hybridoma method



Рис. 8. Молекула «Герцептина» является гуманизированным (очеловеченным) антителом (посередине): на 95% человеческим (справа) и на 5% мышиным (слева)
 Fig. 8. The molecule «Herceptin» is a humanized (humanized) antibody (middle): 95% human (right) and 5% murine (left)

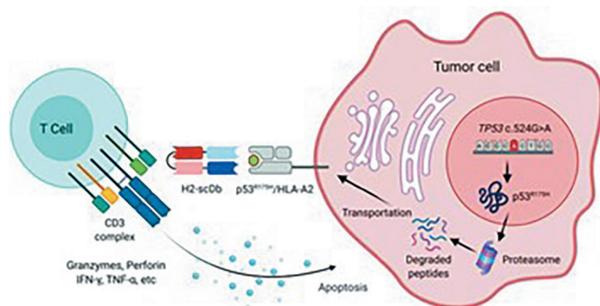


Рис. 9. Механизм работы биспецифического антитела при охоте на клетку с мутантным белком p53
 Fig. 9. The mechanism of action of bispecific antibodies when hunting for a cell with a mutant p53 protein

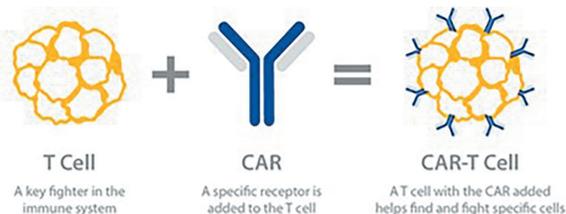


Рис. 10. Схема CAR-T-клеток. CAR – химерный антигенный рецептор к определенным опухолевым клеткам, представляющий из себя рекомбинантный белок, состоящий из 4 и более доменов
 Fig. 10. Scheme of CAR-T cells. CAR - chimeric antigenic receptor for certain tumor cells, which is a recombinant protein consisting of 4 or more domains

молекулярных механизмов опухолевого роста, был обнаружен белковый фактор стимулятор развития опухолей, названный эпидермальным фактором роста.

Методами генной инженерии с использованием гибридных технологий были получены гибридные антитела, которые блокируют рецепторы ЭФР на опухолевых клетках, что приводит к их гибели [5]. Созданный на этой основе препарат в ходе доклинических и клинических исследований показал высокую эффективность при раке молочной железы, а «Герцептин» стал одним из первых на фармацевтическом рынке таргетных препаратов для лечения рака (рис. 8).

Биспецифичные антитела. Раковые клетки распознаются и уничтожаются при помощи иммунотерапии биспецифичными антителами, которые работают как переходники между молекулами антигена раковой клетки и Т-клеточным белком. В отличие от обычных антител они могут узнавать не одну, а сразу две или даже три цели, и связывать их. Одним из своих «хвостов» биспецифичное антитело присоединяется к антигену раковой клетки, а другим – к рецептору иммунной клетки. В результате активации Т-клетка выбрасывает вещества, которые вызывают программированную смерть (апоптоз) раковой клетки (рис. 9).

Разрабатывается новый класс терапевтических антител, известный под названием «нанотела». Они состоят из мельчайших функциональных фрагментов однодоменных антител. Эти фармацевтические агенты обладают высокой специфичностью и низкой токсичностью, но при этом воздействуют на активные центры ферментов и рецепторов опухолей.

Разрушение опухолевых клеток с помощью модифицированных Т-лимфоцитов. В современных центрах для лечения онкогематологических заболеваний применяют терапию генномодифицированными аутологичными Т-клетками с химерными рецепторами антигена (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) (рис. 10).

Основной задачей химерных рецепторов является использование цитотоксического потенциала Т-лимфоцитов путем замены собой Т-клеточного рецептора. Иммунные клетки, несущие химерные рецепторы, способны распознать в костном мозге опухолевые клетки по антигенам на их мембранах и вызвать разрушение (лизис) таких клеток.

Было выявлено, что клетки опухолей имеют единичные антигенные структуры (неоэпитоны), которые Т-лимфоциты могут активно атаковать.

С внедрением новых методов секвенирования ДНК и РНК, с созданием баз данных появились возможности выявления неоэпитонов и создания технологий «обучения» нормальных Т-клетки способности атаковать и уничтожить опухолевые клетки (рис. 11).

Использование ДНК и РНК-вакцин. Разработка ДНК-вакцин и иных фармакоконструкций с иммунопревентивным или иммунопрофилактическим действием в течение последнего десятилетия является одним из перспективных биотехнологических направлений получения эффективных таргетных лекарственных препаратов [6]. Для выявления генов, которые экспрессируются только в опухолевых клетках, широко используются компьютерные технологии анализа нуклеотидных последовательностей. С помощью этих технологий были как обнаружены ранее выявленные другими методами гены, так и установлены новые специфичные белки, которые являются перспективными иммуногенами для создания противоопухолевой вакцины.

ДНК-вакцина – это искусственно синтезированная генно-инженерная конструкция, которая при введении в организм способна вызвать иммунную реакцию. После ДНК-вакцинации в клетках продуцируются белки патогенных факторов или опу-

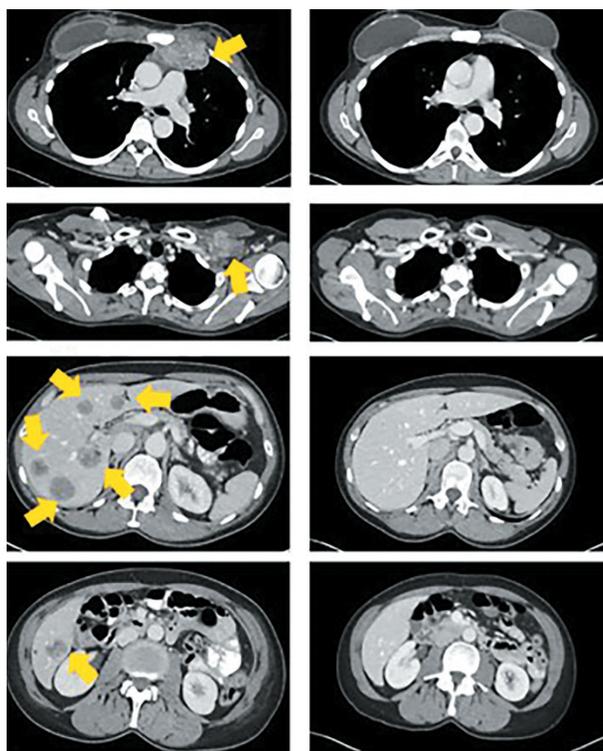


Рис. 11. Компьютерная томография за неделю до инъекции лимфоцитов (слева) и через 22 месяца после нее (справа); стрелками показаны деградировавшие опухоли
 Fig. 11. Computed tomography one week before the injection of lymphocytes (left) and 22 months after it (right); arrows indicate degraded tumors

холовых антигенов, т.е. в самой клетке организма формируется способность противостоять действию патогенов.

В перспективе эти вакцины могут стать предпочтительнее традиционных средств лечения опухолей. Опухолевый антиген не поступает извне, а синтезируется внутри самого организма, что формирует у пациентов комплексный ответ адаптивной (гуморальный и клеточный) и врожденной систем иммунной защиты. Кроме того, противораковые вакцины нацелены на специфические для опухоли мишени, которые иммунная система может научиться распознавать и атаковать, чтобы предотвратить рецидив рака.

Одна из наиболее успешных конструкций персонализированной противораковой вакцины была разработана с помощью вычислительной платформы MountSinai (OpenVax) в 2021 году. Она направлена на лечение пациентов с раком легких и мочевого пузыря, которые имеют склонность к рецидивированию. Для создания вакцины было проведено персональное секвенирование опухолевой ДНК и РНК пациентов, для которых в последующем создавалась вакцина. У каждого больного была выявлена специфическая для противоопухолевой терапии мишень и проведена проверка способности иммунной системы пациента (предикция) распознавать и атаковать раковые клетки. В последующем с помощью вычислительного конвейера MountSinai были идентифицированы наиболее приоритетные (приоритизированы) иммуногенные мишени для синтеза их природоподобных молекул и включения последних в состав таргетной вакцины. Результаты клинических исследований позволяют с большой вероятностью предполагать, что вакцина, полученная на основе OpenVax тестирования, будет эффективной для лечения глиобластом, рака предстательной железы и лейкозов.

мРНК-вакцины создаются на основе синтетической РНК и имеют целый ряд преимуществ перед ДНК-вакцинами. Многие вакцины получены на основе белка, но в случае с мРНК-вакцинами требуется «написать» лишь код для белка, а не синтезировать сам белок.

Прежде всего эти вакцины отличаются повышенной безопасностью: мРНК не способны встраиваться в геном и поэтому не несут риска мутационного изменения вследствие вставок последовательностей нуклеотидов – инсерционного мутагенеза. мРНК относительно быстро деградируют в клетке и какие-то побочные и опасные эффекты не должны сохраняться долго, в отличие от нежелательных эффектов ДНК-вакцин. мРНК-вектор значительно меньше ДНК-вектора, кодирующего такой же антиген, поэтому «анти-векторный» иммунитет не развивается, и такие вакцины можно применять многократно.

В мире проводятся многочисленные клинические исследования мРНК-вакцин против инфекционных заболеваний (SARS-CoV-2 и др.), но основное направление в изучении мРНК-вакцин – лечение онкологических заболеваний. Подобно тому, как работает мРНК-вакцина против SARS-CoV-2, она действует против рака. мРНК-вакцина обучает иммунную систему распознавать определенный белок на поверхности раковых клеток.

В близкой перспективе будет создана мРНК-вакцина против меланомы. В настоящее время выявлены четыре специфических антигена для этой опухоли. Было установлено, что в абсолютном большинстве возникновение меланомы влечет за собой появление у пациентов хотя бы одного из этих антигенов.

Персонализированная и прецизионная медицина завтрашнего дня

Биологические процессы в живых системах протекают с огромным количеством разнообразных взаимодействий между белками и генами. В интегративной форме непосредственные физические контакты между белками (белок-белковые взаимодействия) и не прямые взаимодействия генов в клетках являются собой биоинформационный образ, получивший в молекулярной биологии название интерактома (рис. 12).

В результате белок-белковых взаимодействий отдельные белки организуются в стабильные и динамично изменяющиеся белковые комплексы, которые связаны между собой. На уровне клеток функционируют сформированные взаимодействиями между белками – внутриклеточные информационные интерактомные сети.

Современные методы биоинформатики позволяют их воспроизвести в виде компьютерных образов. На визуализированной картине этой сети выделяют:

- «узлы», где происходят взаимодействия между ее компонентами;
- «ребра» – линии, связывающие узлы;
- «хабы», к которым сходится большое количество ребер.

Показано, что посредством интерактомных сетей контролируются практически все внутриклеточные метаболические процессы в здоровом организме. Вместе с тем, эти же сети под влиянием патогенных факторов трансформируются и начинают выполнять функцию молекулярных механизмов развития различных видов патологии.

Помимо динамических связей друг с другом белки через информационные связи с ДНК взаимодействуют с генами (рис. 13). Изучение внутренних геномных связей показало, что гены, ответственные за риск развития заболеваний («гены предрасположенности»), функционируют не изолированно, но в составе «генных сетей». В этих генных регуляторных ансамблях выделяют главные (центральные) и дополнительные

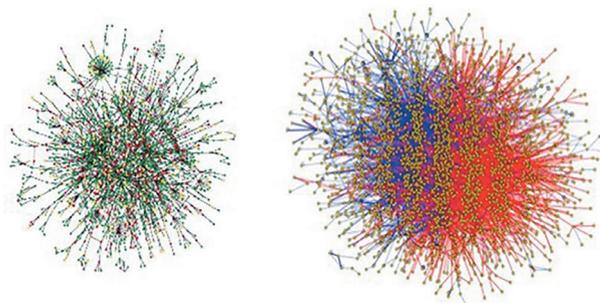


Рис. 12. Интерактомы здоровых клеток
Fig. 12. Interactomes of healthy cells

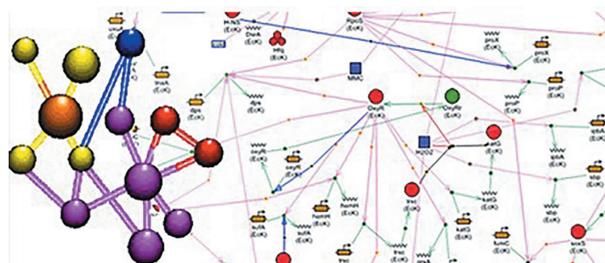


Рис. 13. Генерегуляторная сеть, отражающая взаимодействие белков с ДНК
Fig. 13. The gene-regulatory network reflecting the interaction of proteins with DNA

(вспомогательные) гены, так называемые гены-модификаторы. В совокупности они организуются в функциональные молекулярно-генетические модули, которые являются опосредованными элементами интерактомной сети.

Таким образом, включение методов биоинформатики в изучение внутриклеточных молекулярных взаимодействий белков и генов позволило открыть в биомедицине принципиально новый подход для создания диагностических и лечебных технологий нового поколения и стало истоком сетевой персонализированной медицины.

Интерактомика как фундамент для совершенствования персонализированной медицины. В отличие от генома, интерактом человека расшифрован не более чем на 20%. Вместе с тем, даже неполная карта интерактома уже сегодня дает возможность получить уникальную информацию о состоянии здоровья организма.

Очевидно, что при наличии причинно-следственных связей между метаболическими процессами в клетках и изменениями ББВ, расстройства последних могут стать одним из важных факторов риска, а также триггером возникновения

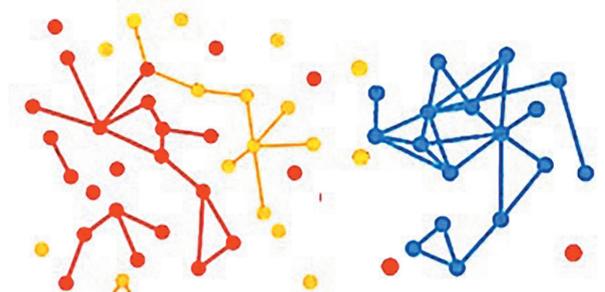


Рис. 14. Схематичное представление модулей трех заболеваний: рассеянного склероза (красный), ревматоидного артрита (желтый) и пероксисомные болезни (синий)
Fig. 14. Schematic representation of modules of three diseases: multiple sclerosis (red), rheumatoid arthritis (yellow) and peroxisomal diseases (blue)

различных, в частности мультифакторных (полигенных, комплексных) заболеваний. Под МФЗ понимают болезни (рассеянный склероз, ревматоидный артрит, онкологические болезни и др.), возникновение которых тесно связывают с активацией молекулярно-генетических модулей заболеваний, вызванных нарушениями ББВ под воздействием неблагоприятных (патогенных) для организма средовых факторов (избыточная масса тела, гиподинамия, курение, стресс и др.).

Показано, что при МФЗ формируются свои «персональные» генные сети и «индивидуальные» функциональные молекулярно-генетические модули, которые взаимодействуют с другими подобными модулями болезней. В результате этих связей дефекты (мутации) нескольких различных генов могут вызывать схожие по механизму развития (патогенезу) заболевания (например, аутоиммунные болезни), а изменения (полиморфизмы) одного гена – ассоциироваться с разными видами полигенных заболеваний.

Диагностика нарушений ББВ с использованием современных методов биоинформатики позволяет выявлять среди интерактомных связей графические образы – молекулярные кластеры, свидетельствующие о наличии патологии, а также определить их принадлежность к тому или иному заболеванию. Белки, относящиеся к одной определенной болезни, образуют совокупность связанных между собой точек – подграф, называемых модулем заболевания. Мутации центральных генов модулей чаще ассоциированы с опухолевыми заболеваниями и ранней смертностью людей, а видоизменения (полиморфизмы) периферических генов функционального генетического модуля играют ведущую роль в фенотипической изменчивости и развитию у человека МФЗ.

Кластеры белков, участвующих в патогенезе различных заболеваний, на карте интерактома располагаются на разном удалении друг от друга и даже перекрываются. Расположение кластеров и расстояние между ними отражают сходство симптомов болезни, а также вероятность того, что оба заболевания возникнут у одного человека. Например, пары заболеваний с перекрывающимися модулями заболеваний – рассеянный склероз и ревматоидный артрит – имеют большое число сходных симптомов (синдромов) (рис. 14).

Следовательно, на основе информации о взаимодействии компонентов сети на молекулярном и генетическом уровне появляется возможность выявления опосредованных генами причин болезней и ассоциированных с ними дефектов негенетического происхождения.

Применение интерактомных методов в диагностике и лечении не ограничивается соматическими заболеваниями. Он начинает применяться для сложных для понимания развития психотических болезней (шизофрения и др.) и пограничных не психотических расстройств (психопатия и др.) высшей нервной деятельности человека (рис. 15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированная и прецизионная медицина все более интенсивно внедряется в практику здравоохранения не только в индустриально и научно продвинутых государствах, но и в развивающихся странах мира. Прогресс ППМ тесно связан с успехами в областях естествознания, которые привносят новые возможности для победы практических врачей над современными болезнями. В настоящее время большие надежды медиков и специалистов в области фармацевтики связаны с открытиями и инновациями на стыке медицины, фармацевтики, химии, молекулярной биологии и биоинформатики.

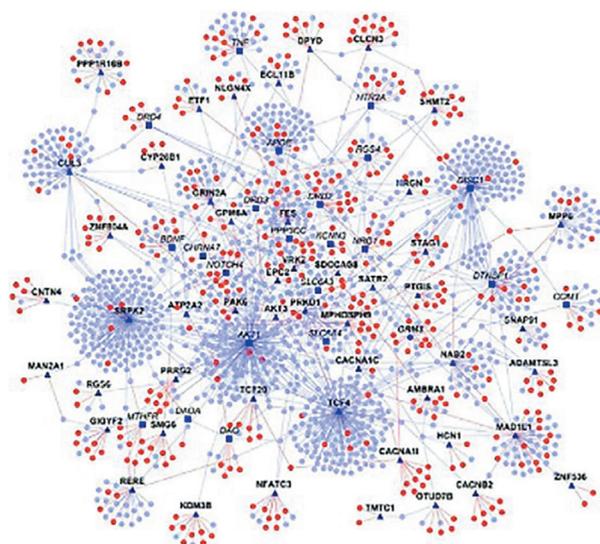


Рис. 15. Интерактом клетки пациента с шизофренией
Fig. 15. Interactome the cell of a patient with schizophrenia

Рождение интерактомики – это знаковое событие, свидетельствующее о появлении нового горизонта совершенствования персонализированной медицины и подтверждающее плодотворность междисциплинарного научного подхода в науке о живых системах. Применение интерактомики в медицине открывает новые возможности в создании прорывных диагностических и лечебных технологий в самых разных областях этой научно-практической дисциплины, в том числе в психиатрии и неврологии. Идентификация ББВ, а не только белков, представляет большой интерес для фармацевтики, так как они могут рассматриваться как потенциальные мишени для создания новых типов лекарств, действующих не на отдельные пептидные молекулы, регуляторы клеточного цикла, а через механизмы, корректирующие молекулярные нарушения ББВ. Представляется, что на основе понимания природы интерактома здорового и больного организма возможно создание таргетных препаратов нового поколения, которые позволят восстанавливать и гармонизировать морфофункциональные связи молекулярно-генетических сетей для сохранения здоровья, а также предсказывать (предикция) и предотвращать (превенция) многие трудноизлечимые сегодня болезни.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Основы персонализированной и прецизионной медицины. Учебник для медицинских вузов и факультетов / под редакцией С. В. Сучкова. – Казань: ИД МедДок, 2021. – 628 с.

2. Патология: учебник / под редакцией А. И. Тюкавина. – Москва: ИНФРА-М, 2021. – 844 с.

3. Филатова А. Ю. Длинные некодирующие РНК – перспективная мишень для терапии различных заболеваний / А. Ю. Филатова, П. А. Спарбер, И. А. Кривошеева [и др.] // ВЕСТНИК РГМУ. – 2017. – № 3. – С. 5–17. <https://doi.org/10.24075/BRSMU.2017-03-01>.

4. Tyukavin A. I., Belostotskaya G. B., Zakharov E. A., et al. Apoptotic Bodies of Cardiomyocytes and Fibroblasts – Regulators of

Directed Differentiation of Heart Stem Cells // Bull Exp Biol Med. 2020. Vol. 170, no. 1. P. 112-117. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-05015-0>.

5. Царев И. Л. Обзор подходов к иммунотерапии в онкологии / И. Л. Царев, А. В. Мелерзанов // Исследования и практика в медицине. – 2017. – Т. 4. – № 3. – С. 51–65. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-3-5>.

6. Горяев А. А. ДНК- и РНК-вакцины: современное состояние, требования к качеству и особенности проведения доклинических исследований / А. А. Горяев, М. В. Савкина, Ю. И. Обухов [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2019. – Т. 19. – № 2. – С. 72–80. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-72-80>.

ИНФОРМАЦИЯ 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, alexander.tukavin@pharminnotech.com

Мария Александровна Студнева – ассистент кафедры персонализированной медицины, прецизионной нутрициологии и биодизайна Московского государственного университета пищевых производств Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва, Россия, maria.studneva@gmail.com

Сергей Викторович Сучков – д-р мед. наук, профессор, руководитель кафедры персонализированной медицины, прецизионной нутрициологии и биодизайна Московского государственного университета пищевых производств Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва, Россия; профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии Московского государственного медицинского стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия, ssuchkov57@gmail.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 13.11.2021 г., одобрена после рецензирования 25.11.2021 г., принята к публикации 02.12.2021 г.

Pharmacy Formulas. 2021. Vol. 3, no. 3. P. 68–77

CURRENT ISSUES: FORUM FOR DISCUSSION

Review article

Interactomics and personalized pharmacotherapy – present and looking to the future

©2021. Alexander I. Tyukavin¹, Maria A. Studneva^{2,4}, Sergei V. Suchkov^{2,3,4}¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia²Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia³A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia⁴EPMA (European Association for Predictive, Preventive and Personalized Medicine), Brussels, EU

Corresponding author: Alexander I. Tyukavin, alexander.tukavin@pharminnotech.com

ABSTRACT. The review highlights the advances in natural science that form the basis of the concept of personalized and precision medicine (PPM). The provisions of PPM (prediction, prevention, personalization) have been disclosed and modern molecular genetic tools have been shown, which are used in leading scientific and practical biomedical centers to improve the quality of treatment of patients with multifactorial diseases (MFD). The main principles of molecular genetic biomarking of MFDs, as well as gene technologies (CRISPR, non-coding RNA, etc.) used in medical practice and at the stage of clinical trials were highlighted. Particular attention has been paid to molecular genetic methods of targeted therapy for cancer, including antitumor vaccines. Scientific developments in the field of prediction and preventive treatment of MFD have been considered - precision healing technologies of tomorrow. The main provisions of interactomics as an interdisciplinary field of natural science have been highlighted, as well as the applied aspects of this section of fundamental science for the development of diagnostic and treatment-and-prophylactic technologies of a new generation.

KEYWORDS: personalized and precision medicine, molecular genetic biomarkers, precision targeted therapy, medical interactomics

REFERENCES

1. Suchkov S. V., ed. Basics of Personalized and Precision Medicine. Textbook for students of medical universities and faculties. Kazan: MedDoc Publishing House; 2021. 628 p. (In Russ.).
2. Tyukavin A. I., ed. Pathology: textbook. Moscow: INFRA-M; 2021. 844 p. (In Russ.).
3. Filatova A. Yu., Sparber P. A., Krovisheeva I. A., et al. Long noncoding RNAs are a promising therapeutic target in various diseases. Vestnik RGMU = Bulletin of RSMU. 2017;(3);5-17. <https://doi.org/10.24075/BRSMU.2017-03-01>. (In Russ.).
4. Tyukavin A. I., Belostotskaya G. B., Zakharov E. A., et al. Apoptotic Bodies of Cardiomyocytes and Fibroblasts – Regulators of Directed Differentiation of Heart Stem Cells. Bull Exp Biol Med. 2020;170(1):112-117. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-05015-0>. (In Russ.).
5. Tsarev I. L., Melerzanov A. V. Review of approaches to immunotherapy in oncology. Issledovaniya i praktika v medicine = Research and Practical Medicine Journal. 2017;4(3):51-65. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-3-5>. (In Russ.).
6. Goryaev A. A., Savkina M. V., Obukhov Yu. I., et al. DNA and RNA Vaccines: Current Status, Quality Requirements and Specific Aspects of Preclinical Studies. BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment. 2019;19(2):72-80. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-72-80>. (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE 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, alexander.tukavin@pharminnotech.com

Maria A. Studneva – assistant of the Department to Personalized Medicine, Precision Nutrition and Biodesign, Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia, maria.studneva@gmail.com

Sergei V. Suchkov – Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Department to Personalized Medicine, Precision Nutrition and Biodesign, Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia; Professor of the Department of Clinical Allergology and Immunology, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, ssuchkov57@gmail.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted November 13, 2021; approved after reviewing November 25, 2021; accepted for publication December 02, 2021.

Формулы Фармации. 2021. Т. 3, № 3. С. 78–83

Дискуссионная статья

УДК 614.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf95627>

Роль социума в государственном управлении в сфере охраны окружающей среды. Глобальные проблемы современности. I часть

©2021. Валентин Борисович Сапунов¹, Михаил Владимирович Жариков²

¹Европейский союз наук о Земле, Санкт-Петербург, Россия

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

Автор, ответственный за переписку:
Валентин Борисович Сапунов, sapunov@rshu.ru

АННОТАЦИЯ. Необходимость проведения природоохранной деятельности базируется на положении о том, что деградация окружающей среды вредит человеку и сдерживает экономическое развитие. Однако реальное разрешение противоречия между экономикой и природой в сфере охраны окружающей среды вызывает определенные трудности, о чем свидетельствует нарастающая угроза экологической безопасности в мире.

Приглашаем читателей к обсуждению материалов нашего анализа и общей оценки глобальных проблем современности и возможных путей дальнейшего развития человечества. Авторы сгруппировали их по ряду направлений: сущность и классификация основных проблем современности; истоки глобальных проблем современности; возможные последствия ядерной войны; теории «Глобальных кризисов» и «Рога изобилия»; концепции «Устойчивого развития», «Золотого миллиарда», «10 золотых миллиардов»; проблема соотношения социального и биологического в человеке.

По результатам дискуссии мы надеемся определить роль государства, человека и социума в целом, их уровень взаимодействия при выработке решений для сохранения окружающей среды и человечества как вида на современном этапе его развития.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: охрана окружающей среды, государственное регулирование, глобальные проблемы современности, нормативно-правовое регулирование, цели устойчивого развития

ВВЕДЕНИЕ

В мире быстро развивается законотворческая деятельность, связанная с принятием законов и актов, регламентирующих нормы и процедуры природопользования, дающих методические рекомендации, декларирующих природоохранные принципы в рамках концепции охраны окружающей среды.

Некоторым странам удалось добиться определенной экологической стабилизации, однако качественного улучшения не произошло.

Это объясняется тем, что, во-первых, данная концепция не стала общемировой. Во-вторых, общая идеология эколого-экономического развития отстает от целей устойчивого развития, закрепленных в документе «Преобразование нашего мира: Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 года» [1, 2, 3], утвержденном главами государств и правительств в ходе саммита ООН, и вступивших в силу в 2016 году, а также от развивающейся в настоящее время инновационной модели мировой экономики.

Необходимость проведения природоохранной деятельности базируется на положении о том, что деградация окружающей среды вредит человеку и сдерживает экономическое развитие. Однако реальное разрешение противоречия между экономикой и природой в сфере охраны окружающей среды встречает определенные трудности, о чем свидетельствует нарастающая угроза экологической безопасности в мире.

При изучении и анализе основных нормативных актов в сфере охраны окружающей среды для применения их в системе экологического менеджмента в организациях фармацевтической отрасли необходимо использовать тексты правовых актов органов государственной власти, опубликованные:

1. «Собрании законодательства Российской Федерации».
2. «Бюллетене нормативных актов министерств и ведомств Российской Федерации».
3. «Бюллетене международных договоров».
4. «Бюллетене нормативных актов федеральных органов исполнительной власти».
5. «Собрании актов Президента и Правительства Российской Федерации».

Эти документы размещены в информационно-правовой системе «Законодательство России». Нами обработано всего 184 677 документов, опубликованных с 1994 г. по настоящее время.

Необходимо также использовать материалы, размещенные на портале «Нормативные правовые акты в Российской Федерации» Министерства юстиции Российской Федерации. Нами обработано 12082 таких документа.

Отдельно необходимо отметить, что статьей 57 Федерального закона «Об охране окружающей среды» [3] правовой режим чрезвычайных экологических ситуаций приравнен к чрезвычайным ситуациям природного и техногенного характера.

Государственное управление в сфере охраны окружающей среды реализуется с помощью комплекса мероприятий, оказывающих прямое и косвенное влияние на регулируемый объект отношений. Исходя из характера полномочий государственных органов, можно выделить следующие ключевые моменты управления:

1. Проводится комплекс мероприятий, осуществляемый органами, уполномоченными государством на совер-

шение действий в области охраны окружающей среды. Если государство выступает в роли организатора конкретного мероприятия, то оно автоматически приобретает контрольные функции по отношению к субъектам, осуществляющим на практике функции охраны природного мира.

2. Юридические действия государственных органов носят властный характер и обеспечиваются средствами государственного принуждения в случае неисполнения императивных правил и предписаний.

3. В рамках государственного управления издаются нормативные акты, обязательные для исполнения и обращенные к неограниченному кругу лиц.

4. За нарушение норм в сфере охраны окружающей среды в законодательстве предусмотрены санкции.

Далее мы предлагаем обсудить материалы нашего анализа глобальных проблем современности и возможные пути дальнейшего развития человечества, которые мы сгруппировали в ряд направлений:

1. Сущность и классификация основных проблем современности.
2. Истоки глобальных проблем современности.
3. Теории «Глобальных кризисов» и «Рога изобилия».
4. Концепции «Устойчивого развития», «Золотого миллиарда», «10 золотых миллиардов».
5. Проблема соотношения социального и биологического в человеке.

СУЩНОСТЬ И КЛАССИФИКАЦИЯ ОСНОВНЫХ ПРОБЛЕМ СОВРЕМЕННОСТИ

Проблемы, стоящие перед человечеством, можно разделить на глобальные и локальные [4, 5, 6].

На основании нашего анализа, предлагаем выделить следующие глобальные проблемы:

1. Проблема демографического кризиса. Приведет ли дальнейший рост населения к необратимым разрушительным последствиям для человечества и биосферы?
2. Проблема сырьевого кризиса. Приведет ли рост использования сырья (как органического, так и минерального) к его исчерпанию?
3. Проблема энергетического кризиса. Не будут ли исчерпаны в результате научно-технического прогресса и экстенсивного развития производства все доступные для человечества источники энергии?
4. Проблема экологического кризиса. Может ли рост человечества и научно-технической прогресс необратимо разрушить биосферу Земли?
5. Проблема соотношения социального и биологического в человеке.

Наконец, проблема всех проблем: куда дальше пойдет развитие человеческого рода?

Существует еще ряд глобальных проблем, являющихся составными частями перечисленных, которые мы оставили за рамками нашего исследования. Это проблемы глобального потепления, разрушения озонового слоя, распространение особо опасных заболеваний и тому подобное.

Отношение различных ученых к глобальным проблемам отличаются. Крайние точки зрения таковы [6, 7].

1. Абсолютизация глобальных проблем и фатализм, сводящийся к мнению о невозможности решить глобальные проблемы, проповедь идей катастрофизма и неизбежности гибели человечества.
2. Полное отрицание существования глобальных проблем и признание лишь проблем локальных.

Истина, как всегда, лежит между крайними мнениями. Однако, где та «золотая середина», близ которой находится правильное понимание глобальных проблем современности? Ответу на этот вопрос посвящены следующие параграфы данной работы.

ИСТОКИ ГЛОБАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ СОВРЕМЕННОСТИ

В XVIII веке важнейшие из встающих перед человечеством глобальных проблем четко и последовательно изложил английский ученый Томас Мальтус. В своей книге «Эссе о принципах народонаселения» [8] он предостерег современников, что поскольку число людей, живущих на Земле, постоянно растет, то способность планеты обеспечивать их рано или поздно будет исчерпана.

На первый взгляд Мальтус рассуждал логично. Человечество в то время росло в геометрической прогрессии. Казалось, что так будет и дальше. Поскольку ресурсы Земли, хотя и велики, но конечны, рано или поздно они неминуемо будут исчерпаны.

Однако ученый не учел, что ни один процесс не может бесконечно развиваться по одному и тому же закону. Несмотря на мрачные пророчества Мальтуса, подкрепленные логическими рассуждениями, ни один из ресурсов на планете к началу XX века не был исчерпанным [7].

Возросшее влияние человечества на живую оболочку Земли имеет как негативные, так и позитивные последствия. Но, поскольку численность людей на планете увеличивается, растет их средняя продолжительность жизни, это свидетельствует, что в целом состояние человека разумного как биологического вида удовлетворительно. К такому выводу можно прийти на основе классического эволюционного учения. Согласно этому учению, есть только один объективный и абсолютный критерий процветания вида – увеличение его численности [5, 9, 10].

Однако благоприятное состояние человечества может смениться неблагоприятным. Рост числа людей и научно-технический прогресс оказывают все возрастающее влияние на природу, которое может иметь трагические последствия. Глобальные катастрофы становятся все более вероятными. Необходимо прогнозировать итоги любой нашей «победы над природой», которая может обернуться поражением с самыми трагическими последствиями для человечества.

Абстрактная охрана природы должна сменяться конкретно разработанной стратегией рационального природопользования.

Любая деятельность человека так или иначе влияет на природу. Запретить всю хозяйственную деятельность невозможно и не нужно. Необходимо вести ее рационально, с привлечением данных экологии и других наук [10, 11].

При этом отдаленные последствия «экологических катастроф» подчас оказываются неожиданными, по крайней мере для тех, кто опирается на упрощенные представления о законах экологии. Приведем несколько примеров.

Выбросы нефти в океан из скважин или в результате аварий танкеров могут приобретать характер катастроф. Однако последствия их неоднозначны. Значительные выбросы уменьшают биологическую продуктивность и биологическое разнообразие в океане. Незначительные – увеличивают. Участки суши, загрязненные нефтепродуктами, подчас становятся непригодными для многих форм природопользования. Однако биологическое разнообразие в местах загрязнения нефтью, оказывается приблизительно таким же, как и в чистых местах [4, 12, 13].

Дело в том, что нефть – органическое соединение, которое усваивается многими живыми организмами. При избытке нефти увеличивается количество организмов, усваивающих ее, и уменьшается количество организмов, не способных это сделать.

Приведем еще один известный пример – взрыв Чернобыльской атомной станции. Это была катастрофа. Однако оказалось, что природные возможности естественной самоочистки очень велики. К 1988 г. экологическая обстановка стабилизировалась. Биологическое разнообразие и биологическая масса в зоне Чернобыля оказалась даже выше, чем до катастрофы [7, 13].

Эти факты свидетельствуют о том, что последствия экологических катастроф могут оказаться обратными ожидаемым и для прогнозов необходимо привлекать весь арсенал современной науки.

ТЕОРИИ «ГЛОБАЛЬНЫХ КРИЗИСОВ» И «РОГА ИЗОБИЛИЯ»

Наше время породило много экологических проблем, связанных с ухудшением среды обитания для человека и других представителей живой природы. Но эти проблемы не связаны с глобальным разрушением биосферы, защитные силы которой очень велики. Кроме того, многие обсуждаемые сейчас глобальные проблемы, такие как изменение толщины озонового слоя, изменение средних температур в первую очередь связаны с общепланетарными и космическими процессами, влиять на которые человек не в состоянии.

Основные теории, описывающие дальнейшее развитие биосферы в зависимости от антропогенного влияния, делятся на две группы.

1. Теории глобальных кризисов, которые являются современной редакцией теории Мальтуса. В числе лидеров этого направления можно указать американского эколога Пола Эрлиха, французского ученого и популяризатора Жака Кусто. Эти теории проповедуют неизбежность наступления серии глобальных кризисов по мере роста населения и научно-технического прогресса.

2. Теории рога изобилия, утверждающие, что ресурсы Земли и используемые ресурсы ближнего космоса (например, солнечная энергия) превышают любые потребности человечества на сколь угодно дальнюю перспективу. Лидерами этого направления можно считать американского экономиста Юлиана Саймона и русского ученого, президента Российского географического общества в 1991–2000 гг. С. Б. Лаврова.

Спор между сторонниками двух направлений часто приобретает политизированный характер, что усложняет возможность объективно оценить позиции ученых [12, 14, 15]. В настоящее время западный банковский капитал через научные фонды вкладывает значительные средства в пропаганду теорий глобальных кризисов [15]. Эти взгляды чаще звучат в средствах массовой информации и поэтому больше влияют на общественное мнение. Однако это еще не значит, что они правильные.

Попробуем разобраться в этих теориях непредвзято. Для этого необходимо вспомнить принципы глобальной экологии, разработанные советскими учеными В. И. Вернадским [9], Г. Ф. Гаузе [16] и других:

1. В природе нет свободных экологических ниш.
2. Масса живого вещества на Земле на протяжении сотен миллионов лет относительно постоянна. Она составляет 2400 миллиардов тонн (в сухом весе, без связанной

с живой материей воды). Если в одном месте биомасса убывает, что в другом компенсаторно возрастает.

3. Рост биомассы и численности любого вида ограничены. Это частный случай общепризнанного положения о том, что ни один процесс не может бесконечно развиваться по одному и тому же закону. Изменение численности любой биологической популяции проходит через несколько стадий. На первой численность неизменна. Эта стадия была известна еще античным и средневековым философам, большинство которых были сторонниками идеи неизменности живого мира. На второй стадии наблюдается рост числа организмов в геометрической прогрессии. Именно на эту стадию обратил внимание Мальтус. На третьей стадии вновь наблюдается стабилизация численности на достигнутом уровне. Эту стадию описал в 1838 году немецкий естествоиспытатель Ферхюльст. Наконец, может наступить четвертая стадия, которую описал на основе лабораторных опытов в 1934 г. Г. Гаузе [16]. Однако третья стадия может затянуться на неопределенно долгий срок [4].

Сторонники теорий «глобальных кризисов» говорят о необратимом разрушении биосферы Земли, вызванном хозяйственной деятельностью человека и научно-техническим прогрессом. В популярной и научной литературе приводятся оценки, согласно которым в год исчезает до 10 тыс. биологических видов. Однако серьезной аргументацией эта цифра не подкрепляется.

В соответствии с принципами глобальной экологии, основанной Вернадским, ни один из вымирающих видов не оставляет после себя свободного места. Оно сразу же заполняется другими видами. При этом, в большинстве случаев, вымирание оказывается мнимым.

Дело в том, что наряду с известными и распространенными видами, на планете существует множество «скрытых видов», численность которых достаточна для самоподдержания, но мала для устойчивой фиксации их методами полевой экологии. При освобождении эволюционной ниши доминировавшем в ней прежде видом, находящиеся рядом скрытые виды быстро начинают размножаться и заполнять брешь в биосфере. При этом геометрическая прогрессия размножения (вторая стадия) дает возможность заполнить сколь угодно большую нишу за считанное число поколений [4, 7].

Если же говорить о развитии человеческого общества и его взаимоотношении с природой, то стоит отметить то, о чем мы уже говорили: предсказания Мальтуса не сбываются. Кажущаяся нехватка одного источника сырья всегда приводит к поиску и созданию более эффективной технологии. Великий переход от бронзового к железному веку произошел в античной Греции под влиянием кажущегося истощения запасов цветных металлов в районе Средиземноморья. В действительности, запасы меди и олова не истощились до сих пор. Нехватка в Европе лесов, и, соответственно, древе-

сины (опять же, кажущаяся) привела к наступлению в конце Средневековья эры угля. В XIX веке всеобщее беспокойство относительно сокращения запасов каменного угля стимулировало развитие нефтедобывающей промышленности. Энергетический кризис 70-х гг. XX столетия обеспечил развитие множества технологий, связанных с альтернативными источниками энергии: солнца, ветра, радиоактивного распада и т.д. В конечном счете сохранились и нефть, и уголь, и лес, и пищевое сырье. На сегодняшний день человечество использует ничтожную часть минеральных ресурсов. Полезные ископаемые добываются с глубин 200–300 метров. В то же время уже разработана технология бурения на глубину десяти километров. Сегодня добыча полезных ископаемых с больших глубин экономически нерентабельна. При повышении стоимости этих ископаемых и при изменении технологии они станут доступны.

Возможен ли неограниченный рост численности человечества? Невозможен, исходя из принципа ограниченности любого биологического роста. Однако численность населения многих стран мира, включая современную Россию, уже практически не возрастает. Есть тенденция к снижению темпов прироста населения в развивающихся странах. По прогнозам демографов, численность человечества должна стабилизироваться в 20-х годах XXI века на уровне 9-10 миллиардов.

Грозит ли человечеству опасность вымирания от неизлечимых болезней? Нет, не грозит. Человечество пережило более опасные эпидемии. Эпидемии чумы в конце Средневековья за считанные месяцы уничтожили в Западной Европе до 75% населения стран. Однако оставшиеся в живых люди, имеющие иммунитет к чуме, за несколько лет интенсивного размножения восстанавливали численность. Происходило это в соответствии с законами глобальной экологии, которые утверждают, что любая экологическая ниша должна заполниться [13, 17].

Конфликты между человеком и природой имеют место. Корни их глубоки. Когда человек пошел по пути создания материальной культуры, он вышел из подчинения природе и стал противостоять ей. Но конфликты человека с природой не антагонистичны. Биосферные кризисы, которые человек регулярно порождает, локальны и, в конце концов, преодолеваются защитными силами природы и целенаправленной деятельностью человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подведем итоги этой части нашего исследования. Концепции глобальных кризисов отражают некоторую часть реальности и полезны в том отношении, что привлекают внимание человечества к необходимости бережного отношения к планете и природным ресурсам. Но группа теории «Рога изобилия», по нашему мнению, более адекватно отражает реальность времени.

Продолжение следует.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кондратьев К. Я. Глобальные изменения на рубеже 2 000 лет // Вестник РАН. 2000. Т. 70. № 9. С. 788–796.

2. Кондратьев К. Я., Демирчан К. С. Климат Земли и «протокол Киото» // Вестник РАН. 2005. Т. 71. С. 1002–1009.

3. Федеральный закон от 10 января 2002 г. N 7-ФЗ «Об охране окружающей среды».

4. Сапунов В. Б. Глобальные проблемы современности и возможные пути дальнейшего развития человечества // Эколого-экономическое обоснование сбалансированных форм в системе «общество-природа». Цели, задачи, реше-

ния. Ред. О. П. Литовка, М. П. Федоров. Санкт-Петербург, СПбГТУ, 2002. С. 197–222.

5. Сапунов В. Б. Эссе о социобиологии. Санкт-Петербург: Копи-Парк, 2008. 156 с.

6. Фрумин Г. Т. Геоэкология: реальность, наукообразные мифы, ошибки и заблуждения. СПб: РГГМУ, 2006. 122 с.

7. Сапунов В. Б., Глазырина Т. М. Естествознание и медицина. Санкт-Петербург: Политехнический университет, 2014. 216 с.

8. An essay of the principle of population / ed. Malthus T. R. London: J. Johnson, 1798. 396 p.

9. Вернадский В. И. Биосфера и ноосфера. Москва: Рольф, 2002, 576 с.

10. Келлер А. А. Кувакина В. И. Медицинская экология. Российская медицинская академия. Санкт-Петербург: РЕТРОС, 1999. 194 с.

11. Данилов-Данилян В. И., Лосев К. С. Экологический вызов и устойчивое развитие. Москва: Прогресс-традиция, 2000. 416 с.

12. The skeptical environmentalist. Measuring the real state of the world / ed. Lomborg B. Cambridge: Cambridge Univ Press, 2002. 515 p.

13. Sapunov V. B. Clean ecological methods of struggle with urban pests // American Journal of modern physics. 2021. Vol. 10, issue 2. P. 26–29.

14. Арнольд В. И. Антинаучная революция и математика // Вестник РАН. 1999. Т. 69. № 8. С. 558.

15. Сапунов В. Б. Антинаучная революция // Биоинформационные ресурсы человека: резервы образования. 1-я междунауч.-обр. конф., Санкт-Петербург: ПАНИ, 2004. С. 264–273.

16. The struggle for existence / ed. Gause G. New York: Ac. Press, 1934 (сокращенный перевод на русский). URL: www.ggause.com.

17. Сапунов В. Б. Социально-биологические последствия эпидемиологической ситуации 2020–2021 года // Этнос и культура в эпоху глобализации. IV международная очно-заочная конференция. Краснодар, 2021. С. 700–708.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сапунов Валентин Борисович – д-р биол. наук, профессор, почетный член Европейский союз наук о Земле, Санкт-Петербург, Россия, sapunov@rshu.ru

Михаил Владимирович Жариков – магистрант Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, zharikov.mihail@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 05.08.2021 г., одобрена после рецензирования 29.11.2021 г., принята к публикации 25.12.2021 г.

Pharmacy Formulas. 2021. Vol. 3, no. 3. P. 78–83

Discussion article

The role of society in public administration in the field of environmental protection. Global problems of our time. Part I

©2021. Valentin B. Sapunov¹, Mikhail V. Zharikov²

¹European Geosciences Union, Saint Petersburg, Russia

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

Corresponding author: Valentin B. Sapunov, sapunov@rshu.ru

ABSTRACT. The need for environmental protection is based on the assumption that environmental degradation harms humans and hinders economic development. However, the real resolution of the contradiction between the economy and nature in the field of environmental protection causes certain difficulties, as evidenced by the growing threat to environmental safety in the world.

We invite readers to discuss the materials of our analysis and a general assessment of the global problems of our time and possible ways for the further development of mankind. The author grouped them in a number

of areas: the essence and classification of the main problems of our time; the origins of the global problems of our time; possible consequences of a nuclear war; theories of «Global crises» and «Cornucopia»; the concepts of «Sustainable Development», «Golden Billion», «10 Golden Billions»; the problem of the relationship between the social and the biological in man. Based on the results of the discussion, we hope to determine the role of the state, man and society as a whole, their level of interaction in developing solutions for the preservation of the environment and humanity as a species at the present stage of its development.

KEYWORDS: environmental protection, government regulation, global problems of our time, legal regulation, sustainable development goals

REFERENCES

1. Kondrat'ev K. Ya. Global'nye izmeneniya na rubezhe 2 000 let. Vestnik RAN = Bulletin of the Russian Academy of Sciences. 2000;70(9):788–796. (In Russ.).
2. Kondrat'ev K. YA., Demirchan K. S. Klimat Zemli i «protokol Kioto». Vestnik RAN = Bulletin of the Russian Academy of Sciences. 2005;71:1002–1009. (In Russ.).
3. Federal'nyj zakon ot 10 yanvarya 2002 g. N 7-FZ «Ob ohrane okruzhayushchej sredy». (In Russ.).
4. Sapunov V. B. Global'nye problemy sovremennosti i vozmozhnye puti dal'nejshego razvitiya chelovechestva. Ekologo-ekonomicheskoe obosnovanie sbalansirovannyh form v sisteme «obshchestvo-priroda». Celi, zadachi, resheniya. ed. O. P. Litovka, M. P. Fedorov. Sankt-Peterburg, SPbGTU, 2002. S. 197–222. (In Russ.).
5. Sapunov V. B. Esse o sociobiologii. Sankt-Peterburg: Kopti-Park, 2008. 156 s. (In Russ.).
6. Frumin G. T. Geoekologiya: real'nost', naukoobraznye mify, oshibki i zabluzhdeniya. SPb: RGGMU, 2006. 122 s. (In Russ.).
7. Sapunov V. B., Glazyrina T. M., Estestvoznaniye i medicina. Sankt-Peterburg: Politekhnikeskij universitet, 2014. 216 s. (In Russ.).
8. Malthus T. R., ed. An essay of the principle of population. London: J. Johnson, 1798. 396 p.
9. Vernadskij V. I. Biosfera i noosfera. Moskva: Rol'f, 2002, 576 s. (In Russ.).
10. Keller A. A. Kuvakina V. I. Medicinskaya ekologiya. Rossijskaya medicinskaya akademiya. Sankt-Peterburg: PETROC, 1999. 194 s. (In Russ.).
11. Danilov-Danilyan V. I., Losev K. S. Ekologicheskij vyzov i ustojchivoe razvitie. Moskva: Progress-tradiciya, 2000. 416 s. (In Russ.).
12. Lomborg B., ed. The skeptical environmentalist. Measuring the real state of the world. Cambridge: Cambridge Univ Press, 2002. 515 p.
13. Sapunov V. B. Clean ecological methods of struggle with urban pests. American Journal of modern physics. 2021; 10(2):26–29.
14. Arnol'd V. I. Antinauchnaya revolyuciya i matematika. Vestnik RAN = Bulletin of the Russian Academy of Sciences. 1999;69(8):558. (In Russ.).
15. Sapunov V. B. Antinauchnaya revolyuciya. Bioinformacionnye resursy cheloveka: rezervy obrazovaniya. 1-ya mezhd. Nauchn.-obr. konf., Sankt-Peterburg: PANI, 2004. S. 264–273. (In Russ.).
16. Gause G., ed. The struggle for existence. New York: Ac. Press, 1934 (sokrashchennyj perevod na russkij). URL: www.ggausa.com. (In Russ.).
17. Sapunov V. B. Social'no-biologicheskie posledstviya epidemiologicheskoy situacii 2020–2021 goda. Etnos i kul'tura v epohu globalizacii. IV mezhdunarodnaya ochno-zaochnaya konferenciya. Krasnodar, 2021. S. 700–708. (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Valentin B. Sapunov – D.Sc. in Biology, Professor, Emeritus member European Geosciences Union, Saint Petersburg, Russia, sapunov@rshu.ru

Mikhail V. Zharikov – Master Student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, zharikov.mihail@pharminnotech.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted August 05, 2021; approved after reviewing November 29, 2021; accepted for publication December 25, 2021.

BIOSCAD
Biotechnology Company

BIOSCAD — международная инновационная биотехнологическая компания, объединяющая научно-исследовательский центр мирового уровня, современное фармацевтическое производство, доклинические и клинические исследования.

Компания производит препараты предназначенные для лечения самых сложных заболеваний, таких как рак, ВИЧ, рассеянный склероз и т. д. Наш приоритет — непрерывная работа над инновационными проектами в области разработки препаратов для новых биологических мишеней.

Главная ценность компании — её команда. Каждый сотрудник BIOSCAD сочетает в себе уникальный опыт и знания!



60 препаратов в портфеле, **из них 20** биологические



2500 сотрудников, **из них 30%** научные сотрудники



Более 40 лабораторий



32 года — средний возраст сотрудников



Более 40 препаратов в разработке



4 зарубежных офиса
9 производственных площадок

Свяжитесь с нами:

+7 (812) 380 49 33, biocad@biocad.ru, biocad.ru



@biocad

Используйте Litoria для оформления электронных больничных листов!

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

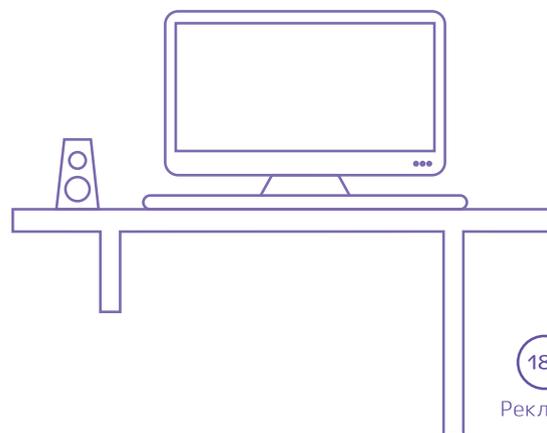
Litoria DVCS — сервис корректной проверки электронной подписи в соответствии с требованиями Федерального закона от 06.04.2011 № 63-ФЗ «Об электронной подписи» с учетом поправок, внесенных в декабре 2019 года.

Litoria Crypto Platform — реализует весь спектр возможностей инфраструктуры открытых ключей: от формирования электронной подписи и шифрования данных до функций доверенной третьей стороны и архивного штампа времени.

Проверка электронной подписи.

Cito^{*}

*С лат. «Cito» — «срочно», «безотлагательно»



18+

Реклама

Litoria уже используется в решениях для ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России.

Узнайте подробнее о линейке Litoria:



www.gaz-is.ru



sales@gaz-is.ru



+7 (812) 677-20-53

Виктор Николаевич Иванов: директор Ленинградского химико-фармацевтического института в 50-е годы XX века



©2021. И. А. Наркевич¹, С. В. Степанов², Ю. Ю. Звягин³, С. А. Воробьева¹, В. В. Перелыгин¹

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

²Ленинградский государственный университет им. А. С. Пушкина, Пушкин, Россия

³Издательство «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды», Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Станислав Владимирович Степанов,
stepansv4@gmail.com

АННОТАЦИЯ. Статья посвящена директору Ленинградского химико-фармацевтического института (ныне Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет), специалисту в области химических поглотителей Виктору Николаевичу Иванову, возглавлявшему вуз в 1951–1958 годах. На основе впервые введенных в оборот архивных документов из архивов Санкт-Петербурга реконструирована его биография, выявлен вклад в развитие химической науки, а также прослежена деятельность в годы обороны Ленинграда в 1941–1944 гг. Помимо химико-фармацевтического института, педагогическая деятельность Виктора Николаевича связана с ленинградским и московскими государственными университетами. В эпоху его директорства в химико-фармацевтическом институте ему удалось существенно укрепить кадровый состав педагогических работников, в том числе специалистов по гуманитарному профилю (в вузе работал в 1953–1956 гг. известный социолог И. С. Кон). Было также построено новое здание и создан питомник лекарственных растений в Лемболово.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Ленинградский химико-фармацевтический институт, Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет, высшее фармацевтическое образование, В. Н. Иванов, И. С. Кон, химические поглотители

СОКРАЩЕНИЯ:

ОСОВИАХИМ – Общество содействия обороне, авиационному и химическому строительству;

ВКП (б) – Всесоюзная коммунистическая партия (большевиков);

ГИПХ – Государственный институт прикладной химии;

ЛХФИ – Ленинградский химико-фармацевтический институт;

СССР – Союз Советских Социалистических Республик;

ЦПКиО – Центральный парк культуры и отдыха;

НСО – Научное студенческое общество.

В марте 1951 г. после отставки директора Ленинградского химико-фармацевтического института

Н. В. Кошкина вуз возглавил 42-х летний заведующий кафедрой физической и коллоидной химии, кандидат химических наук Виктор Николаевич Иванов. Руководство институтом он осуществлял семь лет. В это время был восстановлен фармацевтический факультет, существенно улучшена материально-техническая база института, построено новое здание на улице Попова, 14 и создан питомник лекарственных растений в Лемболово.

Начало пути

Виктор Николаевич Иванов родился в Тверской губернии в д. Сельково Тверского уезда (ныне в Ремешковском районе Тверской области) 5 ноября 1908 г. по старому стилю. Его отец Николай Иванович (1883–1947) происходил из крестьян Тверской губернии, а с 1911 г. стал рабочим. Мать Агрипина Алексеевна была домохозяйкой [1].

После окончания школы-девятилетки Виктор в 1925 г. поступил в Калининский педагогический институт (ныне – Тверской государственный педагогический университет). Во время обучения в 1925–1930 гг. на физико-техническом факультете изучал английский и, на начальном уровне, немецкий язык. В годы учебы в 1927–1928 гг. руководил ячейкой ОСОВИАХИМа.

Помимо учебы, он два года работал в средней школе, а также ассистентом в своем институте, где вел практические занятия со студентами на кафедре физики. После окончания института в 1930 г. получил специальность учитель физики [2].

Во время учебы началась партийная карьера Виктора Николаевича. В год поступления в вуз он вступил в Российский ленинский коммунистический союз молодежи, в 1927–1928 гг. был секретарем ячейки факультета института [1].

После окончания института в 1930 г. один учебный год В. Н. Иванов был преподавателем в Вышневолоцком педагогическом техникуме [1]. В 1931 г. переехал в Москву, где стал работать в Научно-исследовательском институте цемента «Гипроцемент» (основан в 1922 г. в Москве, с 1934 г. – в Ленинграде, ныне АО «Гипроцемент»). В нем он трудился 12 лет. Параллельно научной работой Виктор Николаевич в 1932–1935 гг. обучал студентов в качестве ассистента преподавателя физики Московского государственного университета [1]. В 1935 г. В. Н. Иванов переехал вместе с Гипроцементом в Ленинград, где в 1936–1941 гг. руководил лабораторией института.

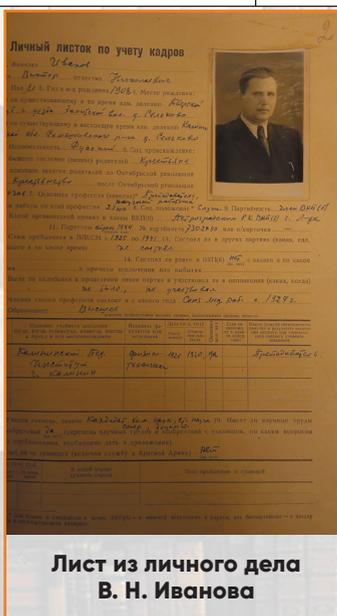
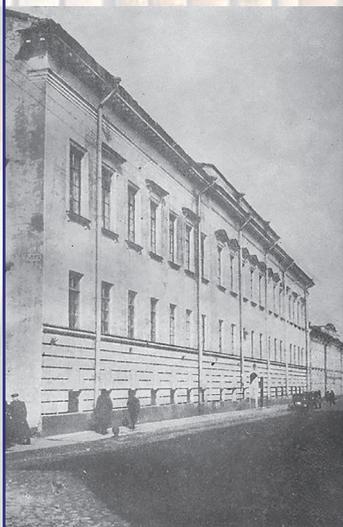
В годы блокады

Блокаду Ленинграда Виктор Иванов встретил в городе на Неве, где оставался до января 1944 года. В 1942 г. стал сотрудником Государственного института прикладной химии. В нем он трудился на благо обороны города старшим научным сотрудником лаборатории противохимической защиты, с 1944 г. – в лаборатории специального назначения [3].

В условиях блокады города и военного времени Виктор Николаевич разработал новый способ получения активированного угля, а также занимался научно-исследовательской работой в области противохимической обороны Ленинграда и составил описание технологии производства химических поглотителей. В 1943 г. назначен по решению городского комитета ВКП(б) директором по технике безопасности взрывоопасного производства ленинградского завода «Республика».

С 1944 г. В. Н. Иванов стал членом ВКП(б) [1]. Интересна такая подробность: в 1944 г. у Виктора Николаевича в трамвае был украден партийный билет вместе с бумажником и другими документами. За это ему был объявлен выговор. В объяснительной записке от 9 октября 1944 г. он написал: «Своей работой обязуюсь искупить вину перед партией и перед родиной» [3].

Главное здание Гипроцемента



Лист из личного дела В. Н. Иванова



Медаль За оборону Ленинграда

Медаль За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.



За большой вклад в разработку научно-исследовательских работ оборонного значения Виктор Николаевич был награжден медалями «За оборону Ленинграда» и «За доблестный труд в Великой Отечественной войне».

После окончания войны В. Н. Иванов вернулся к преподавательской деятельности. В 1946–1948 гг. он по совместительству работал ассистентом в Московском государственном университете и старшим преподавателем в Ленинградском государственном университете [1].

В 1946 г. состоялось долгожданное событие: Виктор Николаевич защитил в ГИПХ кандидатскую диссертацию на ученую степень кандидата химических наук по теме «Седименция грубодисперсных систем». В 1947 г. утвержден ВАК старшим научным сотрудником по специальности «Физическая химия» [2].

У руля ЛХФИ

В 1948 г. В. Н. Иванов был приглашен в Ленинградский фармацевтический институт на должность заведующего кафедрой физической и коллоидной химии. Через год стал заместителем директора по учебной и научной работе, сменив профессора П. Н. Кашкина [2].

В институте он занимался реорганизацией вуза по химико-технологическому профилю, создал курсы повышения квалификации инженерно-технических работников. Под его руководством преподаватели и сотрудники вели научно-исследовательскую работу, занимались подготовкой диссертационных исследований. В 1950 г. Виктору Николаевичу присвоено ученое звание доцента по кафедре физической химии ЛХФИ [2]. Помимо преподавательской работы, с 1948 г. он был научным руководителем студенческого научного общества института, руководил занятиями политкружка.

В марте 1951 г. В. Н. Иванов был назначен и. о. директора института, затем директором. В этой должности он прослужил семь лет.

Среди важнейших административных преобразований в вузе при В. Н. Иванове – возобновление в октябре 1953 г. фармацевтического факультета и закрытие в 1956 г. инженерно-микробиологического факультета. Деканом фармацевтического факультета в это период был профессор Н. П. Елинов (1953–1956 гг.), а потом, до 1962 г., – А. Н. Рудакова. Инженерно-микробиологическим факультетом руководили профессор Л. И. Богоявленский (1951–1953 гг.) и Н. П. Елинов (1953–1956 гг.). Химико-технологический факультет в 1950–1966 гг. возглавлял доцент Б. П. Артамонов.

В 1950-1960-е годы заведующими кафедрами института были выдающиеся ученые и организаторы науки. Кафедрой технологии лекарственных форм и галенологии препаратов руководил бывший директор ЛХФИ профессор Г. Я. Коган. Заведующим были: кафедрой технологии антибиотиков – профессор П. А. Якимов, кафедрой технологии лекарственных средств и фитопрепаратов – профессор С. А. Минина, кафедрой аналитической химии – профессор В. П. Ильинский, кафедрой фармакогнозии и ботаники – профессор А. Ф. Гаммерман, кафедрой микробиологии – профессор П. Н. Киселев [4]. Все они составляли славу отечественной науки.

Особое внимание уделялось в вузе научной работе студентов. Так, в 1955-1956 учебном году кружки научного студенческого общества работали на большинстве кафедр ЛХФИ. В кружках НСО в 1953 г. занималось 189 человек, то есть 30% всех студентов. Из них на технологическом факультете было 106 человек, а на микробиологическом – 83 человека. На старших курсах выполнялись, в основном, экспериментальные и проектные работы. На кафедрах химии и технологии химических фармацевтических препаратов в рамках таких работ были получены новые лекарственные средства. Деятельность студентов младших курсов носила больше реферативный характер. Лучшие работы выдвигались на конференции НСО института. [4].

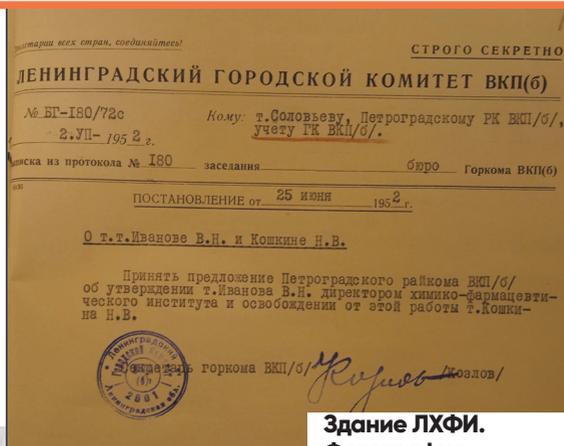
Во время директорства В. Н. Иванова были основаны факультет повышения квалификации, лаборатория синтеза и научно-исследовательский отдел. Существенным достижением стало строительство в 1952–1953 гг. нового учебно-административного здания на улице Профессора Попова, 14 в стиле неоклассицизм по проекту архитектора А. И. Малишевской [5]. «Преподаватели и студенты принимали участие в строительстве здания института по улице профессора Попова, дом 14 (часть кладки стены сделана нами)», – вспоминала профессор вуза С. А. Минина [4].

В. Н. Иванов стал одним из инициаторов создания в 1952 г. загородного питомника лекарственных растений в Лемболово общей площадью около 40 га [4].

В 1953–1954 учебных годах руководство института внедряло новые формы работы с абитуриентами, как с ленинградцами, так и из других городов. Была развернута широкая массово-разъяснительная работа: беседы о вузе на 25 заводах химико-фармацевтической промышленности и в школах, дни открытых дверей в институте, другие мероприятия. Было напечатано 3300 объявлений о приеме в институт, которые вывесили в три приема в трамваях и на пятидесяти стендах Ленинграда и пригородов. Тысяча экземпляров кратких справочников об ЛХФИ были разосланы в различные регионы СССР. Семидесяти трем выпускникам института и 86 студентам-практикам были даны поручения расклеить объявления и разослать справочники. У здания вуза был выставлен стенд о приеме в институт. Художественно оформленные щиты были установлены в ЦПКиО им. С. М. Кирова, у Технологического института им. В. М. Молотова и у Политехнического института [4].

Несмотря на достигнутые институтом успехи, в период руководства В. Н. Иванова обострились проблемы с бытовым

**Приказ
о назначении
В. И. Иванова
директором**



**Здание ЛХФИ.
Фотография
сер. 1950-х годов**



положением студентов, которые обсуждались на страницах ленинградских газет. В 1954 г. в газете «Смена» вышла статья «Заботиться о быте студентов», в которой порицалось бездельствием директора ЛХФИ в отношении тесноты в общежитии [6]. В январе следующего 1955 г. Виктор Николаевич сообщил через газету, что в общежитии установлено дополнительно пять рабочих столов, а 15 комнат обеспечены радиотрансляцией [7].

С середины 1950-х гг. особое внимание стало уделяться преподаванию социально-экономических и гуманитарных наук на кафедре марксизма-ленинизма. Ее в то время возглавлял кандидат исторических наук доцент Ф. В. Кругликов.

В работе особое внимание уделялось претворению решений XX съезда партии (14–25 февраля 1956 г.), на котором разоблачили культ личности И. В. Сталина, повышению идейно-теоретического уровня лекций, семинарских занятий, консультаций, усилению работы по коммунистическому воспитанию студенчества.

В 1953–1956 гг. на кафедре на полставки работал известный социолог, антрополог, философ, сексолог, доктор философских наук Игорь Семенович Кон (1928–2011). Об этих годах он вспоминал: «Делать мне там было особенно нечего – философия занимала лишь двадцать часов в курсе истории партии, но относились ко мне хорошо и даже при-



▲ Перед контрольной по математике. ЛХФИ, 1952 г., автор Г. М. Иванов



▲ Студентки ЛХФИ на фоне вуза, 1953 г., автор не известен

И. С. Кон.
Фотография
2000-х гг.



няли в ряды КПСС (без этого преподавать философию было невозможно) <...> В Химфарминституте я спокойно проработал два года, писал докторскую диссертацию и ни на что не жаловался» [8].

В институте на собрании коллектива И. С. Кон, вместе с другими коллегами и студентами, узнал о XX съезде КПСС. «Просто собрали коллектив, пришел представитель райкома и зачитал доклад Хрущева. Никаких вопросов задавать было нельзя, да и бесполезно, потому что человек, читавший доклад, знал только то, что там было написано. Между тем с некоторыми людьми делалась истерика, кому-то казалось, что это клевета на Сталина», – писал он позже [8].

Однако, несмотря на все внимание к воспитательной работе, случались и «проколы», которые становились даже предметом обсуждения в городской молодежной прессе. Так в 1955 г. газета «Смена» остро порицала вечера, организованные ячейкой ВЛКСМ ЛХФИ. Писалось, что на них собирались стилиаги, принявшие в качестве эталона американский образ жизни. Корреспонденты газеты возмущались: «... прошли молодые люди с тарзаньими прическами, одетые в пестрые пиджаки до колен и настолько узкие брюки, что трудно было представить, как они их натянули» [9].

1 февраля 1956 г. институт был передан в непосредственное подчинение Главному управлению химико-фармацевтической промышленности министерства здравоохранения РСФСР [4, с. 57]. В июне 1958 г. Виктор Николаевич покинул пост директора. Его сменил исполняющий обязанности профессор А. П. Вишняков, а с 15 сентября 1958 г. ректором стал доцент А. Г. Егоров.

После ухода с поста директора ЛХФИ в течение трех лет В. Н. Иванов продолжил руководство кафедрой физической и коллоидной химии института [4].

О семейной жизни Виктора Николаевича известно, что он был женат на Клавдии Степановне Соколовой, которая преподавала в 1950-е гг. в школе-десятилетке № 52. У них было двое детей: Юрий (1931 г. рожд.) и Сергей (1940 г. рожд.). Семья Ивановых в 1940-е гг. проживала на Морском проспекте, 18, в квартире 115 [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в 50-е годы XX в. Ленинградский химико-фармацевтический институт продолжал свое развитие в качестве базы отечественного фармацевтического образования. Развивалась его материальная база. Велась активная работа по поиску и привлечению новых абитуриентов. Совершенствовалась научная работа. Важным было то, что удалось восстановить фармацевтический факультет, с которого, в сущности, и начиналась история вуза. Всего этого институту удалось добиться под руководством В. Н. Иванова.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Иванов Виктор Николаевич, 1952 // Центральный государственный архив историко-политических документов Санкт-Петербурга (далее ЦГАИПД СПб). Ф. Р-25. Оп. 93. Д. 579. 17 л.
2. Иванов Виктор Николаевич – «доцент», 1950 // Центральный государственный архив Санкт-Петербурга. Ф. Р-3133. Оп. 2. Д. 262. 21 л.
3. Иванов Виктор Николаевич // ЦГАИПД СПб. Ф. Р-6. Оп. 7. Д. 1767. 6 л.
4. Под знаком столетия: [сборник документов по истории СПХФУ] / И. А. Наркевич, С. А. Воробьева, Ю. А. Васягина, А. Ю. Комарков. – Санкт-Петербург: Петербургский модный базар, 2019. – 448 с.
5. Лавров Л. П. - Марченко А. К. // Центральный государственный архив литературы и искусства Санкт-Петербурга. Ф. Р-341. Оп. 4. Д. 6.64 л.
6. Жуков И., Федоров Л. Заботиться о быте студентов // Смена. 1954. 25 дек.
7. [Письмо В. Н. Иванова] // Смена. 1955. 21 янв.
8. Кон И. С. 80 лет одиночества / И. С. Кон. – Москва: Время, 2008. – 428 с.
9. Малев Е., Рубинов В. Таковыми не должны быть студенческие вечера // Смена. 1955. 11 нояб.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Игорь Анатольевич Наркевич – д-р фармацевт. наук, профессор, ректор Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, igor.narkevich@pharminnotech.com

Станислав Вячеславович Степанов – канд. филол. наук, заведующий научно-образовательным центром краеведческих исследований Ленинградского государственного университета им. А. С. Пушкина, Пушкин, Россия, stepansv4@gmail.com

Юрий Юрьевич Звягин – выпускающий редактор Издательства «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды», Санкт-Петербург, Россия, 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, 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, vladimir.pereligin@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 10.11.2021 г., одобрена после рецензирования 30.11.2021 г., принята к публикации 21.12.2021 г.

Pharmacy Formulas. 2021. Vol. 3, no. 3. P. 86–91

HERITAGE

Original article

Viktor Nikolaevich Ivanov: the Director of the Leningrad Institute of Chemistry and Pharmacy in the 1950s

©2021. I. A. Narkevich¹, S. V. Stepanov², Yu. Yu. Zvyagin³, S. A. Vorobeva¹, V. V. Perelygin¹

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

²Pushkin Leningrad State University, Pushkin, Russia

³North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Stanislav V. Stepanov, stepansv4@gmail.com

ABSTRACT. The article is dedicated to the director of the Leningrad Chemical and Pharmaceutical Institute (now the Saint Petersburg Chemical and Pharmaceutical University), a specialist in the field of chemical absorbers, Viktor Nikolaevich Ivanov, who headed the university in 1951–1958. The contribution to the development of chemical

science has been revealed, also the activities during the years of the defense of Leningrad in 1941–1944 have been traced. In addition to the Chemical and Pharmaceutical Institute, his teaching activities were associated with the Leningrad and Moscow State Universities. During the era of his directorship at the Chemical and Pharmaceutical Institute, he managed to significantly strengthen the teaching staff, including specialists in the humanities, the famous sociologist I. S. Kon, as well as construct a new building and create a medicinal plant nursery in Lembolovo.

KEYWORDS: Leningrad Chemical and Pharmaceutical Institute, Saint Petersburg Chemical and Pharmaceutical University, higher pharmaceutical education, V. N. Ivanov, I. S. Kon, chemical absorbers

REFERENCES

1. Ivanov Viktor Nikolaevich, 1952. Central'nyj gosudarstvennyj arhiv istoriko-politicheskikh dokumentov Sankt-Peterburga = Central State Historical Archive of St. Petersburg, coll. R-25, aids 93, fol. 579, 17 p.
2. Ivanov Viktor Nikolaevich – “Associate Professor”, 1950. Central'nyj gosudarstvennyj arhiv Sankt-Peterburga = Central State Archive of St. Petersburg, coll. R-3133, aids 2, fol. 262, 21 p.
3. Ivanov Viktor Nikolaevich. Central'nyj gosudarstvennyj arhiv istoriko-politicheskikh dokumentov Sankt-Peterburga = Central State Historical Archive of St. Petersburg, coll. R-6, aids 7, fol. D. 1767, 6 p.
4. Narkevich I. A., Vorobeva S. A., Vasyagina Yu. A., et al., eds. Pod znakom stoletiya: [collection of documents on the SPCPU history]. Saint Petersburg: Peterburgskij modnyj bazar; 2019. 448 p.
5. Lavrov L. P. – Marchenko A. K. Central'nyj gosudarstvennyj arhiv literatury i iskusstva Sankt-Peterburga = Central State Archive of Literature and Arts of St. Petersburg, coll. R-341, aids 4, fol. 6, 64 p.
6. Zhukov I., Fedorov L. Zabolit'sya o byte studentov. Smena. 1954 25 Dec.
7. Letter from Ivanov V. N. Smena. 1955 21 Jan.
8. Kon I. S., ed. Eighty years of loneliness. Moscow: Vremya; 2008. 428 p.
9. Malev E., Rubinov V. Takim ne dolzhny byt' studencheskie vechera. Smena. 1955 11 Nov.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Igor A. Narkevich – D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor, Rector of Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, igor.narkevich@pharminnotech.com

Stanislav V. Stepanov – Ph.D. in Philology, Head of the Scientific and Educational Center for Regional Studies, Pushkin Leningrad State University, Pushkin, Russia, stanislav.stepanov@pharminnotech.com

Yuri Yu. Zvyagin – Editor-in-Chief, North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House, Saint Petersburg, Russia, zvjagin@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, svetlana.vorobieva@pharminnotech.com

Vladimir V. Perelygin – Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, vladimir.pereligin@pharminnotech.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted November 10, 2021; approved after reviewing November 30, 2021; accepted for publication December 21, 2021;

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 токсонимической 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 принятые 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. Редакция Журнала, возглавляемой главным редактором, принадлежит исключительные права отбора и/или отклонения материалов, направляемых в редакцию Журнала с целью их публикации. Рукопись (материальный носитель), направляемая Автором в Редакцию Журнала, возврату не подлежит. Редакция Журнала в переписку по вопросам отклонения Статьи Редакцией Журнала не вступает;

– временно приостановить оказание 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 Авто-

ра, указанный в Заявке Автора. Изменения вступают в силу с даты, указанной в соответствующем извещении.

7.2. В случае несогласия Автора с изменениями условий настоящего Соглашения Автор вправе направить Издателю письменное уведомление об отказе от настоящего Соглашения путем загрузки уведомления в сетевую электронную систему приема статей на рассмотрение, размещенную в соответствующем разделе сайта Журнала в сети Интернет или направления уведомления на официальный адрес электронной почты Редакции Журнала, указанный на сайте Журнала «Формулы Фармации» в сети Интернет.

7.3. Настоящее Соглашение может быть расторгнуто досрочно:

– по соглашению Сторон в любое время;

– по иным основаниям, предусмотренным настоящим Соглашением.

7.4. Автор вправе в одностороннем порядке отказаться от исполнения настоящего Соглашения, направив Издателю соответствующее уведомление в письменной форме не менее чем за 60 (шестьдесят) календарных дней до предполагаемой даты публикации статьи Автора в Журнале.

7.5. Прекращение срока действия Соглашения по любому основанию не освобождает Стороны от ответственности за нарушения условий Соглашения, возникшие в течение срока его действия.

8. Ответственность

8.1. За неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по Соглашению Стороны несут ответственность в соответствии с действующим законодательством РФ.

8.2. Все сведения, предоставленные Автором, должны быть достоверными. Автор отвечает за достоверность и полноту передаваемых им Издателю сведений. При использовании недостоверных сведений, полученных от Автора, Издатель не несет ответственности за негативные последствия, вызванные его действиями на основании предоставленных недостоверных сведений.

8.3. Автор самостоятельно несет всю ответственность за соблюдение требований законодательства РФ о рекламе, о защите авторских и смежных прав, об охране товарных знаков и знаков обслуживания, о защите прав потребителей.

8.4. Издатель не несет никакой ответственности по Соглашению:

а) за какие-либо действия, являющиеся прямым или косвенным результатом действий Автора;

б) за какие-либо убытки Автора вне зависимости от того, мог ли Издатель предвидеть возможность таких убытков или нет.

8.5. Издатель освобождается от ответственности за нарушение условий Соглашения, если такое нарушение вызвано действием обстоятельств непреодолимой силы (форс-мажор), включая действия органов государственной власти (в т.ч. принятие правовых актов), пожар, наводнение, землетрясение, другие стихийные бедствия, отсутствие электроэнергии и/или сбой работы компью-

терной сети, забастовки, гражданские волнения, беспорядки, любые иные обстоятельства.

[...]

10. Прочие условия

10.1. Любые уведомления, сообщения, запросы и т. п. (за исключением документов, которые должны быть направлены в виде подлинных оригиналов в соответствии с законодательством РФ) считаются полученными Автором, если они были переданы (направлены) Издателем через сайт журнала (в том числе путем публикации), по факсу, по электронной почте, указанной в Заявке и по другим каналам связи. Стороны признают юридическую силу уведомлений, сообщений, запросов и т. п., переданных (направленных) указанными выше способами.

10.2. В случае предъявления к Издателю требований, связанных с нарушением исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности третьих лиц при создании Статьи или в связи с заключением Автором настоящего Соглашения, Автор обязуется:

– немедленно, после получения уведомления Издателя, принять меры к урегулированию споров с третьими лицами, при необходимости вступить в судебный процесс на стороне Издателя и предпринять все зависящие от него действия с целью исключения Издателя из числа ответчиков;

– возместить Издателю понесенные судебные расходы, расходы и убытки, вызванные применением мер обеспечения иска и исполнения судебного решения, и выплаченные третьему лицу суммы за нарушение исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности, а также иные убытки, понесенные Издателем в связи с несоблюдением Автором гарантий, предоставленных ими по настоящему Соглашению.

10.3. В соответствии со ст. 6. ФЗ «О персональных данных» № 152-ФЗ от 27 июля 2006 года в период с момента заключения настоящего Соглашения и до прекращения обязательств Сторон по настоящему Соглашению Автор

выражает согласие на обработку Издателем следующих персональных данных Автора:

- фамилия, имя, отчество;
- индивидуальный номер налогоплательщика (ИНН);
- дата и место рождения;
- сведения о гражданстве; реквизиты документов, удостоверяющих личность;
- адреса места регистрации и фактического места жительства;
- адреса электронной почты; почтовый адрес с индексом;
- номера контактных телефонов; номера факсов;
- сведения о местах работы.

10.4. Автор в добровольном порядке предоставляет в редакцию Журнала сведения о себе и о каждом из соавторов (по предварительному согласованию с ними) в составе, указанном в п. 10.3.

10.5. Издатель вправе производить обработку указанных персональных данных в целях исполнения настоящего Соглашения, в том числе выполнения информационно справочного обслуживания Автора. Под обработкой персональных данных понимаются действия (операции) с персональными данными, включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, распространение (в том числе передача третьим лицам), обезличивание, блокирование и уничтожение персональных данных в соответствии с действующим законодательством РФ.

10.6. Автор вправе отозвать согласие на обработку персональных данных, перечисленных в п. 10.3, направив Издателю соответствующее уведомление в случаях, предусмотренных законодательством РФ. При получении указанного уведомления Издатель вправе приостановить оказание услуг.

Конфиденциальность

Имена и адреса, указанные Вами при регистрации на этом сайте, будут использованы исключительно для технических целей: контакта с Вами или с рецензентами (редакторами) в процессе подготовки Вашей статьи к публикации. Они ни в коем случае не будут предоставляться другим лицам и организациям.

Наименование СМИ	Формулы Фармации	Pharmacy Formulas
Свидетельство о регистрации	ПИ № ФС 77 - 76969	
Дата регистрации	11 октября 2019 г.	11.10. 2019
Территория распространения:	Российская Федерация, зарубежные страны	Russian Federation foreign countries
Языки	русский, английский, китайский	RU, ENG, CHI
Учредители	ООО «Эко-Вектор» ООО «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды»	«Eco-Vector» LLC «North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House»
Издатель	ООО «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды»	«North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House»
Главный редактор	Владимир Перельгин Тел.: 8 (812) 499-39-00 (доб. 4231) E-mail: Info-formulas@mail.ru	Vladimir Perelygin
Заместитель главного редактора – научный редактор	Николай Ефимов Тел.: + 7(921) 910-68-15 E-mail: Info-formulas@mail.ru	Nikolai Efimov
Заместитель главного редактора – выпускающий редактор	Юрий Звягин Тел.: + 7(911) 938-36-79 E-mail: Info-formulas@mail.ru	Yuriy Zvyagin
Управляющий редактор	Михаил Жариков	Mikhail Zharikov
Литературный редактор	Наталья Шевкун	Natalya Shevkun
Технический редактор	Людмила Склярлова	Lyudmila Sklyarova
Художественный редактор	Дарья Доброва	Daria Dobrova
Корректор	Олеся Макарова	Olesya Makarova
Администратор сайта	Иван Перельгин	Ivan Perelygin
Сайт издательства	simedn.ru	
Электронная версия журнала	journals.eco-vector.com/PharmForm	
Адрес редакции	197046, Санкт-Петербург, вн. тер. г. муниципальный округ Посадский, ул. Малая Посадская, д. 23, лит. А, помещ. 3Н, Ч.П.2	197046 St. Petersburg, ext. ter. the municipal district of Posadsky, st. Malaya Posadskaya, 23, lit. A, room. 3N, Ch.P.2
Тираж	500 экз.	
Отпечатано	ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург», 194356, Санкт-Петербург, Луначарского пр-кт, 38, кв. 486 www.levshaprint.ru	Подписано в печать 30.12.2021 Заказ 12

Мнение редакции может не совпадать с мнениями авторов публикуемых материалов.