

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

Этим выпуском для редколлегии нашего издания заканчивается творческий публикационный год. В связи с этим, мы, как и все читатели, подводим общие итоги нашей работы и проводим ее анализ.

Кроме главной задачи повышения публикационной активности научных работников, преподавателей и обучающихся в сфере фармации путем предоставления страниц нашего издания для размещения материалов и методического содействия в оформлении научных статей, нам удалось при поддержке Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета осуществить также пилотный проект по обеспечению экологической безопасности в фармацевтической отрасли. Это Научно-практический форум «Охрана окружающей среды». Надеемся, что данное мероприятие будет проходить ежегодно на площадках нашего университета.

Учитывая актуальность взрывного развития ядерной медицины в нашей стране и то, что применение радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) играет в этом направлении медицины ключевую роль и имеет не только междисциплинарное значение, но и обеспечивает межотраслевые связи, наш форум прошел первый раз в июне в формате очной конференции на тему «Охрана окружающей среды. Оценка экологических рисков при обращении отходов радиофармацевтических лекарственных препаратов».

В декабре в рамках форума состоялся круглый стол на тему «Охрана окружающей среды. Оценка экологических рисков на объектах ядерной медицины и в центрах экспериментальной фармакологии». Он прошел на авторитетной площадке Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета в очно-заочном формате. На нем ученые вузов и научных медицинских учреждений Санкт-Петербурга обсуждали достижения в области применения инновационных технологий обеспечения радиационной безопасности в ходе разработки новых и производства РФЛП.



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

Участники Научно-практического форума «Охрана окружающей среды» представили результаты научных исследований в области ядерной медицины, проанализировали практику их применения за рубежом и в России и наметили векторы развития отечественных инновационных направлений в специализированной диагностике, протонной терапии, проведении доклинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов, подготовке специалистов для объектов ядерной медицины.

Отечественная фарминдустрия ориентирована на пациента. Здоровье и безопасность пациентов всегда остаются для нас приоритетом. Радиофармацевтический лекарственный препарат должен быть эффективным и безопасным. Особое внимание необходимо уделять организации радиационной безопасности в ходе всего его жизненного цикла, от разработки до применения в практической медицинской деятельности.

Выступления участников Научно-практического форума «Охрана окружающей среды» показали инновационность подходов к разработке новых РФЛП и конкурентоспособность отечественных разработчиков в сравнении с зарубежными коллегами.

Научно-практический форум показал, что правильно выбранная тема для обсуждения позволяет обмениваться опытом специалистам отделений радиоактивной, лучевой диагностики, объектов ядерной медицины и работникам фармацевтической отрасли в части использования передовой медицинской и фармацевтической практики, решения вопросов обеспечения пациентов РФЛП, подготовки высококвалифицированных работников, развития законодательной базы. Это дает возможность сформировать консолидированную позицию ученых, практикующих врачей, представителей власти и бизнес-сообщества для начала эффективного сотрудничества и взаимодействия в рамках развития системы российского здравоохранения во благо общей цели – повышения качества жизни людей.

This issue closes the creative publication year for the Editorial Board. In this regard, we, like all our readers, summarize and analyze the results of our work.

In addition to the main task of increasing the publication activity of scientists, teachers and students in the field of pharmacy by providing the pages of the Journal for posting materials and methodological assistance in the design of scientific publications, we were able, with the support of the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, to implement a pilot project on the environmental safety in the pharmaceutical industry. This is the Scientific and Practical Forum "Environmental Protection". We hope that this event will be held annually at the sites of our university.

Considering the relevance of the explosive development of nuclear medicine in our country and the fact that the use of radiopharmaceutical drugs (RPCD) plays a key role in this area of medicine and is not only of interdisciplinary importance, but also provides interdisciplinary communication, our Forum has been held for the first time in June in the full-time conference format on the topic "Environmental Protection. Environmental Risks Assessment in the Radiopharmaceuticals Waste Management".

In December, within the framework of the Forum, a Round Table was held on the topic "Environmental Protection. Environmental Risks Assessment at Nuclear Medicine Facilities and Experimental Pharmacology Centers". It was held at the authoritative venue of the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University in a full-time and part-time format. Scientists from Saint Petersburg universities and scientific medical institutions have discussed their achievements in the field of application of innovative technologies for ensuring radiation safety in the course of the RPCD development and production.

Participants of the Scientific and Practical Forum "Environmental Protection" have presented the results of scientific research in the field of nuclear medicine, analyzed the practice of their application abroad and in Russia, outlined the vectors for the development of domestic innovative areas in specialized diagnostics, proton therapy, preclinical studies of radiopharmaceutical drugs, training specialists for nuclear medicine facilities.

The domestic pharmaceutical industry is focused on the patient. The health and safety of our patients is always a priority for us. The radiopharmaceutical must be effective and safe. Particular attention should be paid to the organization of radiation safety during its entire life cycle, from development to application in practical medical activities.

The speeches of the participants of the Scientific and Practical Forum "Environmental Protection" have demonstrated the innovative nature of the approaches to the new RPCD development and the competitiveness of domestic developers in comparison with foreign colleagues.

The scientific and practical Forum has shown that a correctly chosen topic for discussion allows specialists from the departments of radioactive and radiation diagnostics, nuclear medicine facilities and pharmaceutical industry employees to exchange experience in terms of using advanced medical and pharmaceutical practices, solving issues of providing RPCD patients, training highly qualified personnel, developing legislative bases. Thus, a consolidated position of scientists, medical practitioners, government officials and the business community may be formed to start effective cooperation and interaction as part of the development of the Russian healthcare system for the benefit of a common goal – improving people's quality of life.

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) | ○ И. В. Змитрович , д-р биол. наук
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ С. В. Оковитый , д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ Н. Н. Баурова , канд. психол. наук
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ Ю. Г. Ильинова , канд. фармацевт. наук
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ А. С. Орлов , канд. фармацевт. наук, доц.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ В. В. Бергольц , канд. биол. наук
(Рочестер, США) | ○ Н. Н. Карева , д-р фармацевт. наук,
проф. (Санкт-Петербург, Россия) | ○ В. В. Перельгин , д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ Н. Г. Венгерович , д-р мед. наук
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ И. Е. Каухова , д-р фармацевт. наук,
проф. (Санкт-Петербург, Россия) | ○ К. Р. Ранадив , д-р философии,
доцент (Пуна, Индия) |
| ○ А. В. Водоватов , канд. биол. наук
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ К. Л. Козлов , д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ А. В. Смирнов , д-р хим. наук
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ С. А. Воробьева , д-р филос. наук, доц.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ П. К. Котенко , д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ А. Г. Софронов , чл.-корр. РАН,
д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ В. А. Галынкин , д-р техн. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ А. П. Кузнецов , д-р техн. наук
(Москва, Россия) | ○ И. И. Тернинко , д-р фармацевт. наук, доц.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ М. Л. Гельфонд , д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ В. А. Кузьмин , д-р вет. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ А. И. Тюкавин , д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ В. А. Дадали , д-р хим. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ Е. С. Курасов , д-р мед. наук, доц.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ Е. В. Флисюк , д-р фармацевт. наук,
проф. (Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ Э. Д. Джавадов , академик РАН, д-р вет.
наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия) | ○ Ш. И. Левит , д-р мед. наук, проф.
(Тель-Авив, Израиль) | ○ С. В. Холодкевич , д-р техн. наук
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ В. К. Донченко , д-р экон. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ В. М. Луфт , д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ Г. П. Яковлев , д-р биол. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ И. В. Доровских , д-р мед. наук, проф.
(Москва, Россия) | ○ В. М. Мерабишвили , д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ И. П. Яковлев , д-р хим. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ Н. В. Ефимов , 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) | |

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. Galyntin**, 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)
- **Peter K. Kotenko**, 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

Направления применения хитозана в качестве полимерного носителя для повышения биодоступности лекарственных препаратов

Т. М. Устинова, Н. Г. Венгерович, Д. К. Глинко

Информационные технологии в анализе фармацевтической кадровой безопасности

М. Ю. Клищенко, Д. А. Кузнецов

10

Applications of chitosan as a polymer carrier for increasing the drugs' bioavailability

T. M. Ustinova, N. G. Vengerovich, D. K. Glinko

20

Information technologies in the analysis of pharmaceutical personnel security

M. Yu. Klishchenko, D. A. Kuznetsov

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Разработка состава и технологии эмульсий на основе мицелл олеатов железа

М. А. Трофимов, А. А. Гончаренко, Г. А. Плиско, Е. Д. Семивеличенко, А. Р. Муслимов, А. С. Ивкина

28

Development of the emulsion composition and technology based on iron oleate micelles

M. A. Trofimov, A. A. Goncharenko, G. A. Plisko, E. D. Semivelichenko, A. R. Muslimov, A. S. Ivkina

Состояние онкологической помощи в России: злокачественные новообразования губы. Популяционное исследование на уровне федерального округа. Часть I. Заболеваемость, погодичная летальность, локализационная и гистологическая структура

В. М. Мерабишвили, А. Б. Васильев, Э. Н. Мерабишвили, А. Ф. Барсуков

36

State of the Russian Oncology Service: lip cancer. Population-based study at the federal district level. Part I. Incidence rate, annual mortality rate, localization and histological structure

V. M. Merabishvili, A. B. Vasilyev, E. N. Merabishvili, A. F. Barsukov

Состояние онкологической помощи в России: злокачественные новообразования губы. Популяционное исследование на уровне федерального округа. Часть II. Медиана выживаемости, выживаемость больных с учетом локализационной, гистологической структуры и стадии заболевания

В. М. Мерабишвили, А. Б. Васильев, Э. Н. Мерабишвили, А. Ф. Барсуков

44

State of the Russian Oncology Service: lip cancer. Population-based study at the federal district level. Part II. Survival of patients, median of survival, survival of patients taking into account the localization, histological structure and disease stage

V. M. Merabishvili, A. B. Vasilyev, E. N. Merabishvili, A. F. Barsukov

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Супергруппы эукариот глазами биотехнолога. Система эукариот и необходимость создания таксономического/биотехнологического интерфейса

И. В. Змитрович, В. В. Перельгин, М. В. Жариков

52

Supergroups of eukaryotes through a biotechnologist's look. 1. The system of eukaryotes and the need for a taxonomic/biotechnological interface

I. V. Zmitrovich, V. V. Perelygin, M. V. Zharikov

Анализ проблем управления твердыми радиоактивными отходами на примере радиоактивного изотопа ^{14}C

В. В. Перельгин, П. К. Котенко, А. Г. Подборонова, М. В. Жариков, Л. В. Склярора

66

Problems of solid radioactive waste management on the example of the radioactive isotope ^{14}C

V. V. Perelygin, P. K. Kotenko, A. G. Podboronova, M. V. Zharikov, L. V. Sklyarova

ИНФОРМАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

INFORMATION AND PREVENTION

Современные аспекты развития доклинических исследований для фармацевтической отрасли Евразийского экономического союза
Д. Ю. Ивкин

78

Current aspects of the preclinical studies development for the pharmaceutical industry of the Eurasian Economic Union
D. Y. Ivkin

Арктика как зона радиации: проблемы и выходы
В. А. Трошин

32

Arctic as a radiation zone: problems and solutions
V. A. Troshin

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

PHARMACEUTICAL LEARNING ACTIVIT

О дорожной карте развития «Системы подготовки специалистов для объектов ядерной медицины в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете»
В. В. Перелыгин, Н. А. Скларова

34

A roadmap for the development of "Training system of specialists for nuclear medicine facilities at the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University"
V. V. Perelygin, N. A. Sklyarova

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ: ДИСКУССИОННАЯ ТРИБУНА

ACTUAL PROBLEMS: DISCUSSION TRIBUNE

Актуальные вопросы клинических испытаний радиофармацевтических лекарственных препаратов на современном этапе развития ядерной медицины
Н. В. Ефимов, А. А. Лебединец

22

Current issues in clinical trials of radiopharmaceutical drugs at the present stage of nuclear medicine development
N. V. Efimov, A. A. Lebedinets

Применение «Мексидол-Вет®» на фоне ультрафиолетового и гамма-облучения у крыс
Е. И. Трошин, Н. Ю. Югатова, Р. О. Васильев

26

The use of Mexidol-Vet® against the background of ultraviolet and gamma irradiation in rats
E. I. Troshin, N. Y. Yugatova, R. O. Vasiliev

Экотоксикологическая оценка отходов и почвенного покрова антропогенно загрязненных территорий с использованием биотест-систем
Т. В. Бардина, А. Г. Подборонова, Л. В. Скларова

102

Ecotoxicological assessment of waste and soil cover of anthropogenically caused pollution of the territories using biotest systems
T. V. Bardina, A. G. Podboronova, L. V. Sklyarova

Биодизайн как цивилизационный вызов современной фармацевтике
А. И. Тюкавин, Н. А. Арсениев, М. А. Студнева, В. С. Медведева, С. В. Сучков

108

Biodizine as a civilizational challenge of modern pharmaceuticals
A. I. Tyukavin, N. A. Arseniev, M. A. Studneva, V. S. Medvedeva, S. V. Suchkov

НАСЛЕДИЕ

HERITAGE

История становления кафедры фармакологии и токсикологии СПбГУВМ
А. М. Лунегов

118

The formation of the SPSUVM Department of Pharmacology and Toxicology
A. M. Lunegov

Направления применения хитозана в качестве полимерного носителя для повышения биодоступности лекарственных препаратов

© 2022. Татьяна Михайловна Устинова¹, Николай Григорьевич Венгерович^{1,2},
Дмитрий Константинович Глинко¹

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

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

Автор, ответственный за переписку:
Татьяна Михайловна Устинова, gniiivm_15@mail.ru

АННОТАЦИЯ. Пероральная доставка лекарственных препаратов – динамичная область исследования, но сопряжена с многочисленными проблемами при ее использовании: ферментативная деградация, гидролиз, низкая проницаемость эпителия в желудочно-кишечном тракте. В обзоре представлен анализ научных статей, посвященный развитию направленной доставки лекарственных средств с помощью биоразлагаемого полимера хитозана. Применение хитозана, отдельно или в виде композитов, подходит для различных форм доставки лекарственных средств. При пероральном способе поступления хитозан выступает как мукоадгезивный полимер, который обладает контролируемым и направленным высвобождением. В публикациях, вышедших в течение последних пяти лет, отражены различные подходы к доставке инсулина и лекарственных препаратов. Основной технологической стратегией при доставке инсулина являлась его защита от pH условий ЖКТ, а также повышение проницаемости через трансклеточные и/или параклеточные пути. Отмечено, что применение биополимера и его производных обладало контролируемым профилем абсорбции. В публикациях, посвященных доставке лекарственных средств, большая часть исследований касается разработки и модификации методов их получения. По представленным экспериментальным данным частицы получались с четко выраженными сферическими формами и емкостью микрочастиц от 85 до 97%. В ряде научных публикаций приводятся данные относительно использования хитозана в качестве мукоадгезивного покрытия для различных нано- или микрочастиц различной природы. Также отмечено, что использование микрочастиц хитозана способствовало уменьшению нежелательных побочных эффектов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хитозан, инсулин, лекарственные препараты, пероральное введение, полимерный носитель, биодоступность, микрочастицы, наночастицы

СОКРАЩЕНИЯ:

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
ЛС – лекарственное средство;
BCS – биофармацевтическая классификация;
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
РНК – рибонуклеиновая кислота;
ЛП – лекарственные препараты.

ВВЕДЕНИЕ

Абсорбция перорального лекарственного препарата – это процесс, на который влияют физико-химические и биофармацевтические свойства лекарственного средства и его взаимосвязь с ЖКТ. К основным параметрам, контролирующим абсорбцию ЛС, относят растворимость, растворение и проницаемость через кишечный барьер.

В настоящее время существует система биофармацевтической классификации, разработанная Gordon Amidon и соавт. в 1995 году, в основе которой лежит распределение фармацевтических субстанций по параметрам водной растворимости и кишечной проницаемости. В соответствии с этими свойствами все ЛС разделены на четыре класса [1]:

- I – высокая растворимость, высокая проницаемость;
- II – низкая растворимость, высокая проницаемость;
- III – высокая растворимость, низкая проницаемость;
- IV – низкая растворимость, низкая проницаемость.

Данная классификация представляет собой основу, которую можно использовать для прогнозирования проблем биодоступности субстанций при разработке новых лекарственных форм [2]. Подсчитано, что от 70 до 90% разрабатываемых ЛС характеризуется низкой растворимостью и относится ко II и IV классам по классификации BCS. Совершенствование технологий синтеза позволяет создавать более сложные соединения, что приводит к росту числа малорастворимых лекарственных субстанций, низкая растворимость которых связана со сложной химической структурой, размером, высокомолекулярной массой, липофильностью, Н-связыванием с растворителем, внутримолекулярным Н-связыванием, межмолекулярным Н-связыванием (кристаллическая упаковка), кристалличностью, полиморфными формами, ионным зарядом, рН [3].

Препараты IV класса BCS (например, амфотерицин В, флуросемид, ацетазоламид) обладают многими характеристиками, препятствующими эффективной пероральной доставке. Часть проблем связана с низкой растворимостью в воде, плохой проницаемостью, неустойчивой и низкой всасываемостью, значениями положительного пищевого эффекта, который приводит к низкой изменчивости биодоступности.

Составление и разработка эффективной системы доставки для препаратов класса IV BCS представляет непростую задачу. В настоящее время используют следующие подходы к данному типу ЛС:

- разработка систем доставки на основе липидов, полимеров и полимерных матриц;
- инженерия кристаллов (нанокристаллы и сокристаллы);
- разработка самозмульгирующихся систем и твердых дисперсий [4].

Особенности физико-химических свойств действующего вещества имеют важное значение при разработке лекарственной формы [5]. Новые низкомолекулярные фармакологические субстанции характеризуются высокими молекулярными массами и липофильностью по сравнению с ЛС, синтезированными до 1990 года. Они создают различные биофармацевтические сложности: плохая растворимость и биодоступность. Также возникают и технологические затруднения при их производстве. При разработке ЛС с оптимальными биоло-

гическими характеристиками, разработчики должны стремиться к оптимизации молекулярных характеристик и, возможно, использовать технологии, повышающие их растворимость.

В настоящее время пероральное введение сталкивается с новыми проблемами, в частности, касающимися доставки макромолекул и биотехнологических препаратов из-за их плохой абсорбируемости и чувствительности к разложению. Системы наночастиц на основе полисахаридов позволяют решать задачи, связанные с биотехнологическими лекарствами, а также с небольшими молекулами с проблемами стабильности/всасывания в кишечнике. Происходит это за счет использования способности полимера образовывать нековалентные связи с функциональными группами в химической структуре [6].

Цель исследования – изучение имеющихся в научной литературе данных для оценки использования биодеградируемого полимера – хитозана в качестве носителя для пероральной доставки инсулина и низкомолекулярных соединений.

ХИТОЗАН И ЕГО СВОЙСТВА

Нано- и микроматериалы на основе хитозана (рис. 1) или его производных широко исследуются в качестве перспективных носителей из-за их биоразлагаемости, хорошей биосовместимости, низких иммуногенности и токсичности. Хитозан, отдельно или в виде композитов, является подходящим субстратом для изготовления различных типов лекарственных форм, таких как: гидрогели, мембраны, шарики, пористая пена, нано- и микрочастицы, гели in situ, губки и нановолокна/каркасы. Наночастицы на основе хитозана интенсивно изучаются как системы контролируемого и направленного высвобождения для различных лекарств (противовоспалительных, антибиотических, противораковых и др.), а также для белков/пептидов, факторов роста, вакцин, малых ДНК и коротких интерферирующих РНК [7, 8].

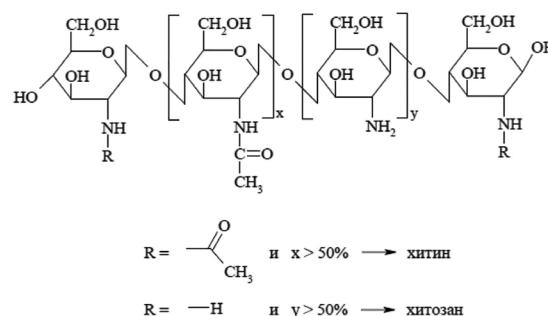


Рис. 1. Структура макромолекулы хитозана

Fig. 1. Chitosan molecular structure

Хитозан и его производные относят, в отношении перорального способа доставки, к мукоадгезивным водорастворимым или водонерастворимым полимерам, которые представляют собой набухающие сети, соединенные с сшивающими агентами. Такие полимеры обладают оптимальной полярностью, что гарантирует достаточное смачивание слизи и оптимальную тягучесть, которая обеспечивает взаимную адсорбцию и проникновение полимера в слой слизи.

Мукоадгезия – сложный процесс, включающий химические взаимодействия между муцином и полимерами (рис. 2). Результат и степень мукоадгезивного связывания основаны на различных свойствах полимеров. Эволюция таких систем прошла путь от гидрофильных полимеров первого поколения, способных образовывать неспецифические взаимодействия, до более специфических систем второго поколения на основе лектинов или новых материалов, полученных путем модификации полимеров различными функциональными группами, такими как тиоловые [9, 10].

К свойствам хитозана можно отнести его способность ковалентно сшиваться с диальдегидами (глиоксалем или глутаральдегидом, ионно-сшитым с триполифосфатом), химически и механически усиливая матрицу. Ковалентно сшитые гидрогели более стабильны и подходят для доставки белков в кишечник.

Другие химические модификации хитозана (триметилированный, тиолированный и карбоксиметилированный) больше изучены для доставки бычьего и сывороточного альбумина, кальционина лосося и различных пептидов [11].

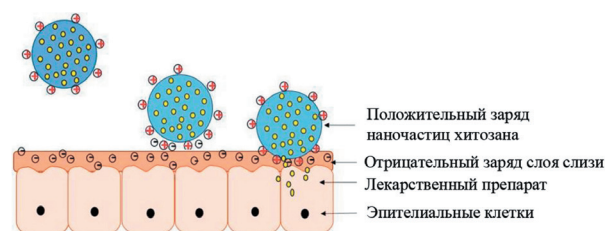


Рис. 2. Механизм мукоадгезивного действия хитозана

Fig. 2. The mechanism of action of the mucoadhesive property of chitosan

Контролируемого высвобождения ЛС из хитозана при пероральном введении можно достичь при использовании следующих форм: твердые дисперсии, сшитые гидрогели или наночастицы. На доставку ЛП оказывают воздействие несколько факторов: молекулярная масса полимера, степень диацетилирования, замещение полисахаридов, размер наночастиц, пористая структура. Данные параметры влияют на скорость высвобождения из твердой матрицы. Длина и конформация полисахаридных цепей сказываются на доступности функциональных групп хитозана для молекул действующего вещества, что имеет решающее значение для устранения электростатических взаимодействий и последующего включения молекул лекарственного препарата в эти системы. Кроме того, различные методы приготовления могут привести к различным взаимодействиям и пористым структурам образованных частиц. Характеристики пористых микроструктур (распределение пор по размерам, пористость, извилистость и др.) влияют на проникновение в матрицу растворителя, растворение молекул лекарственного препарата и последующее высвобождение этих молекул в среду [12].

АДРЕСНАЯ ДОСТАВКА ИНСУЛИНА

Значительное количество публикаций посвящено исследованиям использования различных составов хитозана для улучшения пероральной доставки инсулина (табл. 1). Среди всех путей введения пероральный наиболее предпочтителен, так как имитирует эндогенный путь введения инсулина. Однако пероральное введение ограничено ферментативной деградацией и низкой проницаемостью в кишечнике.

В последнее время в научных публикациях использование полисахаридов представляется технологической стратегией

Экспериментальные данные наночастиц хитозана, содержащих инсулин

Experimental data of chitosan nanoparticles containing insulin

Табл. 1.

Table 1.

Носитель	Метод приготовления	Размер частиц, нм	Эффективность включения, %	Высвобождение инсулина in vitro	Источник
Хитозан (25–65 кДа), степень диацелирования 83–86% Альгинат молекулярная масса – $1,03 \times 10^5$ г/моль	Полиэлектролитное комплексообразование	216	78,3	Первоначальный выброс инсулина максимально 26,7% при pH 1,2 с последующим и пролонгированным высвобождением в течение 24 ч	13
Хитозан 25 кДа Хондроитин сульфат 20–30 кДа Полиэтиленгликоль 5000 Да	Ионное гелеобразование	$356,5 \pm 43,4$	-	При pH 2,5 высвобождение инсулина из микроэмульсии составило 48,1. При pH 6,8–51,2% через два часа	14
Хитозан (90 кДа), степень диацелирования 85% Триполифосфат	Моментальное комплексообразование с использованием многоходовой вихревой смеси	$42,6 \pm 2,7$	$91 \pm 1,7$	Высвобождение инсулина при pH 2,5–16%	15
Хитозан (28 кДа) Липидные липосомы L-аргенин	Хитозан-инсулиновую дисперсию добавляли к лецитин липосомальной дисперсии	105 ± 17	20	Высвобождение в фосфат буферной смеси pH 6,8 достигало 30 минут	16
Низкомолекулярный хитозан (50–190 кДа) степень диацелирования $\geq 75\%$ i-каррагинин	Полиэлектролитное комплексообразование	613 ± 41	$86,9 \pm 2,6$	В смеси моделирующей желудочный сок высвобождение составило $4,91 \pm 0,24\%$ через два часа	17
Хитозан альгинат полиуретан	Полиэлектролитное комплексообразование	90–110	90	При pH 1,2 высвобождение 13,7% до 1 часа, 50% последующие десять часов	18
Хитозан (150 кДа), степень диацелирования 95%	Коацервация	534 ± 24	$79,96 \pm 3,96$	При pH 2 высвобождение 14,03%, При pH 6,8 высвобождение 85% в течение десяти часов	19

для защиты инсулина от pH условий ЖКТ, а также повышения его проницаемости через трансклеточные и/или параклеточные пути, безопасности и селективности нацеливания инсулина [20]. В ряде работ показаны различные вариации частиц хитозана с инкапсулированным инсулином, предназначенные для контролируемого и пролонгированного высвобождения.

Так, в одной из работ была предложена комплексная полиэлектролитная система нано- и микрочастиц хитозан-пектин без использования химически сшивающих агентов. В результате были получены частицы небольшого размера (в пределах 240–1900 нм) с максимальным выходом продукции около 34%. Максимальную эффективность капсулирования (около 62%) системы наблюдали при соотношении зарядов (n+/n-), равном 5. Полученная система являлась стабильной в различных средах, особенно в искусственной созданной желудочной жидкости (pH 1,2). При моделировании кишечной жидкости (pH 6,8) контролируемое высвобождение инсулина происходило в течение двух часов [21].

В работе Yang и соавт. изучали привитый гидрогель хитозана с карбоксиметил- β -циклодекстрином. В опытах *in vitro* высвобождение инсулина из гидрогеля зависело от pH среды. Инсулин успешно удерживался внутри гидрогелей в желудочной среде и медленно высвобождался после попадания в кишечные условия. Полученные микрочастицы гидрогеля не проявляли цитотоксичности и транспортировались через монослой клеток Caco 2, в основном параклеточным путем. Отмечено, что введение гидрогеля хитозана диабетическим мышам способствовало обеспечению значительного и устойчивого (в диапазоне от шести до двенадцати часов) снижения уровня глюкозы в крови [22].

Для контролируемого высвобождения инсулина успешно применяются также и гибридные полимер-липидные системы. Их преимуществами являются повышение мукоадгезивности и липофильности [23].

Разработка нано- или микросистем позволяет защищать инсулин и от ферментативной деградации. Предложенная система микрочастиц, покрытых альгинатом, глюкоником F-68 и хитозаном, позволяла увеличивать всасывание инсулина в кишечнике. По результатам высвобождения *in vitro* было показано, что растворение инсулина в искусственной желудочной жидкости с pH=1,2 было замедленным за счет альгинатного ядра и его покрытия хитозаном, и быстро высвобождалось в кишечной жидкости с pH=6,8 [24]. Для увеличения эффективности инкапсуляции было рассмотрено получение микрочастиц хитозана и муцина улитки. Такие частицы имели эффективность инкапсуляции и загрузку инсулина более 75 и 28% соответственно. При этом в опытах *in vitro* было показано длительное высвобождение инсулина, более 80% в течение 12 часов [25].

Анализ литературы показал эффективность применения хитозана и его производных для получения контролируемого профиля абсорбции инсулина и его защиты от ферментативной деградации. По сравнению с индивидуальным введением инсулина использование микрочастиц хитозана позволило улучшить его биодоступность и снизить уровень глюкозы в крови.

Полученные данные связывают с мукоадгезивными свойствами хитозана, которые позволяют увеличить время пребывания микрочастиц с инсулином в области абсорбции кишечника, что облегчает доставку его по транцеллюлярному пути, либо внутриклеточно в кровеносные капилляры в печень.

На I и II фазах доклинических и клинических испытаний находится ряд разработок, улучшающих доставку инсулина с помощью мукоадгезивных полимеров, но из-за недостаточ-

ного финансирования фармакодинамических и фармакокинетических исследований на животных и людях и появления побочных эффектов исследования приостановлены.

ПРИМЕНЕНИЕ ХИТОЗАНА ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛП

Хитозан используется в качестве носителя и для низкомолекулярных малорастворимых соединений, позволяя улучшить их пероральную биодоступность. Представленные в научной литературе данные указывают, что основная часть исследований направлена на разработку и модификацию методов получения микрочастиц хитозана.

Так в статьях Lopedota A. и соавт. и Szekalska M. представлены данные по разработке метода получения частиц распылительной сушкой. В ходе исследований были получены частицы, которые обладали замедленным высвобождением активных компонентов и обеспечивали улучшенные мукоадгезивные свойства [26, 27].

В большинстве исследований используют различные модификации получения частиц эмульсионным методом с помощью сшивающих агентов (триполифосфата или глутарового альдегида). В результате получаются четко выраженные сферические формы частиц с эффективностью загрузки от 85 до 97%, но степень набухания зависит от степени сшивания и от морфологии частиц.

Микрочастицы могут преодолевать желудочный барьер без разложения активного начала, которое защищено полимерной матрицей [28, 29]. На примере исследования Correa R. и соавт. представлена оптимизация состава полученных эмульсионным способом микрочастиц хитозана, покрытых pH-зависимым полимером эудрагитом. Основными параметрами, влияющими на образование микрочастиц хитозана с заданными свойствами, являлись соотношение ЛС/хитозан, ПАВ и концентрация глутарового альдегида. Приготовленные микросферы имели дискретную сферическую форму с шероховатой внешней поверхностью. Профиль высвобождения из непокрытых микросфер был медленным, но не зависел от pH растворяющей жидкости, процесс высвобождения занимал 24 часа. С увеличением концентрации полимера до определенного момента увеличивалась, а затем снижалась эффективность захвата ЛС. Другие переменные, такие как концентрация эмульгатора, скорость перемешивания и концентрация сшивки, также влияли на эффективность захвата и высвобождение ЛС [30].

В ряде статей исследованы механизмы абсорбции модифицированных частиц хитозана. Синтезированные гибридные микрогели на основе хитозана и наночастиц SiO₂ были модифицированы винильными группами, которые обладали чувствительностью к pH среде (особенно в кислых средах). Такой состав обеспечивал высвобождение ЛС в течение 45 минут [31].

В другом исследовании для улучшения пероральной доступности представлена разработка полимерных сокристаллов хитозан-телмисартана, которые обладали повышенной концентрацией ЛС в плазме (1,47 мкг/мл) по сравнению с чистым препаратом (0,96 мкг/мл). Тем самым применение сокристаллов способствовало увеличению растворимости. За счет изменения плотного соединения происходила парацеллюлярная абсорбция [32].

В статье Liu M. и соавт. представлены данные по использованию хитозана в качестве функционального нанохелата для увеличения проницаемости циклоспорина А за счет положительного заряда хитозана, способного вызывать свертываемость анионных липидов с образованием нанохелатов со

средним размером $114,2 \pm 0,8$ нм без потребности в ионах кальция. Такие функциональные нанохелаты, индуцированные хитозаном, увеличивали всасываемость циклоспорина А в ЖКТ. Поглощение хитозан-индуцированных нанохелатов клетками Caco-2 происходило за счет клатрин- и кавеол-опосредованного эндоцитоза, а не посредством макропиноцитоза [33]. Микрочастицы хитозана способны переносить кварцетин в качестве противоопухолевого объекта через различные эпителиальные системы и высвобождать его в устойчивом контролируемом состоянии в целевой участок [34].

В ряде научных публикаций приводятся данные использования хитозана в качестве мукоадгезивного покрытия для различных нано- или микрочастиц различной природы. Такую стратегию использовали для улучшения растворимости и биодоступности фенофибрат (II класс по классификации BSC). Было показано, что наноструктурированный липидный носитель, покрытый хитозаном, способствовал обеспечению контролируемого высвобождения. Такую структуру получали методом ультразвуковой обработки с использованием хитозана (в качестве биоразлагаемого полимера), стеариновой кислоты (твердого липида), олеиновой кислоты (жидкого липида) и твина 80. Для изучения эффективности инкапсулирования и условий растворимости отношения стеариновая кислота/олеиновая кислота варьировали как 80/20, 70/30, 60/40 и 50/50 (мг/мг), регулируя соотношение хитозана. Все полученные составы нанолипидных носителей имели размер частиц приблизительно 200 нм с индексом полидисперсности ниже 0,3 и эффективностью инкапсуляции выше 85%. Фармакокинетические и фармакодинамические параметры нанолипидного состава фенофибрат после перорального приема были выше по сравнению с его неинкапсулированной формой [35].

В другом исследовании приведены фармакокинетические данные покрытых хитозаном микрочастиц гидроксипропилметилцеллюлозы с леводопой, поддерживающих относительно высокие уровни леводопы в кровотоке. Кинетика высвобождения ЛС из микрочастиц показала контролируемый и продолжительный выход 80% в течение 12 часов. В результате фармакокинетических исследований *in vivo* у крыс, получавших микрочастицы, отмечали более высокую АUC и более высокий *Stax* по сравнению с зарегистрированным лекарственным препаратом «Синемет» [36].

Схожие данные были получены у микрочастиц, нагруженных кальций-связываемыми фосфопептидами казеина. Исследования высвобождения показали устойчивое контролируемое высвобождение кальция и его поглощение [37].

В исследованных нами публикациях микрочастицы хитозана, в основном, получали ионным гелеобразованием с использованием сшивающих агентов. Изучены pH-зависимая стабильность, характеристики морфологии, контролируе-

мое высвобождение. Также использование микрочастиц хитозана и его различных матриц способствуют уменьшению нежелательных побочных эффектов. Данные исследования проводили на поперечно сшитых триполифосфатом частицах хитозана, нагруженных венлафаксином [38].

Таким образом, при использовании хитозана для доставки низкомолекулярных соединений особое внимание уделяется разработке метода получения частиц и его анализу. Приведены данные о характеристиках модифицированных, гибридных частиц и сокристаллов хитозана для направленной доставки ЛС и профили высвобождения из них.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По своему химическому составу хитозан уникален по сравнению с другими полисахаридами, используемыми для пероральной доставки ЛС. Его структура допускает определенные модификации посредством модуляции хитозанового амина или гидроксильных функциональных групп. Для фармацевтического применения эти химические фрагменты могут использоваться для конъюгирования лекарственных средств напрямую или через линкеры. Обилие аминогрупп в составе хитозана позволяет осуществлять конъюгацию с другими молекулами через метаакрирование и карбоксиметилирование.

В основу стратегий при использовании хитозана в качестве носителя положены защита ЛС от pH условий ЖКТ, а также повышение биодоступности посредством увеличения проницаемости через трансклеточные и/или параклеточные пути, безопасности и селективности. Разработаны различные полиэлектролитные системы с хитозаном, а также дополнительные покрытия (альгинат, эудрагит) частиц.

Таким образом, исследование привлеченных публикаций не позволило выявить какой-либо наиболее оптимальный способ получения модифицированных форм или нано- и микрочастиц хитозана. Их формирование осуществлялось посредством ионного гелеобразования, приготовлением эмульсии вода/масло и с использованием распылительной сушки. Эффективность инкапсуляции находится в диапазоне от 28 до 62% в зависимости от способа получения, однако эффективность захвата получаемых частиц высока и составляет до 97%. Во многих исследованиях представлены данные профиля высвобождения лекарственного средства: получаемые частицы обладали контролируемым и пролонгированным высвобождением с выходом до 80% препарата в течение 12 часов. Представленные подходы и фактические данные позволяют рассматривать хитозан в качестве полимерного носителя для повышения биодоступности ЛП, разрабатываемых или модифицируемых для энтерального пути введения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Раменская Г. В. Биофармацевтическая классификация лекарственных веществ. Обзор / Г. В. Раменская, И. Е. Шохин, Ю. И. Кулунич // Сеченовский вестник. – 2011. – № 1 (3) – 2 (4). – С. 57–59.
2. U.S. Food & Drug Administration. 2022. URL: <https://www.fda.gov>
3. Gupta S., Kesarla R., Omri A. Formulation strategies to improve the bioavailability of poorly absorbed drugs with special emphasis on self-emulsifying systems // ISRN Pharm. 2013 Dec 26. Vol. 2013. P. 848043. <https://doi.org/10.1155/2013/848043>
4. Ghadi R., Dand N. BCS class IV drugs: Highly notorious candidates for formulation development // Journal of Controlled Release. 2017. Vol. 248. P. 71–95. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.01.014>
5. Shekhawat P. B., Pokharkar V. B. Understanding peroral absorption: regulatory aspects and contemporary approaches to tackling solubility hurdles // Acta Pharmaceutica Sinica B. 2017. Vol. 7, no. 3. P. 260–280. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.09.005>
6. Bianchera A., Bettini R. Polysaccharide nanoparticles for oral controlled drug delivery: the role of drug-polymer and

interpolymer interactions // *Expert Opin Drug Deliv.* 2020 Oct. Vol. 17, no. 10. P. 1345–1359. <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1789585>

7. Iacob A. T., Lupascu F. G., Apotrosoaei M. Recent Biomedical Approaches for Chitosan Based Materials as Drug Delivery Nanocarriers. *Pharmaceutics.* 2021 Apr 20. Vol. 13, no. 4. P. 587. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040587>

8. Lang X., Wang T., Sun M., et al. Advanced and applications of chitosan-based nanomatetias as oral delivery carries: A review // *Int J Biol Macromol.* 2020 Jul 1. Vol. 154. P. 433445. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.148>

9. Russo E., Selmin F., Baldassari S. A focus on mucoadhesive polymers and their application in bucal dosage forms // *Journal of drug delivery Science and Technology.* 2016. Vol. 32, Part B. P. 113125. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2015.06.016>

10. Vimal Y. K., Gupta A. B., Kumar R., et al. Mucoadhesive polymers: Meance of improving the mucoadhesive properties of drug delivery systems // *J Chem Pharm Res.* 2010. Vol. 2, no. 5. P. 418–432.

11. Liu L., Yao W., Rao Y., et al. pH-responsive carriers for oral drug delivery: challenges and opportunities of current platforms // *Drug deliv.* 2017 Nov. Vol. 24, no. 1. P. 569–581. <https://doi.org/10.1080/107175544.2017.1279238>

12. Lucio D., Oharriz M. Chitosan: strategies to increase and modulate drug release rate // *Biological activities and application of marine polysaccharides / ed. Shalaby E. A. Croatia: InTechOpen,* 2017. 326 p. <https://doi.org/10.5772/65714>

13. Mukhopadhyay P. Chakraborty S., Bhattacharya S., et al. PH-Sensitive Chitosan/AlginateCore-Shell Nanoparticles for E_cient and Safe Oral Insulin Delivery // *Int. J. Biol. Macromol.* 2015. Vol. 72. P. 640–648. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.08.040>

14. Pereira De Sousa I., Moser T., Steiner C., et al. Insulin Loaded Mucus Permeating Nanoparticles: Addressing the Surface Characteristics as Feature to ImproveMucus Permeation // *Int. J. Pharm.* 2016 Vol. 50. P. 236–244. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.01.022>

15. He Z., Santos J. L., Tian H., et al. Scalable Fabrication of Size-Controlled Chitosan Nanoparticles for Oral Delivery of Insulin. *Biomaterials.* 2017. Vol. 130. P. 28–41. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.03.028>

16. Al-Remawi M., Elsayed A., Maghrabi I, et al. Chitosan/ Lecithin Liposomal Nanovesicles as an Oral Insulin Delivery System // *Pharm. Dev. Technol.* 2017. Vol. 22. P. 390–398. <https://doi.org/10.1018/10837450.2016.1213745>

17. Sahoo P., Leong K. H., Nyamathulla S., et al. Optimization of PH-Responsive Carboxymethylated Iota-Carrageenan/ Chitosan Nanoparticles for Oral Insulin Delivery Using Response Surface Methodology // *React. Funct. Polym.* 2017. Vol. 119. P. 145–155. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2017.08.014>

18. Chen T., Li S., Zhu W., et al. Self-Assembly PH-Sensitive Chitosan/Alginate Coated Polyelectrolyte Complexes for Oral

Delivery of Insulin // *J. Microencapsul.* 2019. Vol. 36. P. 96–107. <https://doi.org/10.1080.02652048.2019.1604846>

19. Wong C. Y., Al-Salami H., Dass C. R. Formulation and Characterisation of Insulin-Loaded Chitosan Nanoparticles Capable of Inducing Glucose Uptake in Skeletal Muscle Cells in Vitro // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2020. Vol. 57. P. 101738. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101738>

20. Meneguín A. B., Silvestre A. L. P, Sposito L., et al. The role of polysaccharides from natural resources to design oral insulin micro- and nanoparticles intended for the treatment of Diabetes mellitus: A review // *Carbohydr Polym.* 2021 Mar 15. Vol. 256. P. 117504. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117504>

21. Maciel V. B. V, Yoshida C. M. P, Pereira S.M.S.S, et al. Electrostatic Self-Assembled Chitosan-Pectin Nano- and Microparticles for Insulin Delivery. *Molecules.* 2017 Oct 12. Vol. 22, no. 10. P. 1707. <https://doi.org/10.3390/molecules22101707>

22. Yang Y., Liu Y., Chen S., et al. Carboxymethyl β -cyclodextrin grafted carboxymethyl chitosan hydrogel-based microparticles for oral insulin delivery // *Carbohydr Polym.* 2020 Oct 15. Vol. 246. P. 116617. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116617>

23. Grigoras A. G. Polymer-lipid hybrid systems used as carriers for insulin delivery. *Nanomedicine.* 2017 Nov. Vol. 13, no. 8. P. 2425–2437. <https://doi.org/10.1016/j.nanj.2017.08.005>

24. Aafar M. H. M, Hamid K. A. Chitosan-Coated Alginate Nanoparticles Enhanced Absorption Profile of Insulin Via Oral Administration. *Curr Drug Deliv.* 2019. Vol. 16, no. 7. P. 672–686. <https://doi.org/10.2174/1567201816666190620110748>

25. Mumuni M. A., Kenechukwu F. C., Ernest O. C., et al. Surface-modified mucoadhesive microparticles as a controlled release system for oral delivery of insulin // *Heliyon.* 2019 Sep 12. Vol. 5, no. 9. P. e02366. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02366>

26. Lopodota A., Cutrignelli A., Laquintana V., et al. Spray Dried Chitosan Microparticles for Intravesical Delivery of Celecoxib: Preparation and Characterization // *Pharm Res.* 2016 Sep. Vol. 33, no. 9. P. 2195–2208. <https://doi.org/10.1007/S11095-016-1956-7>

27. Szekalska M., Sosnowska K., Zakrzewska A., et al. The Influence of Chitosan Cross-linking on the Properties of Alginate Microparticles with Metformin Hydrochloride-In Vitro and In Vivo Evaluation. *Molecules.* 2017 Jan 22. Vol. 22, no. 1. P. 182. <https://doi.org/10.3390/molecules22010182>

28. Wang F., Yang S., Hua D., et al. A novel preparation method of paclitaxel-loaded folate-modified chitosan microparticles and in vitro evaluation // *J Biomater Sci Polym Ed.* 2016. Vol. 27, no. 3. P. 276–289. <https://doi.org/10.1080/09205063.2015.1121366>

29. Iurciuc-Tincu C. E., Atanase L. I., Ochiuz L., et al. Curcumin-loaded polysaccharides-based complex particles obtained by polyelectrolyte complexation and ionic gelation. I-Particles obtaining and characterization // *Int J Biol Macromol.* 2020 Mar 15. Vol. 147. P. 629–642. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.247>

30. Correa R. F., Colucci, G., Halla, N., et al. Development of Chitosan Microspheres through a Green Dual Crosslinking

Strategy Based on Tripolyphosphate and Vanillin // *Molecules*. 2021. Vol. 26. P. 2325. <https://doi.org/10.3390/molecules26082325>

31. Galdioli Pella M. C., Simao A. R., Lima-Tenorio M. K., et al. Chitosan hybrid microgels for oral drug delivery // *Carbohydr Polym*. 2020 Jul 1. Vol. 239. P. 116236. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116236>

32. Ganesh M., Ubaidulla U., Rathanam G., et al. Chitosan-telmisartan polymeric cocrystal for improving oral absorption: in vitro and in vivo evaluation // *In J Biol Macromol*. 2019 Jun 15. Vol. 131. P. 879–885. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.03.141>

33. Liu M., Zhong X., Yang Z. Chitosan functionalized nanocochleates for enhanced oral absorption of cyclosporine A // *Sci Rep*. 2017 Jan 23. Vol. 7. P. 41322. <https://doi.org/10.1038/srep41322>

34. Rashedi J., Ghorbanihaghjo A., Asgharzadeh M., et al. Chitosan and quercetin: potential hand in hand encountering tumors in oral delivery system // *Curr Pharm Des*. 2019. Vol. 25, no. 28. P. 3074–3086. <https://doi.org/10.2147/1381612825666190829144508>

35. Pyo Y. C., Tran P., Kim D. H., et al. Chitosan-coated nanostructured lipid carriers of fenofibrate with enhanced oral bioavailability and efficacy // *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2020 Dec. Vol. 196. P. 111331. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111331>

36. Dankyi B. O., Amponsah S. K., Allotey-Babington G. L., et al. Chitosan-Coated Hydroxypropylmethyl Cellulose Microparticles of Levodopa (and Carbidopa): In Vitro and Rat Model Kinetic Characteristics // *Curr Ther Res Clin Exp*. 2020 Nov 3. Vol. 93. P. 100612. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2020.100612>

37. Zhu B., Hou T., He H. Calcium-binding casein phosphopeptides-loaded chitosan oligosaccharides core-shell microparticles for controlled calcium delivery: Fabrication, characterization, and in vivo release studies // *Int J Biol Macromol*. 2020 Jul 1. Vol. 154. P. 1347–1355. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.014>

38. Aranaz I., Paños I., Peniche C., et al. Chitosan Spray-Dried Microparticles for Controlled Delivery of Venlafaxine Hydrochloride // *Molecules*. 2017 Nov 15. Vol. 22, no. 11. P. 1980. <https://doi.org/10.3390/molecules.22111980>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Татьяна Михайловна Устинова – канд. биол. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, gniiivm_15@mil.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; профессор кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, nickolai.vengerovich@pharminnotech.com;

Дмитрий Константинович Глинко – научный сотрудник научно-исследовательского отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, gniiivm_15@mil.ru.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 15.02.2022 г., одобрена после рецензирования 12.03.2022 г., принята к публикации 18.04.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2022. Vol. 3, no. 4. P. 10-19

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Review article

Applications of chitosan as a polymer carrier for increasing the drugs' bioavailability

© 2022. Tatiana M. Ustinova¹, Nikolai G. Vengerovich^{1,2}, Dmitriy K. Glinko¹¹State Scientific Research and Test Institute of Military Medicine, Ministry for Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia²Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Tatiana M. Ustinova, gniiivm_15@mil.ru

ABSTRACT. Oral drug delivery is a dynamic research area, yet associated with multiple issues in its using: enzymatic degradation, hydrolysis, low permeability of intestinal epithelium. The review presents a research papers' analysis on the development of targeted drug delivery using a biodegradable polymer chitosan. Chitosan application, singly or in composites, is suitable for various drug delivery systems. Upon oral delivery, chitosan serves as a mucoadhesive polymer with controlled and targeted release. During the last five years, various approaches to the delivery of insulin and other drugs had been reported in literature. The main technological strategy for insulin delivery was its protection against intestinal pH, as well as increasing of permeability via transcellular and/or paracellular pathways. It is observed that application of the biopolymer and its derivatives has a controlled absorption profile. In publications on the drugs delivery, most of the research is focused on development and modification of methods for their producing. According to the presented experimental data, there were obtained particles with well-defined spherical shapes and microparticles' capacity of 85–97%. A number of research articles provide data on the chitosan application as a mucoadhesive coating for various nano- or microparticles. It was also noted that application of chitosan microparticles contributed to diminishing adverse side effects.

KEYWORDS: chitosan, insulin, drugs, oral delivery, polymer carrier, bioavailability, microparticles, nanoparticles

REFERENCES

1. Ramenskaja G. V., Shohin I. E., Kulunich Ju. I. The biopharmaceutical classification of medicinal substances. Review. Sechenovskij vestnik = Sechenov Medical Journal. 2011;1(3),2(4):57-59. (In Russ.).
2. U.S. Food & Drug Administration. 2022. URL: <https://www.fda.gov>
3. Gupta S., Kesarla R., Omri A. Formulation strategies to improve the bioavailability of poorly absorbed drugs with special emphasis on self-emulsifying systems. ISRN Pharm. 2013 Dec 26;2013:848043. <https://doi.org/10.1155/2013/848043>
4. Ghadi R., Dand N. BCS class IV drugs: Highly notorious candidates for formulation development. Journal of Controlled Release. 248. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.01.014>
5. Shekhawat P. B., Pokharkar V. B. Understanding peroral absorption: regulatory aspects and contemporary approaches to tackling solubility hurdles. Acta Pharmaceutica Sinica B. 2017;7(3):260-280. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.09.005>
6. Bianchera A., Bettini R. Polysaccharide nanoparticles for oral controlled drug delivery: the role of drug-polymer and interpolymer interactions. Expert Opin Drug Deliv. 2020 Oct;17(10):1345-1359. <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1789585>
7. Iacob A. T., Lupascu F. G., Apotrosoaei M. Recent Biomedical Approaches for Chitosan Based Materials as Drug Delivery Nanocarriers. Pharmaceutics. 2021 Apr 20;13(4):587. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040587>
8. Lang X., Wang T., Sun M., et al. Advanced and applications of chitosan-based nanomaterials as oral delivery carriers: A review. Int J Biol Macromol. 2020 Jul 1;154:433-445. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.148>
9. Russo E., Selmin F., Baldassari S. A focus on mucoadhesive polymers and their application in buccal dosage forms. Journal of drug delivery Science and Technology. 2016;32,Part B:113-125. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2015.06.016>
10. Vimal Y. K., Gupta A. B., Kumar R., et al. Mucoadhesive polymers: Means of improving the mucoadhesive properties of drug delivery systems. J Chem Pharm Res. 2010;2: 418-432.

11. Liu L., Yao W., Rao Y., et al. pH-responsive carriers for oral drug delivery: challenges and opportunities of current platforms. *Drug deliv.* 2017 Nov;24(1):569-581. <https://doi.org/10.1080/107175544.2017.1279238>
12. Lucio D., Oharriz M. Chitosan: strategies to increase and modulate drug release rate. In: Shalaby E. A., ed. *Biological Activities and Application of Marine Polysaccharides*. Croatia: InTechOpen, 2017. 326 p. <https://doi.org/10.5772/65714>
13. Mukhopadhyay P. Chakraborty S., Bhattacharya S., et al. PH-Sensitive Chitosan/AlginateCore-Shell Nanoparticles for Efficient and Safe Oral Insulin Delivery. *Int. J. Biol. Macromol.* 2015;72:640-648. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.08.040>
14. Pereira De Sousa I., Moser T., Steiner C., et al. Insulin Loaded Mucus Permeating Nanoparticles: Addressing the Surface Characteristics as Feature to Improve Mucus Permeation. *Int. J. Pharm.* 2016;500:236-244. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.01.022>
15. He Z., Santos J. L., Tian H., et al. Scalable Fabrication of Size-Controlled Chitosan Nanoparticles for Oral Delivery of Insulin. *Biomaterials.* 2017;130:28-41. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.03.028>
16. Al-Remawi M., Elsayed A., Maghrabi I., et al. Chitosan/Lecithin Liposomal Nanovesicles as an Oral Insulin Delivery System. *Pharm. Dev. Technol.* 2017;22:390-398. <https://doi.org/10.1018/10837450.2016.1213745>
17. Sahoo P., Leong K. H., Nyamathulla S., et al. Optimization of PH-Responsive Carboxymethylated Iota-Carrageenan/Chitosan Nanoparticles for Oral Insulin Delivery Using Response Surface Methodology. *React. Funct. Polym.* 2017;119:145-155. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2017.08.014>
18. Chen T., Li S., Zhu W., et al. Self-Assembly PH-Sensitive Chitosan/Alginate Coated Polyelectrolyte Complexes for Oral Delivery of Insulin. *J. Microencapsul.* 2019;36:96-107. <https://doi.org/10.1080.02652048.2019.1604846>
19. Wong C. Y., Al-Salami H., Dass C. R. Formulation and Characterisation of Insulin-Loaded Chitosan Nanoparticles Capable of Inducing Glucose Uptake in Skeletal Muscle Cells in Vitro. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2020;57:101738. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101738>
20. Meneguín A. B., Silvestre A. L. P., Sposito L., et al. The role of polysaccharides from natural resources to design oral insulin micro- and nanoparticles intended for the treatment of Diabetes mellitus: A review. *Carbohydr Polym.* 2021 Mar 15;256:117504. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117504>
21. Maciel V. B. V., Yoshida C. M. P., Pereira S.M.S.S., et al. Electrostatic Self-Assembled Chitosan-Pectin Nano- and Microparticles for Insulin Delivery. *Molecules.* 2017 Oct 12;22(10):1707. <https://doi.org/10.3390/molecules22101707>
22. Yang Y., Liu Y., Chen S., et al. Carboxymethyl β -cyclodextrin grafted carboxymethyl chitosan hydrogel-based microparticles for oral insulin delivery. *Carbohydr Polym.* 2020 Oct 15;246:116617. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116617>
23. Grigoras A. G. Polymer-lipid hybrid systems used as carriers for insulin delivery. *Nanomedicine.* 2017 Nov;13(8):2425-2437. <https://doi.org/10.1016/j.nanj.2017.08.005>
24. Aafar M. H. M., Hamid K. A. Chitosan-Coated Alginate Nanoparticles Enhanced Absorption Profile of Insulin Via Oral Administration. *Curr Drug Deliv.* 2019;16(7):672-686. <https://doi.org/10.2174/1567201816666190620110748>
25. Mumuni M. A., Kenechukwu F. C., Ernest O. C., et al. Surface-modified mucoadhesive microparticles as a controlled release system for oral delivery of insulin. *Heliyon.* 2019 Sep 12;5(9):e02366. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02366>
26. Lopodota A., Cutrignelli A., Laquintana V., et al. Spray Dried Chitosan Microparticles for Intravesical Delivery of Celecoxib: Preparation and Characterization. *Pharm Res.* 2016 Sep;33(9):2195-208. <https://doi.org/10.1007/S11095-016-1956-7>
27. Szekalska M., Sosnowska K., Zakrzewska A., et al. The Influence of Chitosan Cross-linking on the Properties of Alginate Microparticles with Metformin Hydrochloride-In Vitro and In Vivo Evaluation. *Molecules.* 2017 Jan 22;22(1):182. <https://doi.org/10.3390/molecules22010182>
28. Wang F., Yang S., Hua D., et al. A novel preparation method of paclitaxel-loaded folate-modified chitosan microparticles and in vitro evaluation. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2016;27(3):276-89. <https://doi.org/10.1080/09205063.2015.1121366>
29. Iurciuc-Tincu C. E., Atanase L. I., Ochiuz L., et al. Curcumin-loaded polysaccharides-based complex particles obtained by polyelectrolyte complexation and ionic gelation. I-Particles obtaining and characterization. *Int J Biol Macromol.* 2020 Mar 15;147:629-642. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.247>
30. Correa R. F., Colucci, G., Halla, N., et al. Development of Chitosan Microspheres through a Green Dual Crosslinking Strategy Based on Tripolyphosphate and Vanillin. *Molecules.* 2021;26:2325. <https://doi.org/10.3390/molecules26082325>
31. Galdioli Pella M. C., Simao A. R., Lima-Tenorio M. K., et al. Chitosan hybrid microgels for oral drug delivery. *Carbohydr Polym.* 2020 Jul 1;239:116236. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116236>
32. Ganesh M., Ubaidulla U., Rathanam G., et al. Chitosan-telmisartan polymeric cocrystal for improving oral absorption: in vitro and in vivo evaluation. *Int J Biol Macromol.* 2019 Jun 15;131:879-885. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.03.141>
33. Liu M., Zhong X., Yang Z. Chitosan functionalized nanocochleates for enhanced oral absorption of

cyclosporine A. *Sci Rep.* 2017 Jan 23;7:41322. <https://doi.org/10.1038/srep41322>

34. Rashedi J., Ghorbanihaghjo A., Asgharzadeh M., et al. Chitosan and quercetin: potential hand in hand encountering tumors in oral delivery system. *Curr Pharm Des.* 2019;25(28):3074-3086. <https://doi.org/10.2147/1381612825666190829144508>

35. Pyo Y. C., Tran P., Kim D. H., et al. Chitosan-coated nanostructured lipid carriers of fenofibrate with enhanced oral bioavailability and efficacy. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2020 Dec;196:111331. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111331>

36. Dankyi B. O., Amponsah S. K., Allotey-Babington G. L., et al. Chitosan-Coated Hydroxypropylmethyl Cellu-

lose Microparticles of Levodopa (and Carbidopa): In Vitro and Rat Model Kinetic Characteristics. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2020 Nov 3;93:100612. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2020.100612>

37. Zhu B., Hou T., He H. Calcium-binding casein phosphopeptides-loaded chitosan oligosaccharides core-shell microparticles for controlled calcium delivery: Fabrication, characterization, and in vivo release studies. *Int J Biol Macromol.* 2020 Jul 1;154:1347-1355. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.014>

38. Aranaz I., Paños I., Peniche C., et al. Chitosan Spray-Dried Microparticles for Controlled Delivery of Venlafaxine Hydrochloride. *Molecules.* 2017 Nov 15;22(11):1980. <https://doi.org/10.3390/molecules.22111980>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatiana M. Ustinova – Ph. D. in Biology, Senior Researcher of the Research Department, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, gniiivm_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 of the Ministry Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, nikolai.vengerovich@pharminnotech.com;

Dmitriy K. Glinko – Researcher, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, gniiivm_15@mil.ru;

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted February 15, 2022; approved after reviewing March 12, 2022;
accepted for publication April 18, 2022.

Формулы Фармации. 2021. Т. 3, № 4. С. 20-27

Научная статья

УДК 615.15; 681.3

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf105576>

Информационные технологии в анализе фармацевтической кадровой безопасности

© 2022. Марина Юрьевна Клищенко¹, Дмитрий Анатольевич Кузнецов¹

¹Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова, Рязань, Россия

Автор, ответственный за переписку:
Марина Юрьевна Клищенко, kmarina62@mail.ru

АННОТАЦИЯ. Реализация Государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» в большой степени определяется кадровым ресурсом фармацевтических организаций. В этой связи кадры являются важнейшим элементом для организаций. От их опыта, способностей, компетенций зависит результативность организации, ее развитие и успешность. Обеспечение кадровой безопасности требует особого внимания на всех этапах деятельности организации, что определяет необходимость изучения факторов и угроз, оказывающих на нее особое влияние, и, следовательно, определяет актуальность данного вопроса. Разработанная нами программа для ЭВМ «Фармацевтическая кадровая безопасность» реализована в соответствии с национальным проектом «Здравоохранение», который определил необходимость цифровизации национальной системы с целью повышения качества и эффективности фармацевтической помощи. В этой связи мы считаем внедрение программы «Фармацевтическая кадровая безопасность» в деятельность организаций фармацевтической отрасли для автоматизации процесса анализа состояния кадровой безопасности актуальным и перспективным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кадровая безопасность, фармацевтическая организация, программа для ЭВМ

СОКРАЩЕНИЯ:

ФО – фармацевтические организации;

КБ – кадровая безопасность;

ФУ – факторы угроз.

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации успешно осуществляется Государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности», которая включает индикаторы «Создание и модернизация высокопроизводительных рабочих мест в фармацевтической промышленности», «Использование результатов интеллектуальной деятельности в сфере фармацевтической и медицинской промышленности».

Реализация программы в большой степени определяется кадровым ресурсом фармацевтических организаций. В этой связи кадры являются важнейшим элементом для организаций. От их опыта, способностей, компетенций зависит результативность организации, ее развитие и успешность. Обеспечением защиты жизни и здоровья сотрудников фармацевтической организации, а также их интересов в организации занимается кадровая безопасность.

Кадровая безопасность – это состояние системы общественно-трудовых взаимоотношений, обеспечивающее возможность полной реализации и защищенность жизненно важных интересов ее участников (работодателей, работников, государственных и иных общественных институтов) от опасностей внешнего и внутреннего окружения через достижение сбалансированности интересов всех участников отношений, а также способствующее эффективному и слаженному развитию человеческих ресурсов [1, 2]. Также кадровую безопасность определяют как процесс минимизации или устранения внешних и внутренних неблагоприятных влияний на экономическую безопасность организации с помощью уменьшения угроз, связанных с персоналом организации (нехваткой уровня квалификации, образования, трудовых взаимоотношений и другое) [3]. При этом мы согласны Л. В. Мошковой и Э. А. Коржавых в том, что фармацевтическая безопасность представляет собой «защищенность населения, фармацевтических организаций от угроз, возникающих в сфере производства, распределения и потребления фармацевтических товаров и услуг» [4, 5].

Основной проблемой обеспечения фармацевтической кадровой безопасности является то, что данный ресурс отличается максимальной непредсказуемостью, что обязывает руководителей фармацевтических организаций более тщательно продумывать собственную политику и систему управления в этой сфере [6–8]. Для этой цели необходимо наиболее полно и точно оценить состояние кадровой безопасности в настоящий момент, чтобы принять наиболее точные и правильные управленческие решения [9]. Однако такой анализ является длительным и трудоемким процессом, представляющим собой комплекс мероприятий организационного, экономического и технического характера. Для облегчения и оптимизации этого процесса, а также экономии времени на обеспечение оптимального уровня кадровой безопасности нами разработан и предложен программный продукт «Фармацевтическая кадровая безопасность». Данная программа представляет собой комплекс программных средств, которые позволяют конечному пользователю с помощью ЭВМ оценить, проанализировать и смоделировать состояние кадровой безопасности в фармацевтических организациях [10–12].

Разработанная нами программа реализована в соответствии с национальным проектом «Здравоохранение», который определил необходимость цифровизации национальной системы с целью повышения качества и эффективности фармацевтической помощи. Данный проект предполагает создание цифрового контура в здравоохранении, создание единой информационной системы в сфере здравоохранения, а также обеспечение фармацевтических организаций квалифицированными кадрами [13]. В этой связи мы считаем внедрение программы «Фармацевтическая кадровая безопасность» в деятельность организаций фармацевтической отрасли для автоматизации процесса анализа состояния кадровой безопасности актуальным и перспективным.

Цель исследования – разработка программного продукта для изучения и анализа возможности использования программных средств при исследовании факторов угроз кадровой безопасности фармацевтических организаций с использованием программного обеспечения ЭВМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись фармацевтические организации различных форм собственности.

В качестве методов исследования использованы методы системного программирования, экономико-математического моделирования на основе теории нечетких множеств.

Для оптимизации процессов расчета факторов угроз КБ ФО нами был разработан методологический подход по анализу факторов угроз кадровой безопасности с помощью программы для ЭВМ «Фармацевтическая кадровая безопасность». В основе разработанной программы используется экономико-математическая модель, которая описывает этапы анализа и оценки состояния кадровой безопасности фармацевтических организаций.

Для работы предлагаемой ниже программы «Фармацевтическая кадровая безопасность» необходима ЭВМ типа IBM PC/AT с операционной системой Windows 7, Windows 8, Windows 10. При разработке программы был использован язык программирования C# семейства MS.NET Framework 4.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного нами комплексного исследования по выявлению факторов угроз кадровой безопасности фармацевтических организаций на основании анкетного опроса, результаты которого были представлены в предыдущих публикациях [14–17], определено, что наиболее важными угрозами, по мнению респондентов, являются следующие:

- уровень развития в фармацевтической организации систем кадрового менеджмента и мотивации сотрудников;
- уровень квалификации фармацевтических работников;
- текучесть фармацевтических кадров в организации;
- уровень организации системы обучения сотрудников;
- соответствие фармацевтических кадров лицензионным требованиям;

- несоответствие амбиций фармацевтического персонала собственным возможностям;
- наличие в фармацевтической организации персонала, владеющего новыми информационными технологиями;
- наличие в фармацевтической организации собственной системы физической безопасности сотрудников;
- уровень использования информационных технологий фармацевтическим персоналом.

Далее выявленные факторы угроз подвергаются исследованию для определения их вклада в общее состояние кадровой безопасности ФО. Результаты, которые были получены в процессе исследования, использовались нами для расчета весовых коэффициентов факторов угроз.

На следующем этапе факторы были распределены по степени их значимости для КБ с точки зрения провизоров-экспертов в соответствии с данными веса каждой угрозы (λ). В результате был проведен расчет оценочного показателя факторов угроз КБ, который учитывал весовой коэффициент каждой угрозы и его параметр в данный момент времени в конкретной ФО.

Оценочный показатель факторов КБ показывает состояние КБ ФО в настоящий момент времени и позволяет принимать управленческие решения для стабилизации данного состояния, уделяя особое внимание максимальным угрозам.

Методологический подход к анализу и оценке уровня кадровой безопасности фармацевтических

организаций позволяет динамично реагировать на все изменения, происходящие в фармацевтической отрасли. Для этого в программе предусмотрена возможность изменения (удаления, добавления или корректировки) не только самих факторов кадровой безопасности, но и их весовых коэффициентов. Также пользователь может изменять и оптимизировать экономико-математическую модель.

«Фармацевтическая кадровая безопасность» позволяет провизору в режиме реального времени оценить уровень кадровой безопасности фармацевтической организации, сохранить введенные данные и полученные результаты, рассчитывать, сравнивать и анализировать. Характерной особенностью программы является возможность отслеживания изменений в состоянии кадровой безопасности организации в наглядном виде: с помощью графиков и диаграмм.

Работа с программным продуктом «Фармацевтическая кадровая безопасность» происходит в диалоговом формате с помощью экранных форм. Работа конечного пользователя осуществляется с помощью выбора позиции курсором и нажатия клавиши «Enter» или кнопки мыши.

После запуска программы пользователю открывается доступ к рабочим объектам основного меню, которые включают в себя следующие пункты: настройка, отчеты и справка. Пункты подменю предоставляют возможность доступа к основному функционалу программного продукта (рис. 1).



Рис. 1. Интерфейс программы «Фармацевтическая кадровая безопасность»
Fig. 1. Interface of the "Pharmaceutical personnel security" Program

Пункты подменю программы «Фармацевтическая кадровая безопасность» позволяют конечному пользователю воспользоваться основными возможностями программы с помощью основных рабочих объектов, которыми являются раскрывающиеся списки, столбцы, многострочные текстовые поля, окна таблицы, панели списка, контрольные индикаторы.

Пункт основного меню «Настройка» позволяет открывать в панели списка следующие пункты подменю: «Факторы угроз КБ ФО», «Фармацевтические организации», «XML-файл» и «Выход».

Подпункт меню «Факторы угроз КБ ФО» дает возможность конечному пользователю программы ввести данные факторов угроз кадровой безопасности, скорректировать уже введенные или удалить неверные.

Форма «Факторы угроз КБ ФО» (рис. 2) позволяет открыть редактор файла с факторами угроз КБ ФО. Форма состоит из двух частей: меню и таблица факторов угроз. В таблице отображаются названия факторов, их порядковые номера и веса. Меню разделено на три области: «Факторы», «Лог» и «Фармацевтические организации».

№	Факторы угроз КБ ФО	Вес фактора угрозы
1	Уровень развития в фармацевтической организации системы ка...	0.16224
2	Уровень развития в фармацевтической организации системы мо...	0.15012
3	Уровень квалификации фармацевтических работников	0.13578
4	Текучесть фармацевтического кадров	0.12
5	Уровень организации в фармацевтической организации систе...	0.10
6	Соответствие фармацевтических кадров личностным требова...	0.09
7	Не соответствие анкетной фармацевтического персонала собств...	0.0845
8	Наличие конфиденциального фармацевтического персонала, владе...	0.05641
9	Наличие в фармацевтической организации собственной системы...	0.04842
10	Уровень использования информационных технологий фармацев...	0.03648

Рис. 2. Форма «Факторы кадровой безопасности фармацевтической организации»

Fig. 2. "Personnel security factors in a pharmaceutical institution" Form

В области «Факторы» отображается сумма весов факторов угроз и информация о дате обновления файла с факторами с точностью до секунд. Так же присутствуют две кнопки – «Обновить» и «Сохранить».

Кнопка «Обновить» позволяет повторно обратиться к файлу, а значит пересчитать сумму весов, обновить дату обновления и все данные в таблице.

Кнопка «Сохранить» позволяет сохранить пользовательские изменения данных в таблице. Старые данные при этом не теряются, а сохраняются в лог. Осуществляется проверка на пустые ячейки. Если таковые были найдены, ячейки окрашиваются в красный цвет. Затем общее число красных ячеек подсчитывается и выводится пользователю, не давая ему сохранить данные, пока тот не исправит ошибки, чтобы не осталось ни одной красной ячейки.

В области «Лог» находится выпадающий список дат изменений данных, относящихся к выбранной фармацевтической организации. Лог представляет собой файл, содержащий системную информацию работы компьютера, в который заносятся определенные действия пользователя. Программа с использованием функции «Лог» позволяет загружать данные,

Рис. 3. Форма «Фармацевтические организации»

Fig. 3. "Pharmaceutical institutions" Form

которые были актуальны на определенные даты. Так же присутствует кнопка «Удалить», которая позволяет удалить данные по выбранной дате из лог.

Подпункт меню «Фармацевтические организации» (рис. 3) позволяет открыть форму для работы с фармацевтическими организациями. В подменю «Фармацевтические организации» находится выпадающий список названий ФО. При выборе конкретной ФО будут отображены данные в таблице, относящиеся к ней. Кроме того, будет обновлен список дат изменений данных, пересчитана сумма весов и обновлена дата обновления.

Форма состоит из двух частей: меню и список фармацевтических организаций. В списке отображаются все названия ФО, которые есть в файле.

В области меню «Действия» отображаются два поля для ввода: не редактируемое и редактируемое. Присутствуют кнопки «Обновить», «Редактировать», «Удалить» и «Добавить».

Для корректной работы кнопок «Редактировать» и «Удалить» необходимо выбрать ФО из списка, а для корректной работы кнопки «Добавить» – ввести название новой ФО в редактируемое поле для ввода.

Кнопка «Обновить» позволяет повторно обратиться к файлу, а значит перестроить список фармацевтических организаций.

Кнопка «Редактировать» позволяет изменить название ФО из списка с помощью диалогового окна «Переименование ФО».

Кнопка «Удалить» позволяет удалить ФО из списка с помощью окна с сообщением «Предупреждение: Удалить запись с названием?», что позволяет пользователю или осуществить необходимое действие, или отказаться от него.

Кнопка «Добавить» позволяет добавить новую ФО, для чего необходимо в поле «Название новой ФО» ввести необходимое название и нажать кнопку «Добавить».

Пункт основного меню «Отчеты» открывает в панели списка следующий пункт подменю «Оценка КБ ФО».

При этом создать файл с оценкой можно двумя способами: 1. Через пункт основного меню «Сохранить молча». В таком случае, используется шаблон данных для сохранения, который берется из формы: полный путь сохранения и имя файла – из одноименных, не редактируемых текстовых полей; текст файла – из большого редактируемого текстового поля.

2. Через пункт основного меню «Сохранить». В таком случае, запускается диалоговое окно сохранения файла, в котором можно самостоятельно выбрать путь, имя и расширение файла или оставить предложенные, взятые из не редактируемых текстовых полей. Текст файла будет взят из большого редактируемого текстового поля.

В любом случае будет создан файл или будет выведена причина отказа создания файла. Например, при отсутствии прав на создание файла будет выведено отдельное окно с соответствующим сообщением об ошибке.

Пункт меню «Оценка КБ ФО» позволяет оценить кадровую безопасность выбранной фармацевтической организации из выпадающего списка на вкладке «Данные для оценки» и проанализировать существующие данные расчетов на вкладке «Анализ». Кроме того, данные для анализа можно экспортировать и импортировать средствами программы.

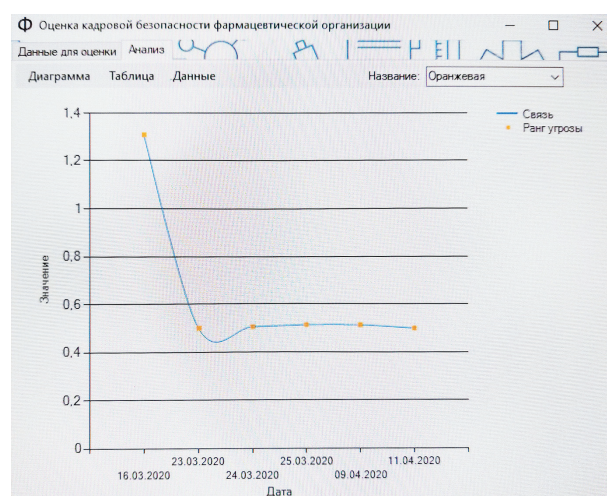


Рис. 4. Диаграмма «Оценка кадровой безопасности фармацевтической организации – Упрощенная точечная»
Fig. 4. Personnel safety evaluation in a pharmaceutical institution – Simple Scatter Plot

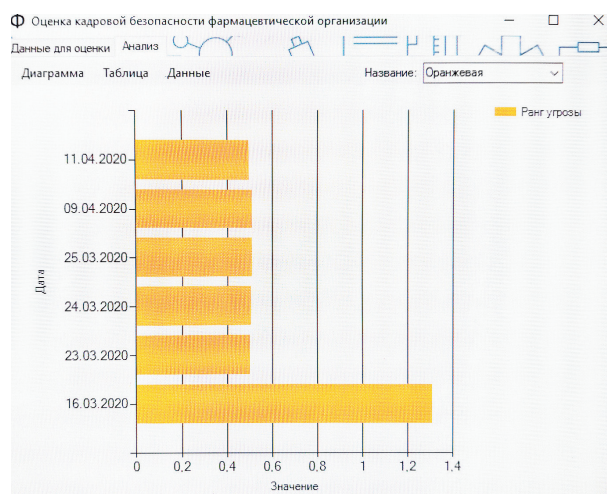


Рис. 5. Диаграмма «Оценка кадровой безопасности фармацевтической организации – Линейчатая диаграмма диапазона»
Fig. 5. Personnel security evaluation in a pharmaceutical institution – Range Bar Chart

В подпункте меню «Данные для оценки» пользователь вводит данные F1–F10, характерные для конкретной ФО в определенный момент времени. После ввода данных программа рассчитывает оценочный показатель факторов угроз КБ при нажатии кнопки «Оценить», предоставляется возможность сохранить полученные данные по конкретной ФО (с помощью функции «Сохранить») и провести их анализ.

Результат анализа фармацевтической кадровой безопасности можно просмотреть в виде таблицы или диаграммы. При этом программа позволяет выбрать наиболее удобный для конкретного пользователя тип диаграммы: упрощенная точечная, пузырьковая, лепестковая, ступенчатый график, линейчатая диаграмма диапазона, гистограмма диапазона, «японские свечи» или блочная; также можно выбрать оптимальный цвет. Данные в таблице или диаграмме будут представлены в зависимости от даты исследования, что является особенно удобным при анализе состояния кадровой безопасности в динамике (рис. 4–7).

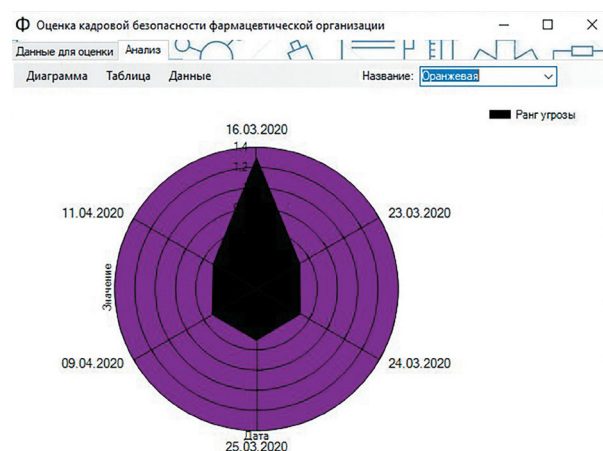


Рис. 6. Диаграмма «Оценка кадровой безопасности фармацевтической организации – Лепестковая диаграмма»
Fig. 6. Personnel security evaluation in a pharmaceutical institution – Radar Chart

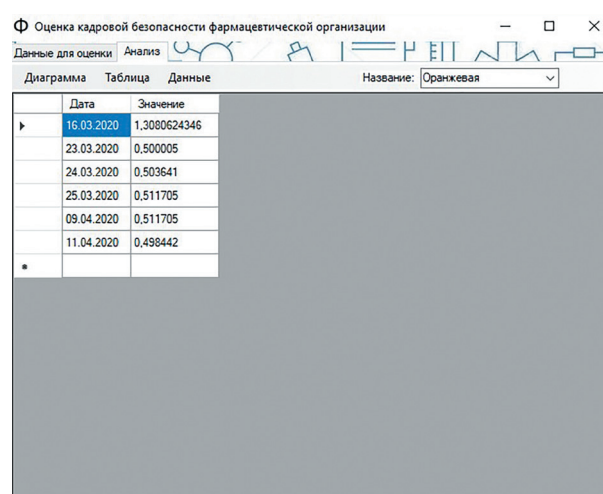


Рис. 7. Диаграмма «Оценка кадровой безопасности фармацевтической организации – Таблица»
Fig. 7. Personnel security evaluation in a pharmaceutical institution – Table

Пункт основного меню «Справка» открывает в панели списка следующие пункты подменю: «Просмотр справки», который позволяет открыть скомпилированный файл справки в формате HTML, и «О программе», который позволяет открыть форму «О программе Фармацевтическая КБ». При этом пункт подменю «О программе Фармацевтическая КБ» содержит тематическое изображение, описание программы и принцип работы всех открываемых форм. Для удобства поиска необходимой информации есть пункты подменю «Содержание», «Указатель» и «Поиск». Кроме того, присутствует кнопка «ОК», при нажатии на которую форма будет закрыта.

Пункт подменю «Выход» позволяет, соответственно, осуществить выход из программы.

ВЫВОДЫ

Представленный нами программный продукт разработан для применения в фармацевтических организациях различных форм собственности, а также на фармацевтических предприятиях. Особенностью предлагаемой программы является возможность ее использования как в одиночных аптеках, так и в крупных аптечных сетях с учетом вклада отдельного аптечного пункта в общую кадровую безопасность аптечной сети.

Программа позволяет в режиме реального времени оценивать ФУ КБ конкретной ФО. Она имеет доступный интерфейс, который позволяет конечному пользователю, не имеющему специального технического образования, успешно анализировать состояние КБ ФО. Описана структура интерфейса программы «Фармацевтическая кадровая безопасность», представлено описание основных технических возможностей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кузнецова Н. В. Кадровая безопасность организации: сущность и механизм обеспечения: монография / Н. В. Кузнецова. – Москва: ИНФРА-М, 2019. – 286 с.

2. Алавердов А. Р. Кадровая безопасность как фактор конкурентоспособности современной организации / А. Р. Алавердов // Современная конкуренция. – 2015. – № 5 (53). – С. 25–38.

3. Кибанов А. Я. Управление персоналом: учебное пособие / А. Я. Кибанов. – 6-е изд. – Москва: КНОРУС, 2018. – 202 с.

4. Мошкова Л. В. Современные проблемы фармацевтической безопасности / Л. В. Мошкова, Э. А. Коржавых, Д. А. Кузнецов // Жизнь без опасностей. – 2011. – № 1. – С. 20–27.

5. Мирошниченко Ю. В. Проблемы фармацевтической безопасности в системе медицинского снабжения войск (сил) / Ю. В. Мирошниченко, А. Б. Горячев, С. А. Бунин [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – № 3 (43). – С. 1–5.

6. Соломанидина Т. О. Кадровая безопасность компании: учебное пособие / Т. О. Соломанидина, В. Г. Соломанидин. – Москва: ИНФРА-М, 2018. – 559 с.

7. Кузнецова Н. В. Проблемы и инструментарий выявления угроз кадровой безопасности региона / Н. В. Кузнецова, А. Ю. Тимофеева // Экономика региона. – 2016. – Т. 12. – Вып. 4. – С. 1123–1134.

8. Тимофеева А. Ю. Факторы угроз кадровой безопасности организации / А. Ю. Тимофеева, Н. В. Кузнецова // Вестник Волгоградского государственного университета. – 2017. – Т. 19. – № 1 (38). – С. 88–96.

9. Клищенко М. Ю. Кадровая безопасность как элемент оптимизации системы лекарственного обеспечения / М. Ю. Клищенко, Д. А. Кузнецов // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2021. – Т. 8. – № 1. – С. 52–55.

10. Kuznetsov D. A., Klishchenko M. Yu. Research of legal regulation of personnel safety of the

pharmaceutical organizations in Russia // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2020. Vol. 13, no. 2. P. 185–187.

11. Клищенко М. Ю. Региональные аспекты внедрения новых информационных технологий в деятельность фармацевтических организаций / М. Ю. Клищенко, Д. А. Кузнецов // Сборник материалов конгресса «Человек и лекарство». – 2013. – С. 353.

12. Клищенко М. Ю. Маркетинговые исследования использования интернет-технологий в деятельности аптечных организаций / М. Ю. Клищенко, Г. А. Харченко // Сборник материалов конгресса «Человек и лекарство». – 2013. – С. 353–354.

13. Туманова Е. В. Развитие фармацевтической промышленности Российской Федерации в рамках программы «Фарма-2030» / Е. В. Туманова, Е. П. Моргунова // Сборник Национальной научно-практической конференции «Актуальные вопросы экономики промышленности: поиск и выбор решений». – Москва, 2021. – С. 456–464.

14. Клищенко М. Ю. Состояние кадрового обеспечения фармацевтическим персоналом рязанской области / М. Ю. Клищенко, Д. А. Кузнецов // Биофармацевтический журнал. – 2019. – Т. 11. – № 2. – С. 58–62.

15. Клищенко М. Ю. Исследование доступности фармацевтической помощи на региональном уровне / М. Ю. Клищенко, Д. А. Кузнецов // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2019. – № 2. – С. 34–35.

16. Клищенко М. Ю. Роль фармакоэкономических компетенций в обеспечении кадровой безопасности / М. Ю. Клищенко, Д. А. Кузнецов // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2018. – Т. 6. – № 1. – С. 52.

17. Клищенко М. Ю., Кузнецов Д. А. Исследование кадрового потенциала фармацевтической организации / М. Ю. Клищенко, Д. А. Кузнецов // Медицина в Кузбассе. – 2017. – Т. 16. – № 1. – С. 45–50.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Марина Юрьевна Клищенко – старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации Рязанского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, Рязань, Россия, kmarina62@mail.ru

Дмитрий Анатольевич Кузнецов – д-р фармацевт. наук, доцент кафедры управления и экономики фармации Рязанского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, Рязань, Россия, kda_uf@mail.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 29.03.2022 г., одобрена после рецензирования 15.04.2022 г., принята к публикации 18.04.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2021. Vol. 3, no. 4. P. 20-27

Original article

Information technologies in the analysis of pharmaceutical personnel security

© 2022. Marina Yu. Klishchenko¹, Dmitry A. Kuznetsov¹

¹I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Corresponding author: Marina Yu. Klishchenko, kmarina62@mail.ru

ABSTRACT. The implementation of the “Development of the pharmaceutical and medical industry” State Program is largely determined by the human resources of pharmaceutical organizations. In this regard, personnel are the most important element for organizations; the effectiveness of the organization, its development and success depend on their experience, abilities, competencies. Ensuring personnel security requires special attention at all stages of the organization’s activities, which determines the need to study the factors and threats that have a special impact on it and, therefore, determines the relevance of this issue. The computer program “Pharmaceutical Personnel Security” developed by us was implemented in accordance with the national project “Healthcare”, which identified the need for digitalization of the national system in order to improve the quality and effectiveness of pharmaceutical care. Against this background, we consider the introduction of the Pharmaceutical Personnel Security program into the activities of pharmaceutical industry organizations to automate the process of analyzing the state of personnel security relevant and promising.

KEYWORDS: personnel security, pharmaceutical organization, computer program

REFERENCES

1. Kuznetsova N. V., ed. Kadrovaya bezopasnost' organizatsii: sushhnost' i mehanizm obespecheniya: monografiya. Moscow: INFRA-M; 2019. 286 p. (In Russ.).
2. Alaverdov A. R. Personnel security as a factor in the competitiveness of the modern organization. *Sovremennaya konkurenciya* = Journal of Modern Competition. 2015;5(53):25-38. (In Russ.).
3. Kibanov A. Ya. Upravlenie personalom: uchebnoe posobie. 6th ed. Moscow: KNORUS; 2018. 202 p. (In Russ.).
4. Moshkova L. V., Korzhavykh E. A., Kuznetsov D. A. Sovremennye problemy farmaceuticheskoy bezopasnosti. *Zhizn' bez opasnostej* = Life without danger. 2011;(1):20-27. (In Russ.).
5. Miroshnichenko Yu. V., Goryachev A. B., S. A. Bunin, et al. Problemy farmaceuticheskoy bezopasnosti v sisteme medicinskogo snabzheniya voysk (sil). *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*=Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2013;3(43):1-5. (In Russ.).
6. Solomanidina T. O., Solomanidin V. G, eds. Kadrovaya bezopasnost' kompanii: uchebnoe posobie. Moscow: INFRA-M; 2018. 559 p. (In Russ.).
7. Kuznetsova N. V., Timofeeva A. Yu. Problems and Tools for the Detection of Threats to Personnel Security in the Region. *Ekonomika regiona*=Economy of Region. 2016;12(4):1123-1134. (In Russ.).
8. Timofeeva A. Yu., Kuznetsova N. V. Faktory ugroz kadrovoy bezopasnosti organizatsii. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta*=Science Journal of Volgograd State University. 2017;19(1):88-96. (In Russ.).
9. Klishchenko M. Yu., Kuznetsov D. A. Personnel security as an element of optimizing the drug supply system. *Sovremennaya organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya*=Modern organization of drug supply. 2021;8(1):52-55. (In Russ.).

10. Kuznetsov D. A., Klishchenko M. Yu. Research of legal regulation of personnel safety of the pharmaceutical organizations in Russia. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2020;13(2):185–187.
11. Klishchenko M. Yu., Kuznetsov D. A. Regional'nye aspekty vnedreniya novykh informacionnykh tehnologiy v deyatelnost' farmaceuticheskikh organizacij. *Sbornik materialov kongressa "Chelovek i lekarstvo"*. 2013:353. (In Russ.).
12. Klishchenko M. Yu., Harchenko G. A. Marketingovye issledovaniya ispol'zovaniya internet-tehnologiy v deyatelnosti aptechnykh organizacij. *Sbornik materialov kongressa «Chelovek i lekarstvo»*. 2013:353–354. (In Russ.).
13. Tumanova E. V., Morgunova E. P. Razvitie farmaceuticheskoy promyshlennosti rossijskoy federacii v ramkah programmy «Farma-2030». *Sbornik Nacional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii «Aktual'nye voprosy jekonomiki promyshlennosti: poisk i vybor reshenij»*. Moscow; 2021: 456–464. (In Russ.).
14. Klishchenko M. Yu., Kuznetsov D. A. Study of the state of staffing of pharmaceutical personnel. *Biofarmaceuticheskij zhurnal=Russian Journal of Biopharmaceuticals*. 2019;11(2):58–62. (In Russ.).
15. Klishchenko M. Yu. Issledovanie dostupnosti farmaceuticheskoy pomoshhi na regional'nom urovne. *Sovremennaya organizaciya lekarstvennogo obespecheniya=Modern organization of drug supply*. 2019;(2):34–35. (In Russ.).
16. Klishchenko M. Yu., Kuznetsov D. A. Rol' farmakoeconomicheskikh kompetencij v obespechenii kadrovoj bezopasnosti. *Farmakoeconomika: teorija i praktika=Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2018;6(1):52. (In Russ.).
17. Klishchenko M. Yu., Kuznetsov D. A. Analysis of the personnel potential efficiency of the pharmaceutical institution. *Medicina v Kuzbasse=Medicine in Kuzbass*. 2017;16(1):45–50. (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Marina Yu. Klishchenko – Senior Lecturer, Department of Management and Economics of Pharmacy, I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, kmarina62@mail.ru

Dmitry A. Kuznetsov – D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Management and Economics of Pharmacy, I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, kda_uef@mail.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted March 29, 2022; approved after reviewing April 15, 2022;
accepted for publication April 18, 2022.

Разработка состава и технологии эмульсий на основе мицелл олеатов железа

© 2022. М. А. Трофимов¹, А. А. Гончаренко², Г. А. Плиско³, Е. Д. Семивеличенко³,
А. Р. Муслимов², А. С. Ивкина³

¹Санкт-Петербургский национальный исследовательский Академический университет им. Ж. И. Алферова
Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

²Компания с ограниченной ответственностью «QR.bio», Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку:

Евгений Дмитриевич Семивеличенко, evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. В данной статье рассматривается проблема лекарственных средств для терапии железодефицитной анемии. Железодефицитная анемия – клиничко-гематологический синдром, в основе которого лежит нарушение синтеза гемоглобина, возникающее вследствие железодефицита. Клинически ЖДА проявляется симптомами анемии и сидеропении. Целью настоящего исследования являлась разработка новых лекарственных средства в форме микроэмульсии для терапии ЖДА на основе липофильных соединений железа с олеиновой кислотой. Аналоги создаваемых соединений представлены на фармацевтическом рынке, будучи зарегистрированными исключительно в качестве биологически активных пищевых добавок (Liprofer, Сидерал Форте). В ходе исследования олеат железа (III) с концентрацией по иону железа 25 мг/г был получен путем смешивания 1,1 г (0,03 моль) нитрата железа с 6,0 г (0,21 моль) олеиновой кислоты. После этого смесь нагревалась до 90 °С в течение 24 часов при постоянном перемешивании. К 3 г полученного ранее раствора олеата железа (III) было добавлено 0,56 г аскорбил пальмитата в эквимольном соотношении к иону железа. Смесь перемешивалась 24 часа при температуре 90 °С. Полученная эмульсия олеата железа (II) показала наличие двухвалентных ионов в концентрации 4,77 мг/г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: состав и технологии эмульсий, мицеллы олеатов железа, железодефицитная анемия, липидные транспортные системы для лекарственных средств, нанобиотехнологический подход, безопасность лекарственных средств

СОКРАЩЕНИЯ:

ЖДА – железодефицитная анемия;

ОФС – общая фармакопейная статья;

ПАВ – поверхностные активные вещества.

ВВЕДЕНИЕ

Железодефицитная анемия – клиничко-гематологический синдром, в основе которого лежит нарушение синтеза гемоглобина, возникающее вследствие железодефицита. Клинически ЖДА проявляется симптомами анемии и сидеропении [1].

Общая слабость, повышенная утомляемость, сниженная работоспособность, нарушение концентрации внимания, одышка при физической нагрузке, головокружение, обморочные состояния, дистрофические и атрофические изменения кожи и слизистых, снижение интенсивности общих репаративных процессов, а также ряд других, неспецифических проявлений, – все это существенно снижает качество жизни у пациентов страдающих от ЖДА, которая в том числе может являться проявлением хронических заболеваний или существенно усугублять течение последних [2]. По лабораторным показателям описываемое патологическое состояние характеризуется снижением уровня гемоглобина и цветового показателя крови, гипохромией, микроцитозом, анизоцитозом, пойкилоцитозом, не измененным, обычно, содержанием ретикулоцитов, умеренным ускорением скорости оседания эритроцитов, а также дефицитом железа в сыворотке крови [3].

Вследствие множества причин, вызывающих ЖДА, она широко распространена. Латентный дефицит железа выявляется у 12–15% обследованных, а всего от железодефицита страдает 5–10% населения. Наиболее часто ЖДА наблюдается среди детей дошкольного возраста (45%). У подростков ЖДА встречается в 25% случаев, у женщин репродуктивного возраста – в

50%. Часто бывает она и у пожилых людей [4]. Количество людей, умирающих от железодефицита, ежегодно составляет 841 тысячу [5]. Этот недуг занимает девятое место среди факторов риска в общем ряду заболеваний [6].

Современные протоколы лечения и профилактики ЖДА базируются на длительном использовании препаратов неорганических солей железа (сульфата железа (II), хлорида железа) и органических комплексов на основе гидроксида железа (гидроксид полимальтозат железа (III)), принимаемых внутрь или парентерально в зависимости от клинической ситуации. Препаратами выбора являются неорганические соли, однако они могут вызывать ряд побочных эффектов: диспептические расстройства, потемнение эмали зубов, воспалительные процессы повышения концентрации сывороточного железа [7]. На фоне продолжительной терапии некоторые пациенты проявляют низкую комплаентность к лечению.

Как следствие, разработка препаратов железа, не обладающих побочными эффектами и характеризующихся большей биодоступностью, является актуальной задачей. Активно применяются новые железосодержащие лекарственные препараты на основе нерастворимых в воде соединений железа, заключенных в мицеллы декстранов (мальтозы, изомальтозы, сахарозы и др.) [8]. Комплекс гидроксида полимальтозата железа (III) превосходит классические препараты прошлого поколения [9] по профилю безопасности, но есть сообщения о случаях их неэффективности в терапии ЖДА, что может быть связано с неоптимальными характеристиками абсорбции препарата и необходимостью обеспечивать высокую частоту приема [10].

В последние годы наблюдается курс на разработку и применение липидных транспортных систем для лекарственных средств. Липидные частицы не имеют вкуса, не токсичны, не вызывают аллергических реакций, имеют высокое сродство к мембранам клеток, что позволяет доставлять лекарство внутрь клетки [11]. В мире зарегистрировано несколько десятков препаратов на основе липидов, многие из которых находятся на последних стадиях клинических исследований.

На смену технологическим процессам с применением микрокапсул (жировые эмульсии) приходят технологии, позволяющие получать частицы нанометрового диапазона (липосомы, мицеллы, микро- и наноэмульсии). Подобные носители могут существенно облегчать всасывание и прохождение лекарственных средств через биологические мембраны, улучшать профиль тканевого и клеточного распределения. Нанобиотехнологический подход существенно повышает безопасность лекарственных средств, снижает их токсичность и риск развития побочных эффектов [12].

Настоящее исследование посвящено разработке новых лекарственных средств в форме микроэмульсии для терапии ЖДА на основе липофильных соединений железа с олеиновой кислотой. Аналоги создаваемых соединений представлены на фармацевтическом рынке, будучи зарегистрированными исключительно в качестве биологически активных пищевых добавок (Lipofer, Сидерал Форте).

Препараты железа на основе липидных частиц могут оказаться крайне эффективными, поскольку не имеют описанных выше проблем и отличаются от используемого классическими препаратами механизма проникновения в клетку (рис. 1). Они способны обеспечить защиту иона железа от окисления в водных средах пищеварительного тракта [13, 14]. Кроме того, основные и вспомогательные вещества, входящие в состав разрабатываемого препарата (жирные ненасыщенные кислоты), смогут дополнительно способствовать увеличению захвата энтероцитами доставляемого железа [15, 16].

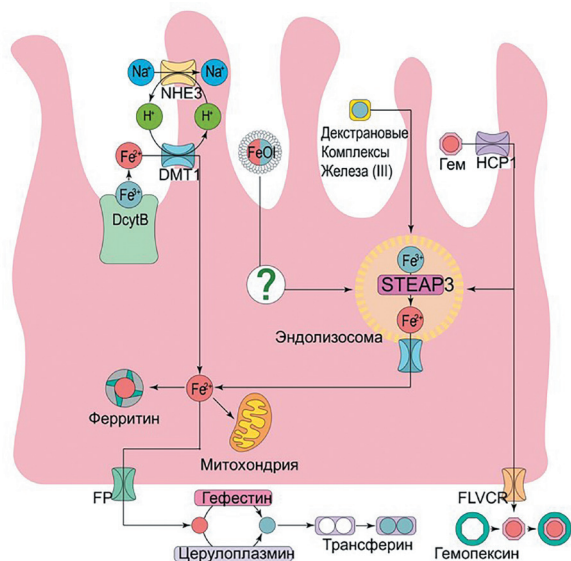


Рис. 1. Известные механизмы транспорта железа, а также предположительный механизм для исследуемого соединения мицелл на основе олеата железа на схематической иллюстрации энтероцита

DcytB – дуоденальный цитохром В или цитохром В редуктаза 1; FP – ферропортин; FeOl – олеат железа; HCP1 – транспортный белок гема; FLVCR – экспортер гема; steap3 – металлоредуктаза; NHE3 – натриево-водородный антипортёр

Fig. 1. Traditional mechanisms of iron transport, as well as the proposed mechanism for the investigated compound of micelles based on iron oleate in a schematic illustration of an enterocyte. DcytB – duodenal cytochrome B or cytochrome B reductase 1; FP – ferroportin; FeOl – iron oleate; HCP1 – heme transport protein; FLVCR – heme exporter; steap3 – metalloredutase; NHE3 – sodium-hydrogen antiporter

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В процессе исследования использовались следующие реактивы: нитрат железа (III) 9-водный (98%, «Невареактив», Россия), олеиновая кислота (Ч, «Вектон», Россия), аскорбил пальмитат (99,18%, «Naturfree», Россия), бутанол-1 (ЧДА, «Ленреактив», Россия), аскорбиновая кислота (ЧДА, «Ленреактив», Россия), 1,10-фенантролина моногидрат (ХЧ, «Вектон», Россия), полисорбат-20 (Технический, PANZERI, Италия).

Для получения олеата железа (III) была использована описанная ранее методика с незначительными модификациями [17]. Олеат железа (III) с концентрацией по иону железа 25 мг/г был получен путем смешивания 1,1 г (0,03 моль) нитрата железа с 6,0 г (0,21 моль) олеиновой кислоты. После этого смесь нагревалась до 90 °С в течение 24 часов при постоянном перемешивании (схема 1). Контроль полноты протекания реакции осуществлялся по полному исчезновению твердого осадка и отсутствию выделений кислых газов (NO₂).

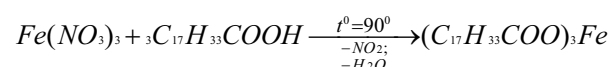


Схема 1. Реакция получения олеата железа (III)
Scheme 1. Reaction for obtaining iron (III) oleate.

К 3 г полученного ранее раствора олеата железа (III) было добавлено 0,56 г аскорбил пальмитата в эквимолярном соотношении к иону железа. Смесь перемешивалась 24 часа при температуре 90 °С. Итоговая теоретическая концентрация ионов железа (II) и (III) в смеси составила 21,1 мг/г.

Для определения концентрации ионов железа в полученных соединениях было проведено спектрофотометрическое исследование с использованием раствора 1,10-фенантролина моногидрата. Олеаты железа (II) и (III) были растворены в бутаноле-1 в концентрации 40 мкг/мл. В качестве базы сравнения был использован раствор олеиновой кислоты в бутаноле-1 в концентрации 40 мкг/мл.

Для проведения количественной оценки были использованы растворы 1,10-фенантролина моногидрата в бутаноле-1 с концентрацией 3,5 мг/мл и аскорбиновой кислоты (восстановитель) с концентрацией 3 мг/мл с учетом 10-кратного избытка по отношению к ионам железа в итоговом растворе. Исходные растворы олеатов были разбавлены до предполагаемой концентрации ионов железа в 1 мг/мл (растворы образцов). В качестве образца сравнения был использован раствор нитрата железа (III) в бутаноле с аналогичной концентрации ионов железа. Перед регистрацией спектров растворы были дополнительно разбавлены бутанолом-1, затем к ним были добавлены раствор фенантролина и восстановителя. Точные составы анализируемых растворов отображены в таблице 1.

Для получения эмульсии 400 мг олеата железа (III) или 200 мг олеата железа (II) были доведены до 1 мл водным раствором полисорбата 20 (0,035 М) с последующей ультразвуковой обработкой в ультразвуковой ванне ODA-LQ40 (ОДА сервис, Россия) в течение пяти минут при температуре 25 °С (частота: 40 кГц, мощность: 120 Вт).

Регистрация спектров была проведена в диапазоне длин волн 200-600 нм с шагом в 1 нм в 10-миллиметровых кварцевых кюветах с использованием спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, США).

Оценка размеров частиц для определения устойчивости эмульсии была проведена методом динамического светорассеяния на приборе Zetasizer nano ZS (Malvern Panalytical, Великобритания) с использованием He-Ne лазе-

Табл. 1.

Table 1.

Составы анализируемых растворов

Composition of the analyzed solutions

Название образца	Объем раствора образца, мкл	Объем бутанола-1, мкл	Объем раствора восстановителя, мкл	Объем раствора фенантролина
Олеат железа (III)	10	890	-	100
Олеат железа (II)	10	890	-	100
Олеат железа (III) восст.	10	790	100	100
Олеат железа (II) восст.	10	790	100	100
Нитрат железа (III) восст.	10	790	100	100

ра мощностью 4 мВт на длине волны 633 нм. Анализ был выполнен при угле измерения в 173° и постоянной температуре 25 °С.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Получение олеата железа (III) и (II). Полученные соединения обладали близким к черному цветом, олеат железа (III) имел темно-бурый оттенок, а олеат железа (II) – темно-зеленый. Растворы обладали высокой вязкостью и малой текучестью, поэтому концентрации ионов железа были выражены в миллиграммах на грамм олеиновой кислоты.

Текущее исследование связано с разработкой активных фармацевтических субстанций, по этой причине необходимо было разработать метод определения точной концентрации ионов железа в полученных соединениях. Проблема заключалась в том, что олеаты железа и используемый в реакции аскорбил пальмитат – гидрофобные соединения, плохо растворимые в воде и этаноле. Стандартные методы испытаний, описанные в ОФС 1.2.2.2.0011.15 «Железо» [18], оказались неприменимыми для задач исследования. Решением проблемы оказалось использование бутанола-1 в качестве растворителя олеатов железа, аскорбиновой кислоты и фенантролина.

Кривая поглощения комплекса фенантролина с ионом железа (II), полученная спектрофотометрически, имеет характер, схожий со спектром данного комплекса в водно-этанольном растворе [19]. Очевидное отличие – батохромный сдвиг спектра с максимумом поглощения на 543 нм.

Определение концентрации осуществлялось путем сравнения максимумов поглощения анализируемых растворов со стандартным раствором нитрата железа известной концентрации. Данные были получены путем расчета с использованием формулы:

$$C(FeOl_x) = \frac{A(FeNO_3) \times C(FeNO_3) \times k}{A(FeOl_x) - A(FeOl_{3 \text{ невосст}})},$$

где

$C(FeOl_x)$ – концентрация олеата железа;

$C(FeNO_3)$ – концентрация нитрата железа;

$A(FeNO_3)$ – показатель поглощения нитрата железа;

$A(FeOl_x)$ – показатель поглощения олеата железа;

$A(FeOl_{3 \text{ невосст}})$ – показатель поглощения невосстановленного олеата железа (III);

k – коэффициент разведения растворов.

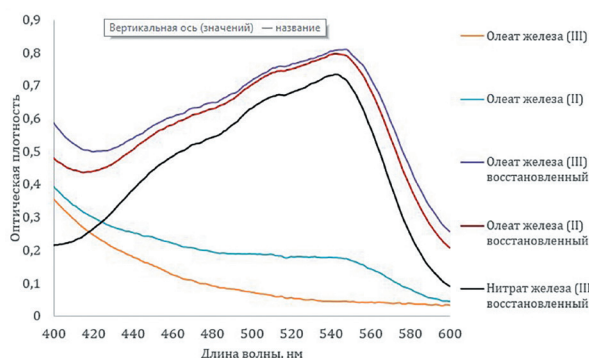


Рис. 2. Результаты спектроскопии поглощения комплексов железа с фенантролином
Fig. 2. Results of absorption spectroscopy of iron complexes with phenanthroline

В качестве базовой линии для растворов олеата железа после проведения реакции восстановления был выбран раствор невосстановленного олеата железа (III).

Как и ожидалось, в случае олеата железа (III) реакция с фенантролином не дала аналитического отклика. Олеат железа (II), напротив, показал наличие двухвалентных ионов в концентрации 4,77 мг/г. Общая концентрация ионов железа в анализируемых олеатах обоих типов была одинаковой. Пересчет на изначальный раствор в олеиновой кислоте показал, что концентрация оказалась близка к предполагаемым значениям и составила 21,37 мг/г для олеата железа (III) и 26,055 мг/г для олеата железа (II). Результаты спектрофотометрического анализа концентраций представлены на рисунке 2.

Оценка полученных эмульсий. Оценка размера мицелл полученных эмульсий методом динамического светорассеяния приведена на рисунке 3. Следует отметить, что олеат железа (II) в концентрации 400 мг/мл образовал неустойчивую эмульсию, коагулирующую в течение нескольких минут. Данное явление может быть объяснено присутствием в составе смеси аскорбил пальмитата, негативно влияющего на мицеллообразующую способность использованного поверхностно-активного вещества. Снижение концентрации до 200 мг/мл и увеличение концентрации ПАВ в два раза позволило добиться получения

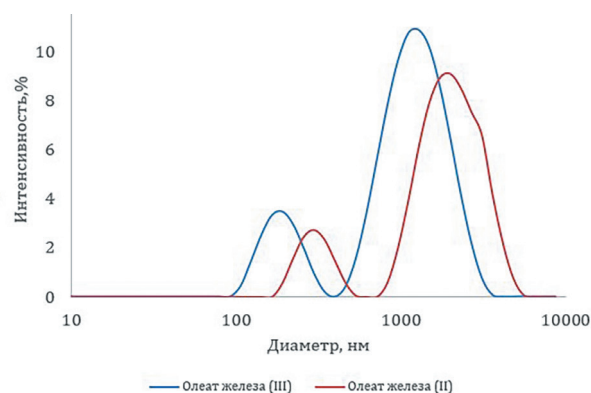


Рис. 3. Распределение гидродинамических размеров мицелл, определенное методом динамического светорассеяния
Fig. 3. Hydrodynamic size distribution of micelles determined by dynamic light scattering

стабильной эмульсии, пригодной для использования в дальнейших экспериментах.

Полученные эмульсии характеризуются средними размерами 658,2 нм и 1654 нм и индексами полидисперсности 0,509 и 0,669 для эмульсии олеата железа (III) и (II) соответственно.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало возможность получения эмульсий на основе соединений олеата железа (II) и (III), обладающих потенциалом к применению в качестве лекарственных средств для терапии ЖДА. В работе представлены решения для количественной оценки концентраций действующих веществ разрабатываемых препаратов. Продemonстрирована принципиальная возможность проведения восстановления иона железа в олеиновой кислоте *in situ* с использованием липофильного восстановителя – аскорбил пальмитата.

Запланированы *in vitro* исследования разработанных эмульсий на основе соединений олеата железа (II) и (III), а также изучение их терапевтической эффективности и профиля безопасности на модели алиментарной ЖДА. Кроме того, планируется оценка возможности масштабирования технологии разработанных препаратов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Cappellini M. D., Musallam K. M., Taher A. T. Iron deficiency anaemia revisited // J. Intern. Med. 2020. Vol. 287, no. 2. P. 153–170.
2. Soppi E. T. Iron deficiency without anemia – a clinical challenge // Clin. Case Rep. 2018. Vol. 6, no. 6. P. 1082–1086.
3. Goddard A. F., et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia // Gut. 2011. Vol. 60, no. 10. P. 1309–1316.
4. Mayo Clinic family health book. Fifth edition / eds. Litin S. C., Nanda S., Mayo Clinic. Rochester, MN: Mayo Clinic; 2018. 1391 p.
5. Балашова Е. Л. Современные подходы к диагностике железодефицитной анемии у детей / Е. Л. Балашова, Л. И. Мазур // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. – Т. 60. – № 4. – С. 31–36.
6. Ромашевская И. П. Современные подходы к диагностике и терапии железодефицитных ане-

- мий / И. П. Ромашевская, В. В. Кошкевич. – Гомель: РНПЦРМиЭЧ, 2018. – 16 с.
7. Tolkien Z., et al. Ferrous Sulfate Supplementation Causes Significant Gastrointestinal Side-Effects in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis // PLOS ONE. 2015. Vol. 10, no. 2. P. e0117383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117383>
8. Biggar P., Hahn K.-M. Importance of the different i.v. iron generations for everyday medical practice // MMW Fortschr. Med. 2013. Vol. 155. Suppl 1. P. 18–24.
9. Geisser P. Safety and Efficacy of Iron (III)-hydroxide Polymaltose Complex // Arzneimittelforschung. 2011. Vol. 57, no. 6. P. 439–452.
10. Santiago P. Ferrous versus Ferric Oral Iron Formulations for the Treatment of Iron Deficiency: A Clinical Overview // Sci. World J. 2012. Vol. 2012. P. 1–5.

11. Sharma A., Madhunapantula S. V., Robertson G. P. Toxicological considerations when creating nanoparticle-based drugs and drug delivery systems // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2012. Vol. 8, no. 1. P. 47–69.
12. Paliwal R., et al. Solid lipid nanoparticles: a review on recent perspectives and patents // *Expert Opin. Ther. Pat.* 2020. Vol. 30, no. 3. P. 179–194.
13. Miller C. J., Rose A. L., Waite T. D. Importance of Iron Complexation for Fenton-Mediated Hydroxyl Radical Production at Circumneutral pH // *Front. Mar. Sci.* 2016. Vol. 3. <https://doi.org/10.3389/fmars.2016.00134>
14. Kell D. B. Towards a unifying, systems biology understanding of large-scale cellular death and destruction caused by poorly liganded iron: Parkinson's, Huntington's, Alzheimer's, prions, bactericides, chemical toxicology and others as examples // *Arch. Toxicol.* 2010. Vol. 84, no. 11. P. 825–889.
15. Droke E. A., Briske-Anderson M., Lukaski H. C. Fatty Acids Alter Monolayer Integrity, Paracellular Transport, and Iron Uptake and Transport in Caco-2 Cells // *Biol. Trace Elem. Res.* 2003. Vol. 95, no. 3. P. 219–232.
16. Nagy K., Tiuca I.-D. Importance of Fatty Acids in Physiopathology of Human Body / In: *Fatty Acids*, ed. Catala A. // London: IntechOpen; 2017. 248 p.
17. Kim D. K., Lee J. W. Synthesis of Non-hydrate Iron Oleate for Eco-friendly Production of Monodispersed Iron Oxide Nanoparticles // *J. Korean Ceram. Soc.* 2018. Vol. 55, no. 6. P. 625–634.
18. ОФС.1.2.2.2.0011.15 Железо // Государственная Фармакопея Российской Федерации. – XIV издание. – Т. I. – С. 975.
19. Mudasira, Yoshiokab N., Inoueb H. DNA Binding of Iron (II)-Phenanthroline Complexes: Effect of Methyl Substitution on Thermodynamic Parameters // *Z. Für Naturforschung B.* 2008. Vol. 63, no. 1. P. 37–46.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Михаил Андреевич Трофимов – аспирант кафедры физики конденсированного состояния Санкт-Петербургского национального исследовательского Академического университета им. Ж. И. Алфёрова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия, mihail.trofimov@pharminnotech.com

Александр Александрович Гончаренко – главный операционный директор компании с ограниченной ответственностью «QR.bio», Санкт-Петербург, Россия, alexs.goncharenko@yandex.ru

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

Евгений Дмитриевич Семивеличенко – научный сотрудник центра экспериментальной фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com

Альберт Радикович Муслимов – генеральный директор компании с ограниченной ответственностью «QR.bio», Санкт-Петербург, Россия, albert.r.muslimov@gmail.com

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 29.03.2022 г., одобрена после рецензирования 15.04.2022 г., принята к публикации 18.04.2022 г.

Development of the emulsion composition and technology based on iron oleate micelles

© 2022. M. A. Trofimov¹, A. A. Goncharenko², G. A. Plisko³, E. D. Semivelichenko³,
A. R. Muslimov², A. S. Ivkina³

¹Alferov Saint Petersburg National Research Academic University of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

²"QR.bio", LLC, Saint Petersburg, Russia

³Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Evgeniy D. Semivelichenko, evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com

ABSTRACT. This paper addresses the problem of drugs for the treatment of iron deficiency anemia (IDA). Iron deficiency anemia is a clinical and hematological syndrome based on a violation of hemoglobin synthesis resulting from iron deficiency. Clinically, IDA is manifested by symptoms of anemia and sideropenia. The aim of the study is to develop new drugs for the treatment of IDA based on lipophilic iron compounds with oleic acid in the form of a microemulsion. Analogues of the developed compounds are presented on the pharmaceutical market, being registered exclusively as biologically active food additives (Lipofer, Sideral Forte). During the study, the following materials and methods were used: iron (III) oleate with an iron ion concentration of 25 mg/g was obtained by mixing 1.1 g (0.03 mol) of iron nitrate with 6.0 g (0.21 mol) of oleic acids. After that, the mixture was heated to 90°C for 24 hours under constant stirring. To 3 g of the previously obtained iron (III) oleate solution, 0.56 g of ascorbyl palmitate was added in an equimolar ratio to the iron ion. The mixture was stirred for 24 hours at 90°C. The resulting iron (II) oleate emulsion showed the presence of divalent ions at a concentration of 4.77 mg/g. The total concentration of iron ions in the analyzed oleates of both types was the same. Recalculation for the initial solution in oleic acid showed that the concentration was close to the expected values. Solutions for quantifying the concentrations of the active substances of the drugs under development have been presented. The fundamental possibility of carrying out the in situ reduction of the iron ion in oleic acid using a lipophilic reducing agent, ascorbyl palmitate, has been demonstrated.

KEYWORDS: emulsion composition and technology, iron oleate micelles, iron deficiency anemia, lipid transport systems for drugs, nanobiotechnological approach, drug safety, in vitro

REFERENCES

1. Cappellini M. D., Musallam K. M., Taher A. T. Iron deficiency anaemia revisite. *J. Intern. Med.* 2020;287(2):153–170.
2. Soppi E. T. Iron deficiency without anemia - a clinical challenge. *Clin. Case Rep.* 2018;6(6):1082–1086.
3. Goddard A. F., et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2011;60(10):1309–1316.
4. Litin S. C., Nanda S., eds. *Mayo Clinic family health book*. Fifth edition. Rochester, MN: Mayo Clinic; 2018. 1391 p.
5. Balashova E. L., Mazur L. I. Current approaches to diagnosing iron-deficiency anemia in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2015;60(4):31–36. (In Russ.).
6. Romashevskaya I. P., Koshkevich V. V., eds. *Sovremennye podkhody k diagnostike i terapii zhelezodefitsitnykh anemiy*. Gorn'ye: RNPTsRMiECh; 2018. 16 p. (In Russ.).
7. Tolkien Z., et al. Ferrous Sulfate Supplementation Causes Significant Gastrointestinal Side-Effects in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 2015;10(2):e0117383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117383>
8. Biggar P., Hahn K.-M. Importance of the different i.v. iron generations for everyday medical practice. *MMW Fortschr. Med.* 2013;155(Suppl 1):18–24.
9. Geisser P. Safety and Efficacy of Iron (III)-hydroxide Polymaltose Complex. *Arzneimittelforschung.* 2011;57(6):439–452.
10. Santiago P. Ferrous versus Ferric Oral Iron Formulations for the Treatment of Iron Deficiency: A Clinical Overview. *Sci. World J.* 2012;2012:1–5.
11. Sharma A., Madhunapantula S. V., Robertson G. P. Toxicological considerations when creating nanoparti-

cle-based drugs and drug delivery systems. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2012;8(1):47–69.

12. Paliwal R., et al. Solid lipid nanoparticles: a review on recent perspectives and patents. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2020;30(3):179–194.

13. Miller C. J., Rose A. L., Waite T. D. Importance of Iron Complexation for Fenton-Mediated Hydroxyl Radical Production at Circumneutral pH. *Front. Mar. Sci.* 2016;3. <https://doi.org/10.3389/fmars.2016.00134>

14. Kell D. B. Towards a unifying, systems biology understanding of large-scale cellular death and destruction caused by poorly liganded iron: Parkinson's, Huntington's, Alzheimer's, prions, bactericides, chemical toxicology and others as examples. *Arch. Toxicol.* 2010;84(11):825–889.

15. Droke E. A., Briske-Anderson M., Lukaski H. C. Fatty Acids Alter Monolayer Integrity, Paracellular Transport, and

Iron Uptake and Transport in Caco-2 Cells. *Biol. Trace Elem. Res.* 2003;95(3):219–232.

16. Nagy K., Tiuca I.-D. Importance of Fatty Acids in Pathology of Human Body. In: Catala A., ed. *Fatty Acids*. London: IntechOpen; 2017. 248 p.

17. Kim D. K., Lee J. W. Synthesis of Non-hydrate Iron Oleate for Eco-friendly Production of Monodispersed Iron Oxide Nanoparticles. *J. Korean Ceram. Soc.* 2018;55(6):625–634.

18. OFS.1.2.2.2.0011.15 Zhelezo. Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. XIV ed. Vol. I. P. 975. (In Russ.).

19. Mudasira, Yoshiokab N., Inoueb H. DNA Binding of Iron (II)-Phenanthroline Complexes: Effect of Methyl Substitution on Thermodynamic Parameters. *Z. Für Naturforschung B.* 2008;63(1):37–46.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mikhail A. Trofimov – Postgraduate at the Department of Condensed Matter Physics, Alferov Saint Petersburg National Research Academic University of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia, mihail.trofimov@pharminnotech.com

Alexander A. Goncharenko – Chief Operating Officer, “QR.bio”, LLC, Saint Petersburg, Russia, alexs.goncharenko@yandex.ru

Grigory A. Plisko – Researcher at the Center for Experimental Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, grigoriy.plisko@pharminnotech.com

Evgeny D. Semivelichenko – Researcher at the Center for Experimental Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com

Albert R. Muslimov – General manager “QR.bio”, LLC, Saint Petersburg, Russia, albert.r.muslimov@gmail.com

Arina S. Ivkina – Senior Researcher at the Center for Experimental Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, arina.ivkina@pharminnotech.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted March 29, 2022; approved after reviewing April 15, 2022; accepted for publication April 18, 2022.

BIOCAD — международная инновационная биотехнологическая компания, объединяющая научно-исследовательский центр мирового уровня, современное фармацевтическое производство, доклинические и клинические исследования.

Компания производит препараты предназначенные для лечения самых сложных заболеваний, таких как рак, ВИЧ, рассеянный склероз и т. д. Наш приоритет — непрерывная работа над инновационными проектами в области разработки препаратов для новых биологических мишеней.

Главная ценность компании — её команда. Каждый сотрудник BIOCAD сочетает в себе уникальный опыт и знания!



60 препаратов в портфеле, **из них 20** биологические



2500 сотрудников, **из них 30%** научные сотрудники



Более 40 лабораторий



32 года — средний возраст сотрудников



Более 40 препаратов в разработке



4 зарубежных офиса
9 производственных площадок

Свяжитесь с нами:

+7 (812) 380 49 33, biocad@biocad.ru, biocad.ru



@biocad

Состояние онкологической помощи в России: злокачественные новообразования губы. Популяционное исследование на уровне федерального округа. Часть I. Заболеваемость, погодичная летальность, локализационная и гистологическая структура

© 2022. В. М. Мерабишвили^{1,2}, А. Б. Васильев², Э. Н. Мерабишвили³, А. Ф. Барсуков³

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

²Медицинская клиника «Профилактика» Санкт-Петербургского регионального благотворительного общественного фонда «Профилактика рака», Санкт-Петербург, Россия

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

Автор, ответственный за переписку:

Вахтанг Михайлович Мерабишвили, MVM@niioncologii.ru

АННОТАЦИЯ. Злокачественные новообразования губы (C00) относятся к редко встречающимся видам опухолей. В структуре онкопатологии России и в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации они занимают 30-е место. Имеют положительную динамику заболеваемости. Удельный вес ЗНО губы в базе данных Популяционного ракового регистра СЗФО РФ – скромные 0,4% (оба пола).

Вместе с тем следует отметить, что, кроме динамики заболеваемости, по официальной отчетности (ф. №7) невозможно получить никаких других критериев оценки эффективности борьбы с данной патологией опухоли. Ранее некоторые расчеты эффективности противораковых мероприятий относительно ЗНО губы были изложены на основе БД ПРР Санкт-Петербурга.

В феврале 2019 года нами была создана единая база данных ЗНО федерального округа. Фактически, организован первый в России Популяционный раковый регистр на уровне федерального округа. Северо-Западный федеральный округ Российской Федерации включает 11 субъектов с населением, на 1 января 2020 года, 1397727 человек. Общее число учтенных случаев ЗНО – более 1 млн 350 тысяч. Для разработки аналитических критериев мы отобрали только надежные материалы – 952791 наблюдение, в том числе 2663 – со ЗНО губы.

Целью и задачей данного исследования являлось определение распространенности ЗНО губы, погодичной летальности, особенностей локализационной и гистологической структуры.

Материалом для исследования явились справочники распространенности ЗНО. Использованы стандартные методы исследования, рекомендованные Международной ассоциацией раковых регистров.

Проведенное исследование выявило высокий уровень заболеваемости ЗНО губы населения в России и СЗФО на фоне показателей по экономически развитым странам. Однако уровень заболеваемости постепенно снижается.

Наиболее высокий стандартизованный показатель заболеваемости ЗНО губы в СЗФО РФ сохраняется среди мужского населения Вологодской и Псковской областей, а также Республики Коми.

Нами установлен особый порядок гибели больных со ЗНО губы в СЗФО РФ. Это требует проведения фундаментальных исследований для выявления причин всплеска летальности. Установлена неблагоприятная динамика показателей погодичной летальности. Выявлены особенности локализационной и гистологической структуры ЗНО губы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: злокачественные новообразования губы, заболеваемость, погодичная летальность, локализационная и гистологическая структура

СОКРАЩЕНИЯ:

СЗФО РФ – Северо-Западный федеральный округ Российской Федерации;

ЗНО – злокачественные новообразования;

БД ПРР – база данных Популяционного ракового регистра;

МАИР – Международное агентство по изучению рака.

ВВЕДЕНИЕ

По последним опубликованным данным монографии МАИР «Рак на пяти континентах» том XI, в мире наивысший уровень стандартизованных показателей заболеваемости ЗНО губы (C00) отмечены среди мужского населения Испании (Гранада) – 5,5 0/0000, наименьшая в Колумбии (Гали) и Корее – 0,2. По материалам ряда ПРР за 5 лет (2008–2012) не зафиксировано ни одного случая заболевания среди мужского населения Китая (Шанхай) и Зимбабве (Хараре, африканцы). Среди женского населения наивысшие показатели заболеваемости зарегистрированы в Норвегии – 0,6 0/0000, Челябинской, Самарской и Архангельской области России – 0,5 0/0000, ни одного случая не учтено в Кореи и Китае (Шанхай) (рис. 1, 2) [1–5].

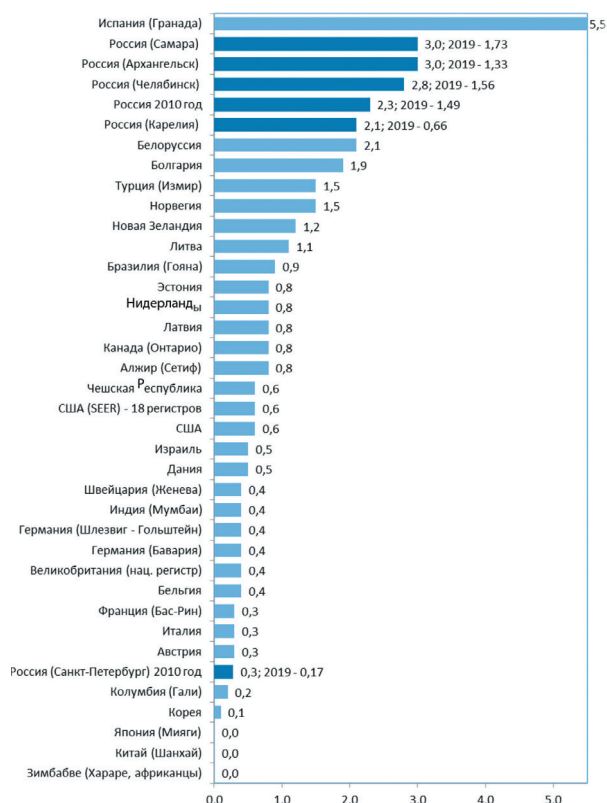


Рис. 1. Злокачественные новообразования в некоторых странах мира. Губа (C00). Мужчины. 2008–2012. МАИР «Рак на пяти континентах». XI том [1, 4, 5]
Fig. 1. Malignant neoplasms in some countries. Lip (C00). Males. 2008–2012. Cancer incidence in Five Continents. XI IARC [1, 4, 5]

На рисунке 3 и 4 представлены величины повозрастных показателей заболеваемости ЗНО губы в некоторых странах, России и некоторых её административных территориях. ЗНО губы относится к локализациям опухолей, четко связанных с социальным уровнем страны, уровнем противораковой пропаганды. Если по многим другим локализациям опухолей уровни повозрастных показателей ЗНО в США намного выше среднероссийских, то относительно ЗНО губы мы видим другую картину, особенно в СЗФО, где по возрастные показатели заболеваемости, особенно в старших возрастных группах, многократно выше, чем в США, что в первую очередь может быть связано с курением и гигиеной полости рта.

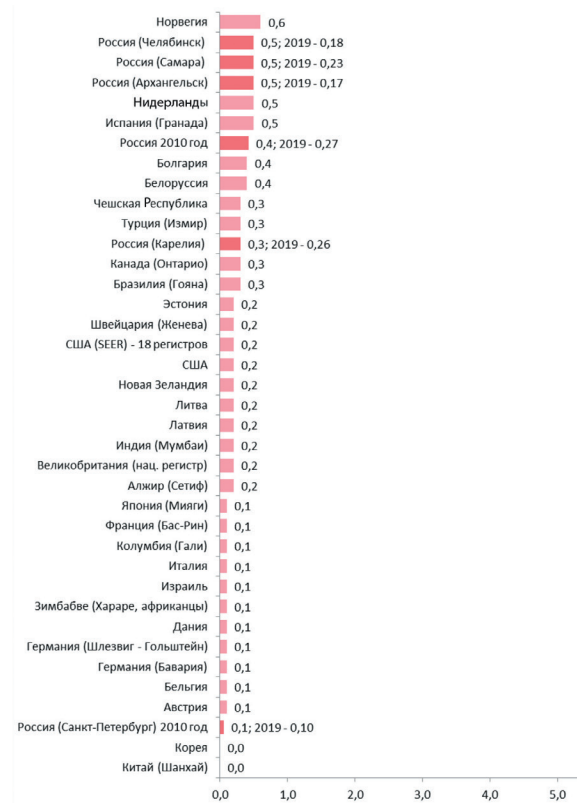


Рис. 2. Злокачественные новообразования в некоторых странах мира. Губа (C00). Женщины. 2008–2012. МАИР «Рак на пяти континентах». XI том [1, 4, 5]
Fig. 2. Malignant neoplasms in some countries. Lip (C00). Females. 2008–2012. Cancer incidence in Five Continents. XI IARC [1, 4, 5]

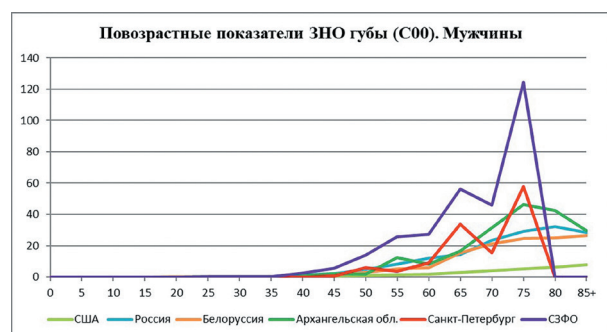


Рис. 3. Повозрастные показатели ЗНО губы. Мужчины [3–5]
Fig. 3. Age-specific lip cancer incidence rate. Males [3–5]

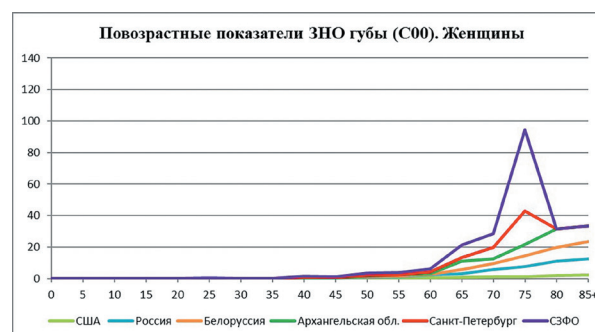


Рис. 4. Повозрастные показатели ЗНО губы. Женщины [3–5]
Fig. 4. Age-specific lip cancer incidence rate. Females [3–5]

Заболееваемость ЗНО губы [1, 2, 4–10]

Lip cancer incidence [1, 2, 4–10]

Табл. 1.

Table 1.

«Грубые» показатели								
Россия								
	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	2019
Оба пола	3,52	2,83	2,36	1,75	1,67	1,57	1,53	1,47
Мужчины	5,71	4,57	3,76	2,77	2,65	2,48	2,40	2,29
Женщины	1,59	1,32	1,16	0,87	0,82	0,78	0,78	0,77
СЗФО РФ								
	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	2019
Оба пола			1,19	0,92	1,04	1,01	0,94	0,67
Мужчины			1,69	1,27	1,44	1,43	1,32	0,88
Женщины			0,77	0,62	0,69	0,65	0,61	0,48
Стандартизованные показатели (мировой стандарт)								
Россия								
	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	2019
Оба пола	2,26	1,73	1,35	0,94	0,88	0,81	0,78	0,74
Мужчины	4,67	3,62	2,79	1,92	1,80	1,65	1,57	1,49
Женщины	0,74	0,57	0,48	0,33	0,29	0,27	0,27	0,27
СЗФО РФ								
	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	2019
Оба пола			0,64	0,48	0,49	0,49	0,45	0,30
Мужчины			1,22	0,94	0,95	0,97	0,86	0,57
Женщины			0,31	0,19	0,23	0,21	0,22	0,14

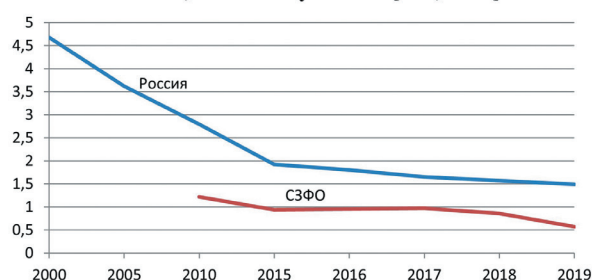
Динамика заболеваемости. Рак губы.
Россия, СЗФО. Мужчины [1–4, 6–11]

Рис. 5. Динамика заболеваемости ЗНО губы в России и СЗФО РФ. Мужчины

Fig. 5. Trends in lip cancer incidence in Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation (NWFD RF). Males

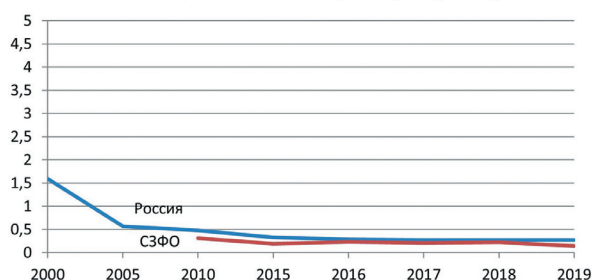
Динамика заболеваемости. Рак губы.
Россия, СЗФО. Женщины [1–4, 6–11]

Рис. 6. Динамика заболеваемости ЗНО губы в России и СЗФО РФ. Женщины

Fig. 6. Trends in lip cancer incidence in Russia and the NWFD RF. Females

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Ежегодно в России регистрируется более 2000 первичных случаев ЗНО губы (2250 – 2019 г.), в том числе 1559 среди мужского населения и 603 среди женского.

В таблице 1 представлена динамика «грубых» и стандартизованных показателей заболеваемости населения России и СЗФО РФ ЗНО губы. Наблюдается общемировая тенденция – снижение заболеваемости. Заболеваемость мужчин существенно выше аналогичных показателей среди женщин, особенно в стандартизованных показателях: по России – в 5,5 раза, по СЗФО РФ – в 4 раза [1, 2, 4–10].

На рисунках 5 и 6 все эти процессы представлены наглядно, в стандартизованных показателях.

Мы не располагаем данными о смертности населения России от ЗНО губы (Соо). Госкомстат в сводных таблицах умерших не выделяет отдельно данную локализацию опухолей. О соотношении заболевших и умерших можно судить только по базам данных ПРР, расчетам годичной летальности и выживаемости больных.

В таблице 2 представлено распределение стандартизованных показателей заболеваемости мужского и женского населения по административным территориям СЗФО РФ. В 2000 году наивысшие показатели среди мужского и женского населения зафиксированы в Вологодской и Псковской областях. Среди женского населения показатели были значительно меньше. К 2019 году наметилось существенное снижение уровня заболеваемости ЗНО губы на всех административных территориях СЗФО РФ, кроме Санкт-Петербурга, где исходный уровень заболеваемости был крайне низок.

Важно обратить внимание на то, что многие руководители онкологических и других медицинских учреждений осуществляют сравнения по различным территориям в «грубых» показателях, что недопустимо. Сравнения динамики заболеваемости или смертности, а также уровней заболеваемости,

Заболееваемость ЗНО губы в СЗФО РФ в 2019 году
(стандартизованные показатели) [2, 6]

Табл. 2.

Table 2.

Lip cancer incidence in the NWFD RF in 2019
(standardized indicators) [2, 6]

	Мужчины		Прирост, убыль %	Женщины		Прирост, убыль %
	2000	2019		2000	2019	
СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ФО	-	0,57		-	0,14	
Архангельская область (б/а.о.)	3,61	1,33	-63,16	0,47	0,17	-63,83
Вологодская область	5,63	0,89	-84,19	0,83	0,36	-56,63
Калининградская область	1,29	0,59	-54,26	0,50	0,06	-88,00
Санкт-Петербург	0,73	0,17	-76,71	0,06	0,10	66,67
Ленинградская область	2,04	0,73	-64,22	0,58	0,15	-74,14
Мурманская область	1,51	0,42	-72,19	0,37	0,00	-100,00
Новгородская область	3,14	0,79	-74,84	0,57	0,18	-68,42
Псковская область	6,76	0,75	-88,91	0,60	0,04	-93,33
Республика Карелия	2,30	0,66	-71,30	0,35	0,26	-25,71
Республика Коми	3,39	1,04	-69,32	0,55	0,26	-52,73

например по различным районам своей территории, следует проводить только на основе стандартизованных показателей, устраняющих различие возрастного состава населения сравниваемых субъектов. В серии статей нами было показано, что с 1959 по 2017 годы удельный вес лиц пенсионного возраста возрос более чем в два раза, с 11 до 25% [3, 12]. Именно в старших возрастных группах регистрируется большая часть ЗНО. Без расчета стандартизованных показателей сравнение данных заболеваемости и смертности населения бессмысленно [11–13].

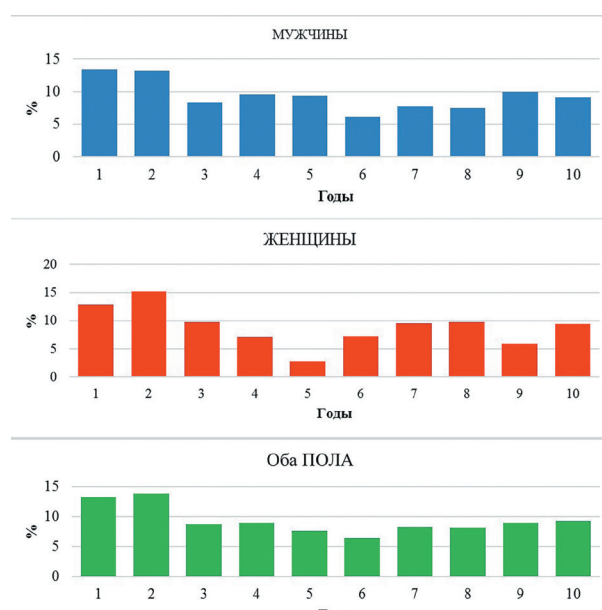


Рис. 7. Погодичная летальность больных со ЗНО губы в СЗФО РФ. 2000–2004 гг. БД ПРР СЗФО РФ
Fig. 7. Annual lip cancer mortality rate in the NWFD RF. 2000–2004. NWFD RF Population-based Cancer Registry (PCR) database

Табл. 3.
Детальная характеристика погодичной летальности больных со ЗНО губы в СЗФО РФ. 2000–2004 гг. БД ПРР СЗФО РФ

Table 3.
Details of annual lip cancer mortality rate in the NWFD RF. 2000–2004. NWFD RF PCR database

Период наблюдения	мужчины		женщины		оба пола	
	Абс. число	Летальность	Абс. число	Летальность	Абс. число	Летальность
1	682	13,4	267	12,9	949	13,2
2	546	13,2	211	15,2	757	13,8
3	470	8,3	178	9,7	648	8,7
4	427	9,6	157	7,1	584	8,9
5	386	9,4	144	2,8	530	7,6
6	348	6,1	139	7,2	487	6,4
7	324	7,8	128	9,5	452	8,2
8	295	7,5	113	9,7	408	8,1
9	269	10,0	102	5,9	371	8,9
10	242	9,1	96	9,4	338	9,2

ПОГОДИЧНАЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ

Погодичная летальность – летальность больных на каждом году наблюдения, предложенная нами в 2006 году [3, 12], отражает не только закономерности гибели больных.

Классически в каждый последующий год с выживанием тяжелых больных летальность должна снижаться. В принципе, по большинству локализаций ЗНО так и происходит. Мы располагаем возможностью проследить этот процесс не только на протяжении пяти лет, но и за более значительный период, вплоть до 25 лет. Однако, полагаем, что для изучения специфики достаточно ограничиться более надежным 10-летним промежутком.

На рисунке 7 и в таблице 3 показана детальная характеристика погодичной летальности больных со ЗНО губы в СЗФО РФ, взятых на учет за период с 2000 по 2004 годы. Из 949 человек к десятому году наблюдения остались живы 338, т.е. погибла большая их часть (64,4%). Важно отметить, что учитывались умершие только от основной причины смерти (ЗНО губы).

Летальность мужчин и женщин на каждом году наблюдения не имела существенных статистических различий. Вместе с тем, отмечен всплеск летальности у мужчин на четвертом, седьмом и девятом году наблюдения, у женщин – на втором, шестом, седьмом и десятом, что требует проведения фундаментальных исследований в поисках причин всплеска летальности.

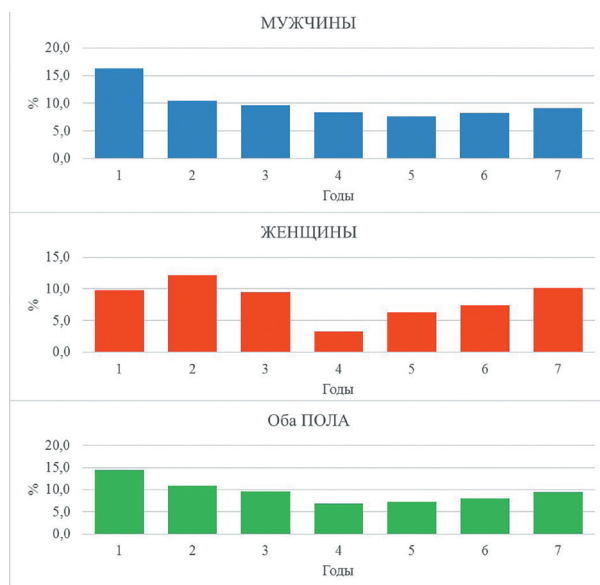
На рисунках 8 и 9 и прилагаемых к ним таблицам (больные, попавшие на учет в 2005–2009 гг. и 2010–2014 гг.) погодичная летальность представлена за более короткие промежутки – семь и пять лет, что, однако, позволило нам проследить специфику изменений летальности на каждом году наблюдения. В отличие от многих других локализаций опухолей, для ЗНО губы не наблюдается снижение уровня летальности больных на первом году наблюдения. Это же относится и к некоторым другим годам. Больше того, летальность со ЗНО губы на первом году наблюдения за три периода наблюдения возросла с 13,2% до 14,5%, на пятом году – с 7,6% до 11,4%.

ЛОКАЛИЗАЦИОННАЯ СТРУКТУРА

База данных, скомпонованная на уровне федерального округа, позволила нам проследить характер изменений локализационной структуры ЗНО губы.

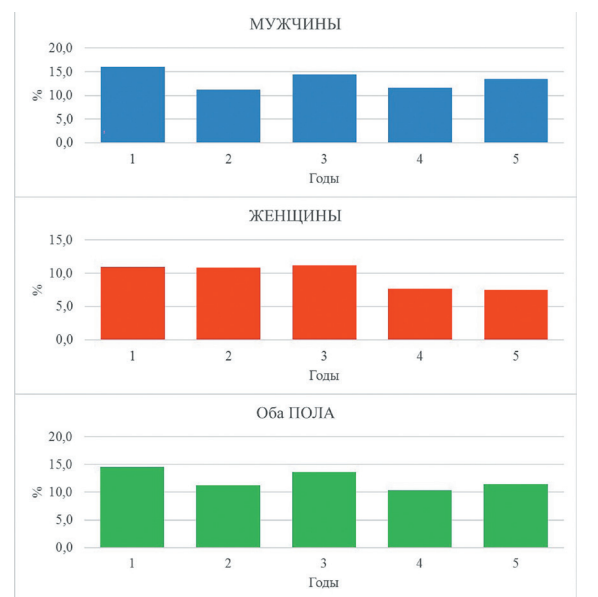
Для детальной характеристики изменения локализационной структуры ЗНО губы мы отобрали 3352 наблюдения за период с 2000 до 2019 годы (табл. 4). Прежде всего обращает на себя внимание то обстоятельство, что, как в первый период наблюдения (2000–2004 гг.), так и в четвертый (2015–2019 гг.) наибольший удельный вес ЗНО губы пришелся на ЗНО наружной поверхности нижней губы (С00.1) – 67,3%, второе место за ЗНО наружной поверхности верхней губы (С00.0) – 11,7%.

Важно отметить повышение качества первичного учета ЗНО губы. Доля рубрики С00.9 ЗНО губы неуточненной части сократилась с 17,6 до 10,4% (табл. 4)



Период наблюдения	мужчины		женщины		оба пола	
	Абс. число	Летальность	Абс. число	Летальность	Абс. число	Летальность
1	645	16,3	276	9,8	921	14,4
2	503	10,4	231	12,1	734	10,9
3	448	9,6	202	9,5	650	9,6
4	405	8,4	180	3,3	585	6,9
5	368	7,6	174	6,3	542	7,2
6	339	8,3	162	7,4	501	8
7	308	9,1	149	10,1	457	9,4

Рис. 8. Погодичная летальность больных со ЗНО губы в СЗФО РФ. 2005–2009 гг. БД ПРР СЗФО РФ
Fig. 8. Annual lip cancer mortality rate in the NWFD RF. 2005–2009. NWFD RF PCR database



Период наблюдения	мужчины		женщины		оба пола	
	Абс. число	Летальность	Абс. число	Летальность	Абс. число	Летальность
1	565	16,0	236	10,9	801	14,5
2	426	11,3	197	10,8	623	11,2
3	373	14,4	172	11,2	545	13,6
4	299	11,6	146	7,7	446	10,3
5	236	13,5	126	7,5	326	11,4

Рис. 9. Погодичная летальность больных со ЗНО губы в СЗФО РФ. 2010–2014 гг. БД ПРР СЗФО РФ
Fig. 9. Annual lip cancer mortality rate in the NWFD RF. 2010–2014. NWFD RF PCR database

Локализационная структура ЗНО губы (оба пола). БД ПРР СЗФО РФ
Localization structure of lip cancer (both sexes). NWFD RF PCR database

Нозология		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
С00		965		921		801		665	
Наружная поверхность верхней губы	0	172	17,8	117	12,6	161	20,1	78	11,7
Наружная поверхность нижней губы	1	479	49,6	597	64,8	457	57,1	448	67,3
Наружные поверхности губы неуточненной	2	9	0,9	6	0,7	8	1,0	12	1,8
Внутренняя поверхность верхней губы	3	14	1,5	8	0,9	7	0,9	18	2,7
Внутренняя поверхность нижней губы	4	101	10,5	105	11,4	46	5,7	28	4,2
Внутренние поверхности губы неуточненной	5	1	0,1	0	0,0	3	0,4	2	0,3
Спайки губы	6	2	0,2	0	0,0	3	0,4	1	0,2
Поражение, выходящее за пределы одной и более локализаций губы	8	17	1,8	15	1,6	10	1,2	9	1,4
Губы неуточненной части	9	170	17,6	73	7,9	106	13,2	69	10,4

Остальные детальные локализации С00.5 и С00.6 к 2015–2019 году составили мизерную долю от 0,2-0,3% (1-2 случая).

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА

Из 3352 случаев ЗНО губы за четыре периода наблюдения с 2000 по 2019 гг. гистологическое заключение было дано относительно 2674 больных (табл. 5).

Гистологическая структура ЗНО губы в основном сохранила свой состав. На рубрики М-8070/3 (плоскоклеточный рак, БДУ) и М-8071/3 (плоскоклеточный рак, БДУ) пришлось 41,5% и 32,3% соответственно.

Суммарно на эти две рубрики пришлось 73,7% всех гистотипов опухолей. Важно отметить, что снизилась и доля рубрики М-8000/3 с 2,1 до 1,8% – новообразование злокачественное – фактически не подтвержденное гистологическим типом ЗНО (табл. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование выявило высокий уровень заболеваемости населения в России и СЗФО ЗНО губы на фоне показателей по эко-

Табл. 4.

Table 4.

номически развитым странам, однако уровень заболеваемости постепенно снижается.

Наиболее высокий стандартизованный показатель заболеваемости ЗНО губы в СЗФО РФ сохраняется среди мужского населения Вологодской, Псковской областей и Республики Коми.

Нами установлен особый порядок гибели больных со ЗНО губы в СЗФО РФ. Выявлен всплеск летальности ЗНО губы у женщин на втором, четвертом, седьмом, девятом и десятом году наблюдения, у мужчин – на четвертом, седьмом и десятом, что требует фундаментальных разработок для поиска причин всплеска летальности. Выявлена неблагоприятная динамика показателей годичной летальности больных со ЗНО губы в СЗФО РФ. Установлены особенности локализационной и гистологической структуры ЗНО губы. Изучение специфики годичной летальности больных со ЗНО губы, пролеченных в 2015–2018 годах, будет возможно не ранее 2030 года.

В следующей части будет представлена динамика выживаемости больных на популяционном уровне федерального округа с учетом пола, локализационной, гистологической структуры и стадии заболевания с использованием БД ПРР СЗФО РФ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. IARC Scientific Publication No. 166. Cancer incidence in five continents. Vol. XI Lyon: IARC; 2019.
6. 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.
7. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – Москва:

Табл. 5.
Гистологическая структура ЗНО губы в СЗФО РФ. БД ПРР СЗФО РФ
Table 5.
Histological structure of lip cancer Coo in the NWFD RF.
NWFD RF PCR database

Гистология	2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
СОО	965		921		801		665	
8070/3	324	33,6	284	30,8	245	30,6	276	41,5
8071/3	428	44,4	350	38,0	298	37,6	214	32,2
8072/3	44	4,6	40	4,3	36	4,5	15	2,3
8140/3	10	1,0	10	1,1	9	1,1	14	2,1
8000/3	20	2,1	17	1,8	10	1,2	12	1,8
8010/3	3	0,3	3	0,3	7	0,9	5	0,8
Итого группа	829	86,0	704	76,3	605	75,5	536	80,7
Все с морф.	867	89,8	856	92,9	744	92,9	620	93,2
***	98	10,2	65	7,1	57	7,1	45	6,8

М-8070/3 – плоскоклеточный рак, БДУ (без дополнительного уточнения);

М-8071/3 – плоскоклеточный рак, ороговевающий, БДУ;

М-8072/3 – плоскоклеточный рак, крупноклеточный, неороговевающий, БДУ;

М-8140/3 – аденокарцинома, БДУ;

М-8000/3 – новообразование злокачественное;

М-8010/3 – рак БДУ.

МНИОИ им. П. А. Герцена. – Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. – 250 с.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. Беляев А. М. Методологические подходы к анализу деятельности онкологической службы на основе форм государственной отчетности и созданной базы данных популяционного ракового регистра СЗФО РФ. Часть 1 / А. М. Беляев, В. М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65. – № 5. – С. 653–663. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-6-807-815>

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

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

Александр Борисович Васильев – главный врач медицинского центра «Профилактика», Санкт-Петербург, Россия, 5849898@bk.ru

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 29.01.2022 г., одобрена после рецензирования 15.02.2022 г., принята к публикации 18.04.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2021. Vol. 3, no. 4. P. 36-43

Review article

State of the Russian Oncology Service: lip cancer. Population-based study at the federal district level. Part I. Incidence rate, annual mortality rate, localization and histological structure

© 2022. V. M. Merabishvili^{1,2}, A. B. Vasilyev², E. N. Merabishvili³, A. F. Barsukov³

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

²Saint Petersburg Regional Charitable Foundation "Cancer Prevention", 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

Corresponding author: Vakhtang M. Merabishvili, MVM@niioncologii.ru

ABSTRACT. Malignant neoplasms of the lip (C00) are rare types of malignancies. It is ranked 30 in terms of the structure of oncopathology in Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation. There is a positive trend in the incidence rate as its share takes modestly 0,4% (both sexes) in the database of the Population-based Cancer Registry (PCR) of the Northwestern Federal Region of the Russian Federation.

It should be noted that according to the official reporting (Form No. 7) it is impossible to obtain any other criteria for assessing the effectiveness of combating this tumor in addition to the trends of morbidity. We have presented the estimation on the state of the effectiveness of anticancer measures regarding malignant tumors of the lip (C00) on the basis of the PCR database of Saint Petersburg.

In February 2019 we created a unified database of malignant neoplasms of the Federal Region. In fact, there has been organized the first in Russia Population-based Cancer Registry at the Federal Region level. As of January 1, 2020 the Northwestern Federal Region of the Russian Federation (NWFD RF) includes 11 subjects with the population of 1 397 727. Total number of registered lip cancer cases – more than 1 million 350 thousand cases. To develop analytical criteria, only reliable materials – 952791 cases including 2663 cases of malignant tumors of the lip were selected.

Aim and objectives of the study were to determine the prevalence of malignant neoplasms of the lip, annual mortality, features of localization and histological structure.

Materials for the study were cancer incidence books. Standard research methods recommended by the International Association of Cancer Registries were used.

The study has revealed a high level of lip cancer morbidity of the population in Russia and the North-Western Federal District against the background of indicators for economically developed countries, but the incidence rate is gradually decreasing.

The highest standardized incidence rate of malignant tumors of the lip in the Northwestern Federal District of the Russian Federation remains among the male population of the Vologda, Pskov regions and the Komi Republic.

We have established a special procedure for the death of patients with malignant neoplasms of the lip in the North-western Federal District of the Russian Federation. A surge in mortality from lip cancer has been revealed in women in the second, fourth, seventh, ninth and tenth years of follow-up, in men – in the fourth, seventh and tenth. It requires fundamental research to identify the causes of the surge in mortality. Unfavorable annual mortality trends have been revealed. The features of localization and histological structure of malignant tumors of the lip have been established

KEYWORDS: malignant neoplasms of the lip, incidence rate, annual mortality, localization and histological structure

REFERENCES

1. Chissov V. I., Starinskij V. V., Petrova G. V., eds. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2010 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute; 2012. 260 p. (In Russ.).
2. 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.).
3. 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.).
4. 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.).
5. IARC Scientific Publication No. 166. Cancer incidence in five continents. Vol. XI Lyon: IARC; 2019.
6. Chissov V. I., Starinskij V. V., eds. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2000 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute; 2002. 264 p. (In Russ.).
7. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V., eds. Zlokachestvennye 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.).
8. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V., eds. Zlokachestvennye 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.).
9. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V., eds. Zlokachestvennye 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.).
10. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V., eds. Zlokachestvennye 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.).
11. Merabishvili V. M., ed. ONCOLOGICAL STATISTICS (traditional methods, new information technologies). Guidelines for physicians. Part I. Saint Petersburg: KOSTA; 2011. 221 p. (In Russ.).
12. Merabishvili V. M., ed. ONCOLOGICAL STATISTICS (traditional methods, new information technologies). Guidelines for physicians. Part II. Saint Petersburg: KOSTA; 2011. 248 p. (In Russ.).
13. Belyaev A.M., Merabishvili V. M. Methodical approaches to the analysis of the activities of the Cancer Service on the basis of the forms of state reporting and the database of the Population Cancer Register of the Northwestern Federal District. Part 1. Voprosy onkologii = Problems in oncology. 2019;65(5):653-663. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-6-807-815> (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

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

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted January 29, 2022; approved after reviewing February 15, 2022; accepted for publication April 18, 2022.

Состояние онкологической помощи в России: злокачественные новообразования губы. Популяционное исследование на уровне федерального округа. Часть II. Медиана выживаемости, выживаемость больных с учетом локализационной, гистологической структуры и стадии заболевания

© 2022. В. М. Мерабишвили^{1,2}, А. Б. Васильев², Э. Н. Мерабишвили³, А. Ф. Барсуков³

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

²Медицинская клиника «Профилактика» Санкт-Петербургского регионального благотворительного общественного фонда «Профилактика рака», Санкт-Петербург, Россия

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

Автор, ответственный за переписку:

Вахтанг Михайлович Мерабишвили, MVM@niioncologii.ru

АННОТАЦИЯ. Злокачественные новообразования губы – редко встречающийся вид опухоли. В государственной отчетности предусмотрен только свод данных для расчета показателей заболеваемости. Созданная нами база данных Популяционного ракового регистра на уровне Северо-Западного федерального округа Российской Федерации позволила нам впервые в России рассчитать комплекс аналитических показателей, таких как медиана выживаемости, однолетнюю и пятилетнюю кумулятивную выживаемость больных ЗНО губы с учетом детальной локализационной и гистологической структуры.

Нашей целью в данной части статьи является исследование уровня и динамики выживаемости больных ЗНО губы в СЗФО РФ с учетом локализационной и гистологической структур и стадии заболевания.

Материалом исследования явилась созданная база данных Популяционного ракового регистра СЗФО РФ. Обработка данных проведена с помощью методологии, рекомендованной Международной ассоциацией раковых регистров по программе EURO CARE.

Нами установлена неблагоприятная динамика заболеваемости ЗНО губы в России и СЗФО РФ. Медиана выживаемости сохраняется в пределах 6–8 лет. Показатели выживаемости больных свидетельствуют о высоком уровне лечения больных ЗНО губы на уровне Северо-Западного федерального округа. Выживаемость больных на первом году наблюдения составляет: наблюдаемая – 89,3%, относительная – 93,8%. Пятилетняя наблюдаемая выживаемость не достигает 50%, относительная превысила 60%.

Детальная локализационная разработка материала БД выявила, что до 60% составляют больные со ЗНО наружной поверхности нижней губы (C00.1). Существенно улучшилась гистологическая характеристика учтенных больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: злокачественные новообразования губы, редкие локализации ЗНО, заболеваемость, медиана выживаемости, пятилетняя выживаемость, гистологическая структура, стадия

СОКРАЩЕНИЯ:

ЗНО – злокачественные новообразования;

СЗФО РФ – Северо-Западный федеральный округ Российской Федерации;

БД ПРР – база данных Популяционного ракового регистра;

БДУ – без дополнительных уточнений.

ВВЕДЕНИЕ

Созданная БД ПРР СЗФО РФ позволила нам впервые в России на уровне федерального округа исследовать распространенность и эффективность проводимых противораковых мероприятий по редко встречающимся ЗНО, таким как ЗНО сердца (С38), глаза (С69), мозга (С71) и др. [1–3].

Злокачественные новообразования губы также относятся к редким ЗНО. В 2019 году на двух административных территориях России не был зарегистрирован ни один случай среди мужского населения и на восьми среди женского [4].

ДИНАМИКА ЛОКАЛИЗАЦИОННОЙ СТРУКТУРЫ

БД ПРР позволяет проследить динамику структурных изменений по каждой локализации ЗНО и осуществлять расчеты выживаемости больных с учетом четвертого знака МКБ-10 [5].

В таблице 1 представлены все эти закономерности для ЗНО губы.

Прежде всего рассмотрим динамику выживаемости больных в целом по основной рубрике ЗНО губы (С00). Для расчета выживаемости отобрано 3352 наблюдения. Отмечаем, что в первый год наблюдения выживаемость больных составляет более 85,0%.

Весь период наблюдения ведущее место занимали ЗНО наружной поверхности нижней губы (С00.1): от 49,6 до 67,3% при уровне пятилетней кумулятивной наблюдаемой выживаемости 55–60%.

Второе место принадлежит ЗНО наружной поверхности верхней губы (С00.0) с удельным весом около 15–20% и пятилетней выживаемостью от 40,0 до 60,0%.

Третье место принадлежит опухолям внутренней поверхности нижней губы (С00.4), составляющей в структуре заболеваемости ЗНО губы от 4,2 до 11,4%, с показателем пятилетней кумулятивной наблюдаемой выживаемости от 50 до 60%.

Поражения губы, выходящие за пределы одной указанной локализации (С00.8), за сравниваемые периоды снизились с 1,8 до 1,4%, а пятилетняя выживаемость возросла до 47,4%.

По остальным детальным локализациям ЗНО губы учтены единичные наблюдения, не подлежащие расчету аналитических показателей.

ДИНАМИКА ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

Из 3352 больных, взятых для разработки гистологической структуры и выживаемости, 7,2% (243 больных) не имели гистологического заключения, что, скорее всего, связано с нарушением исполнительской дисциплины лечащими врачами, вовремя не представившими гистологическое заключение в ПРР.

Основными гистологическими типами ЗНО губы являются: плоскоклеточный рак без дополнительного уточнения (М-8070/3); плоскоклеточный рак, крупноклеточный неороговевающий (М-8072/3) и аденокардиома без дополнительного уточнения (М-8140/3). Две следующие рубрики – новообразования злокаче-

Локализационная структура и выживаемость больных со ЗНО губы в СЗФО РФ. БД ПРР СЗФО РФ

Localization structure and survival rate of lip cancer patients in the Northwestern Federal District of the Russian Federation. NWFD RF Population-based Cancer Registry (PCR) database

Табл. 1.

Table 1.

Нозология	2000–2004					2005–2009					2010–2014					2015–2019				
	Абс. число	%	Выживаемость			Абс. число	%	Выживаемость		Абс. число	%	Выживаемость		Абс. число	%	Выживаемость		Абс. число	%	Выживаемость
			1-лет.	5-лет.	10-лет.			1-лет.	5-лет.			1-лет.	5-лет.			1-лет.	5-лет.			1-летняя
С00	965		85,5	57,2	37,3	921		85,6	59,6	801		85,5	52,3	665						84,2
Наружной поверхности губы	.0	172	17,8	87,6	56,4	40,4	117	12,7	88,5	65,4	161	20,1	82	41,1	78	11,7				72,5
Наружной поверхности нижней губы	.1	479	49,6	87,4	60,3	38,7	597	64,8	87,2	59,4	457	57,1	87	55,6	448	67,3				90
Наружной поверхности губы неуточненной	.2	9	0,9				6	0,7			8	1			12	1,8				54,5
Внутренней поверхности верхней губы	.3	14	1,5	100	66,7	50	8	0,9			7	0,9			18	2,7				51,5
Внутренней поверхности нижней губы	.4	101	10,5	86,7	61,8	41,3	105	11,4	83,7	63,4	46	5,7	88,5	49,4	28	4,2				87,5
Внутренней поверхности губы неуточненной	.5	1	0,1				0				3	0,4			2	0,3				
Спайки губы	.6	2	0,2				0				3	0,4			1	0,2				
Поражение, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций губы	.8	17	1,8	76,5	29,4	11,8	15	1,6	80	46,7	10	1,2	80	47,4	9	1,4				
Губы неуточненной части	.9	170	17,6	77,2	49,8	29,9	13	7,9	72,4	51,3	106	13,2	81,8	48,7	69	10,4				80,2

ственные (М-8000/3) и рак БДУ (М-8010/3), – мало того, что имеют скромный удельный вес (2,6%), но, главное, их доля к концу рассматриваемого периода существенно снизилась.

На М-8070/3 и М-8071/3 к третьему периоду наблюдения приходится 69,1%, а величина однолетней выживаемости – около 90% [6]. Минимальный уровень однолетней выживаемости пришелся на М-8140/3 (50%), но на этот гистотип опухолей приходится мизерное количество учтенных больных (табл. 2).

МЕДИАНА ВЫЖИВАЕМОСТИ

Медиана выживаемости – период, за который погибает половина первично учтенных больных. Ежегодно в СЗФО РФ регистрируется около 100 первично учтенных случаев заболеваний ЗНО губы у мужчин и около 50 – у женщин [7–9].

Уровень медианы выживаемости тесно связан с двумя обстоятельствами: уровнем летальности от ЗНО и частотой регистрации вновь выявленных больных. Чем меньше регистрируется новых случаев заболеваний, тем больше вероятность варьирования величины медианы выживаемости.

Медиана выживаемости мужского населения приходится на шестой–восьмой год наблюдения, в зависимости от подбора больных, с учетом возраста и состояния здоровья. Среди женского населения медиана выживаемости также колеблется между седьмым и девятым годом наблюдения [7–19].

Важно учитывать, что на международном уровне оценка однолетней и пятилетней выживаемости осуществляется на основе относительной выживаемости. В России, кроме созданного нами ПРР СЗФО, такие расчеты не ведет никто. Большой ошибкой

многих главных врачей онкослужбы является то, что они выдают за пятилетнюю выживаемость накопленные контингенты больных, состоящих на учете пять и более лет, что никакого отношения к данному показателю не имеет. Базы данных контингента больных, накопленные с 2011 года (в связи с запретом врачам использовать персонализированные данные об умерших), во многих случаях не могут быть очищены от числящихся в них умерших пациентов. В итоге получается, что они показывают не накопленные контингенты больных, а накопленные «мертвые души». Мы полагаем, что из 3,5 млн накопленных контингентов больных ЗНО по России не менее 1,5 млн составляют умершие [20].

КУМУЛЯТИВНАЯ, НАБЛЮДАЕМАЯ И ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Однолетняя наблюдаемая выживаемость больных ЗНО губы (оба пола) колебалась от 80 до 90%. С 2000 по 2018 годы в СЗФО РФ ежегодно регистрировалось 150–200 новых случаев заболеваемости ЗНО губы в СЗФО РФ. В том числе 100–140 – среди мужского населения и 40–60 – среди женского. К концу периода численность больных постепенно уменьшилась, так как снизилась заболеваемость. Пятилетняя относительная выживаемость (оба пола) колебалась в пределах 50–60 % (табл. 3, 4).

Относительная кумулятивная выживаемость больше наблюдаемой на первом году наблюдения на 4–4,5%. Для пятилетней – на 15–16% (методология расчета показателей наблюдаемой и относительной выживаемости изложена нами ранее в ряде публикаций) [7, 12, 13].

Гистологическая структура ЗНО губы и выживаемость больных в СЗФО РФ. БД ПРР СЗФО РФ
Histological structure and survival rate of lip cancer patients in the NWFD RF. NWFD RF PCR database

Табл. 2.

Table 2.

Нозология	2000–2004					2005–2009					2010–2014					2015–2019				
	Абс. число	%	Выживаемость			Абс. число	%	Выживаемость		Абс. число	%	Выживаемость		Абс. число	%	Выживаемость		Абс. число	%	Выживаемость 1-летняя
			1-лет.	5-лет.	10-лет.			1-лет.	5-лет.			1-лет.	5-лет.			1-лет.	5-лет.			
С00	965		85,5	57,2	37,3	921		85,6	59,6	801		85,5	52,3	665				84,2		
М-8070/3	324	33,6	88,2	58,8	36,0	284	30,8	85,5	61,8	245	30,6	89,5	57,2	276	41,5			88,6		
М-8071/3	428	44,4	90,3	60,8	40,5	350	38,0	91,3	72,2	298	37,2	87,7	57,1	214	32,2			91,4		
М-8072/3	44	4,6	83,7	56,8	47,9	40	4,3	83,8	53,9	36	4,5	80,3	49,6	15	2,3			82,6		
М-8140/3	10	1,0	100,0	66,7	50,0	10	1,1	100,0	80,0	9	1,1			14	2,1			50,0		
М-8000/3	20	2,1	85,0	55,0	35,0	17	1,8	82,4	58,8	10	1,2	80,0	50,0	12	1,8			91,3		
М-8010/3	3	0,3				3	0,3			7	0,9			5	0,8					
Итого по группе	829	86,0				704	76,3			605	75,5			536	80,7					

Примечания:

М-8070/3 – плоскоклеточный рак БДУ;

М-8071/3 – плоскоклеточный рак ороговевающий БДУ;

М-8072/3 – плоскоклеточный рак крупноклеточный неороговевающий;

М-8140/3 – аденокарцинома БДУ;

М-8000/3 – новообразование злокачественное;

М-8010/3 – рак БДУ.

Note:

М-8070/3 – Squamous cell carcinoma, NOS;

М-8071/3 – Squamous cell carcinoma, keratinizing, NOS;

М-8072/3 – Squamous cell carcinoma, large cell, nonkeratinizing, NOS;

М-8140/3 – Adenocarcinoma, NOS;

М-8000/3 – Neoplasm, malignant;

М-8010/3 – Carcinoma, NOS.

Кумулятивная наблюдаемая выживаемость больных со ЗНО губы в СЗФО РФ. БД ПРР СЗФО РФ

Табл. 3.

Cumulative observed survival of lip cancer patients in the NWFD RF. NWFD RF PCR database

Table 3.

		Оба пола Both sexes																		
Год уст. диагноза		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Абс. число заболевших		206	218	182	177	182	194	190	176	205	156	168	175	154	145	159	128	159	147	130
Период наблюдения	1	90,0	85,0	82,1	81,2	88,6	86,9	85,7	87,0	83,3	85,5	82,8	83,1	87,8	87,2	87,4	86,8	81,0	80,9	89,3
	2	78,2	74,3	72,9	69,5	74,2	78,8	75,9	77,1	73,8	75,9	72,5	75,2	79,2	76,1	77,4	68,7	64,8	65,0	
	3	72,0	68,4	65,8	64,0	67,6	72,8	68,3	67,1	67,4	69,1	62,8	65,2	68,5	65,2	67,8	56,1	50,3		
	4	67,9	60,9	58,7	60,2	60,3	68,5	63,7	63,9	63,7	60,9	55,0	62,5	62,8	58,3	54,6	50,6			
	5	64,7	54,4	52,8	57,7	56,0	65,2	60,8	55,6	58,2	57,4	50,3	55,7	56,8	48,1	46,4				
		Мужчины Males																		
Год уст. диагноза		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Абс. число заболевших		151	154	135	125	127	133	143	115	138	116	116	119	120	97	113	83	107	97	86
Период наблюдения	1	90,5	82,1	84,1	80,9	89,4	86,2	84,6	85,7	79,8	82,4	83,0	80,4	85,2	84,9	86,9	87,2	82,5	83,1	89,9
	2	80,7	73,1	73,1	68,7	74,9	76,0	75,9	74,4	72,7	76,0	71,5	73,5	77,9	73,6	75,8	68,0	70,0	71,3	
	3	75,0	67,4	66,8	63,5	67,2	69,6	68,9	65,0	66,4	68,8	60,9	63,7	66,0	64,2	64,2	52,0	54,8		
	4	70,1	58,9	58,9	59,1	60,3	63,3	63,4	63,1	62,4	57,9	52,1	59,8	62,3	54,6	49,0	48,9			
	5	65,9	51,0	50,9	56,4	55,1	61,7	61,0	53,5	55,2	54,3	46,2	52,7	55,5	42,9	38,4				
		Женщины Females																		
Год уст. диагноза		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Абс. число заболевших		55	64	47	52	55	61	47	61	67	40	52	56	34	48	46	45	52	50	44
Период наблюдения	1	88,8	92,1	76,3	82,0	86,7	88,3	89,1	89,7	90,7	94,7	82,5	88,8	96,9	91,6	88,6	86,0	77,8	76,5	88,1
	2	71,4	77,4	72,0	71,5	72,6	84,9	75,8	82,3	76,1	75,2	74,7	78,7	84,0	80,8	81,4	69,9	51,9	52,7	
	3	63,6	70,8	63,0	65,2	68,5	79,7	66,8	71,1	69,6	69,7	66,8	68,3	77,5	67,3	76,1	63,1	38,9		
	4	61,6	65,8	58,3	63,0	60,2	79,7	64,6	65,3	66,3	69,7	60,8	68,3	64,6	64,9	66,4	54,1			
	5	61,6	62,4	58,3	60,9	58,1	72,7	60,2	59,6	64,6	66,9	58,7	62,1	61,4	56,6	62,0				

Кумулятивная относительная выживаемость больных со ЗНО губы в СЗФО РФ. БД ПРР СЗФО РФ

Табл. 4.

Cumulative relative survival of lip cancer patients in the NWFD RF. NWFD RF PCR database

Table 4.

		Оба пола Both sexes																		
Год уст. диагноза		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Абс. число заболевших		206	218	182	177	182	194	190	176	205	156	168	175	154	145	159	128	159	147	130
Период наблюдения	1	95,3	90,1	87,0	86,7	94,5	91,8	90,6	92,0	88,2	90,3	87,5	87,5	92,3	91,8	91,4	91,5	85,6	85,3	93,8
	2	87,5	84,0	81,9	79,0	84,6	87,9	84,7	85,8	82,9	84,9	80,6	83,8	87,4	84,6	85,1	76,1	71,9	72,5	
	3	85,8	82,7	78,3	77,4	82,0	85,8	80,5	78,9	80,4	81,8	73,8	76,9	79,5	77,0	78,6	65,2	58,8		
	4	86,6	78,5	74,0	77,6	78,2	85,5	79,3	79,6	80,1	76,4	68,3	77,8	76,6	72,8	67,0	61,6			
	5	88,6	74,8	70,5	79,3	77,8	86,5	79,9	73,0	77,8	76,7	65,8	73,6	73,1	63,7	60,1				
		Мужчины Males																		
Год уст. диагноза		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Абс. число заболевших		151	154	135	125	127	133	143	115	138	116	116	119	120	97	113	83	107	97	86
Период наблюдения	1	95,4	86,8	88,6	85,9	94,9	90,9	89,3	90,3	84,1	87,2	87,4	84,3	89,6	89,1	90,7	91,7	86,3	87,0	94,1
	2	89,4	82,4	81,6	77,5	84,6	84,3	84,6	82,5	80,8	85,6	79,3	81,4	85,9	81,2	83,1	74,8	76,6	78,2	
	3	88,2	81,2	78,6	76,1	80,4	81,3	80,9	76,1	78,0	82,1	71,3	74,4	76,4	74,6	74,4	59,7	62,9		
	4	87,8	75,7	73,1	75,3	76,6	78,0	78,5	78,1	77,3	73,4	64,5	73,5	75,8	66,9	60,1	58,1			
	5	87,8	70,0	66,6	76,6	74,3	80,3	79,6	69,9	72,1	73,2	60,4	68,3	71,1	55,1	49,7				
		Женщины Females																		
Год уст. диагноза		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Абс. число заболевших		55	64	47	52	55	61	47	61	67	40	52	56	34	48	46	45	52	50	44
Период наблюдения	1	94,8	98,1	82,4	88,7	93,8	93,9	94,7	95,2	96,9	99,6	87,7	94,1	101,6	97,1	93,0	91,2	83,9	81,8	93,0
	2	81,9	88,0	83,0	82,9	84,6	96,1	85,2	92,2	87,3	83,0	83,4	88,9	92,7	91,3	89,8	78,6	59,4	60,6	
	3	78,7	86,1	77,5	80,7	85,8	95,8	79,4	84,2	85,2	80,8	79,1	82,2	90,4	81,6	88,4	75,2	47,5		
	4	83,3	85,1	77,1	83,3	82,3	102,3	81,7	82,3	86,2	85,4	76,1	87,1	79,4	84,2	81,9	68,2			
	5	91,9	86,2	82,9	86,0	86,9	100,1	80,9	79,3	90,1	87,0	77,1	84,9	79,9	79,1	80,3				

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ С УЧЕТОМ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

На рисунке 1 представлена пятилетняя выживаемость больных со ЗНО губы за три периода наблюдения

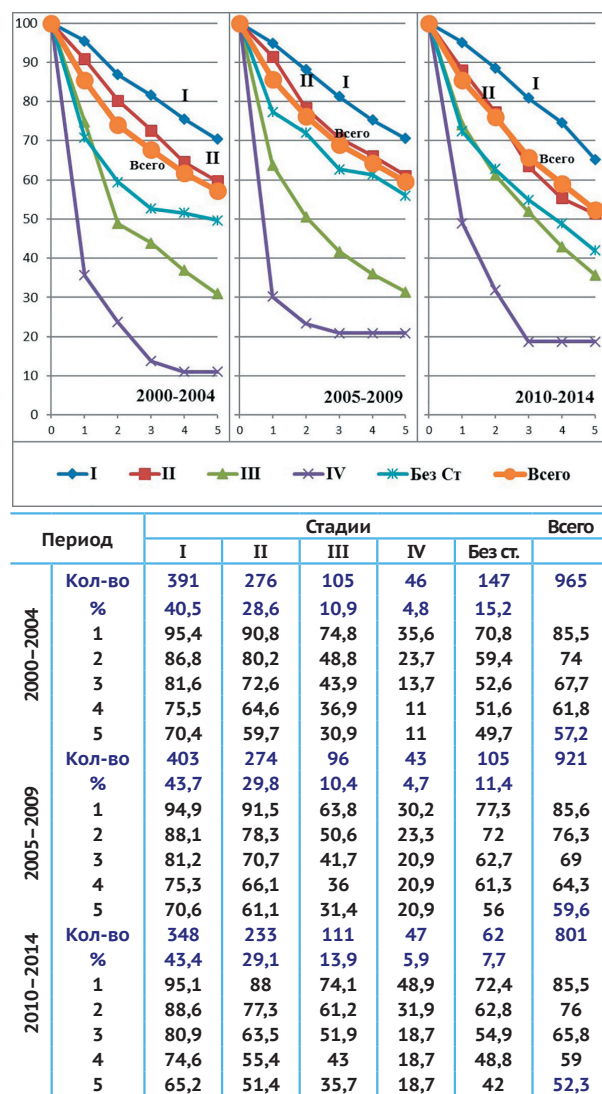


Рис. 1. Динамика кумулятивной наблюдаемой пятилетней выживаемости больных со ЗНО губы (оба пола) в СЗФО с учетом стадии заболевания. БД ПРР СЗФО РФ
Fig. 1. Trends in cumulative observed 5-year survival of lip cancer patients considering disease stage (both sexes). NWFD RF PCR database

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- 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.
- Мерабишвили В. М. Распространенность злокачественных новообразований глаза и его придаточного аппарата (С69) / В. М. Мерабишвили, Э. Н. Мерабишвили // Офтальмология. – 2020. – № 17 (3). – С. 495–501.

с учетом стадии заболевания. За указанный период кумулятивная пятилетняя наблюдаемая выживаемость у больных с I и II стадией заболевания не возросла. Увеличилась она только у больных с III и IV стадиями.

Такое распределение пятилетней выживаемости отражает не уровень выживаемости больных с I и II стадиями заболевания, а дефекты диагностики в большей степени связанные с жестким административным давлением на главных врачей онкологической службы, ответственных за составление государственной отчетности [20].

Исходя из данных этой таблицы, можно заключить, что в СЗФО РФ больные с локализованным процессом ЗНО, в основном, выявлены на ранней стадии заболевания (I+II=73,5%). Учитывая, что ЗНО губы относятся к визуальным локализациям, сюда надо добавить удельный вес III стадии заболевания (12,7%). Таким образом (для отчета) больные, выявленные вовремя, составили более 85,0% (эти данные корректируются вручную до поступления в БД ПРР).

Обратимся к рисунку 1. Должны ли больные с I стадией заболевания погибать более, чем в 30,0% случаев в течение пяти лет, а со II – более, чем в 40,0%? Наверное, максимум их гибели должен составлять не более 10 и 20%.

Правда о состоянии эффективности диагностики и возможности лечения больных очень актуальна. Надо перестать искусственно улучшать показатели деятельности онкологической службы, а опираться на реальное ее состояние, используя международный стандарт оценки ее деятельности с помощью расчета комплекса показателей годичной летальности и выживаемости больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами установлена неблагоприятная динамика заболеваемости ЗНО губы в России и СЗФО РФ. Медиана выживаемости колеблется в пределах 6–8 лет. Показатели выживаемости больных свидетельствуют об улучшении лечения на уровне Северо-Западного федерального округа. Выживаемость больных на первом году наблюдения составляет: наблюдаемая – 89,3%, относительная – 93,8%. Пятилетняя наблюдаемая выживаемость не достигает 50% (более половины больных погибает), относительная превысила 60,0%.

Детальная локализационная разработка материала баз данных выявила, что до 60% составляют больные со ЗНО наружной поверхности нижней губы (C00.1). Значительно улучшилась гистологическая характеристика учтенных больных. Выявлены существенные дефекты при определении стадии ЗНО губы.

- Мерабишвили В. М. Возрастные особенности заболеваемости и выживаемости больных злокачественными новообразованиями глаза и его придаточного аппарата (С69) с учетом локализационной и гистологической структуры: популяционное исследование / В. М. Мерабишвили, Э. Н. Мерабишвили // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33. – № 3. – С. 561–568.

- Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Мо-

сква: МНИОИ им. П. А. Герцена. – Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 214 с.

5. Справочник сопоставления кодов МКБ-9 и МКБ-10 пересмотров по классу новообразований. Второе издание уточненное и дополненное / под редакцией профессора В. М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург, 1998. – 91 с.

6. Международная классификация болезней – онкология (МКБ-О), 3-е издание, 1 пересмотр. Сост. Э. Фритц, К. Перси, Э. Джек, К. Шанмугаратнам, Л. Собин, Д. М. Паркин, Ш. Уилан / Пер. с англ. А. В. Филочкиной, под редакцией А. М. Беляева, О. Ф. Чепика, А.С. Артемьевой [и др.]. – Санкт-Петербург: Вопросы онкологии, 2017. – 352 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. 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.

9. 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.

10. Березкин Д. П. Методы изучения выживаемости онкологических больных / Д. П. Березкин. – Ленинград, 1982. – 19 с.

11. Мерабишвили В. М. Медико-статистический терминологический словарь: методическое пособие для врачей, ординаторов, аспирантов и научных сотрудников. Издание второе, дополненное терминами, иллюстрациями и авторскими комментариями / В. М. Мерабишвили. – Москва: Т8. Издательские технологии, 2021. – 120 с.

12. 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.

13. 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.

14. Напалков Н. П. Принципы и методы изучения выживаемости онкологических больных / Н. П. Напалков, Д. П. Березкин // Вопросы онкологии. – 1982. – № 8. – С. 10–13.

15. Berrino F., Capocaccia R., Esteve J., et al. EURO CARE-3: the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990-94 // Ann Oncol. 2003. Vol. 14. Suppl. 5. P. 1–155.

16. Capocaccia R., Gavin A., Hakulinen T., et al. Survival of cancer patients in Europe, 1995-2002. The EURO CARE-4 study // Eur J Cancer. 2009. Vol. 45, no. 6. P. 992–1005.

17. De Angelis R., Sant M., Coleman M., et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5 – a population-based study // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. P. 23–34.

18. Gatta G., Botta L., Rossi S., et al. Childhood cancer survival in Europe 1997-2007: results of EURO CARE-5-a population-based study // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15, no. 1. P. 35–47.

19. Vazhenin A., Domozhirova A., Aksenova I., et al. Cancer incidence in Russian Federation, Chelyabinsk // IARC Sci. Publ. No. 166. Cancer incidence in Five Continents. Vol. XI / eds. Bray F., Colombet M., L. Mery L., et al. Lyon, France: IARC; 2021. 1545 p.

20. 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@niiioncologii.ru

Эльвира Назаровна Мерабишвили – канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры морфологии человека Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, MVM@niiioncologii.ru

Александр Борисович Васильев – главный врач медицинского центра «Профилактика», Санкт-Петербург, Россия, 5849898@bk.ru

Алексей Федорович Барсуков – канд. мед. наук, врач высшей квалификационной категории Отделения оториноларингологии клиники им. Петра Великого Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, MVM@niiioncologii.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 29.01.2022 г., одобрена после рецензирования 15.02.2022 г., принята к публикации 18.04.2022 г.

State of the Russian Oncology Service: lip cancer. Population-based study at the federal district level. Part II. Survival of patients, median of survival, survival of patients taking into account the localization, histological structure and disease stage

© 2022. V. M. Merabishvili^{1, 2}, A. B. Vasilyev², E. N. Merabishvili³, A. F. Barsukov³

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

²Saint Petersburg Regional Charitable Foundation "Cancer Prevention", 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

Corresponding author: Vakhtang M. Merabishvili, MVM@nioncologii.ru

ABSTRACT. Malignant neoplasms of the lip are a rare type of tumor. State reporting provides only a set of data for calculating incidence rates. The Population-Based Cancer Registry (PCR) database developed by us at the level of the Northwestern Federal District of the Russian Federation allowed, for the first time in Russia, to calculate a set of analytical indicators, such as the median survival, one-year and five-year cumulative survival rates of lip cancer patients, taking into account the detailed localization and histological structure.

The aim of the study was to investigate the level and trends in survival of lip cancer patients in the Northwestern Federal District of the Russian Federation considering the localization and histological structures and the stage of the disease.

The material of the study was the Population-based Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation. Data processing was carried out using the methodology recommended by the International Association of Cancer Registries under the EURO CARE program.

Unfavorable trends in the lip cancer incidence rate have been established in Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation. The median survival remained within 6–8 years. Survival rates of patients have indicated a high level of treatment of patients with malignant lip neoplasms at the level of the Northwestern Federal District. Survival of patients in the first year of observation was: observed – 89.3%, relative – 93.8%. The five-year observed survival did not reach 50%, the relative exceeded 60%.

Detailed localization development of the PCR data has revealed that patients with malignant neoplasms of the outer surface of the lower lip (C00.1) account for 60%. Histological characteristics of the registered patients have been significantly improved.

KEYWORDS: malignant neoplasms of the lip, rare localizations of malignant neoplasms, cancer incidence, median survival, five-year survival, histological structure, stage

REFERENCES

1. 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.).
2. Merabishvili V. M., Merabishvili E. N. The Prevalence of Malignant Tumors of the Eye and Adnexa (C69). *Oftal'mologiya* = Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):495–501. (In Russ.).
3. Merabishvili V. M., Merabishvili E. N. Age-related features of the prevalence and survival of patients with malignant tumors of the eye and its adnexa (C69) with taking into account the localization and histological structure: Population study. *Uspehi gerontologii* = Adv Gerontol. 2020;33(3):561–568. (In Russ.).
4. Merabishvili V. M., Shcherbuk Yu. A., eds. Survival of cancer patients. 2nd issue. Part II. Saint Petersburg: KOSTA; 2011. 408 p. (In Russ.).
5. 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.).

6. Beljaev A. M., Chepik O. F., Artem'eva A. S., et al., eds. *Mezhdunarodnaja klassifikacija boleznej – onkologija* (MKB-O), 3 izdanie, 1 peresmotr. Sost. Je. Fritc, K. Persi, Je. Dzhek, K. Shanmugaratnam, L. Sobin, D.M. Parkin, Sh. Uilan. Saint Petersburg: Voprosy onkologii; 2017. 352 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. *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.).
9. 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.).
10. Berezkin D. P. *Metody izucheniya vyzhivaemosti onkologicheskikh bol'nyh.* Leningrad; 1982. 19 p. (In Russ.).
11. Merabishvili V. M., ed. *Medical-statistical terminological glossary methodical manual for physicians, residents, graduate students and researchers. The second edition, supplemented by terms, illustrations and the author's comments.* Moscow: T8 Publishing Technologies; 2021. 120 p. (In Russ.).
12. Merabishvili V. M., ed. *ONCOLOGICAL STATISTICS (traditional methods, new information technologies). Guidelines for physicians. Part I.* Saint Petersburg: KOSTA; 2011. 221 p. (In Russ.).
13. Merabishvili V. M., ed. *ONCOLOGICAL STATISTICS (traditional methods, new information technologies). Guidelines for physicians. Part II.* Saint Petersburg: KOSTA; 2011. 248 p. (In Russ.).
14. 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.).
15. Berrino F., Capocaccia R., Esteve J., et al. *EURO-CARE-3: the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990-94.* Ann Oncol. 2003;14(Suppl. 5):1-155.
16. Capocaccia R., Gavin A., Hakulinen T., et al. *Survival of cancer patients in Europe, 1995-2002. The EURO-CARE-4 study.* Eur J Cancer. 2009;45(6):992-1005.
17. De Angelis R., Sant M., Coleman M., et al. *Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-5 – a population-based study.* Lancet Oncol. 2014;15:23-34.
18. Gatta G., Botta L., Rossi S., et al. *Childhood cancer survival in Europe 1997-2007: results of EURO-CARE-5 – a population-based study.* Lancet Oncol. 2014;15:35-47.
19. Vazhenin A., Domozhirova A., Aksenova I., et al. *Cancer incidence in Russian Federation, Chelyabinsk // Bray F., Colombet M., L. Mery L., et al., eds. IARC Sci. Publ. No. 166. Cancer incidence in Five Continents. Vol. XI. Lyon, France: IARC; 2021. 1545 p.*
20. 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 Oncological Statistics Scientific Laboratory “N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology”, Saint Petersburg, Russia; Chairman of the Scientific-Methodological Council on the Development of Information Systems of Cancer Control of the Northwestern Federal District; Head of the Population-based Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: MVM@niioncologii.ru

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

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

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

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted January 29, 2022; approved after reviewing February 15, 2022; accepted for publication April 18, 2022.

Супергруппы эукариот глазами биотехнолога. Система эукариот и необходимость создания таксономического/ биотехнологического интерфейса

© 2022. Иван Викторович Змитрович¹, Владимир Вениаминович Перелыгин²,
Михаил Владимирович Жариков²

¹Ботанический институт им. В. Л. Комарова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

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

Автор, ответственный за переписку:
Иван Викторович Змитрович, iv_zmitrovich@mail.ru

АННОТАЦИЯ. Эукариоты – группа организмов с богатейшим биотехнологическим потенциалом, а создание классификационной системы этих организмов, обладающей эвристической силой и большими прогностическими возможностями, востребовано биотехнологическим сообществом. Требования, предъявляемые к биологической классификации со стороны прикладных наук (и биотехнологии в частности), сводятся к:

- 1) Стабильности классификационной системы.
- 2) Верным отражением ею природных взаимосвязей, т.е. эвристической силе и прогностическим возможностям.

В статье проведен ретроспективный обзор построений в мегасистематике эукариот, дана оценка стабильности текущей системы этих организмов и намечены подходы к созданию интерфейса, обеспечивающего взаимодействие таксономического и биотехнологического сообществ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биотехнологии, грибы, животные, мегасистематика, молекулярная таксономия, протисты, растения, таксономический ранг, филогеномика, царства, Amoebozoa, Alveolata, Discoba, Cryptista, Haptista, Jakobea, Loukozoa, Opisthokonta, Plantae, Rhizaria, Stramenopila

Работа И. В. Змитровича выполнена в рамках государственного задания БИН РАН «Биоразнообразие и пространственная структура сообществ грибов и миксомицетов в природных и антропогенных экосистемах» (ААА-А19-119020890079-6).

СОКРАЩЕНИЯ:

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия;
РНК – рибонуклеиновая кислота.

ВВЕДЕНИЕ

Эукариоты – наиболее разнообразная группа живых организмов, доминирующая в большинстве экосистем за исключением анаэробных зон. Для представителей этой группы характерны:

- наличие ядра, отграниченного от цитоплазмы ядерной мембраной;
- основанный на ДНК линейный (реже кольцевой) геном, организованный с участием гистонов в форме хромосом;
- цитоплазматические рибосомы с коэффициентом седиментации 80S;
- наличие цитоплазматических эндомембранных комплексов: эндоплазматической сети, аппарата Гольджи, вакуолей, лизосом, пероксисом, глиоксисом, сферосом.

У большинства эукариот имеются митохондрии, причем их отсутствие всегда вторично. Автотрофным эукариотам свойственны пластиды различного строения, приобретенные, как и митохондрии, в процессе симбиогенеза.

Общее количество видов эукариотных организмов оценивается в 8,7 миллиона, причем их реальное разнообразие может быть в 1,5–2 раза больше [1]. Эукариоты – доминанты и эдификаторы большинства биомов Земли, создатели рифовых построек в океане и многоярусной растительности на суше, толщ морских и пресноводных отложений, наконец, техносферы и урбанизированной среды (человек). Технологический потенциал этих организмов огромен. Различные представители эукариот до сих пор – центральные объекты агротехнологий, пищевой технологии и биотехнологии (включая все отрасли, связанные с биосинтезом и биоремедиацией). Все больше объектов мира эукариот становятся востребованными в таких областях как биофармакология и биоинжиниринг. Актуальным для биотехнологии является создание классификационных систем, обладающих наибольшими прогностическими возможностями – это позволяет оптимизировать организацию скрининговых исследований.

Создание системы, приближающейся к наиболее полно отражающей генеалогические связи между таксонами и традиционно именуемой естественной, декартируемой систематикой в качестве главной цели их работы, имеет не только фундаментальное значение – приращение знаний об окружающем мире. На практике эвристическая сила приближающейся к естественной системы востребована в связи возрастанием ее прогностической силы [2] – возможности предсказания определенных свойств у еще не исследованных групп, родственных в том или ином аспекте исследованным. Прогностические возможности филогенетической системы связаны с представлением о том, что степень дивергенции групп находится в обратной зависимости от сохранения их фенотипических особенностей, в том числе, востребованных в практическом отношении [3, 4]. На уровне крупных групп в процессе эволюции вырабатываются системы запретов для морфофизиологической конвергенции организмов. Маркировка таких групп открывает возможности для прогностических оценок различной степени определенности, касающихся как эволюционных тенденций организмов, так и их некоторых, существенных с точки зрения прикладных исследований, свойств.

Раздел биологической систематики, обобщающий знания о наиболее крупных подразделениях органического мира и, в частности, эукариот, получил название мегасистематики [5–8], хотя филогенетическими и классификационными построениями, оперирующими категориями фил и царств, увлекались многие биологи, начиная с К. С. Мережковского [9] и Э. Шаттона [10]. Причем в середине XX в. экспериментальные системы эукариот конкурировали между собой в фундаментальных справочных пособиях [11, 12], а в качестве специального объекта рассмотрения многоцарственная система эукариот была предложена Р. Уиттекером [13].

Проблемы мегасистематики разрабатывались отечественными биологами [5, 6, 14–16]. Расцвет этого направления приходится на период между «ультраструктурной революцией» 1980-х гг., когда систематикам стали известны особенности тонкой организации митохондрий, пластид, корешковой системы жгутиков у самых разных представителей эукариот, и «молекулярной революцией» 2000-х гг., когда появились методы, позволяющие практически безошибочно фиксировать дивергенцию групп и на смену ожесточенным спорам и экстравагантным филогенетическим построениям пришли вполне согласующиеся между собой системы. Именно в этот период термин «мегасистематика» постепенно замещается терминами, связанными с проблематикой выделения и ранжирования «супергрупп эукариот». Схематически проблемное поле мегасистематики представлено на рис. 1.



Рис. 1. Проблемное поле мегасистематики и смежных областей знания с отсылками к работам на стыковых участках

Fig. 1. A field of megasytematics and related issues with references to work on overlapping areas

Требования, предъявляемые к биологической классификации со стороны прикладных наук (и биотехнологии в частности), сводятся к:

- 1) Стабильности классификационной системы.
- 2) Ее адекватности природным взаимосвязям, т.е. эвристической силе и прогностическим возможностям.

Цель настоящей статьи – провести ретроспективный обзор построений в мегасистематике эукариот, оценить стабильность существующей системы и наметить подходы к созданию интерфейса, обеспечивающего взаимодействие таксономического и биотехнологического сообществ.

У ИСТОКОВ МЕГАСИСТЕМАТИКИ

Обиходное разделение органического мира на две «прагматические категории» – растений и животных – уходит в глубину веков. «Отец систематики» К. Линней «узаконил» это, разделив природу на неорганическое

царство «камней» (lapides) и органические царства растений (vegetabilia) и животных (animalia), «граница которых сходится в зоофитах» [34]. Э. Фриз [35] предложил также выделять третье живое царство – грибов (Regnum Mycetoideum), а Ж. Б. Бори де Сен-Венсан в отдельное царство Regne Psychodiaire выделил кишечнополостных и губок [36].

В середине XIX в. широкую известность среди естествоиспытателей имели труды Э. Геккеля [37–39], в которых организмы со смешанными чертами растений и животных предлагалось выделить в отдельное царство протоктистов или протистов (Protoctista, Protista). Причем если сначала Геккель включал в него губки [37] и грибы [38], то в последней своей системе [39] он ограничил его лишь одноклеточными и колониальными организмами.

В конце XIX в. намечается обособление внутри растительного мира особой группы дробянок – бактерий и синезеленых водорослей в ранге отдела Schizophyta [40], а Б. Немец [41], исходя из характера строения клетки дробянок, противопоставил их как безъядерные (Akaryonta) или первичноядерные (Prokaryonta) всем прочим ядерным (Karyonta) растительным и животным организмам.

Такое деление принимает большинство авторов середины XX в., в частности М. Шадфо [12], принимавший эти две большие группы в ранге царств (Protocaryota с подцарствами цианей (Cyanoschizophyta) и бактерий (Bacterioschizophyta) и Eucaryota с подцарствами водорослей (Phycophyta), грибов (Mycophyta), полевых растений (Cormophyta) и животных (Animalia)).

Р. Уиттекер [13] выделяет прокариот в царство Monera, наряду с четырьмя царствами ядерных организмов: протистов (Protista), животных (Animalia), растений (Plantae) и грибов (Fungi).

А. Л. Тахтаджян [17], наоборот, выделяет прокариоты (Procaryota) и эукариоты (Eucaryota) в качестве надцарств, ограничив первое царством дробянок (Mychota) с подцарствами бактерий (Bacteriobionta) и цианей (Cyanobionta), а второе разделив на три царства: животных (Animalia), грибов (Mycetalia, с подцарствами низших грибов (Mycobionta) и высших грибов (Mycobionta)) и растения (Vegetabilia, с подцарствами багрянков (Rhodobionta), настоящих водорослей (Phycobionta) и высших растений (Embryobionta)).

РЕДУКЦИОНИСТСКИЕ ЖЕСТЫ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ В МЕГАСИСТЕМАТИКЕ

С конца 1960-х гг. с использованием трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии было накоплено много новых данных о строении клетки эукариот, а также биохимических данных о составе клеточных покровов эукариот, о различных биосинтетических путях и вторичных метаболитов. Новый массив признаков активно привлекался в систематику и, в частности, мегасистематику, но придание тому или иному признаку определенного таксономического веса было субъективным. Систематика этого периода была сродни искусству: авторы прибегали к манифестации новых идей и подходов, внедрению неочевидных истин (связанных с переоценкой таксономического веса тех или иных признаков) путем определенного насилия над сознанием.

Особенного внимания заслуживают «редукционистские жесты» (сведение сложного массива про-

блем к простым дихотомиям), возможность для которых открывалась в результате получения принципиально новых данных. Один из первых «редукционистских жестов» в мегасистематике – разделение эукариот лишь на два царства по форме митохондриальных крист: тубуликристаты или динобионты (Tubulicristata=Dinobionta, митохондриальные кристы трубчатые) и ламелликристаты или бодонбионты (Lamellicristata=Bodonobionta, митохондриальные кристы пластинчатые) [42, 43]. В обе группы вошли самые разные по уровню организации эукариоты, поскольку трубчатые кристы характерны для разнообразных групп водорослей хромофитового цикла, инфузорий, нескольких групп гетеротрофных жгутиконосцев и грибоподобных организмов, а пластинчатые (в понимании цитируемых авторов) кристы характерны для высших растений, многоклеточных животных, эвгленовых водорослей и ряда гетеротрофных жгутиконосцев. Хотя в дальнейшем пластинчатые кристы эвгленовых и бодонид были переписаны как дисковидные и выделена особая клада Discicristata [44], была описана вариативность пластинчатых и трубчатых крист [45] и показана гетерогенность по признаку формы крист некоторых монофилетических таксонов [33], на первых порах новая дихотомия привлекла к себе внимание, спровоцировала познавательный интерес и стимулировала поисковые исследования. В частности, эта концепция была взята на вооружение Л. Н. Серавиным и Я. И. Старобогатовым при создании ими своих классификационных схем [15, 25].

Другой, на этот раз выдержавшей проверку временем, редукционистской дихотомией явилось разделение эукариот на группы одножгутиковых (Unikonts) и двужгутиковых (Bikonts) [46]. Для первых свойственно принципиальное отсутствие дикитиды и нередко одножгутиковая одноклеточная стадия. Молекулярные данные подтвердили эту дихотомию, хотя обе группы получили и менее определенные названия: бесформенные (Amorphea) вместо одножгутиковых и разнообразные (Diaphoretickes) вместо двужгутиковых [28].

Примером не принятого таксономическим сообществом «редукционистского жеста» является описанный А. Г. Кусакиным и Я. И. Старобогатовым таксон высокого ранга Chrysoleucobionta, объединявший все группы водорослей, обладавших хлорофиллом с, а также многоклеточных животных и грибов [14]. Помимо сведения базового разделения эукариот к дихотомии «хлоробионты – хризобионты», этот забытый ныне мегатаксон отражал идею о легкости потери пластид в «хризифитной» эволюционной линии, а также об апохлоротической природе животных и грибов (последняя идея в дальнейшем не нашла экспериментального подтверждения). Однако прогрессивное значение схемы Кусакина – Старобогатова состояло в радикальном отказе от довлевшего над систематиками начала 1970-х гг. представления о царствах как жизненных формах, т.е. животных, растениях, протистах и грибах.

Особое место в мегасистематике занимают экспериментальные системы Т. Кавалье-Смита, постоянное изменение которых с последующим поиском сохранившихся инвариант ученых возвел в ранг своеобразного познавательного метода. Работая сначала в Университете Британской Колумбии, затем в Ок-

сфордском университете, он любил проводить в возглавляемых им лабораториях дискуссионные сессии. Эти заседания имели и дидактическое значение: они учили студентов критически относиться к таксономическим построениям. Темп, с которым Кавалье-Смит менял свои эволюционные сценарии, был таков, что иногда за несколько летних конференций участники могли наблюдать эволюцию его идей [47]. Работы Кавалье-Смита в области мегасистематики эукариот покрывают период с 1978 по 2020 гг., и их анализ показывает, что первые системы его являлись «артистическими манифестациями» (так, в 1978 г. он выводил всех эукариот из красных водорослей [48], а в 1981 г. – из безжгутиковых грибов [49]), а последние в целом вписывались в контуры консенсусной системы живого [50].

МОЛЕКУЛЯРНАЯ РЕВОЛЮЦИЯ

В конце XX в. в систематику стал проникать «более прагматичный подход» [51], связанный с изучением дивергенции таксонов, фиксируемой с помощью извлечения филогенетически значимой информации при сравнительном изучении определенных участков генома. На смену «авторским жестам» пришли воспроизводимые процедуры амплификации, секвенирования, выравнивания и сравнения нуклеотидных последовательностей, кладистического анализа. Исходя из очевидного факта непрерывности потока ДНК в поколениях организмов, стало возможным составление своеобразного «протокола дивергенции» таксонов путем сравнительного изучения мутационной насыщенности сравнимых между собой локусов различных организмов.

Начиная с работ Вёзе (Woese, Fox, 1977), внимание в этом отношении стали привлекать гены и межгенные спейсеры, задействованные в формировании рибосомальной РНК, поскольку они присутствуют у всех про- и эукариот, определяют одну из базовых жизнеобеспечивающих функций клетки и не связаны непосредственно с функциями поверхностных адаптивных перестроек организма.

Не все морфосистематики, весь предшествовавший период вынужденные для продвижения в понимании филогении обращаться ко «всему комплексу признаков», поначалу оценили «редукционистскую мощь» нового подхода. С этим оказалось связанным, в частности, декларирование многими из них необходимости «полифазной таксономии» – дополнения филогении, полученной в результате сравнения ДНК, как можно большим числом других массивов данных: метаболомных профилей, морфологических особенностей разного уровня, – т.е. фенотипа в широком смысле. Хотя, конечно, «аддитивный эффект» в новой для морфосистематики семантической среде мыслим только когда «истории о дивергенции», извлеченные из одного локуса, дополняются или проверяются «историями», извлеченными из другого локуса (мультигенный анализ, филогеномика).

Молекулярная революция, открывшая возможности получения в ходе сравнительного изучения нуклеотидных последовательностей филогенетически информативных участков генома «протокола дивергенции», подводит под классификацию объективное и более устойчивое основание. В области ранжирования и соотношения филогенетических реконструкций с линнеевской иерархией субъективизм сохраняется до сих пор. Однако, имея данные о базальной и терминальной радиациях в каждой реконструкции, исследовательское сообщество существенно приближается к консенсусу по рангу и границам таксонов. Начиная с 2000-х гг., в связи с внедрением методов высокопроизводительного секвенирования, стала развиваться филогеномика эукариот. Причем, как оказалось, многие полногеномные филогенетические деревья оказались конгруэнтными деревьям, построенным на основании данных секвенирования генов рибосомального кластера.

В таблице 1 можно видеть разнообразие и соотношение мегатаксонов эукариот, описанных на основании моногенного, мультигенного и полногеномного анализа различных групп эукариот, иногда в комбинации с данными биохимии или ТЭМ-исследований последних десятилетий.

Иерархическое подразделение домена Eukaryota на основании данных молекулярной систематики
Hierarchical subdivision of the Eukaryota domain based on molecular taxonomy data

Табл. 1.
Table 1.

Группировки наивысшего ранга (~субдомены)	Крупные группировки (внеранговые)	Супергруппы (~царства)	Клады с подтвержденной монофилией (~суперфили, филы)		
			1-го уровня	2-го уровня	3-го уровня
Diaphoretickes [28]	TSAR (Telonemia+ Stramenopila+ Alveolata+Rhizaria) Halvaria (Heterokonta+ Alveolata) [28]	Stramenopila [53] (=Heterokonta)	Bicosoecia	» »	» »
			Developea	» »	» »
			Hyphochytrata	» »	» »
			Ochrophyta	» »	» »
			Peronosporomycota	» »	» »
			Opalinata	» »	» »
			Pirsoniomycota	» »	» »
			Placidozoa	» »	» »
			Platysulcea	» »	» »
			Sagenista	Eogyrea	» »
				Labyrinthulea	» »

Продолжение таблицы на следующей странице

Начало таблицы на предыдущей странице

Amorphea [28]	Obazoa [60]	Alveolata [28]	Ciliata	Postciliodesmatophora	» »
				Intramacronucleata	» »
			Acavomonada*	» »	» »
			Colponemida	» »	» »
			Sporozoa	» »	» »
			Myxozoa	Apicomplexa	» »
				Chromerida	» »
				Perkinsozoa	» »
				Dinoflagellata	» »
		Rhizaria [54]	Filosa	» »	» »
			Retaria	» »	» »
			Endomyxa	» »	» »
		Telonemia* [55]	» »	» »	» »
		Haptista [56]	Centroheliozoa	» »	» »
			Haptophyta	» »	» »
	Archeplastida [57] (=Plantae)	Glaucomphyta	Rhodophyta	Rhodophyta	» »
				Rhodophidia	» »
		Picozoa	Chlorophycophyta	Chlorophyta	» »
				Chlorokybophyta	» »
		Viridiplantae	Cryptista [56]	Mesostigmatophyta	» »
				Spirotaeniophyta	» »
		Cryptista [56]	Endohelea	Klebsormidiophyta	» »
				Phragmoplastophyta (incl. Embryophyta)	» »
		Discoba [58]	Euglenozoa	Palpitopyta	» »
				Discoba [58]	» »
		Jakobea [59]	Jakobida*	Cryptophyta	» »
				Tsukubea*	» »
	Amorphea [28]	Holomycota	Cristidiscoidea	Diplonemea	» »
				Kinetoplastida	» »
			Euglenophyta	Euglenophyta	» »
				Symbiontida	» »
		Percolozoa	Pharyngomonadea	Pharyngomonadea	» »
				Tetramitia	» »
		Breviatea* [62]	» »	Lyromonadea	» »
				Heterolobosea	» »
		Apusomonadida* [62]	» »	Amorphea [28]	» »
				Amorphea [28]	» »
	Amoebozoa [28, 63]	Conosa	Archamoebae	Archamoebae	» »
				Variosea	» »
			Mycetozoa	Protostelia	» »
				Myxogastria	» »
		Lobosa	Cutosea	Dictyostelia	» »
				» »	» »
			Discosea	» »	» »
				» »	» »
		Tubulinea	» »	» »	» »
				» »	» »

	Loukooza [62]	Ancyromonadida*	» »	» »
		Malawimonadea*	» »	» »
		Metamonada	Anaeromonada	» »
			Trichozoa	» »

Примечание. Звездочкой отмечены орфанные [64] таксоны жгутиконосцев, положение которых в системе в дальнейшем может измениться (вероятнее всего в результате включения в таксоны, базальными кладами которых они являются).

В результате полногеномных сравнений представителей различных супергрупп эукариот [65, 66] получена довольно устойчивая филогенетическая схема (рис. 2), отражающая базовую дихотомию (Amorphea–Diaphoretickes) и включающая такие супергруппы как Loukooza, Amoebozoa, Opisthokonta, Jakobea, Discoba, Cryptista, Plantae, Haptista, Rhizaria, Alveolata и Stramenopila (перечисляются от базальной к кроновой области филогенетического дерева).

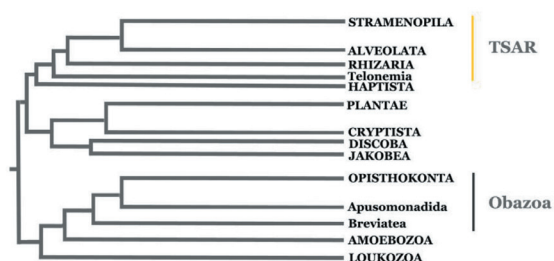


Рис. 2. Филогенетические отношения между супергруппами эукариот, выявленные в результате полногеномных сравнений выборок видов. Прописным шрифтом даны названия супергрупп, строчным – орфанные группы жгутиконосцев

Fig. 2. Phylogenetic relationships between eukaryote supergroups revealed as a result of genome-wide comparisons of species samples. The names of supergroups are given in capital letters, orphan groups of flagellates are given in lower case

Мегасистема эукариот, построенная на основе данных филогеномики, существенно стабилизировалась. Молекулярные данные подтвердили и симбиотическое происхождение базовых компонентов эукариотной клетки – митохондрий, а также пластид ряда растительных фил.

Было показано, что, несмотря на известное разнообразие, все митохондрии происходят от общей предковой органеллы, которая возникла в результате интеграции эндосимбиотической альфа-протеобактерии в клетку-хозяина из домена Archaea. Переход от эндосимбиотической бактерии к постоянной органелле повлек за собой огромное количество эволюционных изменений, включая возникновение сотен новых генов и системы импорта белков, выработку мембранных транспортных комплексов, интеграцию метаболизма и репродукции, известную редукцию генома эндосимбионта и импорт генов эндосимбионта в ядро [67].

Среди пластид наблюдаются дериваты как прокариот (а именно цианей), с которыми связан первичный акт эндосимиоза у предковых форм Archeplastida, так и эукариот. Причем пластиды, происходящие от эндосимбионта, близкого к Chlorophyta, наблюдаются у эвгленовых (Discoba), а также хлорарахниона (Rhizaria), а пластиды, происходящие от эндосимбионта, близкого к Rhodophyta, свойственны представителям Cryptista, Haptista, Alveolata и Stramenopila [68]. При этом существуют монофилиетический [68] и полифилиетические [69, 70] сценарии происхождения пластид «красноводорослевого» аффинитета.

Нерешенной проблемой остается скорость трансформации цианей в различных группах Archeplastida. Так у Glaucophyta пластиды близки к цианеллам, в то время как у

Chlorophyta они существенно трансформированы. Возможно, пластиды Archeplastida также полифилиетичны [33], в связи с чем само название таксона теряет смысл (именно поэтому на рис. 1 мы применяем к этой группе название Plantae).

КУДА ИСЧЕЗАЮТ ЦАРСТВА?

В домоллекулярный период мегасистематику нередко называли также царствоведением, а категорию царства исследователи в своих построениях ни в коем случае не избегали. Однако в современный период «более прагматичной» классификации термин «царство» появляется все реже. Крупные группы эукариот именуются «супергруппами», а часто ранг таксонов маркируется в контексте системы фиксированным числом отступов.

Описанная тенденция «исчезновения» царств из текущих систем эукариот имеет две главные причины:

1. Первые из выделенных царств объединяли многоклеточные организмы – животные, растения, грибы. Это широко диверсифицированные группы, разделение которых на филы (типы, отделы) происходило на основаниях, отличных от оснований, на которых филы выделялись протозоологами. Филогенетический подход заставляет пересмотреть ранг пулов многоклеточных животных, растений и грибов (табл. 1), но традиция до сих пор не позволяет микологам, зоологам и систематикам высших растений деноминировать ранг типов и отделов. В последних классификациях число отделов не только не сокращается, но и возрастает [71]. Однако при сохранении неизменным ранга царства терминальных ветвей филемы эукариот, мы неизбежно приходим к инфляции рангов клад медиальных и базальных ее частей. Так продолжение рассмотрения Fungi в ранге царства заставляет повышать ранг группировок Opisthokonta, а главное – Discoba, Cryptista, Alveolata, Stramenopila, что вряд ли оправданно. Не лучше ситуация и с высшими растениями (Embryophyta), филогенетический статус которых соответствует в лучшем случае рангу класса, а повышение ранга неминуемо приводит к искажению всей филогенетической радиации Archeplastida.

2. Вторая причина – более общая. Авторы интуитивно избегают обозначения рангов, поскольку ранжирование даже таксонов молекулярной кладограммы до сих пор четко не формализовано. Само по себе понятие ранга отсылает к таксономической иерархии, разработанной в период Линнея [73, 74]. Иерархическая соподчиненность категорий удобна дидактически и для формального логического членения, что является причиной сохранения «линнеевской иерархии» до наших дней.

Эволюционное понимание биоразнообразия как «ре-центного среза» филогенетического дерева в целом не лишало смысла представления о подчиненности линнеевских категорий, поскольку высшие категории могут быть интерпретированы как отражение отношений базальных ветвей, тогда как категория вида может быть интерпретирована как терминальная ветвь филогенетического дерева. Однако в отличие от молекулярной таксономии с ее «объективистским» методологическим арсеналом, позволяющим однозначно интерпретировать выявленный порядок вет-

вления филогенетического дерева, ранжирование таксонов остается прибежищем субъективных оценок [75]. Между логическим членением «линнеевской иерархии» и порядком ветвления филогенетического дерева, выявляемым молекулярными методами, нет однозначного соответствия, поскольку реальное филогенетическое дерево (по аналогии с древесным растением) является результатом случайной элиминации ветвей, в результате чего структура кроновой области не является строго дихотомической.

Понимание некоторыми систематиками этого несоответствия заставило их призвать отказаться от «линнеевской иерархии» в целом [76]. Но такой отказ не имеет достаточного распространения как по прагматическим, так и по дидактическим соображениям. Поэтому таксономическое сообщество пытается работать в ситуации «линнеевской иерархии» даже после того, как эта иерархия обнаружила свою нищету [77].

Согласование различными авторами рангов таксонов осуществляется тем или иным образом, исходя из:

- характера выборки таксонов;
- гибкости авторов и готовности их к использованию, наряду с основными, вставочных таксономических категорий.

При этом наиболее распространенной ошибкой, допускаемой в ранжировании кладограмм, является постулирование соответствия между последовательностью базовых дихотомий филограммы и базовыми категориями «линнеевской иерархии». Эта ошибка является следствием формального по-

нимания таксономических категорий: как видообразование, так и образование высших таксонов являются следствием элиминации части спектра экотипического полиморфизма, который в целом носит случайный характер.

На наш взгляд, более оправданно соотнесение базовых категорий «линнеевской иерархии» с большими филогенетическими радиациями, т.е. с участками филограммы с наибольшей концентрацией узлов в пределах одной «зоны». При этом терминальная радиация, очевидно, хорошо соответствует таксону более низкого ранга, базальная – более высокого ранга. Очевидно, более оправданным было бы «подтягивание» дистантных узлов к ближайшей радиации, а не присвоение им формально равного ранга (Cryptista – стринская группа Plantae vs. часть Plantae). Исходя из этих общих соображений, можно сказать, что дальнейшая стабилизация системы эукариот невозможна без разработки формализованных подходов к оценке ранга таксонов.

К СОЗДАНИЮ ТАКСОНОМИЧЕСКОГО/БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ИНТЕРФЕЙСА

Клетка эукариот – симбиотический ансамбль, супер-клетка, базовым свойством которой является наработка и секрета вонне «отчужденного продукта» (биополимеры, экзоферменты, сигнальные молекулы). Эукариоты представляют своеобразную фабрику по наработке биомассы и экстрацеллюлярных секретов с огромным биотехнологическим потенциалом (табл. 2).

Биотехнологический потенциал крупных групп эукариот
Biotechnological potential of higher taxa of eukaryotes

Табл. 2.
Table 2.

Супергруппы	Клады с подтвержденной монофилией			Использование в биотехнологиях				
	1-го уровня	2-го уровня	3-го уровня	1	2	3	4	5
•Stramenopila	••Bicosoecia					[78]		
	••Ochrophyta			[79]			[79]	
	••Opalinata					[78]		
•Alveolata	••Ciliata	•••Postciliodesmatophora				[78]		
		•••Intramacronucleata				[78]		
		•••Dinoflagellata				[78]		
•Rhizaria	••Filosa					[78]		
•Plantae	••Rhodophyta	•••Rhodophyta		[79]				
		•••Chlorophyta	••••Chlorophycophyta		[79]		[79]	
		•••Streptophyta	••••Embryophyta	[79]				
•Cryptista	••Cryptophyta					[78]		
•Discoba	••Euglenozoa	•••Diplonemea				[78]		
		•••Kinetoplastida				[78]		
		•••Euglenophyta				[78]		
	••Percolozoa	•••Tetramitia	••••Heterolobosea			[78]		
•Opisthokonta	••Holomycota	•••Zoosporea	••••Fungi	[80]	[80]	[80]	[80]	[80]
	••Holozoa	•••Choanozoa				[78]		
		•••Metazoa	••••Porifera	[81]				
			••••Eumetazoa	[82]	[82]		[82]	[82]
•Amoebozoa	••Conosa	•••Archamoebae				[78]		
		•••Mycetozoa				[83]		
	••Lobosa					[78]		
•Loukoozoa	••Metamonada	•••Anaeromonada				[78]		

Примечание. Направления биотехнологии: 1 – пищевые технологии, 2 – биосинтез и продукция биомассы, 3 – биоремедиация, 4 – биофармакология, 5 – агротехнологии.

Биотехнологическим сообществом востребована стабильная и обладающая максимальной на текущий момент эвристической силой макросистема организмов (прежде всего, для поисковых скрининговых исследований). Но ее создание затруднено как хронической незавершенностью текущих систем, так и их конкуренцией в научных медиа.

На взгляд авторов, пришло время создания таксономического/биотехнологического интерфейса, позволяющего пользователю-биотехнологу быстро отобрать наиболее адекватное современным данным классификационное решение с целью оптимизации поиска новых гнезд технологически-значимых организмов, обладающих теми или иными свойствами уже изученных. Создание такой системы предполагает глобальный охват ею пользовательской сети, т.е. задействование ресурсов интернета (онлайн-каталог) и, с одной стороны, стабильный хостинг, с другой – возможности как периодического обновления классификационной части каталога, так и включения в него все новых видов.

При создании классификационной части следует ориентироваться на консенсусные оценки текущих филогеномных построений, имея в виду, что периодическое (с учетом скорости публикации новых данных в области мегасистематики эукариот – ежегодное) обновление классификатора гарантирует постепенное «выравнивание» текущих несовершенств, которые, несомненно, не проходят мимо внимания таксономического сообщества. С этой же целью можно было бы предложить использование, вместо жесткого ранжирования, распространенного в старых системах, лишь исходящую от составителя рекомендацию ранга таксона и визуализацию текущего соотношения рангов в виде системы маркированных отступов. Важной составляющей каталога должен стать учет всех биотехнологически значимых эукариотных организмов с полностью отсекаемым геномом.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sweetlove L. Number of species on Earth tagged at 8.7 million // *Nature*. 2011. <https://doi.org/10.1038/news.2011.498>
2. Старобогатов Я. И. Естественная система и искусственные системы (цель и принципы работы систематика) / Я. И. Старобогатов // *Вестник зоологии*. – 1989. – № 6. – С. 3–7.
3. Змитрович И. В. Эволюционно-таксономические аспекты поиска и изучения лигнинразрушающих грибов – активных продуцентов окислительных ферментов / И. В. Змитрович, Н. В. Псурцева, Н. В. Белова // *Микология и фитопатология*. – 2007. – Т. 41. – Вып. 1. – С. 57–78.
4. Zmitrovich I. V., Bondartseva M. A., Arefyev S. P., et al. Professor Solomon P. Wasser and Medicinal Mushroom Science with a special attention to the problems of mycotherapy in oncology // *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2022. Vol. 24, no. 1. P. 13–26. <https://doi.org/10.1615/IntJMedMushrooms.2021041831>
5. Куцакин О. Г. Филема органического мира. Ч. 1. Прологомены к построению филемы / О. Г. Куцакин, А. Л. Дроздов. – СПб.: Наука, 1994. – 282 с.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Эукариоты – группа организмов с богатейшим биотехнологическим потенциалом, а создание системы этих организмов, обладающих эвристической силой и большими прогностическими возможностями, востребовано биотехнологическим сообществом.

2. Максимальными прогностическими возможностями обладает филогенетическая система, причем новые возможности в реконструкции филогенеза дают методы молекулярной систематики и филогеномики.

3. Успехи филогеномики позволили выделить среди эукариот несколько стабильных супергрупп (Loukozoa, Amoebozoa, Opisthokonta, Jakobea, Discoba, Cryptista, Plantae, Haptista, Rhizaria, Alveolata и Stramenopila), но для оценки их ранга мы не обладаем достаточным инструментарием. Определенное искажение в ранговую структуру современной системы эукариот вносит представление исследовательского сообщества о том, что такие терминальные ветви филемы эукариот, как многоклеточные животные и грибы, должны сохранять ранг царств. Это представление является инерционным трендом, который нельзя преодолеть в одночасье.

4. Поддержание наиболее адекватной современному знанию системы эукариот и отсечение информационного шума в указанной области – актуальная задача биотехнологического сообщества.

5. Создание таксономического/биотехнологического интерфейса, позволяющего пользователю-биотехнологу быстро отобрать наиболее адекватное современным данным классификационное решение с целью оптимизировать поиск новых гнезд технологически-значимых организмов, предполагает создание ежегодно обновляемого интернет-каталога с классификационной частью, отражающей текущий консенсус по таксономическому составу и рангу крупных группировок эукариот и прикладной частью, наполняемой данными по биотехнологически значимым свойствам все новых и новых видов, а также отсекаемым геномом уже известных биотехнологически значимых видов.

6. Куцакин О. Г. Филема органического мира. Ч. 2: Prokaryota, Eukaryota: Microsporobiontes, Archeomonadobiontes, Euglenobiontes, Myxobiontes, Rhodobiontes, Alveolates, Heterokontes / О. Г. Куцакин, А. Л. Дроздов. – СПб.: Наука, 1997. 381 с.

7. Cavalier-Smith T. Amoeboflagellates and mitochondrial cristae in eukaryote evolution: megasystematics of the new protozoan subkingdoms eozoa and neozoa // *Archiv für Protistenkunde*. 1997. Vol. 147, no. 3–4. P. 237–258. [https://doi.org/10.1016/S0003-9365\(97\)80051-6](https://doi.org/10.1016/S0003-9365(97)80051-6)

8. Drozdov A. L. Principle of conservatism of cellular structures as the basis for construction of the multikingdom system of the organic world // In: *Phylogenetics* / ed. Abdurakhmonov I. Y. London: IntechOpen; 2017. 120 p. <https://doi.org/10.5772/intechopen.68562>

9. Мережковский К. С. Конспективный курс общей ботаники. Ч. 1 / К. С. Мережковский. – Казань, 1910. – 170 с.

10. Chatton E. Pansporella perplexa, amoebien a spores protégées parasite des Daphnies. Réflexions sur la biologie et la

phylogenie des Protozoaires // Annales des sciences naturelles, series Zoologie. 1925. Vol. 8, no. 1–2. P. 5–86.

11. Protozoology / ed. Hall R. P. New York: Prentice-Hall; 1953. 682 p.

12. Les végétaux non vasculaires (Cryptogamie). T. 1 / ed. Chadeaud M. Paris: Masson; 1960. 1018 p.

13. Whittaker R.H. New concept of kingdoms of organisms // Science. 1969. Vol. 163. P. 150–160.

14. Кусакин О. Г. К вопросу о наивысших таксономических категориях органического мира / О. Г. Кусакин, Я. И. Старобогатов // Проблемы эволюции. – Новосибирск, 1973. – Т. 3. – С. 95–103.

15. Старобогатов Я. И. К вопросу о числе царств эукариотных организмов / Я. И. Старобогатов // Систематика простейших и их филогенетические связи с низшими эукариотами. – Ленинград, 1986. – С. 4–25.

16. Starobogatov Ya. I. The position of flagellated protists in the system of lower eukaryotes // Cytology. 1995. Vol. 37. P. 1030–1035.

17. Тахтаджян А. Л. Четыре царства органического мира / А. Л. Тахтаджян // Природа. – 1973. – № 2. – С. 22–32.

18. Symbiosis in cell evolution. Life and its environment on early Earth / ed. Margulis L. San Francisco: W. H. Freeman; 1981. 415 p.

19. Маргелис Л. Роль симбиоза в эволюции клетки / Л. Маргелис. – Москва: Мир, 1983. – 352 с.

20. Cavalier-Smith T. The neomuran origin of archaeobacteria, the negibacterial root of the universal tree and bacterial megaclassification // International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 2002. Vol. 52. Part 1. P. 7–76. <https://doi.org/10.1099/00207713-52-1-7>

21. Леонтьев Д. В. Экоморфема органического мира: опыт построения / Д. В. Леонтьев, А. Ю. Акулов // Журнал общей биологии. – 2004. – Т. 65. – № 6. – С. 500–526.

22. Змитрович И. В. Эпиморфология и тектоморфология высших грибов / И. В. Змитрович. – Санкт-Петербург, 2010. – 272 с. <https://doi.org/10.13140/2.1.1880.7364>

23. Prosyllabus tracheophytorum: tentamen systematis plantarum vascularium (Tracheophyta) / ed. Doweld A. Moscow: Geos, 2001. 200 p.

24. Zmitrovich I. V., Perelygin V. V., Sytin A. K., et al. Discussion concerning key terms in systematic and applied mycology // International Journal of Medicinal Mushrooms. 2021. Vol. 23, no. 1. P. 1–8. <https://doi.org/10.1615/IntJMedMushrooms.2020037265>

25. Серавин Л. Н. Макросистема жгутиконосцев / Л. Н. Серавин // Принципы построения макросистемы многоклеточных животных. – Ленинград: Зоологический институт АН СССР, 1980. – С. 4–22.

26. Levine N. D., Corliss J. O., Cox F. E., et al. A new revised classification of Protozoa // Journal of Protozoology. 1980. Vol. 27, no. 1. P. 37–58.

27. Карпов С. А. Система протистов / С. А. Карпов. – Омск, 1990. – 192 с.

28. Adl S. M., Simpson A. G., Lane C. E., et al. The revised classification of eukaryotes // Journal of Eukaryotic Microbiology. 2012. Vol. 59, no. 5. P. 429–493. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2012.00644.x>

29. Adl S. M., Bass D., Lane C. E., et al. Revisions to the classification, nomenclature, and diversity of eukaryotes // Journal of Eukaryotic Microbiology. 2018. Vol. 66, no. 1. P. 4–119. <https://doi.org/10.1111/jeu.12691>

30. Вассер С. П. Водоросли. Справочник / С. П. Вассер, Н. В. Кондратьева, Н. П. Масюк [и др.] – Киев, 1989. – 608 с.

31. Протисты: Руководство по зоологии. Ч. 1 / под редакцией С. А. Карпова. – Санкт-Петербург: Наука, 2000. – 679 с.

32. Леонтьев Д. В. Общая биология: система органического мира. Курс лекций / Д. В. Леонтьев. – Харьков, 2013. – 84 с.

33. Ботаника: учебник для вузов / под редакцией Г. П. Яковлева, М. Ю. Гончарова. – СПб.: СпецЛит, 2018. – 879 с.

34. Systema Naturae, ed. 13 / ed. Linné C. Vindobonae: Typis Ioannis Thomae; 1767–1770.

35. Systema mycologicum, sistens fungorum ordines, genera et species, huc usque cognitae, quas ad normam methodi naturalis determinavit, disposuit atque descripsit / ed. Fries E. M. Gryphiswald, 1821. Vol. 1. 520 p.

36. Bory de Saint-Vincent J.B. Psychodiaire // In: Dictionnaire classique d'Histoire naturelle, 8. Paris; 1925.

37. Generelle Morphologie der Organismen. Bd 2 / ed. Haeckel E. Berlin; 1866. 462 p.

38. System der Protisten / ed. Haeckel E. Leipzig; 1878. 104 p.

39. Die Lebenswunder. Gemeinverständliche Studien über Biologische Philosophie / ed. Haeckel E. Stuttgart; 1904.

40. Cohn F. Untersuchungen über Bakterien II // Beiträge zur Biologie der Pflanzen. 1875. Vol. 3. P. 141–207.

41. Uvod do všeobecne biologie / ed. Němec B. Praha; 1929.

42. Taylor F.G.R. Problems in the development of an explicit hypothetical phylogeny of the lower eukaryotes // BioSystems. 1978. Vol. 10. P. 67–89.

43. Stewart K.D., Mattox K.R. Phylogeny of phytoflagellates // In: Development in marine biology. Vol. 2. New York, 1980. P. 433–462.

44. Cavalier-Smith T. The excavate protozoan phyla Metamonada Grassé emend. (Anaeromonadea, Parabasalida, Carpediemonas, Eopharyngia) and Loukozoa emend. (Jakobea, Malawimonas): their evolutionary affinities and new higher taxa // International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 2003. Vol. 53, no. 6. P. 1741–1758. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.02548-0>

45. Серавин Л. Н. Основные типы и формы тонкого строения крист митохондрий, степень их эволюционной стабильности (способность к морфологическим трансформациям) / Л. Н. Серавин // Цитология. – 1993. – Т. 35. – С. 3–34.
46. Cavalier-Smith T. The phagotrophic origin of eukaryotes and phylogenetic classification of Protozoa // *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2002. Vol. 52, no. 2. P. 297–354. <https://doi.org/10.1099/00207713-52-2-297>
47. Roger A. J. Thomas Cavalier-Smith (1942–2021) // *Current Biology*. 2021. Vol. 31, no. 16. P. R977–R981. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.07.00>
48. Cavalier-Smith T. The evolutionary origin and phylogeny of microtubules spindles and eukaryotic flagella // *BioSystems*. 1978. Vol. 1. P. 93–114.
49. Cavalier-Smith T. Eukaryote kingdoms: seven or nine? // *BioSystems*. 1981. Vol. 14. P. 461–484.
50. Cavalier-Smith T., Chao E. Multidomain ribosomal protein trees and the planctobacterial origin of neomura (eukaryotes, archaeobacteria) // *Protoplasma*. 2020. Vol. 257. P. 621–753. <https://doi.org/10.1007/s00709-019-01442-7>
51. Каратыгин И. В. Проблемы макросистематики грибов / И. В. Каратыгин // *Микология и фитопатология*. – 1999. – Т. 33. – № 3. – С. 150–165.
52. Woese C. R., Fox G. E. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: The primary kingdoms // *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 1977. Vol. 74, no. 1. P. 5088–5090.
53. Patterson D. J. Stramenopiles: chromophytes from a protistological perspective // In: *The chromophyte algae: problems and perspectives*. Oxford: Clarendon Press; 1989. P. 357–379.
54. Nikolaev S. I., Berney C., Fahmi J. F., et al. The twilight of Heliozoa and rise of Rhizaria, an emerging supergroup of amoeboid eukaryotes // *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 2004. Vol. 101, no. 21. P. 8066–8071.
55. Shalchian-Tabrizi K., Eikrem W., Klaveness D., et al. Telonemia, a new protist phylum with affinity to chromist lineages // *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2006. Vol. 273 (1595). P. 1833–1842. <https://doi.org/10.1098/rspb.2006.3515>
56. Cavalier-Smith T., Chao E., Lewis J. Multiple origins of Heliozoa from flagellate ancestors: New cryptist subphylum Corbihelia, superclass Corbistoma, and monophyly of Haptista, Cryptista, Hacrobia and Chromista // *Molecular Phylogenetics and Evolution*. 2015. Vol. 93. P. 331–362. <https://doi.org/10.1016/j.ympev.2015.07.004>
57. Ball S., Colleoni C., Cenci U., et al. The evolution of glycogen and starch metabolism in eukaryotes gives molecular clues to understand the establishment of plastid endosymbiosis // *Journal of Experimental Botany*. 2011. Vol. 62, no. 6. P. 1775–1801. <https://doi.org/10.1093/jxb/erq411>
58. Hampl V., Hug L., Leigh J. W., et al. Phylogenomic analyses support the monophyly of Excavata and resolve relationships among eukaryotic “supergroups” // *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 2009. Vol. 106, no. 10. P. 3859–3864. <https://doi.org/10.1073/pnas.0807880106>
59. Cavalier-Smith T. Principles of protein and lipid targeting in secondary symbiogenesis: Euglenoid, dinoflagellate, and sporozoan plastid origins and the eukaryote family tree // *The Journal of Eukaryotic Microbiology*. 1999. Vol. 46, no. 4. P. 347–366. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.1999.tb04614.x>
60. Brown M. W., Sharpe S. C., Silberman J. D. et al. Phylogenomics demonstrates that breviate flagellates are related to opisthokonts and apusomonads // *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*. 2013. Vol. 280 (1769). P. 17–55. <https://doi.org/10.1098/rspb.2013.1755>
61. Cavalier-Smith T. The origin of fungi and pseudofungi // In: *Evolutionary biology of Fungi*. Cambridge: Cambridge University Press; 1987. P. 339–353.
62. Cavalier-Smith T. Early evolution of eukaryote feeding modes, cell structural diversity, and classification of the protozoan phyla Loukozoa, Sulcozoa, and Choanozoa // *European Journal of Protistology*. 2013. Vol. 49, no. 2. P. 115–178. <https://doi.org/10.1016/j.ejop.2012.06.001>
63. Corliss J. O. The kingdom Protista and its 45 phyla // *BioSystems*. 1984. Vol. 17, no. 2. P. 87–126. [https://doi.org/10.1016/0303-2647\(84\)90003-0](https://doi.org/10.1016/0303-2647(84)90003-0)
64. Burki F., Roger A. J., Brown M. W., et al. The new tree of eukaryotes // *Trends in Ecology and Evolution*. 2020. Vol. 35, no. 1. P. 43–55. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2019.08.008>
65. Cerón-Romero M. A., Maurer-Alcalá X. X., Grattepanche J. D., et al. PhyloToL: A taxon/gene-rich phylogenomic pipeline to explore genome evolution of diverse eukaryotes // *Molecular Biology and Evolution*. 2019. Vol. 36, no. 8. P. 1831–1842. <https://doi.org/10.1093/molbev/msz103>
66. Strasser J. F. H., Irisarri I., Williams T. A., et al. A molecular timescale for eukaryote evolution with implications for the origin of red algal-derived plastids // *Nature Communications*. 2021. Vol. 12. P. 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22044-z>
67. Roger A. J., Muñoz-Gómez S. A., Kamikawa R. The origin and diversification of mitochondria // *Current Biology*. 2017. Vol. 27, no. 21. P. R1177–R1192. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.015>
68. Cavalier-Smith T. Chloroplast evolution: secondary symbiogenesis and multiple losses // *Current Biology*. 2002. Vol. 12, no. 2. P. R62–R64. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(01\)00675-3](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(01)00675-3)
69. Zmitrovich I. V. A revised eukaryote tree: the case for a euglenozoan root // *International Journal on Algae*. 2003. Vol. 5, no. 2. P. 1–38.
70. Bodyl A., Stiller J., Mackiewicz P. Chromalveolate plastids: direct descent or multiple endosymbioses? // *Trends in Ecology and Evolution*. 2009. Vol. 24. P. 119–121.
71. Laumer C. E., Fernández R., Lemer S., et al. Revisiting metazoan phylogeny with genomic sampling of all phyla // *Pro-*

ceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences. 2019. Vol. 286. P. 20190831.

72. Tedersoo L., Sánchez-Ramírez S., Kõljalg U., et al. High-level classification of the fungi and a tool for evolutionary ecological analyses // *Fungal Diversity*. 2018. Vol. 90. P. 135–159. [https://doi.org/10.1007/s13225-018-0401-0\(0123456789](https://doi.org/10.1007/s13225-018-0401-0(0123456789)

73. Species Plantarum. T. 2 / eds. Linnaeus C., Salm L. Holm; 1753.

74. Prodromus Systematis Naturalis Regni Vegetabilis/ ed. De-candolle A. P. Paris: Sumptibus Sociorum Treuttel et Wurtz; 1824.

75. Vasilyeva L. Systematics in mycology // *Bibliotheca Mycologica*. 1999. Vol. 178. P. 1–253.

76. PhyloCode: A phylogenetic code of biological nomenclature / eds. Cantino P.D., de Queiroz K. *PhyloCode*; 2003. 62 p.

77. The Poverty of the Linnean Hierarchy. A Philosophical Study of Biological Taxonomy / ed. Ereshefsky M. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. 328 p.

78. Фауна аэротенков / под редакцией Кутиковой Л. А. – Ленинград: ЗИН АН СССР, 1984. – 264 с.

79. Seaweed in health and disease prevention / eds. Fleurence J., Levine I. Elsevier; 2016. <https://doi.org/10.1016/C2014-0-02206-X>

80. Hyde K. D., Xu J., Rapier S., et al. The amazing potential of fungi: 50 ways we can exploit fungi industrially // *Fungal Diversity*. 2019, Vol. 97. P. 1–136. <https://doi.org/10.1007/s13225-019-00430-9>

81. Innovative food processing technologies / ed. Knoerzer K., et al. Amsterdam: Elsevier; 2016. 300 p.

82. Biotechnology in Animal agriculture: status and current issues. CRS report for congress. 2011. URL: https://www.everycrsreport.com/files/20110519_RL33334_11709812983bd008a37ba36f9a304a89bb8642cb.pdf

83. Ragon M., Fontain M. C., Moreira D., et al. Different biogeographic patterns of prokaryotes and microbial eukaryotes in epilithic biofilms // *Molecular Ecology*. 2012. Vol. 21. P. 3852–3868. <https://doi.org/10.1111/j.1365-944X.2012.05659.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Иван Викторович Змитрович – д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории систематики и географии грибов Ботанического института им. В. Л. Комарова РАН, Санкт-Петербург, Россия, iv_zmitrovich@mail.ru

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

Михаил Владимирович Жариков – магистрант Санкт-Петербургского государственного 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 21.02.2022 г., одобрена после рецензирования 15.03.2022 г., принята к публикации 18.03.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2021. Vol. 3, no. 4. P. 52-65

BIOLOGICAL SCIENCES

Original article

Supergroups of eukaryotes through a biotechnologist's look. 1. The system of eukaryotes and the need for a taxonomic/biotechnological interface

© 2022. Ivan V. Zmitrovich¹, Vladimir V. Perelygin², Mikhail V. Zharikov²

¹Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

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

Corresponding author: Ivan V. Zmitrovich, iv_zmitrovich@mail.ru

ABSTRACT. Eukaryotes represent a group of rich biotechnological potential, and its classification having high heuristic power and great predictive capabilities is needed by the biotechnological community. The requirements for biological classification by applied sciences can be reduced to 1) the stability of the classification system and 2) its adequacy to the nature relationships. The present paper provides a retrospective review of eukaryotic

megataxonomy, assesses the stability of current system, and outlines approaches to building an interface that ensures a crosstalk of taxonomic and biotechnological communities.

KEYWORDS: animals, biotechnology, fungi, kingdoms, megasystematics, molecular taxonomy, phylogenomics, plants, protists, taxonomic rank, Amoebozoa, Alveolata, Discoba, Cryptista, Haptista, Jakobea, Loukozoa, Opisthokonta, Plantae, Rhizaria, Stramenopila

The research was carried out by I.V. Zmitrovich within the state assignment of the BIN RAS «Biodiversity and spatial structure of communities of fungi and myxomycetes in natural and anthropogenic ecosystems» (AAAAA-A19-119020890079-6).

REFERENCES

1. Sweetlove L. Number of species on Earth tagged at 8.7 million. *Nature*. 2011. <https://doi.org/10.1038/news.2011.498>
2. Starobogatov Ya. I. Natural system and artificial systems (goal and principles of taxonomy). *Vestnik zoologii=Zoodiversity*. 1989;(6):3–7. (In Russ.).
3. Zmitrovich I. V., Psurtseva N. V., Belova N. V. Evolutionary and taxonomic aspects of the search and study of lignin-decomposing fungi as active producers of oxidative enzymes. *Mikologiya i fitopatologiya=Mycology and Phytopathology*. 2007;41(1):57–78. (In Russ.).
4. Zmitrovich I. V., Bondartseva M. A., Arefyev S. P., et al. Professor Solomon P. Wasser and Medicinal Mushroom Science with a special attention to the problems of mycotherapy in oncology. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2022;24(1):13–26. <https://doi.org/10.1615/IntJMedMushrooms.2021041831>
5. Kusakin O. G., Drozdov A. L., eds. Phylum of the organic beings. Part 1. Prolegomena to the construction of the phylum. Saint Petersburg: Nauka; 1994. 282 p. (In Russ.).
6. Kusakin O. G., Drozdov A. L., eds. Phylum of the organic beings. Part 2: Prokaryota, Eukaryota: Microsporobiontes, Archeomonadobiontes, Euglenobiontes, Myxobiontes, Rhodobiontes, Alveolates, Heterokontes. Saint Petersburg: Nauka, 1997. 381 p. (In Russ.).
7. Cavalier-Smith T. Amoeboflagellates and mitochondrial cristae in eukaryote evolution: megasystematics of the new protozoan subkingdoms eozoa and neozoa. *Archiv für Protistenkunde*. 1997;147(3–4):237–258. [https://doi.org/10.1016/S0003-9365\(97\)80051-6](https://doi.org/10.1016/S0003-9365(97)80051-6)
8. Drozdov A. L. Principle of conservatism of cellular structures as the basis for construction of the multikingdom system of the organic world. In: Abdurakhmonov I. Y., ed. *Phylogenetics*. London: IntechOpen; 2017. 120 p. <https://doi.org/10.5772/intechopen.68562>
9. Merezkhovskiy K. S., ed. *Conspective course of general botany*. Part 1. Kazan; 1910. 170 p. (In Russ.).
10. Chatton E. Pansporella perplexa, amoebien a spores protégées parasite des Daphnies. *Réflexions sur la biologie et la phylogénie des Protozoaires*. *Annales des sciences naturelles, series Zoologie*. 1925;8(1–2):5–86.
11. Hall R. P., ed. *Protozoology*. New York: Prentice-Hall; 1953. 682 p.
12. Chadeffaud M., ed. *Les végétaux non vasculaires (Cryptogamie)*. T. 1. Paris: Masson; 1960. 1018 p.
13. Whittaker R. H. New concept of kingdoms of organisms. *Science*. 1969;163:150–160.
14. Kusakin O.G., Starobogatov Ya.I. To the problem of the highest taxonomic categories of the organic world. *Problems of evolution*. T. 3. Novosibirsk; 1973. P. 95–103. (In Russ.).
15. Starobogatov Ya. I. On the question of the number of kingdoms of eukaryotic organisms. In: *Systematics of protozoans and their phylogenetic relations with lower eukaryotes*. Leningrad; 1986. P. 4–25. (In Russ.).
16. Starobogatov Ya. I. The position of flagellated protists in the system of lower eukaryotes. *Cytology*. 1995;37:1030–1035.
17. Takhtadjan A.L. Four kingdoms of the organic world. *Priroda = Nature*. 1973;(2):22–32. (In Russ.).
18. Margulis L., ed. *Symbiosis in cell evolution. Life and its environment on early Earth*. San Francisco: W. H. Freeman; 1981. 415 p.
19. Margulis L., ed. *The role of symbiosis in cell evolution*. Moscow: Mir; 1983. 352 p. (In Russ.).
20. Cavalier-Smith T. The neomuran origin of archaeobacteria, the negibacterial root of the universal tree and bacterial megaclassification. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2002;52(Pt.1):7–76. <https://doi.org/10.1099/00207713-52-1-7>
21. Leontiev D. V., Akulov A. Yu. Ecomorpheme of the organic world: the experience of construction. *Zhurnal obshchey biologii = Journal of General Biology*. 2004;65(6):500–526. (In Russ.).
22. Zmitrovich I. V., ed. *Epimorphology and tectomorphology of higher fungi*. Saint Petersburg; 2010. 272 p. <https://doi.org/10.13140/2.1.1880.7364> (In Russ.).
23. Doweld A., ed. *Prosyllabus tracheophytorum: tentamen systematis plantarum vascularium (Tracheophyta)*. Moscow: Geos; 2001. 200 p.
24. Zmitrovich I. V., Perelygin V. V., Sytin A. K., et al. Discussion concerning key terms in systematic and applied mycology. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2021;23(1):1–8. <https://doi.org/10.1615/IntJMedMushrooms.2020037265>
25. Seravin L. N. Macrosystem of flagellates. In: *Principles of building a macrosystem of multicellular animals*. Leningrad; 1980: 4–22. (In Russ.).

26. Levine N. D., Corliss J. O., Cox F. E., et al. A new revised classification of Protozoa. *Journal of Protozoology*. 1980;27(1):37–58.
27. Karpov S. A., ed. The system of Protista. Omsk, 1990. 192 p. (In Russ.).
28. Adl S. M., Simpson A. G., Lane C. E., et al. The revised classification of eukaryotes. *Journal of Eukaryotic Microbiology*. 2012;59(5):429–493. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2012.00644.x>
29. Adl S. M., Bass D., Lane C. E., et al. Revisions to the classification, nomenclature, and diversity of eukaryotes. *Journal of Eukaryotic Microbiology*. 2018;66(1):4–119. <https://doi.org/10.1111/jeu.12691>
30. Wasser S. P., Kondratieva N. V., Masyuk N. P., et al., eds. The algae. A guide. Kiev; 1989. 608 p. (In Russ.).
31. Karpov S. A., ed. Protists: A guide to Zoology. Part 1. Saint Petersburg: Nauka; 2000. 679 p. (In Russ.).
32. Leontiev D. V. General biology: a system of the organic world. Lecture course. Kharkov, 2013. 84 p. (In Russ.).
33. Yakovlev G. P., Goncharov M. Yu., eds. Botany: a textbook for universities. Saint Petersburg: SpecLit; 2018. 879 p. (In Russ.).
34. Linné C., ed. *Systema Naturae*, ed. 13. Vindobonae: Typis Ioannis Thomae; 1767-1770.
35. Fries E. M., ed. *Systema mycologicum, sistens fungorum ordines, genera et species, huc usque cognitae, quas ad normam methodi naturalis determinavit, disposuisti atque descripsit*. Vol. 1. Gryphiswald; 1821. 520 p.
36. Bory de Saint-Vincent J.B., ed. Psychodiaire. In: *Dictionnaire classique d'Histoire naturelle*, 8. Paris; 1925.
37. Haeckel E., ed. *Generelle Morphologie der Organismen*. Bd 2. Berlin; 1866. 462 p.
38. Haeckel E., ed. *System der Protisten*. Leipzig; 1878. 104 p.
39. Haeckel E., ed. *Die Lebenswunder. Gemeinverständliche Studien über Biologische Phylosophie*. Stuttgart; 1904.
40. Cohn F. *Untersuchungen über Bakterien II. Beiträge zur Biologie der Pflanzen*. 1875;3:141–207.
41. Němec B., ed. *Uvod do všeobecne biologie*. Praha, 1929.
42. Taylor F. G. R. Problems in the development of an explicit hypothetical phylogeny of the lower eukaryotes. *BioSystems*. 1978;10:67–89.
43. Stewart K. D., Mattox K. R. Phylogeny of phytoflagellates. In: *Development in marine biology*. V. 2. New York; 1980:433–462.
44. Cavalier-Smith T. The excavate protozoan phyla Metamonada Grassé emend. (Anaeromonadea, Parabasalia, Carpediemonas, Eopharyngia) and Loukozoa emend. (Jakobea, Malawimonas): their evolutionary affinities and new higher taxa. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2003;53(6):1741–1758. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.02548-0>
45. Seravin L. N. The main types and forms of the fine structure of mitochondrial cristae, the degree of their evolutionary stability (ability to morphological transformations). *Cytology*. 1993;35:3–34.
46. Cavalier-Smith T. The phagotrophic origin of eukaryotes and phylogenetic classification of Protozoa. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2002;52(2):297–354. <https://doi.org/10.1099/00207713-52-2-297>
47. Roger A. J. Thomas Cavalier-Smith (1942–2021). *Current Biology*. 2021;31(16):R977–R981. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.07.00>
48. Cavalier-Smith T. The evolutionary origin and phylogeny of microtubules spindles and eukaryotic flagella. *BioSystems*. 1978;1:93–114.
49. Cavalier-Smith T. Eukaryote kingdoms: seven or nine? *BioSystems*. 1981;14:461–484.
50. Cavalier-Smith T., Chao E. Multidomain ribosomal protein trees and the planctobacterial origin of neomura (eukaryotes, archaeobacteria). *Protoplasma*. 2020;257:621–753. <https://doi.org/10.1007/s00709-019-01442-7>
51. Karatygin I. V. Problems of macrosystematics of fungi. *Mikologiya i fitopatologiya*. 1999;33(3):150–165. (In Russ.).
52. Woese C. R., Fox G. E. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: The primary kingdoms. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 1977;74(1):5088–5090.
53. Patterson D. J. Stramenopiles: chromophytes from a protistological perspective. In: *The chromophyte algae: problems and perspectives*. Oxford: Clarendon Press; 1989:357–379.
54. Nikolaev S. I., Berney C., Fahmi J. F., et al. The twilight of Heliozoa and rise of Rhizaria, an emerging supergroup of amoeboid eukaryotes. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 2004;101(21):8066–8071.
55. Shalchian-Tabrizi K., Eikrem W., Klaveness D., et al. Telonemia, a new protist phylum with affinity to chromist lineages. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2006;273(1595):1833–1842. <https://doi.org/10.1098/rspb.2006.3515>
56. Cavalier-Smith T., Chao E., Lewis J. Multiple origins of Heliozoa from flagellate ancestors: New cryptist subphylum Corbihelia, superclass Corbistoma, and monophyly of Haptista, Cryptista, Hacrobia and Chromista. *Molecular Phylogenetics and Evolution*. 2015;93:331–362. <https://doi.org/10.1016/j.ympev.2015.07.004>
57. Ball S., Colleoni C., Cenci U., et al. The evolution of glycogen and starch metabolism in eukaryotes gives molecular clues to understand the establishment of plastid endosymbiosis. *Journal of Experimental Botany*. 2011;62(6):1775–1801. <https://doi.org/10.1093/jxb/erq411>
58. Hampl V., Hug L., Leigh J. W., et al. Phylogenomic analyses support the monophyly of Excavata and resolve relationships among eukaryotic “supergroups”. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 2009;106(10):3859–3864. <https://doi.org/10.1073/pnas.0807880106>

59. Cavalier-Smith T. Principles of protein and lipid targeting in secondary symbiogenesis: Euglenoid, dinoflagellate, and sporozoan plastid origins and the eukaryote family tree. *The Journal of Eukaryotic Microbiology*. 1999;46(4):347–366. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.1999.tb04614.x>
60. Brown M. W., Sharpe S. C., Silberman J. D., et al. Phylogenomics demonstrates that breviate flagellates are related to opisthokonts and apusomonads. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*. 2013; 280(1769):17–55. <https://doi.org/10.1098/rspb.2013.1755>
61. Cavalier-Smith T. The origin of fungi and pseudofungi. In: *Evolutionary biology of Fungi*. Cambridge: Cambridge University Press; 1987:339–353.
62. Cavalier-Smith T. Early evolution of eukaryote feeding modes, cell structural diversity, and classification of the protozoan phyla Loukozoa, Sulcozoa, and Choanozoa. *European Journal of Protistology*. 2013;49(2):115–178. <https://doi.org/10.1016/j.ejop.2012.06.001>
63. Corliss J.O. The kingdom Protista and its 45 phyla. *BioSystems*. 1984;17(2):87–126. [https://doi.org/10.1016/0303-2647\(84\)90003-0](https://doi.org/10.1016/0303-2647(84)90003-0)
64. Burki F., Roger A. J., Brown M. W., et al. The new tree of eukaryotes. *Trends in Ecology and Evolution*. 2020;35(1):43–55. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2019.08.008>
65. Cerón-Romero M. A., Maurer-Alcalá X. X., Grattepanche J. D., et al. PhyloToL: A taxon/gene-Rich phylogenomic pipeline to explore genome evolution of diverse eukaryotes. *Molecular Biology and Evolution*. 2019;36(8):1831–1842. <https://doi.org/10.1093/molbev/msz103>
66. Strasser J. F. H., Irisarri I., Williams T.A., et al. A molecular timescale for eukaryote evolution with implications for the origin of red algal-derived plastids. *Nature Communications*. 2021;12:1–13. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22044-z>
67. Roger A. J., Muñoz-Gómez S. A., Kamikawa R. The origin and diversification of mitochondria. *Current Biology*. 2017;27(21):R1177–R1192. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.015>
68. Cavalier-Smith T. Chloroplast evolution: secondary symbiogenesis and multiple losses. *Current Biology*. 2002;12(2):R62–R64. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(01\)00675-3](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(01)00675-3)
69. Zmitrovich I. V. A revised eukaryote tree: the case for a euglenozoan root. *International Journal on Algae*. 2003;5(2):1–38.
70. Bodyl A., Stiller J., Mackiewicz P. Chromalveolate plastids: direct descent or multiple endosymbioses? *Trends in Ecology and Evolution*. 2009;24:119–121.
71. Laumer C. E., Fernández R., Lemer S., et al. Revisiting metazoan phylogeny with genomic sampling of all phyla. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*. 2019;286: 20190831.
72. Tedersoo L., Sánchez-Ramírez S., Kõljalg U., et al. High-level classification of the fungi and a tool for evolutionary ecological analyses. *Fungal Diversity*. 2018;90:135–159. [https://doi.org/10.1007/s13225-018-0401-0\(0123456789](https://doi.org/10.1007/s13225-018-0401-0(0123456789)
73. Linnaeus C., Salm L., eds. *Species Plantarum*. T. 2. Holm; 1753.
74. Decandolle A.P., ed. *Prodromus Systematis Naturalis Regni Vegetabilis*. Paris: Sumptibus Sociorum Treuttel et Wurtz; 1824.
75. Vasilyeva L. Systematics in mycology. *Bibliotheca Mycologica*. 1999;178:1–253.
76. Cantino P.D., de Queiroz K., eds. *PhyloCode: A phylogenetic code of biological nomenclature*. PhyloCode; 2003. 62 p.
77. Ereshefsky M., ed. *The Poverty of the Linnean Hierarchy. A Philosophical Study of Biological Taxonomy*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. 328 p.
78. Kutikova L. A., ed. *Fauna of aeration tanks*. Leningrad; 1984. 264 p. (In Russ.).
79. Fleurence J., Levine I., eds. *Seaweed in health and disease prevention*. Elsevier; 2016. <https://doi.org/10.1016/C2014-0-02206-X>
80. Hyde K.D., Xu J., Rapior S., et al. The amazing potential of fungi: 50 ways we can exploit fungi industrially. *Fungal Diversity*. 2019;97:1–136. <https://doi.org/10.1007/s13225-019-00430-9>
81. Knoerzer K., et al, eds. *Innovative food processing technologies*. Amsterdam: Elsevier; 2016. 300 p.
82. *Biotechnology in Animal agriculture: status and current issues*. CRS report for congress. 2011. URL: https://www.everycrsreport.com/files/20110519_RL33334_11709812983bd008a37ba-36f9a304a89bb8642cb.pdf
83. Ragon M., Fontain M. C., Moreira D., et al. Different biogeographic patterns of prokaryotes and microbial eukaryotes in epilithic biofilms. *Molecular Ecology*. 2012;21:3852–3868. <https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.2012.05659.x>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ivan V. Zmitrovich – D.Sc. in Biology, Leading Researcher, Laboratory of Systematics and Geography of the Fungi, Komarov Botanical Institute RAS, Saint Petersburg, Russia, iv_zmitrovich@mail.ru

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

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 February 21, 2022; approved after reviewing March 15, 2022; accepted for publication March 18, 2022

Анализ проблем управления твердыми радиоактивными отходами на примере радиоактивного изотопа ^{14}C

© 2022. В. В. Перелыгин¹, П. К. Котенко², А. Г. Подборонова^{1,3},
М. В. Жариков¹, Л. В. Складорова¹

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

²Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никитина, Санкт-Петербург, Россия

³Радиевый институт им. В. Г. Хлопина, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку:

Михаил Владимирович Жариков, zharikov.mihail@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. Управление отходами облученного графита продолжает привлекать к себе внимание специалистов ряда смежных отраслей не только в связи с технической и экономической составляющей, но и учитывая то, что твердые радиоактивные отходы, попадая в окружающую среду и в процессе утилизации, приобретают биогенный характер. Экологическая опасность при обращении с ТРО связана с возможностью поступления биологически значимого ^{14}C в организм человека.

Учитывая особенности жизненного цикла радиоактивного изотопа ^{14}C , мы на его примере проанализировали проблемы управления твердыми радиоактивными отходами в целом.

С развитием атомной промышленности ^{14}C стал одним из источников глобального и локального загрязнения. В качестве источников ^{14}C рассматриваются не только последствия термоядерных взрывов, но и работа АЭС, предприятий ЯТЦ, изотопных производств по получению препаратов, меченых ^{14}C , научно-исследовательских учреждений.

Мировой объем накопленного реакторного графита оценивается в 250 тысяч тонн. В Российской Федерации общий объем составляет примерно 60 тысяч тонн графита, при этом доля облученного графита составляет 24%.

Изучив и проанализировав статистические данные научных исследований методами обработки обобщенных данных, систематизации и сравнительного анализа, мы позволили себе сделать общее заключение о современных подходах и актуальности решения проблемы обращения ТРО на примере радиоактивного изотопа ^{14}C .

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: радиоактивный изотоп ^{14}C , твердые радиоактивные отходы, нормы радиационной безопасности, радиоактивные вещества, экологическая безопасность, утилизация реакторного графита, биогенный фактор

СОКРАЩЕНИЯ:

ТРО – твердые радиоактивные отходы;

^{14}C – изотоп углерода-14;

АЭС – атомная электростанция;

ЯТЦ – ядерный топливный цикл;

ВВЭР – водо-водяной корпусной энергетический ядерный реактор;

РБМ-К – реактор большой мощности канальный;

ЛАЭС – Ленинградская атомная электростанция;

РАО – радиоактивные отходы;

НРБ-99 – нормы радиационной безопасности;

ПГП – предел годового поступления;

ВВЕДЕНИЕ

Мировой объем накопленного реакторного графита оценивается в 250 тысяч тонн. В Российской Федерации общий объем составляет примерно 60 тысяч тонн графита.

Доля накопленного облученного графита в России и зарубежных странах в % от его мирового объема показана на рисунке 1. Лидируют Великобритания (34%), Россия (24%) и США (22%). На остальные страны приходится всего 20% облученного графита. (рис. 1).

По данным [1] в период с 2016 по 2049 гг. в соответствии с [2] была запланирована окончательная остановка и вывод из эксплуатации всех реакторных установок с ВВЭР (15 установок) и РБМ-К (11 установок) в Российской Федерации. В связи с этим были обозначены две основные проблемы: увеличение количества облученного графита и изменение его активности при хранении (по данным ЛАЭС на 2017 год активность облученного графита увеличилась от $4,5 \times 10^8$ Бк/кг при извлечении до $2,25 \times 10^{14}$ Бк/кг после 26 лет хранения – примерно на шесть порядков).

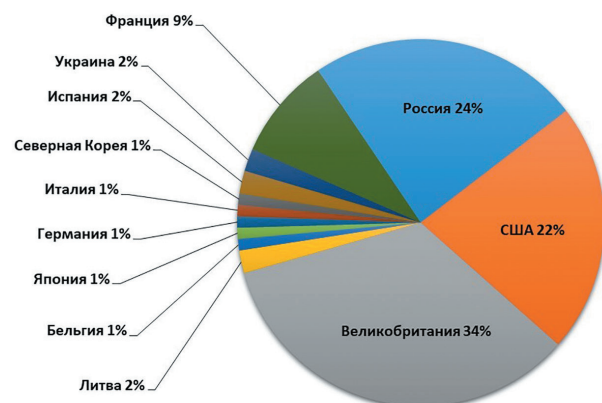


Рис. 1. Доля накопленного облученного графита в России и зарубежных странах в его мировом объеме (%)
Fig. 1. The share of Russia and foreign countries in the world accumulated irradiated graphite output

С развитием атомной промышленности ^{14}C стал одним из источников глобального и локального загрязнений. В качестве источников ^{14}C рассматриваются не только последствия термоядерных взрывов, но и работа АЭС, предприятий ЯТЦ, изотопных производств по получению препаратов, меченых ^{14}C , научно-исследовательских учреждений. Эко-

логическая проблема связана с возможностью поступления биологически значимого ^{14}C в организм человека.

Можно выделить два основных направления в решении проблемы облученного графита: захоронение и переработка (ликвидация). К настоящему времени во многих странах наиболее перспективным считается размещение в пунктах глубинного захоронения, в виду того, что нет других обоснованных подходов к обращению с реакторным графитом [3].

В данной работе мы обращаем внимание читателей на то, что ^{14}C приобретает биогенный характер, попадая в атмосферу с выбросами предприятий, а также другими радиоактивными отходами. Риск негативного воздействия на окружающую среду после утилизации реакторного графита посредством захоронения, вероятно, присутствует, т.к. данный способ утилизации все еще лишен возможности организации мониторинга за радиоактивностью ^{14}C .

Работа выполнена на материалах анализа статистических данных научных исследований методами обработки обобщенных данных, систематизации и сравнительного анализа. В заключении статьи, на примере радиоактивного изотопа ^{14}C , нами сформулированы предложения о подходах к решению проблемы обращения ТРО в целом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные литературных источников послужили материалом для исследования. Отобраны только надежные первичные данные из текстов и инфографики научных статей за период с 1989 по 2022 годы (47 источников), а также из ряда нормативных правовых актов и документов.

В ходе обзора материалов статей и первичной обработки информационной базы мы оценили глубину проблемы обращения с ТРО, образующимися от различных источников хозяйственной и научной деятельности в сфере сбора, переработки, хранения и кондиционирования твердых радиоактивных отходов, и подходы к ее решению в настоящее время.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Углерод – основной элемент живых организмов экосистемы нашей планеты. В биогеоценозе он присутствует в виде двух стабильных (^{12}C , ^{13}C) и четырех радиоактивных (^{10}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}C) изотопах. Радиоактивный изотоп ^{14}C является самым долгоживущим нуклидом в представленном ряду.

ПГЗРАО – пункт глубинного захоронения радиоактивных отходов;
ПЗРО – пункт захоронения радиоактивных отходов;
САО – среднеактивные отходы;
МАГАТЭ – Международное агентство по атомной энергии;
ПИЛ – полевая испытательная лаборатория;
ОЯТ – отработавшее ядерное топливо;
НКДАР – Научный комитет ООН по действию атомной радиации;
ФГУП – федеральное государственное унитарное предприятие;
ПО – производственное объединение;
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
ЗАТО – закрытое административно-территориальное образование.

На рисунке 2 наглядно показаны первые четыре периода полураспада радиоуглерода по радиоуглеродным годам в соответствии с процентным содержанием углерода (рис. 2). Период его полураспада составляет 5730 лет, максимальная энергия частиц – 156 кэВ. По происхождению различают два вида углерода-14 – природный и антропогенный (техногенный). Природный ^{14}C образуется в верхних слоях атмосферы при взаимодействии азота и вторичных нейтронов космического излучения ($^{14}\text{N} \rightarrow (\text{n}, \text{p}) \rightarrow ^{14}\text{C}$); в атмосферный воздух поступает в виде $^{14}\text{CO}_2$ (70–95%), ^{14}CO (25–30%) и углеводородов (0–25%). Антропогенный ^{14}C попадает в атмосферу при применении ядерного оружия и при работе предприятий атомной промышленности, а также с жидкими сбросами растворимых карбонатов и угольной кислоты.

Скорость образования ^{14}C составляет по разным данным от 1 до 1,5 ПБк/год. По массе это от 8 до 12 кг/год. Среднее содержание природного радионуклида в атмосфере и биосфере остается постоянным: 227 ± 1 Бк/кг углерода. Общее количество космогенного ^{14}C в биосфере оценивается 8,5 ЭБк. При этом в стратосфере находится 0,3%, в тропосфере – 1,4%, на поверхности Земли – 4%, в верхних перемешивающихся

слоях океана – 2%, в глубинных слоях океана – 92%, в донных океанических отложениях – 0,4% [4].

На рисунке 3 схематично отображена особенность участия изотопа ^{14}C во всех обменных процессах вместе со стабильным аналогом ^{12}C (рис. 3). Углерод-14, как и ^{12}C , включается в структурную основу живых организмов, следовательно, оказывает долгосрочное влияние на их жизнедеятельность [5, 6].

Углерод-14 в составе реакторного графита АЭС

Углеродные материалы широко применяются в качестве замедлителя нейтронов в атомных реакторах различного типа: промышленных уран-графитовых, высокотемпературных, энергетических, реакторах большой мощности [7]. Основным достоинством данного материала является длительный срок эксплуатации, который составляет несколько десятков лет [8]. Суммарная интенсивность нейтронного облучения (флюэнс) за 30–40 лет эксплуатации составляет $1 \times 10^{22} - 1 \times 10^{23} \text{ см}^{-2}$ [9, 10]. Однако при длительном воздействии нейтронного излучения на атомы углерода и примеси в графите происходят процессы образования радионуклидов (^3H , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{55}Fe , ^{60}Co и др.) [8, 10]. ^{14}C составляет практически 95% активности всего облученного графита. Содержание ^{14}C в облученном графите (108–109 Бк/кг) в 106 раз больше его доли в естественном углероде [11]. В соответствии с критериями постановления Правительства Российской Федерации от 19 октября 2012 г. N 1069 облученный графит может быть отнесен ко 2-му или 3-му классу РАО [12].

Средний уровень поступления ^{14}C в организм жителей, проживающих в районе действия источника загрязнения (в основном – крупных предприятий), может составить в зонах 0–10 км – 0,32 мкКи/год; 10–20 км – 0,08 мкКи/год. Зафиксированный в НРБ-99 предел годового поступления углерода-14 в организм составляет $6,3 \times 10^5$ Бк/год.

В качестве основных направлений решения проблемы утилизации облученного графита, как правило, выделяют захоронение и переработку (ликвидацию). В настоящее время наиболее перспективным направлением является размещение в пунктах глубинного захоронения, в виду того, что нет других обоснованных подходов к обращению с реакторным графитом [3]. Препятствием для внедрения в практику глубинного захоронения можно считать ограниченный выбор площадок для ПГЗРАО, высокую стоимость создания ПГЗРАО, необходимость проведения геологической разведки.

В качестве альтернативы глубинному захоронению рассматривается вариант захоронения в приповерхностном слое почвы. Однако в настоящее время захоронение облученного графита энергетических реакторов в приповерхностном ПЗРО противоречит Постановлению Правительства РФ N 1069 и положениям Федерального закона от 11.07.2011 N 190-ФЗ [12, 13], согласно которым долгоживущие РАО подлежат захоронению в ПГЗРАО. Для реализации данной программы авторы [14] предлагают выдерживать облученный реакторный графит в хранилищах в течение 10–15 лет для снижения мощности дозы излучения в 5–10 раз до уровня 1–2 мЗв/ч на поверхности почвы с последующей транспортировкой и размещением в пунктах приповерхностного размещения отходов. Для этого требуется разработать технико-экономическое обоснование и обоснование экологической безопасности захоронения контейнеров с облученным графитом в приповерхностных ПЗРО с последующим внесением изменений в положения действующих законодательных актов и других нормативных документов. Ранее уже были рассмотрены основные факторы, влияющие на стоимостные показатели захоронения радиоактивных отходов [15].

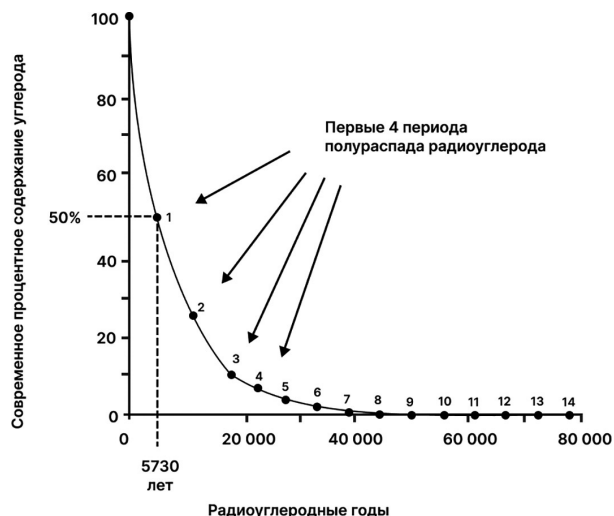


Рис. 2. Кривая распада углерода-14
Fig. 2. Carbon-14 decay curve

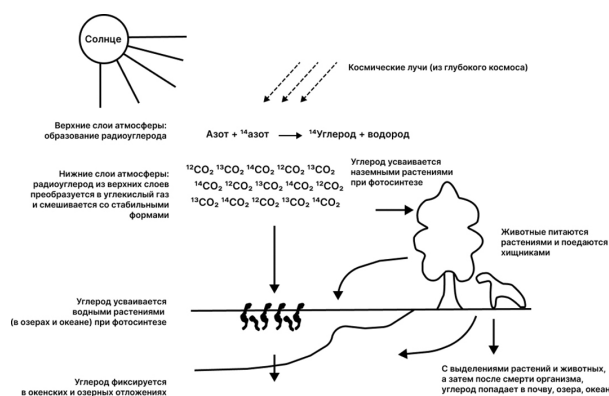


Рис. 3. Образование радиоуглерода и его распределение в окружающей среде
Fig. 3. Formation of radiocarbon and its distribution in the environment

Несмотря на отсутствие на данный момент адекватной альтернативы, захоронение реакторного графита нельзя считать единственным и эффективным решением данного вопроса. В виду отказа многих стран от развития ядерной энергетики актуальность вопроса повышается пропорционально увеличению объемов радиоактивных отходов АЭС. Сам углерод-14, кроме компонента реакторного графита, является еще и сырьем для использования в ядерной медицине, археологии и некоторых других техногенных сферах. Поэтому переработка графита АЭС и концентрирование его радиоактивного компонента ^{14}C являются перспективными направлениями решения проблемы облученного графита и получения огромного источника углерода-14.

Совершенствование методов переработки облученного графита

В настоящее время ведутся работы по созданию по проекту МАГАТЭ подземной исследовательской лаборатории в Нижнеканском горном массиве в гранитных породах Красноярского края на глубине 475 м. Основной задачей ПИЛ является изучение характеристик и свойств геологических пород на глубине 450–525 метров и подтверждение, на основании проведенных исследований, возможности окончательной изоляции радиоактивных отходов 1 и 2 классов (высоко- и среднеактивных долгоживущих РАО) в глубоких геологических формациях Нижнеканского массива [16]. Данный объект начнет работу с 2024 года и, при успешном прохождении испытаний, к 2040 году начнется захоронение радиоактивных отходов.

В приказе Федеральной службы по экологическому, технологическому и атомному надзору «Об утверждении федеральных норм и правил в области использования атомной энергии «Сбор, переработка, хранение и кондиционирование твердых радиоактивных отходов. Требования безопасности»» № 243 от 25 июня 2015 года [17] в п. 5 установлено, что при сборе, переработке, хранении и конди-

нировании ТРО необходимо обеспечить сокращение объема ТРО с учетом технологических и экономических факторов.

Методы, предлагаемые в ряде работ для переработки реакторного графита, можно условно разделить на следующие группы:

1. Методы окисления с использованием различных веществ [18, 19–32]. Возможные продукты переработки: углекислый и угарный газы. Достоинства подхода: отделение концентрата радионуклидов в виде зольного остатка. Недостатки: возможность выделения обогащенного ^{14}C диоксида углерода в атмосферу.

2. Методы сжигания [33]. Достоинства: утилизация большого объема отработанного графита. Недостатки: возможность превышения ~ 106 естественного соотношения $^{12}\text{C}/^{14}\text{C}$, поступление в атмосферу $^{14}\text{CO}_2$ в объеме, примерно равном выбросам одного реактора ВВЭР-440.

3. Методы обработки РАО беспламенным окислением в солевом расплаве на основе карбонатов или сульфатов щелочных металлов и 1–40% масс. оксида свинца (II) при температуре 700–1100 °C [34–36]. Недостатки: получение загрязненного ^{14}C побочного солевого расплава.

4. Методы разделения изотопов углерода (диффузные, дистилляционные, ионного обмена, лазерное разделение и др.) [37]. По данным [38, 39–42] наиболее перспективные результаты дает метод лазерного разделения изотопов, основанный на изотопически селективной многофотонной диссоциации. Метод [38, 39] предполагает выделение небольшого количества примесного ^{14}C из общей массы реакторного графита, что, при успешной отработке процесса, позволит снизить класс опасности отходов и уменьшить их количество.

Биогенный фактор ТРО

Основной вклад в риски радиоактивного воздействия на население вносит работа заводов по переработке ОЯТ. При переработке ОЯТ часть радионуклидов поступает в окружающую среду. По данным

Оценка дозы для населения от выбросов АЭС с различными типами ядерных реакторов [43]

Estimation of the population dose from nuclear power plants emissions with different types of nuclear reactors [43]

Радионуклид	Среднемировая коллективная доза на единицу вырабатываемой электроэнергии для каждого типа АЭС, чел.·Зв/(ГВт·год)						
	PWR	BWR	HWR	LWGR	AGR	GCR	FBR
^3H	$7,2 \cdot 10^{-2}$	$8,6 \cdot 10^{-3}$	$1,7 \cdot 10^{-1}$	$1,2 \cdot 10^{-1}$	$1,9 \cdot 10^{-2}$	$3,3 \cdot 10^{-2}$	$2,3 \cdot 10^{-1}$
^{14}C	$4,6 \cdot 10^{-2}$	$3,2 \cdot 10^{-2}$	$1,4 \cdot 10^{-1}$	$3,1 \cdot 10^{-1}$	$3,5 \cdot 10^{-1}$	$1,3 \cdot 10^0$	$2,8 \cdot 10^{-2}$
^{35}S	0	0	0	0	$4,5 \cdot 10^{-2}$	$2,4 \cdot 10^{-1}$	0
^{41}Ar	$4,5 \cdot 10^{-5}$	$4,6 \cdot 10^{-5}$	$1,3 \cdot 10^{-3}$	$3,4 \cdot 10^{-3}$	$8,4 \cdot 10^{-4}$	$7,0 \cdot 10^{-2}$	0
^{54}Mn	$2,3 \cdot 10^{-5}$	$1,0 \cdot 10^{-4}$	0	$4,0 \cdot 10^{-5}$	0	0	$1,8 \cdot 10^{-4}$
^{58}Co	$3,7 \cdot 10^{-5}$	$4,0 \cdot 10^{-5}$	0	$5,9 \cdot 10^{-6}$	0	0	$1,7 \cdot 10^{-4}$
^{60}Co	$2,0 \cdot 10^{-4}$	$5,6 \cdot 10^{-3}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$	$8,8 \cdot 10^{-3}$	$7,0 \cdot 10^{-2}$	$3,5 \cdot 10^{-3}$	$2,3 \cdot 10^{-3}$
^{65}Zn	0	$5,0 \cdot 10^{-4}$	0	$1,6 \cdot 10^{-4}$	$7,0 \cdot 10^{-5}$	0	0
^{85}Kr	$2,2 \cdot 10^{-6}$	$1,4 \cdot 10^{-5}$	0	0	0	0	$1,7 \cdot 10^{-4}$
^{90}Sr	$7,0 \cdot 10^{-5}$	$1,2 \cdot 10^{-3}$	0	$1,2 \cdot 10^{-2}$	$3,4 \cdot 10^{-5}$	$4,7 \cdot 10^{-1}$	0
^{106}Ru	$3,7 \cdot 10^{-5}$	$1,0 \cdot 10^{-6}$	0	0	0	0	0
^{131}I	$6,0 \cdot 10^{-5}$	$3,2 \cdot 10^{-4}$	$1,7 \cdot 10^{-5}$	$7,5 \cdot 10^{-3}$	$2,5 \cdot 10^{-5}$	0	$1,5 \cdot 10^{-4}$
^{133}Xe	$1,2 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$	0	$1,1 \cdot 10^{-2}$	0	0	0
^{135}Xe	$3,4 \cdot 10^{-5}$	$3,4 \cdot 10^{-4}$	0	$2,4 \cdot 10^{-3}$	0	0	0
^{138}Xe	$1,5 \cdot 10^{-9}$	$3,1 \cdot 10^{-7}$	0	$1,1 \cdot 10^{-6}$	0	0	0
^{134}Cs	$3,2 \cdot 10^{-4}$	$2,6 \cdot 10^{-4}$	0	$3,4 \cdot 10^{-4}$	$7,4 \cdot 10^{-4}$	$3,8 \cdot 10^{-2}$	$1,1 \cdot 10^{-2}$
^{137}Cs	$4,2 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-3}$	$4,6 \cdot 10^{-2}$	$6,6 \cdot 10^{-3}$	$6,6 \cdot 10^{-4}$	$6,2 \cdot 10^{-1}$	$7,7 \cdot 10^{-3}$
Сумма	$1,2 \cdot 10^{-1}$	$5,0 \cdot 10^{-2}$	$1,9 \cdot 10^0$	$4,8 \cdot 10^{-1}$	$4,9 \cdot 10^{-1}$	$2,8 \cdot 10^0$	$2,8 \cdot 10^{-1}$

Табл. 1.

Table 1.

НКДАР ежегодно в мире перерабатывается 4570 т ОЯТ, в том числе 2100 т – на предприятии в Селлафилде (Великобритания), 1700 т – на предприятии Ла-Аг (Франция) и 400 т – на ФГУП ПО «Маяк» (Россия). В суммарной дозе для населения от переработки ОЯТ доминирует углерод-14 (76%). Оценка вкладов техногенных радионуклидов в дозу облучения населения от выбросов АЭС с различными типами ядерных реакторов представлена на таблице 1 (табл. 1). Оценки НКДАР свидетельствуют о необходимости первоочередного контроля в выбросах АЭС углерода-14 и трития [43].

Изотоп рассматривается как источник β -излучения. Особые свойства данного изотопа при этом мало учитываются [44]. За год с рационом к взрослому человеку, проживающему в 15-километровой зоне от предприятия ПО «МАЯК», может поступать суммарно до $2,06 \times 10^5$ Бк ^{14}C . В том числе доза природного углерода-14 составляет $(2,6-3,6) \times 10^4$ Бк/год [44]. По данным исследования [45] установлено, что содержание углерода-14 в организме людей, постоянно проживающих в регионе предприятия ПО «МАЯК», примерно в три раза превышает естественный уровень ^{14}C . По данным 100 проб (по 10 органов и тканей от 10 человек) среднее содержание углерода-14 в организме человека составляет ~ 1440 Бк, а удельная активность углерода – 896 ± 33 Бк/кг (пробы взяты в местных бюро судебно-медицинской экспертизы при вскрытии людей, проживавших вблизи предприятия и умерших не от болезней, а от травм). С учетом полученной величины удельной активности углерода-14 в организме от фонового присутствия радиоуглерода (313 Бк/кг), фактически измеренной в «чистом» районе г. Москвы, можно определить относительную величину превышения как $896/313=2,9$ [44].

В 50-х и 60-х годах подъем уровня углерода-14 (после испытаний ядерного оружия) в продуктах питания составил не более 1,7 уровня естественного фона (максимум – в 1965 г.).

В работе [46] приведен расчет примерного числа трансмутационных дефектов, возникающих в организме человека за год в зависимости от количества атомов углерода, входящих в состав молекул ДНК человека, с учетом численных значений периода полураспада ^{14}C ($T=5730$ лет).

Количество атомов углерода в ДНК человека – $N_0=5 \times 10^{25}$; примерное число трансмутационных дефектов за год ($N_t=1$) можно рассчитать по формуле:

$$N_{t=1} = 10^{-12} \times N_0 \times (1-2^{-1/T}).$$

Суммарное количество ДНК в гаплоидном геноме человека равно $3,4 \times 10^9$ нуклеотидных пар азотистых оснований. В одной нуклеотидной паре в среднем девять атомов углерода. Количество клеток в организме человека $\sim 10^{15}$.

Соответственно суммарное число атомов углерода, входящих в ядерный геном человека, составляет: $3,4 \times 10^9 \times 9 \times 10^{15} = 3,1 \times 10^{25}$. Следовательно: $N_0 = 3,1 \times 10^{25}$.

Количество трансмутационных эффектов, возникающих в организме человека за год (N_t) по формуле (1):

$$N_t = N_0 \times (1-2^{-1/T})/10^{12} = 3,1 \times 10^{25} \times (1-2^{-1/5730}) \times 10^{-12} \approx 6 \times 10^9.$$

За год в организме человека происходит 6×10^9 подобных эффектов, то есть сотни ежесекундно.

«Ухудшаются отдельные показатели здоровья как лиц, непосредственно занятых в особо опасных производствах, так и населения прилегающих местностей. В структуре профессиональной заболеваемости работников системы Министерства Российской Федерации по атомной энергии 58 процентов занимают болезни, вызванные воздействием радиоактивных веществ. За последние пять лет рост заболеваемости злокачественными новообразованиями среди работников, занятых на отдельных предприятиях Министерства Российской Федерации по атомной энергии, составил 28 процентов среди всех лиц, обслуживаемых Федеральным управлением (это превышает темпы роста по России). Неблагоприятны и общие показатели здоровья населения, проживающего в районах размещения особо опасных предприятий. Общая смертность населения закрытых административно-территориальных образований (ЗАТО), на территории которых расположены предприятия Министерства Российской Федерации по атомной энергии, за последние годы возросла в полтора раза, а в 1994 год характеризовался отрицательным естественным приростом населения. Распространенность врожденных аномалий среди детей в возрасте до 14 лет, проживающих в ЗАТО, вдвое превышает показатель по России» [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучив и проанализировав статистические данные научных исследований методами обработки обобщенных данных, систематизации и сравнительного анализа, мы позволили себе сделать общее заключение о современных подходах и актуальности решения проблемы обращения с ТРО на примере радиоактивного изотопа ^{14}C .

Управление твердыми радиоактивными отходами нуждается в совершенствовании и определении новых инновационных подходов к утилизации и эффективному мониторингу радиоактивности в течение жизненного цикла и мест их захоронения.

Материалы многочисленных исследований подтверждают, что негативное воздействие на окружающую среду изотопа ^{14}C приобретает биогенный характер, попадая в атмосферу с выбросами предприятий, а также другими радиоактивными отходами.

Предложенный срок выдержки в 10–15 лет до продолжения работ с реакторным графитом не является гарантом экологической безопасности и однозначно ориентироваться на этот период нельзя. Кроме этого, отказ от значительного ресурса в виде изотопа ^{14}C не рационален с учетом существующих методов его извлечения из графита, а также с возможностью снижения активности самих отходов в процессе их переработки.

Разработка новых методов утилизации ТРО на основе инновационных подходов, по нашему мнению, может существенно снизить их негативное воздействие на окружающую среду и здоровье человека.

Авторы намерены в последующих статьях опубликовать результаты своих исследований о перспективных инновационных методах утилизации ТРО, а также о физиологических последствиях негативного воздействия ^{14}C на организм человека и биоту.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Былкин Б. К. Радиоактивные отходы при демонтаже реакторных установок АЭС / Б. К. Былкин, Г. Б. Давыдова, Е. А. Журбенко // Атомная энергия. – 2011. – Т. 110. – № 3. – С. 171–172.
2. Программа деятельности Государственной корпорации по атомной энергии «Росатом» на долгосрочный период (2009–2015 годы). Утверждена постановлением Правительства РФ от 20 сентября 2008 г. № 705.
3. Дорофеев А. Н. К вопросу захоронения реакторного графита / А. Н. Дорофеев, Е. А. Комаров, Е. В. Захарова [и др.] // Радиоактивные отходы. – 2019. – № 2 (7). – С. 18–30. <https://doi.org/10.25283/2587-9707-2019-2-18-30>.
4. Бодров О. В. Современные вызовы и возможные решения по обращению с реакторным графитом при выводе из эксплуатации реакторов РБМК / О. В. Бодров, В. Н. Кузнецов, О. Э. Муратов [и др.] – Санкт-Петербург, Челябинск, Висагинас, 2019. – 35 с.
5. Чеботина М. Я. Особенности накопления радиоглерода в компонентах природной среды / М. Я. Чеботина, Р. П. Пономарева // Уральский геофизический вестник. – 2007. – № 4 (13). – С. 86–95.
6. Критерий выбора технологии утилизации реакторного графита // Рекламно-информационное агентство «PRO Атом»: сайт. – URL: <http://www.proatom.ru/modules.php?name=News&file=article&sid=9435> (дата обращения: 02.02.2022).
7. Вергильев Ю. С. Реакторный графит: разработка, производство и свойства / Ю. С. Вергильев, А. Н. Селезнев, А. А. Свиридов [и др.] // Российский химический журнал. – 2006. – Т. 1. – С. 4–12.
8. Туктаров М. А. Кондиционирование реакторного графита выводимых из эксплуатации уран-графитовых реакторов для целей захоронения / М. А. Туктаров, Л. А. Андреева, А. А. Роменков // Атомная энергия: сайт. – URL: <http://www.atomic-energy.ru/articles/2016/06/08/66585> (дата обращения 10.02.2022).
9. Гирке Н. А. ¹⁴C в отработавшем графите уран-графитовых реакторов Сибирского химического комбината / Н. А. Гирке, А. В. Бушуев, А. Ф. Кожин [и др.] // Атомная энергия. – 2012. – Т. 112. – № 1. – С. 51–53.
10. Семенов С. Г. Проблемы обращения с радиоактивным графитом при выводе из эксплуатации ядерных реакторов / С. Г. Семенов, А. В. Чесноков // Атомная энергия. – 2018. – Т. 124. – № 5. – С. 286–291.
11. Акционерное общество «Опытно-демонстрационный центр вывода из эксплуатации уран-графитовых ядерных реакторов». Технические решения и опыт АО «ОДЦ УГР» по обращению с облученным графитом при выводе из эксплуатации // Бесплатная электронная библиотека – собрание публикаций: сайт. – URL: <http://librus.dobrota.biz/4otekhnicheskije/87659-1-akcionernoe-obschestvo-opitno-demonstracionniy-centr-vivoda-ekspluatatsii-uran-grafitovih-yadernih-reakt.php> (дата обращения: 02.02.2022).
12. Постановление Правительства РФ от 19 октября 2012 года № 1069 «О критериях отнесения твердых, жидких и газообразных отходов к радиоактивным отходам, критериях отнесения радиоактивных отходов к особым радиоактивным отходам и к удаляемым радиоактивным отходам и критериях классификации удаляемых радиоактивных отходов (с изменениями на 4 февраля 2015 года)» // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации АО «Кодекс»: сайт. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/902376375> (дата обращения: 02.02.2022).
13. Федеральный закон от 11.07.2011 № 190-ФЗ «Об обращении с радиоактивными отходами и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» (с изменениями на 21 декабря 2021 года) // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации АО «Кодекс»: сайт. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/902288595> (дата обращения: 02.02.2022).
14. Волков В. Г. О проблеме заключительного этапа обращения с облученным графитом блоков АЭС с водографитовыми реакторами / В. Г. Волков, Н. Н. Сафронова, Ф. Т. Морозов [и др.] // Радиоактивные отходы. – 2021 – № 2 (15). – С. 10–20. <https://doi.org/10.25283/2587-9707-2021-2-10-20>
15. Сорокин В. Т. Стоимость захоронения РАО: зарубежные оценки / В. Т. Сорокин, Д. И. Павлов // Радиоактивные отходы. – 2021. – № 2 (15). С. 46–55.
16. Подземная исследовательская лаборатория в Нижнеканском массиве // Национальный оператор по обращению с радиоактивными отходами: сайт. – URL: <https://www.norao.ru/about/underground/> (дата обращения: 06.02.2022).
17. Приказ Федеральной службы по экологическому, технологическому и атомному надзору от 25.06.2015 № 243 «Об утверждении федеральных норм и правил в области использования атомной энергии «Сбор, переработка, хранение и кондиционирование твердых радиоактивных отходов. Требования безопасности»» // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации АО «Кодекс»: сайт. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/420285869> (дата обращения: 06.02.2022).
18. Павлюк А. О. Анализ возможности снижения потенциальной опасности графитовых радиоактивных отходов при термической обработке / А. О. Павлюк, С. Г. Котляревский [и др.] // Известия Томского политехнического университета. Инжиниринг георесурсов. – 2017. – Т. 328. – № 8. – С. 24–32.

19. LaBrier D., Dounzik-Gougar M. L. Identification and location of ^{14}C bearing species in thermally treated neutron irradiated graphite NBG-18 and NBG-25: pre and post thermal treatment // *Journal of Nuclear Materials*. 2015. Vol. 460. P. 174–183.
20. Smith T. E., McCrory S., Dounzik-Gougar M. L. Limited oxidation of irradiated graphite waste to remove surface carbon-14 // *Nuclear Engineering and Technology*. 2013. Vol. 45, no. 2. P. 211–218.
21. Dounzik-Gougar, M. L., Smith T. E. Removal of carbon-14 from irradiated graphite // *Journal of Nuclear Materials*. 2014. Vol. 451. P. 328–335.
22. Chartier A., Brutzel L. V., Pannier B. Atomic scale mechanism for the amorphisation of irradiated graphite // *Carbon*. 2015. Vol. 91. P. 395–407.
23. Kane J. J., Karthik C., Ubig R., et al. An oxygen transfer model for high purity graphite oxidation // *Carbon*. 2013. Vol. 59. P. 49–64.
24. Vulpius D., Baginski K., Kraus B., et al. Thermal treatment of neutron-irradiated nuclear graphite // *Nuclear Engineering and Design*. 2013. Vol. 265. P. 294–309.
25. LaBrier D., Dounzik-Gougar, M. L. Characterization of ^{14}C in neutron irradiated NBG-25 nuclear graphite // *Journal of Nuclear Materials*. 2014. Vol. 448. P. 113–120.
26. Chi S.-H., Kim G. C. Effects of air flow rate on the oxidation of NBG-18 and NBG-25 nuclear graphite // *Journal of Nuclear Materials*. 2017. Vol. 491. P. 37–42.
27. Theodosiou A., Jones A. N., Marsden B.J. Thermal oxidation of nuclear graphite: A large scale waste treatment option // *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12, iss. 8. P. 1–19.
28. Lo I-H., Yeh T.-K., Patterson E. A., et al. Comparison of oxidation behaviour of nuclear graphite grades at very high temperatures // *J. of Nuclear Materials*. 2020. Vol. 532. P. 152054. <https://doi.org/10.1016/j.jnucmat.2020.152054>
29. Lee J. J., Ghosh T. K., Loyalka S. K. Comparison of NBG-18, NBG-17, IG-110 and IG-11 oxidation kinetics in air // *Journal of Nuclear Materials*. 2018. Vol. 500 P. 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.jnucmat.2017.11.053>
30. Фролов В. В. Возможность сжигания облученного графита выводимых из эксплуатации ядерных энергоблоков / В. В. Фролов, А. В. Крючков, Ю. Н. Кузнецов [и др.] // *Атомная энергия*. – 2004. – Т. 97. – № 5. – С. 372–374.
31. Патент № 2239899 Российская Федерация, МПК G21F 9/30. Способ обработки радиоактивного графита: № 2002109479/06: заявл. 06.10.2000: опубл. 10.11.2004 // Брэдбери Д., Мейсон Д. Б.; заявители Стадсвик, Инк, Бредбери Дейвид. – 10 с.
32. Патент № 2546981 Российская Федерация, МПК G21F 9/00 (2006.01). Способ обработки облученного реакторного графита: № 2013146306/07: заявл. 16.10.2013: опубл. 10.04.2015 // Роменков А. А., Туктаров М. А., Карлина О. А., Юрченко А. Ю.; заявитель Открытое акционерное общество «Ордена Ленина Научно-исследовательский и конструкторский институт энерготехники им. Н. А. Доллежалея». – 11 с.
33. Dubourg M. Solution to Level 3 Dismantling of Gas-Cooled Reactors: the Graphite Incineration // *Nuclear Eng. and Design*. 1995. Vol. 154, no. 2. P. 47–54.
34. Gay RL. Method for disposing of radioactive graphite and silicon carbide in graphite fuel elements. US Patent № 544950, 1995.
35. Патент № 2144421 РФ, МПК G21F 9/32 (2006.01). Способ обработки беспламенным горением радиоактивных углеродсодержащих отходов: № 2006141878/06: заявл. 28.11.2006: опубл. 10.07.2008 // Роменков А. А., Туктаров М. А., Синельников Л. П., Менькин Л. И.; заявители Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский и конструкторский институт энерготехники им. Н. А. Доллежалея», Федеральное государственное унитарное предприятие «Институт реакторных материалов», Закрытое акционерное общество «Химико-металлургические технологии». – 7 с.
36. Патент № 2390862 РФ, МПК G21F 9/32 (2006.01). Способ обработки беспламенным горением радиоактивных углеродсодержащих веществ: № 2008133972/06: заявл. 18.08.2008: опубл. 27.05.2010 // Роменков А. А., Туктаров М. А.; заявитель Открытое акционерное общество «Ордена Ленина Научно-исследовательский и конструкторский институт энерготехники им. Н. А. Доллежалея». – 7 с.
37. Озишвили Е. Д. Разделение стабильных изотопов углерода / Е. Д. Озишвили, А. С. Егиязаров // *Успехи химии*. – 1989. – Т. 58. – № 4. – С. 545–565.
38. Пигульский С. В. Метод и аппаратура для крупномасштабного процесса лазерного разделения изотопов углерода: специальность 01.04.01 – приборы и методы экспериментальной физики: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора технических наук / Пигульский Сергей Викторович; Троицкий институт инновационных и термоядерных исследований. – Троицк, 2008. – 36 с.
39. Патент № 2144421 РФ, МПК B01D 59/00 (2006.01). Способ получения высокообогащенного изотопа ^{13}C : № 98104493/12: заявл. 10.03.1998: опубл. 20.01.2000 // Астахов А. В., Барабанщиков А. А., Баранов Г. А. [и др.]; заявитель Государственное предприятие Научно-исследовательский институт электрофизической аппаратуры им. Д. В. Ефремова. – 6 с.
40. Летохов В. С. Лазерное разделение изотопов / В. С. Летохов // *Атомная энергия*. – 1987. – Т. 62. – № 4. – С. 252–263.

41. Aray S., Sugita K., Isomura S., Kaetsu H. Method of enriching the isotope carbon 13 by means of laser irradiation. US Patent No. 4941956, 1990.
42. Yamasaki M., Horita Y., Otsubo T., et al. Process for Enriching Carbon 13. US Patent No. 5085748, 1992.
43. Радиоэкологическая обстановка в регионах расположения предприятий Государственной корпорации по атомной энергии «Росатом» / под общ. ред. И. И. Линге и И. И. Крышева. – Изд. 2-е, испр. и доп. – Москва, 2021. – 555 с.
44. УГЛЕРОД-14: РАЗРЯДИТЕ БОМБУ! // Научно-популярный портал «Вечная Молодость»: сайт. – URL: <https://vechnayamolodost.ru/articles/drugienaukiozhizni/uglerazbom9c/> (дата обращения: 01.02.2022).
45. Демин С. Н. Проблема углерода-14 в районе ПО "Маяк" / С. Н. Демин // Вопросы радиационной безопасности. – 2000. – №1. – С. 61–66.
46. Германский А. М. Критерий выбора технологии утилизации реакторного графита / А. М. Германский // Рекламно-информационное агентство «PRO Атом»: сайт. – URL: <http://www.proatom.ru/modules.php?name=News&file=article&sid=9435> (дата обращения: 01.02.2022).
47. Федеральная целевая программа «Медико-санитарное обеспечение современного этапа развития ядерно-энергетического комплекса и других особо опасных производств в условиях ракетного, ядерного и химического разоружения, а также конверсии и разработки новых технологий в 1997-1998 годах» (утв. постановлением Правительства РФ от 22 февраля 1997 г. № 191) / Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации АО «Кодекс»: сайт. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/9038930> (дата обращения 02.02.2022).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Петр Константинович Котенко – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой безопасности жизнедеятельности, экстремальной и радиационной медицины института дополнительного профессионального образования «Экстремальная медицина» ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия, mil.med.kot@gmail.com

Александра Германовна Подборонова – магистрант Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; инженер 2 категории Лаборатории комплексных технологий по выделению изотопов и продуктов деления Радиевого института им. В. Г. Хлопина, Санкт-Петербург, Россия, podboronova.aleksandra@pharminnotech.com

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

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 17.02.2022 г., одобрена после рецензирования 15.03.2022 г., принята к публикации 18.03.2022 г.

Problems of solid radioactive waste management on the example of the radioactive isotope ^{14}C

© 2022. V. V. Pereygin¹, P. K. Kotenko², A. G. Podboronova^{1,3}, M. V. Zharikov¹, L. V. Sklyarova¹

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

²Federal State Budgetary Institute «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine» The EMER-COM of Russia, Saint Petersburg, Russia

³V.G. Khlopin Radium Institute, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Mikhail V. Zharikov, zharikov.mihail@pharminnotech.com

ABSTRACT. The management of irradiated graphite waste continues to attract the attention of specialists from a number of related industries, in connection with the technical and economic component, along with the fact that solid radioactive waste entering the environment in the process of disposal acquires biogenic character. The environmental safety of solid radioactive waste management is associated with the possibility of biologically significant ^{14}C to enter the human body.

Resulting from the development of the nuclear industry, ^{14}C has become one of the causes of global and local pollution. The consequences of thermonuclear explosions, operation of nuclear power plants, as well as nuclear fuel cycle enterprises, isotope production for the production of drugs labeled with ^{14}C , research institutions are considered as sources of ^{14}C .

The world output of accumulated reactor graphite is estimated at 250,000 tons. In the Russian Federation, the total volume is approximately 60,000 tons of graphite. The share of accumulated irradiated graphite in Russia comprises 24% of the total volume of accumulated graphite.

Having studied and analyzed the statistical data of scientific research, using the methods of generalized data processing, systematization and comparative analysis, we have taken the liberty to make a general conclusion about modern approaches and the relevance of solving the problem of SRW management on the example of the ^{14}C radioactive isotope.

KEYWORDS: ^{14}C radioactive isotope, solid radioactive waste, radiation safety standards, radioactive substances, environmental safety, reactor graphite disposal, biogenic factor

REFERENCES

1. Bylkin B. K., Davydova G. B., Zhurbenko E. A. Radioaktivnye otkhody pri demontazhe reaktornykh ustanovok AES. Atomnaya energiya = Atomic Energy. 2011;110(3):171–172. (In Russ.).
2. Programma deyatel'nosti Gosudarstvennoy korporatsii po atomnoy energii «Rosatom» na dolgosrochnyy period (2009–2015 gody). Utverzhdena postanovleniem Pravitel'stva RF ot 20 sentyabrya 2008 g. № 705. (In Russ.).
3. Dorofeev A. N., Komarov E. A., Zakharova E. V., et al. On Reactor Graphite Disposal. Radioaktivnye otkhody = Radioactive Waste. 2019;2(7):18–30. <https://doi.org/10.25283/2587-9707-2019-2-18-30> (In Russ.).
4. Bodrov O. V., Kuznecov V. N., Muratov O. Ye., et al. Sovremennyye vyzovy i vozmozhnyye resheniya po obrashcheniyu s reaktornym grafitom pri vyvode iz ekspluatatsii reaktorov RBMK. Saint Petersburg, Chel'yabinsk, Visaginas; 2019. 35 p. (In Russ.).
5. Chebotina M. Ya., Ponomareva R. P. Peculiarities of radiocarbon accumulation in environmental components. Ural'skiy geofizicheskij vestnik = Ural Geophysical Bulletin. 2007;4(13):86–95. (In Russ.).
6. Kriterij vybora tehnologii utilizatsii reaktornogo grafita. Advertising and news agency PProAtom. URL: <http://www.proatom.ru/modules.php?name=News&file=article&sid=9435>. (In Russ.).
7. Vergil'ev Yu. S., Seleznev A. N., Sviridov A. A., et al. Reaktornyy grafit: razrabotka, proizvodstvo i svoystva. Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal=Russian Journal of General Chemistry. 2006;1:4–12. (In Russ.).
8. Tuktarov M. A., Andreeva L. A., Romenkov A. A. Konditsionirovanie reaktornogo grafita vyvodimyykh iz ekspluatatsii uran-grafitovykh reaktorov dlya tseley zakhoroneniya. Atomnaya energiya=Atomic Energy. URL: <http://www.atomic-energy.ru/articles/2016/06/08/66585>. (In Russ.).

9. Girke N. A., Bushuev A. V., Kozhin A. F., et al. ¹⁴C v otrabotavshem grafitе uran-grafitovykh reaktorov Sibirskogo khimicheskogo kombinata. *Atomnaya energiya=Atomic Energy*. 2012;112(1):51–53. (In Russ.).
10. Semenov S. G., Chesnokov A. V. Problemy obrashcheniya s radioaktivnym grafitom pri vyvode iz ekspluatatsii yadernykh reaktorov. *Atomnaya energiya=Atomic Energy*. 2018;124(5):286–291. (In Russ.).
11. Aktsionernoe obshchestvo «Opytno-demonstratsionnyy tsentr vyvoda iz ekspluatatsii uran-grafitovykh yadernykh reaktorov» Tekhnicheskie resheniya i opyt AO «ODTs UGR» po obrashcheniyu s obluchennym grafitom pri vyvode iz ekspluatatsii. *Besplatnaya elektronnyaya biblioteka – sobranie publikatsiy*. URL: <http://librus.dobrota.biz/40tehnicheskie/87659-1-akcionernoe-obschestvo-opitno-demonstratsionnyy-tsentr-vyvoda-ekspluatatsii-uran-grafitovih-yadernih-reakt.php>. (In Russ.).
12. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 19 oktyabrya 2012 goda № 1069 "O kriteriyakh otneseniya tverdykh, zhidkikh i gazoobraznykh otkhodov k radioaktivnym otkhodam, kriteriyakh otneseniya radioaktivnykh otkhodov k osobym radioaktivnym otkhodam i k udalyaemym radioaktivnym otkhodam i kriteriyakh klassifikatsii udalyaemykh radioaktivnykh otkhodov (s izmeneniyami na 4 fevralya 2015 goda)". "Kodeks" Electronic Collection of Legal and Regulatory and Technical Documentation. URL: <https://docs.cntd.ru/document/902376375> (In Russ.).
13. Federal'nyy zakon ot 11.07.2011 № 190-FZ "Ob obrashchenii s radioaktivnymi otkhodami i o vnesenii izmeneniy v otдел'nye zakonodatel'nye akty Rossiyskoy Federatsii" (s izmeneniyami na 21 dekabrya 2021 goda). "Kodeks" Electronic Collection of Legal and Regulatory and Technical Documentation. URL: <https://docs.cntd.ru/document/902288595> (In Russ.).
14. Volkov V. G., Safronova N. N., Morozov F. T., et al. On the Challenge Associated with the Final Stage of Irradiated Graphite Management from Water-Graphite NPP Reactor Units. *Radioaktivnye otkhody=Radioactive Waste*. 2021;2(15):10–20. <https://doi.org/10.25283/2587-9707-2021-2-10-20> (In Russ.).
15. Sorokin V. T., Pavlov D. I. The cost of Radwaste Disposal: a Foreign Assessment. *Radioaktivnye otkhody=Radioactive Waste*. 2021;2(15):46–55. (In Russ.).
16. Podzemnaya issledovatel'skaya laboratoriya v Nizhnepanskoy massive // NORWM ROSATOM. URL: <https://www.norao.ru/about/underground/> (In Russ.).
17. Priказ Federal'noy sluzhby po ekologicheskomu, tekhnologicheskomy i atomnomu nadzoru ot 25.06. 2015 № 243 "Ob utverzhdenii federal'nykh norm i pravil v oblasti ispol'zovaniya atomnoy energii "Sbor, pererabotka, khraneniye i konditsionirovaniye tverdykh radioaktivnykh otkhodov. Trebovaniya bezopasnosti". "Kodeks" Electronic Collection of Legal and Regulatory and Technical Documentation. URL: <https://docs.cntd.ru/document/420285869> (In Russ.).
18. Pavlyuk A. O., Kotlyarevskiy S. G., et al. Analysis of capability of reducing potential hazard of radioactive waste under thermal treatment. *Izvestiya Tomskogo politekhnicheskogo universiteta. Inzhiniring georesursov=Bulletin of the Tomsk Polytechnic University. Geo Assets Engineering*. 2017;328(8):24–32. (In Russ.).
19. LaBrier D., Dounzik-Gougar M. L. Identification and location of ¹⁴C bearing species in thermally treated neutron irradiated graphite NBG-18 and NBG-25: pre and post thermal treatment. *Journal of Nuclear Materials*. 2015;460:174–183.
20. Smith T. E., McCrory S., Dounzik-Gougar M. L. Limited oxidation of irradiated graphite waste to remove surface carbon-14. *Nuclear Engineering and Technology*. 2013;45(2):211–218.
21. Dounzik-Gougar, M. L., Smith T. E. Removal of carbon-14 from irradiated graphite. *Journal of Nuclear Materials*. 2014;451:328–335.
22. Chartier A., Brutzel L. V., Pannier B. Atomic scale mechanism for the amorphisation of irradiated graphite. *Carbon*. 2015;91:95–407.
23. Kane J. J., Karthik C., Ubi R., et al. An oxygen transfer model for high purity graphite oxidation. *Carbon*. 2013;59:49–64.
24. Vulpis D., Baginski K., Kraus B., et al. Thermal treatment of neutron-irradiated nuclear graphite. *Nuclear Engineering and Design*. 2013;265:294–309.
25. LaBrier D., Dounzik-Gougar, M. L. Characterization of ¹⁴C in neutron irradiated NBG-25 nuclear graphite. *Journal of Nuclear Materials*. 2014;448:113–120.
26. Chi S.-H., Kim G. C. Effects of air flow rate on the oxidation of NBG-18 and NBG-25 nuclear graphite. *Journal of Nuclear Materials*. 2017;491:37–42.
27. Theodosiou A., Jones A. N., Marsden B.J. Thermal oxidation of nuclear graphite: A large scale waste treatment option. *PLoS ONE*. 2017;12(8):1–19.
28. Lo I-H., Yeh T.-K., Patterson E. A., et al. Comparison of oxidation behaviour of nuclear graphite grades at very high temperatures. *J. of Nuclear Materials*. 2020;532:152054. <https://doi.org/10.1016/j.jnucmat.2020.152054>
29. Lee J. J., Ghosh T. K., Loyalka S. K. Comparison of NBG-18, NBG-17, IG-110 and IG-11 oxidation kinetics in air. *Journal of Nuclear Materials*. 2018;500:64–71. <https://doi.org/10.1016/j.jnucmat.2017.11.053>
30. Frolov V. V., A. V. Kryuchkov, Yu. N. Kuznetsov, et al. Vozmozhnost' szhiganiya obluchennogo grafita

vyvodimyykh iz ekspluatatsii yadernykh energoblokov. Atomnaya energiya=Atomic Energy. 2004;97(5):372–374.

31. Bredberi D, Meyson D. B. Radioactive graphite treatment process.1 RU Patent No. 2239899. 2004.

32. Romenkov A. A., Tuktarov M. A., Karlina O. A., Yurchenko A. Yu. Method of treating irradiated reactor graphite. RU Patent No. 2546981, 2015.

33. Dubourg M. Solution to Level 3 Dismantling of Gas-Cooled Reactors: the Graphite Incineration. Nuclear Eng. and Design. 1995;154(2):47–54.

34. Gay RL. Method for disposing of radioactive graphite and silicon carbide in graphite fuel elements. US Patent № 544950, 1995.

35. Romenkov A. A., Tuktarov M. A., Sinel'nikov L. P., Men'kin L. I. Method of radioactive carbon-containing waste treatment with catalytic combustion. 2008.

36. Romenkov A. A., Tuktarov M. A. Method for treating by flameless combustion of radioactive carbon containing substances. RU patent No. 2390862, 2010.

37. Oziashvili E. D., Egiazarov A. S. Razdelenie stabil'nykh izotopov ugleroda. Uspekhi khimii = Russian Chemical Reviews. 1989;58(4):545–565. (In Russ.).

38. Pigul'skiy S. V. Metod i apparatura dlya krupnomasshtabnogo protsessa lazernogo razdeleniya izotopov ugleroda: spetsial'nost' 01.04.01 – pribory i metody eksperimental'noy fiziki: avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoy stepeni doktora tekhnicheskikh nauk. Pigul'skiy Sergey Viktorovich; Troitskiy institut innovatsionnykh i termoyadernykh issledovaniy. Troitsk, 2008. 36 p. (In Russ.).

39. Astakhov A. V., Barabanshchikov A. A., Baranov G. A., et al. Method for production high-concentration ¹³C isotope (options). RU patent No. 2144421, 2006.

40. Letokhov V. S. Lazernoe razdelenie izotopov. Atomnaya energiya=Atomic Energy. 1987;62(4):252–263. (In Russ.).

41. Aray S., Sugita K., Isomura S., Kaetsu H. Method of enriching the isotope carbon 13 by means of laser irradiation. US Patent No. 4941956, 1990.

42. Yamasaki M., Horita Y., Otsubo T., et al. Process for Enriching Carbon 13. US Patent No. 5085748, 1992.

43. Linge I. I., Kryshev I. I. Radioekologicheskaya obstanovka v regionakh raspolozheniya predpriyatii Gosudarstvennoy korporatsii po atomnoy energii «Rosatom». 2nd ed. Moscow, 2021. 555 p. (In Russ.).

44. UGLEROD-14: RAZRYADITE BOMBU! “Eternal Youth” Popular Science Portal. URL: <https://vechnayamolodost.ru/articles/drugienaukiozhizni/uglerazbomgc> (In Russ.).

45. Demin S. N. Problema ugleroda-14 v Rayone PO “Mayak”. Voprosy radiatsionnoy bezopasnosti=General problems of radiation safety. 2000;(1):61–66.

46. Germanskiy A. M. Kriteriy vybora tekhnologii utilizatsii reaktornogo grafita. Advertising and news agency PProAtom. URL: <http://www.proatom.ru/modules.php?name=News&file=article&sid=9435>. (In Russ.).

47. Federal'naya tselevaya programma «Mediko-sanitarnoe obespechenie sovremennogo etapa razvitiya yaderno-energeticheskogo kompleksa i drugikh osobo opasnykh proizvodstv v usloviyakh raketnogo, yadernogo i khimicheskogo razoruzheniya, a takzhe konversii i razrabotki novykh tekhnologiy v 1997-1998 godakh» (utv. postanovleniem Pravitel'stva RF ot 22 fevralya 1997 g. № 191). “Kodeks” Electronic Collection of Legal and Regulatory and Technical Documentation. URL: <https://docs.cntd.ru/document/9038930> (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vladimir V. Pereygin – Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, pereligin@pharminnotech.com

Peter K. Kotenko – Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Department of Life Safety, Extreme and Radiation Medicine, The Institute of Additional Professional Education «Extreme medicine», The Federal State Budgetary Institute «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine» The EMERCOM of Russia, Saint Petersburg, Russia, mil.med.kot@gmail.com

Alexandra G. Podboronova - Master Student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Engineer of the 2nd category, Laboratory of Complex Technologies for the Separation of Isotopes and Fission Products, V. G. Khlopin Radium Institute, Saint Petersburg, Russia, podboronova.aleksandra@pharminnotech.com

Mikhail V. Zharikov – Master Student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, zharikov.mihail@pharminnotech.com

Lyudmila V. Sklyarova – Master Student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, sklyarova.lyudmila@spcpu.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted February 17, 2022; approved after reviewing March 15, 2022;
accepted for publication March 18, 2022

Используйте Litoria для оформления электронных больничных листов!

Litoria Desktop 2 — полный отказ от бумажного документооборота. Переход к электронному юридически значимому и конфиденциальному взаимодействию.

Litoria DVCS — сервис корректной проверки электронной подписи в соответствии с требованиями Федерального закона от 06.04.2011 № 63-ФЗ «Об электронной подписи» с учетом поправок, внесенных в декабре 2019 года.

Litoria Crypto Platform — реализует весь спектр возможностей инфраструктуры открытых ключей: от формирования электронной подписи и шифрования данных до функций доверенной третьей стороны и архивного штампа времени.

Проверка электронной подписи.

Cito^{*}

*С лат. «Cito» — «срочно», «безотлагательно»



Litoria уже используется в решениях для ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова
МЧС России.

Узнайте подробнее о линейке Litoria:



www.gaz-is.ru



sales@gaz-is.ru



+7 (812) 677-20-53

Современные аспекты развития доклинических исследований для фармацевтической отрасли Евразийского экономического союза

© 2022. Дмитрий Юрьевич Ивкин

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия,
dmitry.ivkin@pharminnotech.com

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическое развитие стран ЕАЭС в настоящий момент находится на пороге больших перемен. Основная деятельность данной отрасли связана с поиском новых субстанций и созданием возможных подходов к их синтезу, оценкой эффективности и безопасности в условиях проведения доклинических исследований, разработкой технологии производства, подготовкой к регистрации ЛП и другим. Ни одна субстанция, полученная на фармацевтическом предприятии или в условиях лабораторного синтеза, не может быть подвергнута клиническим испытаниям без предварительных доклинических испытаний.

Надлежащая лабораторная практика представляет собой комплекс положений и стандартов, регулирующих проведение доклинических исследований, главная цель которых заключается в оценке эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов. В настоящее время подходы к надлежащей лабораторной практике в США и странах ЕАЭС имеют ряд различий. Существенные сводятся к следующим положениям:

- проверка соблюдения всех правил надлежащей лабораторной практики в FDA проводится без предварительного уведомления организаций об их проведении, тогда как в ЕМА дата и сроки проведения инспекции будут известны заранее;

- после завершения доклинических и клинических испытаний FDA требует от заявителя подать заявку на исследование применения препарата, а в ЕС заявка подается только на проведение клинического испытания препарата.

Нормативное регулирование доклинических исследований в России пошло по пути ЕМА. Это решение поддержали и другие страны-участницы ЕАЭС. На основе международных Правил GLP OECD был разработан Межгосударственный стандарт ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Его поддержали такие страны как Армения, Беларусь, Киргизия, Молдова, Россия, Украина. Из стран-учредителей ЕАЭС отсутствует только Казахстан. Однако используется ли названный ГОСТ во всех перечисленных странах, кроме России, сказать трудно из-за отсутствия открытой информации.

РЕСПУБЛИКА БЕЛОРУСЬ

В Республике Беларусь с 2008 г. действует Технический кодекс установившейся практики ТКП 125-008 (02040) «Надлежащая лабораторная практика». Документ гармонизирован с международными Правилами GLP OECD. Деятельность по GLP регулирует Министерство здравоохранения Республики Беларусь.

Документы, регулирующие обращение лекарственных средств в стране, представлены в виде соответствующих технических кодексов установившейся практики. Требования технического кодекса установившейся практики ТКП 125-008 (02040) «Надлежащая лабораторная практика» должны соблюдаться при проведении доклинических исследований лекарственных средств. Результаты исследований представляются в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и исследований в здравоохранении» (уполномоченную организацию) с целью государственной регистрации лекарственных средств.

СОКРАЩЕНИЯ:

ЕАЭС – Евразийский экономический союз;

FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США;

ЕС – Европейский союз;

GLP – Надлежащая лабораторная практика;

ГОСТ – государственный стандарт;

ДКИ – доклинические исследования.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь организует и проводит государственный контроль доклинических исследований лекарственных средств во взаимодействии с Комиссией по лекарственным средствам.

Уполномоченная организация осуществляет комплекс работ по техническому обеспечению оценки качества, экспертизы планирования, проведения и представления результатов доклинических исследований лекарственных средств. На договорной основе она делает экспертную оценку документации, представляемой исследовательской организацией для получения разрешения на проведение доклинических исследований.

Доклинические исследования лекарственных средств проводятся организациями-разработчиками лекарственных средств в соответствии с техническим кодексом. Для организации и проведения исследований организации-разработчики могут привлекать исследовательские организации любой формы собственности, имеющие право на проведение доклинических исследований, необходимую материально-техническую базу, квалифицированных специалистов и проводящие доклинические исследования лекарственных средств в соответствии с техническим кодексом.

Решение о предоставлении исследовательской организации права на проведение доклинических исследований принимает министерство здравоохранения. Для получения права на проведение доклинических исследований руководитель исследовательской организации обращается в уполномоченную организацию и представляет: комплект документов согласно приложению ТПК, уставные документы, а также копии отчетов о проведенных ранее исследованиях или работах, которые подтверждают компетентность исследовательской организации в проведении каждого из заявленных на право проведения тестов, методов и видов исследований.

Уполномоченная организация в течение 30 дней с момента заключения договора на экспертизу документов и оплаты заявителем экспертных работ проводит экспертную оценку представленного комплекта документов, подготавливает заключение о проверке заявителя согласно приложению ТПК и представляет его на рассмотрение в министерство для вынесения соответствующего решения.

На основании заключения уполномоченной организации министерство принимает решение выдать (отказать в выдаче) разрешения или продлить (отказать в продлении) срока действия разрешения. Решение оформляется в виде письма, подписанного министром здравоохранения или уполномоченным им заместителем министра.

Срок действия разрешения, а также срок его продления составляет пять лет. Уполномоченная организация формирует и поддерживает в актуальном состоянии перечень организаций, осуществляющих проведение доклинических исследований лекарственных средств в соответствии с техническим кодексом. Она также имеет право проинформировать администрацию организаций-разработчиков лекарственных средств о лишении исследовательской организации права на проведение доклинических ис-

следований или публично объявить об отзыве права на проведение доклинических исследований у данной исследовательской организации через специализированные издания и официальные web-сайты Министерства здравоохранения Республики Беларусь и уполномоченной организации.

Министерство здравоохранения и уполномоченная организация осуществляют периодические проверки деятельности исследовательских организаций, получивших право на проведение доклинических исследований лекарственных средств. Эти проверки включают оценку соответствия проведения исследования требованиям действующего законодательства, сравнение исходных данных и заключительного отчета, анализ результатов исследования, рассмотрение материалов архива.

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

В действующем Постановлении Правительства Республики Казахстан от 29 декабря 2002 года N 1413 «О проекте Закона Республики Казахстан “О лекарственных средствах”» статья 14 посвящена доклиническим испытаниям биологически активных веществ и включает два пункта:

1. Целью доклинических испытаний является получение научными методами оценок и доказательств фармакологической активности и безопасности биологически активных веществ, изучаемых как источник лекарственных средств.

2. Уполномоченный государственный орган в сфере обращения лекарственных средств принимает решение о проведении доклинических исследований биологически активных веществ.

Согласно приказу Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-248/2020 отменен ряд документов, регулирующих ранее деятельность в сфере обращения лекарственных средств, в том числе и по доклиническим исследованиям. Вероятно, такая государственная политика связана с переходом на наднациональные требования ЕАЭС.

РЕСПУБЛИКА УЗБЕКИСТАН

Узбекистан не является членом ЕАЭС, однако состояние ДКИ на его территории также крайне интересно. В данном государстве функционируют шесть центров доклинических исследований, три из которых являются государственными, а спектр ДКИ рассчитан на процесс регистрации лекарственных препаратов местных производителей. Государственное регулирование ДКИ, можно сказать, отсутствует: в законе «О лекарственных средствах и фармацевтической деятельности» нет раздела по доклиническим исследованиям. Вероятно, в своей деятельности местные центры ДКИ руководствуются международными стандартами, в том числе документами ЕАЭС.

ВЫВОДЫ

Исходя из данных, представленных в открытых источниках, можно сделать вывод о том, что в таких странах, как Республика Беларусь, Республика Казахстан, Кыргызская Республика, Республика Армения информация о доклинических и клинических исследованиях массово не анонсируется. При этом

данные страны входят в ЕАЭС и активно занимаются проведением доклинических исследований на фоне развития нормативной базы и развития сотрудничества с другими странами, в частности с Российской Федерацией.

Следует отметить, что для проведения доклинических исследований порой требуются данные об оригинальных лекарственных препаратах, которые зачастую можно получить, только обра-

тившись в органы здравоохранения той или иной страны. Облегчению этого процесса способствовало бы создание ресурса по обмену данной информацией.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о целесообразности гармонизации регуляторной политики в представленных странах, как в целом, по фармацевтической разработке, так и по доклиническим исследованиям, в частности.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Статья поступила в редакцию 30.03.2022 г., одобрена после рецензирования 09.04.2022 г., принята к публикации 19.04.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2021. Vol. 3, no. 4. P. 78-80

INFORMATION AND PREVENTION

Informational article

Current aspects of the preclinical studies development for the pharmaceutical industry of the Eurasian Economic Union

© 2022. Dmitry Y. Ivkin

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, dmitry.ivkin@pharminnotech.com

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

The article was submitted March 30, 2022; approved after reviewing April 9, 2022; accepted for publication April 19, 2022.



**АССОЦИАЦИЯ
ЗАСЛУЖЕННЫХ ВРАЧЕЙ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Глубокоуважаемые читатели!

Мировой рынок ядерной медицины к 2030 году достигнет \$33,3 млрд. Причем сумма эта будет примерно поровну распределена между выпуском оборудования и производством радиофармацевтических лекарственных препаратов.

Объем российского рынка стремительно растет и будет активно развиваться до 2030 года. По прогнозам АО «Атомэнергпром» рост составит до 6-7% в год. Поэтому разработка и коммерциализация отечественных РФЛП привлекательна как для государственной системы здравоохранения, так и для частного бизнеса.

Высокий потенциал внедрения ряда методов, основанных на использовании радиоизотопов – ядерной медицины – неоспорим, однако широкая клиническая практика в России только начинает формироваться. Многие члены ассоциации считают крайне важным способствовать ее развитию и повышению конкурентоспособности, внося свой вклад в области исследований и разработок высокотехнологичной клинической медицины в Санкт-Петербурге и Северо-Западном федеральном округе в целом.

Подготовка высококвалифицированных специалистов для объектов ядерной медицины будет содействовать прогрессу и практическому внедрению новых технологий, улучшающих качество жизни людей.

Это стало основной целью при выработке решений и главной темой дискуссий в ходе выступлений и докладов на Научно-практическом форуме, который прошел в очном формате в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете в июне и декабре 2021 года. На форуме были рассмотрены темы «Охрана окружающей среды. Оценка экологических рисков на объектах ядерной медицины и в центрах экспериментальной фармакологии» и «Охрана окружающей среды. Оценка экологических рисков при обращении отходов радиофармацевтических лекарственных препаратов».

Ассоциация Заслуженных врачей Российской Федерации активно поддерживает инициативы в области поиска и развития передовых технологий для диагностики и лечения социально значимых заболеваний, а также разработку и реализацию инновационных образовательных программ в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете Минздрава России.

**Председатель правления МРОО «Ассоциация
Заслуженных врачей Российской Федерации»
Леонид Архипенко**



Арктика как зона радиации: проблемы и выходы

© 2022. Виталий Алексеевич Трошин

Московский архитектурный институт (Государственная академия), Москва, Россия,
vatroshin@rambler.ru

Арктика богата не только ценными полезными ископаемыми и биологическими ресурсами, но и неисчерпаемыми энергетическими ресурсами (возобновляемыми источниками энергии), к которым относятся приливы и отливы, сильные ветры, низкопотенциальное тепло верхних слоев Земли. Богата она и запасами пресной воды, которые составляют до 20% общемировых запасов. А ведь через 10–20 лет вода станет ценнее нефти и даже золота. Правда, если она будет пригодна к употреблению.

К сожалению, большинство из этих богатств не доступно для использования или не пригодно для потребления. Одной из главнейших причин этому – чрезмерное радиоактивное загрязнение, практически, всей территории Арктической зоны Российской Федерации, ее акваторий и даже подземных пространств.

Чтобы вы могли ощутить масштаб пагубного радиоактивного воздействия человека на Арктику, приведу лишь краткий перечень его злодеяний:

1. Испытания атомных бомб на полигоне «Новая Земля», 132 ядерных взрыва. На Новоземельском полигоне производилось пять видов испытаний ядерного оружия: подводное, наземное, подводное, воздушное и подземное (в штольнях и скважинах).

2. Значительные радиоактивные загрязнения, связанные с эксплуатацией и авариями атомных подводных лодок и атомных ледоколов.

3. Утечки радиоактивных растворов из официальных и несанкционированных хранилищ и захоронений радиоактивных отходов.

4. Более двадцати подземных взрывов атомных бомб в мирных целях.

5. Радиоактивный сток в Северный Ледовитый океан сибирских рек Оби и Енисея.

Если учесть, что до сих пор на государственном уровне не принято решение об утилизации сотен опасных затопленных (затонувших) радиационных объектов, то обнадеживающих перспектив улучшения радиационной обстановки в Арктике, к великому сожалению, нет.

Опасную перспективу сулят десятки бесхозных буровых скважин от ядерных взрывов, проводившихся в мирных целях для глубинного сейсмического зондирования

земной коры. В этих линзах сформировались переплавленные радиоактивные горные породы, излучающие опасные радионуклиды, которые имеют фантастический период полураспада: десятки (^{90}Sr , ^{137}Cs), сотни (^{241}Am) и тысячи лет (Pu). Если учесть, что радиоактивные скважины находятся в районах активной деятельности нефтегазовых и недрапользовательских корпораций, этот факт может иметь трагические последствия.

Радиоактивное загрязнение Арктики в настоящий момент приняло чрезвычайный (критический) характер. Даже неполный перечень пагубных для Арктики фактов, а, главное, то, что сегодня практически ничего не делается для оперативного изменения патовой ситуации, может навести на мысль, что человек обрекает себя на самоуничтожение.

К техногенному радиационному заражению следует добавить космическую радиацию, которая, подобно рентгеновым и гамма-лучам, вызывает в живом организме ионизацию, возбуждение атомов и молекул и, в определенных дозах, оказывается губительной. Следовательно, биологическое действие космической радиации, в принципе, такое же, как и у ионизирующих излучений на нашей планете.

Наиболее чувствительными к радиации являются кожа, хрусталик глаза, легкие, эндокринная система, щитовидная железа, костный мозг и кишечник.

При длительном воздействии на организм излучение поражает ДНК и РНК, нарушает обмен веществ, снижает иммунитет и активизирует развитие новообразований у человека и животных.

В такой ситуации можно поставить вопрос о безопасности нахождения в этой зоне на постоянной основе некоренных жителей. Если, исходя из экономических и прочих требований, там необходимы «пришлые» специалисты, следует в обязательном порядке максимально защитить их от радиационных и иных отрицательных факторов.

Считаю, что лучшим вариантом для людей и государства было бы готовить высококлассных специалистов непосредственно в Арктической зоне из числа коренных, адаптированных к этой среде, жителей.

СОКРАЩЕНИЯ:

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;

РНК – рибонуклеиновая кислота;

АЗРФ – Арктическая зона Российской Федерации.

В этой ситуации очень важно не искать виновных. Необходимо всем миром разработать оперативные, среднесрочные и долгосрочные решения по выходу из сложившейся ситуации.

На мой взгляд, для реального выхода из этой ситуации, необходимо на определенный учеными период на законодательном уровне объявить Арктическую зону «реанимационной зоной».

Если все же удастся вывести ее из критического состояния, то в последующие годы Арктика и приарктические территории должны стать территориями инновационных природосберегающих технологий.

Но, чтобы благие намерения выполнялись, в первую очередь, АЗРФ необходимо придать федеральный статус Арктической пограничной зоны.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Виталий Алексеевич Трошин – д-р философ., профессор Международной академии архитектуры, Москва, Россия; профессор Московского архитектурного института (Государственная академия), Москва, Россия; председатель комиссии по проблемам Арктики, Антарктики и Севера Союза архитекторов Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Россия; руководитель Центра исследований искусственной среды обитания в экстремальных условиях МАРХИ, Санкт-Петербург, Россия, vatroshin@rambler.ru.

Статья поступила в редакцию 30.03.2022 г., одобрена после рецензирования 09.04.2022 г., принята к публикации 18.04.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2021. Vol. 3, no. 4. P. 82-83

Informational article

Arctic as a radiation zone: problems and solutions

© 2022. Vitaly Alekseevich Troshin

Moscow Institute of Architecture (State Academy), Moscow, Russia, vatroshin@rambler.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vitaly Alekseevich Troshin – Dr. Philosopher, Professor, Moscow Institute of Architecture (State Academy), Moscow, Russia; Professor, Moscow Architectural Institute, Moscow, Russia; Chairman of the Commission on Problems of the Arctic, Antarctic and the North of the Union of Architects of St. Petersburg, Saint Petersburg, Russia; Head of the Center for Research of Artificial Habitat in Extreme Conditions of the MARX, Saint Petersburg, Russia, vatroshin@rambler.ru.

The article was submitted March 30, 2022; approved after reviewing April 9, 2022; accepted for publication April 18, 2022.

Формулы Фармации. 2021. Т. 3, № 4. С. 84-91

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Научная статья

УДК 615.849.2;378.046.4;331.451

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf106651>

О дорожной карте развития «Системы подготовки специалистов для объектов ядерной медицины в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете»

© 2022. Владимир Вениаминович Перелыгин¹, Наталия Анатольевна Склярова¹

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

Автор, ответственный за переписку:

Владимир Вениаминович Перелыгин, vladimir.pereligin@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. В данной работе мы представляем часть материалов дискуссий и обсуждений, а также общие выводы о системе подготовки специалистов для объектов ядерной медицины в ходе выступлений и докладов на Научно-практическом форуме, который прошел в очном формате в Санкт-Петербургском химико-фармацевтическом университете в июне и декабре 2021 года на темы: «Охрана окружающей среды. Оценка экологических рисков на объектах ядерной медицины и в центрах экспериментальной фармакологии» и «Охрана окружающей среды. Оценка экологических рисков при обращении отходов радиофармацевтических лекарственных препаратов».

Основной целью Научно-практического форума стало определение подходов к совершенствованию и гармонизации магистерских программ и разработки новых программ дополнительного образования в СПбХФУ в области подготовки магистров и квалифицированных специалистов для объектов инфраструктуры ядерной медицины, Минпромторга РФ, Минздрава РФ Федерального медико-биологического агентства и Государственной корпорации по атомной энергии «Росатом».

В основе нашей работы – решение задачи подготовки кадров для объектов ядерной медицины. Для этого, по нашему мнению, необходимо создать комплексную систему мониторинга развития сферы науки, технологий и инноваций в России и за рубежом, формирование на этой основе информационной базы о перспективных тенденциях научно-технологического развития, а также выявление глобальных технологических трендов, способных оказать наибольшее влияние на развитие ядерной медицины.

Для четкого решения задач для достижения цели по подготовке специалистов для ОЯМ мы предложили подходы по разработке Дорожной карты развития «Системы подготовки специалистов для объектов ядерной медицины в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете», где будут отражены все этапы работы, состав исполнителей, методы и инструменты сбора статистических данных, их обработки и прочие элементы согласно нормативным правовым актам, а также федеральным и локальным нормативным документам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ядерная медицина, объекты ядерной медицины, радиофармацевтические лекарственные препараты, радиационная безопасность, экологические риски, система подготовки специалистов для ядерной медицины, магистратура, профессиональное дополнительное образование

СОКРАЩЕНИЯ:

РФЛП – радиофармацевтические лекарственные препараты;

ОЯМ – объекты ядерной медицины;

ГхР – надлежащие практики;

GMP – надлежащая производственная практика;

ОФЭКТ – однофотонный эмиссионный компьютерный томограф;

КТ – компьютерный томограф;

ВВЕДЕНИЕ

Подготовка специалистов для объектов ядерной медицины в настоящее время приобретает все большее значение. Это связано со стремительным развитием одного из направлений медицины – ядерной медицины. Основные объекты ядерной медицины – это отделения и центры молекулярной визуализации и радиотерапии [1–3].

Порядок изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях регулирует вопросы изготовления РФЛП непосредственно в медицинских организациях, содержащих в готовой для использования форме один радионуклид или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов) в качестве действующего вещества или в составе действующего вещества, диагностического или терапевтического назначения. В том числе для позитронно-эмиссионной томографии – полученных с использованием радионуклидных генераторов, циклотронов, наборов реагентов, растворов радионуклидов, радиоактивных (радиофармацевтических) предшественников радиофармацевтических лекарственных препаратов с учетом особенностей, установленных законодательством Российской Федерации в области обеспечения радиационной безопасности [1–17].

Требования и регламент нормативных и правовых актов работы с РФЛП от их создания до медицинского применения в медицинских организациях и других объектах ядерной медицины относятся: к операциям по изготовлению и контролю качества РФЛП; к помещениям и оборудованию; к барьерным и изоляционным мероприятиям в рабочих зонах; к мерам по обеспечению радиационной безопасности; к упаковке, транспортировке и другое.

Документация по изготовлению и обеспечению качества на объектах ядерной медицины, осуществляющих изготовление РФЛП, должна быть оформлена в виде утвержденных процедур, в которых подробно и последовательно описан порядок осуществления (выполнения) всех производственных операций.

В следствие анализа нормативных актов и документов по организации работ в сфере ядерной медицины, по нашему мнению, недостаточно уделяется внимания подготовке специалистов по обеспечению качества РФЛП с учетом требований радиационной безопасности на протяжении всего жизненного цикла РФЛП.

В соответствии с п.19 Приказа Минздрава России № 128н от 12.11.2020 [17] – медицинская организация должна обеспечить обучение работников, должностные обязанности которых предполагают пребывание в зонах (помещениях) изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов (включая технический и обслуживающий персонал, а также работников, проводящих уборку), деятельность которых может оказать влияние на качество радиофармацевтических лекарственных препаратов. Работники медицинской организации, осуществляющие изготовление РФЛП, должны иметь на своих рабочих местах документацию по изготовлению и обеспечению качества радиофармацевтических лекарственных препаратов.

В данной работе мы представляем часть материалов дискуссий и обсуждений, а также общие выводы о системе подготовки специалистов для объектов ядерной медицины в ходе выступлений и докладов на Научно-практическом форуме, который прошел в очном формате в Санкт-Петербургском химико-фармацевтическом университете в июне и декабре 2021 года на темы: «Охрана окружающей среды. Оценка экологических рисков на объектах ядерной медицины и в центрах экспериментальной фармакологии» и «Охрана окружающей среды. Оценка экологических рисков при обращении отходов радиофармацевтических лекарственных препаратов».

Основной целью Научно-практического форума стало определение подходов к совершенствованию и гармонизации магистерских программ и разработки новых программ дополнительного образования в СПбХФУ в области подготовки магистров и квалифицированных специалистов для объектов инфраструктуры ядерной медицины, Минпромторга РФ, Минздрава РФ Федерального медико-биологического агентства и Государственной корпорации по атомной энергии «Росатом».

В связи с этим мы готовы использовать свое конкурентное преимущество. В первую очередь, это научно-практический потенциал профессорско-преподавательского состава кафедр и научно-образовательных центров СПбХФУ, ЦПКС и магистратура.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основе нашей работы – решение задачи подготовки кадров для объектов ядерной медицины – было создание комплексной системы мониторинга развития сферы науки, технологий и инноваций в России и за рубежом, формирование на этой основе информационной базы о перспективных тенденциях научно-технологического развития, а также выявление глобальных технологических трендов, способных оказать наибольшее влияние на развитие ядерной медицины.

Внимательно были изучены материалы с ссылками на литературные источники, доклады и выступления участников форума: радиологов, рентгенологов, специалистов по разработке и производству РФЛП, работающих на объектах ядерной медицины, которые были посвящены вопросам разработки, производства и применения радиофармацевтических лекарственных препаратов, а также управлению обращением отходами в ходе жизненного цикла РФЛП. Произведен анализ статистических данных о проблемах гармонизации санитарного и экологического законодательства МАГАТЭ и РФ в области радиологической безопасности.

Также были приняты во внимание статистические данные обзора обеспеченности объектов ядерной медицины специалистами в сфере радиационной медицины и отзывов руководителей структурных производственных и терапевтических подразделений [18].

За основу разработки системы подготовки специалистов для объектов ядерной медицины в Санкт-Петербургском го-

ПЭТ – позитронно-эмиссионный томограф;
МРТ – магнитно-резонансный томограф;
СПСОЯМ – система подготовки специалистов для объектов ядерной медицины;
СМК – система менеджмента качества;
СОУТ – специальная оценка условий труда;
СПХФУ – Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;
ЦПКС – центр повышения квалификации специалистов СПбХФУ.

сударственном химико-фармацевтическом университете необходимо предварительно разработать «Компетентностную модель специалиста» для работы на объектах, применяющих радиационные технологии и радиофармацевтические лекарственные препараты.

По нашему мнению, такой подход к исследованию позволит предложить Дорожную карту развития системы подготовки специалистов для объектов ядерной медицины в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете.

ОБСУЖДЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ

Поскольку новые тенденции и разработки в клинической медицине продолжают расширять потенциал ядерной медицины, МАГАТЭ в зарубежных странах продолжает осуществлять подготовку кадров и поддержку в рамках своей программы технического сотрудничества, чтобы помочь здравоохранению на уровне государств безопасно и эффективно использовать этот потенциал [1, 2].

О том, что в России в настоящее время отсутствует система подготовки и системное обеспечение специалистами по качеству объектов ядерной медицины, мы в предыдущих материалах исследования привели результаты обзора и обсуждения и предложили подходы к их подготовке [18].

На основании обзора обеспеченности объектов ядерной медицины специалистами в сфере радиационной медицины и отзывов руководителей структурных производственных и терапевтических подразделений можно сделать предварительный вывод, что подготовка специалистов для работы на объектах ядерной медицины должна иметь междисциплинарный характер, вследствие чего обучающиеся получают не только специальные, но и межотраслевые компетенции [18].

Существенную роль в деятельности объектов ядерной медицины играют различные надзорные органы исполнительной власти: Минздрав России, Росздравнадзор, Роспотребнадзор, Минпромторг России, Ростехнадзор и другие [5–8].

Учитывая эти особенности в ходе обсуждения с заинтересованными сторонами, работающим на объектах ядерной медицины, с экспертами смежных отраслей совместно с кафедрой промышленной экологии и научно-образовательными центрами Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета у нас есть научно-практическая возможность разработать систему подготовки специалистов для объектов ядерной медицины в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете [19–21].

В связи с этим мы готовы использовать свое конкурентное преимущество. В первую очередь, это научно-практический потенциал профессорско-преподавательского состава кафедр и научно-образовательных центров СПХФУ, ЦПКС и магистратура. Дополнительно необходимо предусмотреть прохождение практик обучающимися непосредственно на объектах ядерной медицины, Росатома и Минпромторга России. Предварительное исследование этих вопросов подтверждает возможности объектов принять участие в образовательной деятельности по подготовке специалистов для ОЯМ, в том числе в рамках целевой подготовки своих работников.

Система образования в соответствии с ФЗ-273 «Об образовании в Российской Федерации» создает условия для непрерывного образования посредством реализации основных образовательных программ и различных дополнительных образовательных программ, предоставления возможности одновременного освоения нескольких образовательных программ, а также учета имеющихся образования, квалификации, опыта практической деятельности при получении образования

[22]. В разработанном локальном нормативном акте СПХФУ – Цели ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в области качества – особое место уделяется развитию и укреплению партнерских отношений с ведущими производителями фармацевтической продукции, работодателями, поставщиками материальной продукции и услуг. Наличие подобной цели позволяет развивать отношения с потенциальными работодателями, особенно в части определения необходимых трудовых функций для создания «Компетентностной модели специалиста» для ОЯМ.

В ст.76 вышеуказанного закона [22], посвященной дополнительному профессиональному образованию, говорится, что к освоению дополнительных профессиональных программ допускаются лица, имеющие соответствующее среднее или высшее образование. Программа повышения квалификации направлена на совершенствование и (или) получение новой компетенции, необходимой для профессиональной деятельности, и (или) повышение профессионального уровня в рамках имеющейся квалификации и направлена на получение компетенции, необходимой для выполнения нового вида профессиональной деятельности, приобретение новой квалификации.

В соответствии с вышеперечисленными требованиями мы предлагаем осуществлять подготовку специалистов для ОЯМ в следующей последовательности: на начальном этапе – магистратура, далее во время трудовой деятельности на ОЯМ – профессиональную переподготовку и периодически повышение квалификации (рис. 1).

Федеральные государственные образовательные стандарты третьего поколения (ФГОС 3++) требуют от образовательных организаций самостоятельно определять профессиональные компетенции (ПК) при подготовке специалистов разного уровня (бакалавриат, специалитет, магистратура). При наличии профессиональных стандартов – на основе трудовых функций, при их отсутствии профессиональные компетенции определяются образовательной организацией на основе анализа требований к профессиональным компетенциям, предъявляемых к выпускникам на рынке труда, обобщения отечественного и за-



Рис. 1. Этапы подготовки специалистов для ОЯМ

Fig. 1. Stages of training specialists for nuclear medicine facilities

рубежного опыта, проведения консультаций с ведущими работодателями отрасли, в которой востребованы выпускники [19].

Рассмотрим кратко каждый этап подготовки специалистов для ОЯМ.

Магистратура

На первом этапе мы предлагаем обучение по направлению подготовки 19.04.01 «Биотехнология» по профилю «Экологические риски в организациях фармацевтической отрасли» для получения базового образования и освоения необходимых компетенций по вопросам обеспечения экологической и радиационной безопасности с учетом требований специальной оценки условий труда работников на ОЯМ [12–14, 23].

Для подготовки специалистов возможно рассмотреть зачисление в магистратуру, в первую очередь, бакалавров биотехнологов и химиков-технологов, провизоров и врачей медико-профилактического профиля.

В настоящее время в связи с введением ФГОС 3++ по направлению подготовки 19.04.01 «Биотехнология» [19] идет переработка основной образовательной программы и учебного плана по профилю «Экологические риски в организациях фармацевтической отрасли». Для определения ПК нами были взяты за основу профессиональные стандарты 40.017 «Специалист по экологической безопасности (промышленности)» и 40.134 «Инженер-технолог по обращению с медицинскими и биологическими отходами». На основе этих стандартов были выбраны обобщенные трудовые функции, представленные в таблице.

Из этой таблицы следует, что выбранные нами обобщенные трудовые функции носят общий характер и могут быть применимы для деятельности по обеспечению экологической безопасности для объектов разных отраслей, в том числе и для ОЯМ.

Освоение компетенций, связанных с деятельностью на ОЯМ в настоящее время возможно осуществлять в имеющейся в настоящее время магистерской программе кафедры промышленной экологии СПбФУ по направлению подготовки 19.04.01 «Биотехнология», профиль «Экологические риски в организациях фармацевтической отрасли».

Подготовка проводится для осуществления:

– научно-исследовательской деятельности в сфере биологических наук;

– а также для ведения организационно-управленческой деятельности по экологическим и социальным аспектам в организациях фармацевтической и смежных отраслях. При освоении данной программы магистранты изучают следующие дисциплины:

- основы государственного управления охраной окружающей среды;
- основы экологической безопасности и природопользования;
- управление медицинскими и биологическими отходами производства;
- экологические риски в организациях фармацевтической отрасли;
- экотоксикология в фармацевтической отрасли;
- экологический менеджмент в организациях фармацевтической отрасли.

Полученные знания при изучении этих дисциплин наряду с дисциплинами базовой части учебного плана дадут магистрантам необходимый для профессиональной деятельности набор универсальных, общепрофессиональных и профессиональных компетенций, применение которых на практике осуществляется в рамках научно-исследовательской работы (НИР). Специализация происходит на этапе НИР, которая проводится в течение всего срока обучения (2 года 3 месяца) и напрямую связана с будущей работой магистранта. Освоение необходимых ПК возможно на этом этапе обучения. Тематика НИР определяется вместе с работодателями и переходит в тему выпускной квалификационной работы – магистерской диссертации. В нашем случае, возможность получения знаний для работы специалистом по качеству на ОЯМ будет реализовываться именно на этом этапе, выполнении научно-исследовательской работы.

Как видно из вышеизложенного, универсальность данной магистерской программы позволяет подготовку магистров для различных организаций фармацевтической отрасли и их производственных площадок, в том числе для ОЯМ.

Дополнительное профессиональное образование

В дальнейшем по необходимым требованиям работодателей возможна профессиональная подготовка и переподготовка в рамках программ ДПО 1 – переподготовка (250 часов) и ДПО 2 – повышение квалификации (32 часа). Осу-

Обобщенные трудовые функции для определения ПК по направлению подготовки 19.04.01 Биотехнология профиль: Экологические риски в организациях фармацевтической отрасли
Generalized labor functions for determining professional competencies for 19.04.01 Biotechnology profile: Environmental risks in the pharmaceutical industry organizations

Табл. 1.

Table 1.

№пп	Код и наименование профессионального стандарта	Код и наименование обобщенной трудовой функции	Код и наименование трудовой функции
1	40.117 Специалист по экологической безопасности (промышленности)	D Разработка, внедрение и совершенствование системы экологического менеджмента в организации	D/02.7 Планирование в системе экологического менеджмента D/04.7 Обеспечение готовности организации к чрезвычайным ситуациям D/05.7 Оценка результатов деятельности и совершенствование системы экологического менеджмента в организации
2	40.134 Инженер-технолог по обращению с медицинскими и биологическими отходами	C Модернизация технологических процессов обращения с отходами	C/02.7 Внедрение методов технологического контроля и программ модернизации технологических процессов обращения с отходами C/03.7 Проведение экспериментальных работ по освоению новых технологических процессов, средств технологического оснащения, организационно-технических мероприятий

ществование разработки и подготовки таких программ планируется проводить совместно с работодателями, с учетом предложений, представленных в анкетах, разработанных рабочей группой. Это позволит максимально учесть требования работодателей и подготовить востребованных специалистов для данной отрасли. Таким образом, у нас получится система подготовки специалистов ОЯМ, включающая в себя магистратуру, профессиональную переподготовку и повышение квалификации.

Реализация программы профессиональной переподготовки (в нашем случае – ДПО 1) направлена на получение компетенции, необходимой для выполнения нового вида профессиональной деятельности, приобретение новой квалификации [22]. В структуре программы профессиональной переподготовки должны быть представлены:

- характеристика новой квалификации и связанных с ней видов профессиональной деятельности, трудовых функций и (или) уровней квалификации;

- характеристика компетенций, подлежащих совершенствованию, и (или) перечень новых компетенций, формирующихся в результате освоения программы.

В ходе разработки программы профессиональной переподготовки мы предполагаем учесть все предложения и пожелания организаций на основании установленных квалификационных требований, профессиональных стандартов и требований соответствующих федеральных государственных образовательных стандартов среднего профессионального и (или) высшего образования к результатам освоения образовательных программ.

Повышение квалификации

В структуре программы повышения квалификации (в нашем случае – ДПО 2) должно быть представлено описание перечня профессиональных компетенций в рамках имеющейся квалификации, качественное изменение которых осуществляется в результате обучения [22]. Эта программа необходимо будет создать под организации – ОЯМ, в соответствии с требованиями работодателей с учетом специальных требований к работнику, учитывая особенности производственной среды и трудового процесса данного объекта.

Для того, чтобы решить стоящие перед нами задачи по подготовке высококвалифицированных специалистов для ОЯМ, мы понимаем, что фактически в настоящее время не существует для них профессионального стандарта. В ходе нашего исследования выяснилось, что необходимо будет разработать профессиональные стандарты для ряда новых специалистов для области профессиональной деятельности – ОЯМ с учетом видов их профессиональной деятельности.

Учитывая предполагаемую этапность в подготовке специалистов для ОЯМ в СПХФУ с привлечением организаций Минздрава России, Федерального медико-биологического агентства, Акционерного общества «Радиевый институт им. В. Г. Хлопина» и Государственной корпорации по атомной энергии «Росатом» для прохождения учебных практик и выполнения НИР, по нашему мнению, необходимо разработать, обсудить в профессиональном сообществе с заинтересованными сторонами систему подготовки специалистов для объектов ядерной медицины в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете.

Для этой работы предлагаем разработать Дорожную карту «Развития системы подготовки специалистов для объектов ядерной медицины в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете».

В Дорожной карте необходимо будет предусмотреть:

- процедуру анкетирования работодателей для определения профессиональных компетенций;

Для того, чтобы определить необходимые трудовые функции, определяющие в дальнейшем трудовые действия, необходимые знания и умения, мы предлагаем в качестве первого шага разработать анкету для определения данных компетенций и получить информацию от потенциальных работодателей. На основании данных анкетирования определить необходимый перечень знаний и умений, которые будут формироваться при освоении профессиональных компетенций. Также эти данные могут послужить основой для создания профессионального стандарта специалистов для ОЯМ.

- предложения по разработанной специально или адаптированной под наши задачи «Компетентностную модель магистра» в рамках имеющейся магистерской программы по направлению «Биотехнология», профиль «Экологические риски в организациях фармацевтической отрасли»;

Отправной точкой в создании модели является уточнение системы компетенций, учитывающее требования государства и работодателей на объектах (в структурных подразделениях) ядерной медицины.

В ходе реализации этапов Дорожной карты необходимо будет ориентироваться на модель профессионального стандарта, которая может стать основой для определения профессионального уровня и совершенствования профессиональных компетенций работников и их сертификации для ядерной медицины.

Для описания параметров каждой единицы модели профессионального стандарта необходимо будет учитывать: трудовые функции специалиста; действия, обеспечивающие выполнение этих функций; характеристику квалификационного уровня; требуемые знания и умения [16, 18].

По результатам предварительного опроса руководителей ОЯМ в Санкт-Петербурге, считаем, что создание таких стандартов необходимо и востребовано:

- предложения по разработанной специально или адаптированной под наши задачи «Компетентностную модель специалиста для программы переподготовки ДПО»;

- предложения по разработанной специально или адаптированной под наши задачи «Компетентностную модель специалиста для программы повышения квалификации ДПО».

Создание «Компетентностной модели специалиста» для ОЯМ послужит основой для разработки профессионального стандарта.

Надеемся, что потенциал трудоустройства для каждого конкретного подготовленного специалиста в условиях конкретного региона и отдельной организации в значительной мере определяется профессиональными (и специальными) компетенциями, которые будут определены и сформулированы с учетом профессиональных стандартов и запросов конкретных работодателей.

Выводы

По нашему мнению, цель разработки «Системы подготовки специалистов для объектов ядерной медицины в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете» предложенная система по подготовке специалистов по качеству для ОЯМ будет востребованной, а ее качество и эффективное функционирование будет зависеть от результатов в ходе ее разработки. Для четкого решения задач для достижения цели в настоящее время мы разрабатываем и согласовываем Дорожную карту, где будут отражены все этапы работы, состав исполнителей, методы и инструменты сбора

статистических данных, их обработки и прочие элементы согласно нормативным правовым актам, а также федеральным и локальным нормативным документам.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет готов выступить вузом-партнером организаций Минздрава России, Федерального медико-био-

логического агентства, Акционерного общества «Радиовый институт им. В. Г. Хлопина» и Государственной корпорации по атомной энергии «Росатом» в совместной научно-практической деятельности, а также подготовке высококвалифицированных специалистов для объектов и структурных подразделений ядерной медицины.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Международное агентство по атомной энергии (МАГАТЭ): сайт. – URL: <https://www.iaea.org/ru> (дата обращения: 25.03.2022)
2. ВОЗ и МАГАТЭ выпустили проект руководства по GMP для исследуемых РФЛП. – URL: <https://pharmprom.ru/voz-i-magat-e-vypustili-proekt-rukovodstva-po-gmp-dlya-issleduemyx-rflp/> (дата обращения: 25.03.2022).
3. Ростехнадзор России: сайт. – URL: <http://www.gosnadzor.ru/> (дата обращения: 25.03.2022).
4. ГОСТ Р ИСО 14044-2019. Национальный стандарт Российской Федерации. Экологический менеджмент. Оценка жизненного цикла. Требования и рекомендации.
5. Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 14-е изд. – Т. II. – Москва, 2018. – URL: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/1423/index.html (дата обращения: 25.03.2022).
6. Надлежащие фармацевтические практики (Good Practice, GxP) // Русский регистр: сайт. – URL: <https://rusregister.ru/standards/good-practice-gxp/> (дата обращения: 28.03.2022).
7. Ядерная медицина и перспективы ее развития в России и в мире // M-Health Congress: сайт. – URL: <https://mhealthcongress.ru/ru/article/yademaya-medsina-i-perspektiv-ee-razvitiya-v-rossii-i-v-mire-95822> (дата обращения: 28.03.2022).
8. Родионова А. Пока Российский рынок ядерной медицины чрезвычайно мал // Vademecum. – 2018. – № 3. – URL: https://vademecum.ru/article/poka_rossiyskiy_rynok_yadernoy_medsiny_chrezvychayno_mal/ (дата обращения: 28.03.2022).
9. Атомный взрыв: чем объясняется плачевное состояние Российской ядерной медицины // Vademecum. – 2018. – № 3. – URL: https://vademecum.ru/article/atomnyy_vzryd_chem_obyasnyatsya_plachevnoe_sostoyanie_rossiyskoy_yadernoy_medsiny/ (дата обращения: 28.03.2022).
10. ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 мая 2009 г. N 159-ст).
11. Нагурный О. А. Общая стратегия контроля качества выпускаемой продукции Филиала Завод «Медрадиопрепарат» / О. А. Нагурный, Р. Д. Рузиев, О. И. Андреев // Москва: Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины, 2017. – URL: http://www.fcpr.ru/netcat_files/userfiles/Nagurnyy_O.A._Obschaya_strategiya_kontrolya_kachestva_vypuskaemoy_produkcii_Filiala_Zavod_Medradiopreparat.pdf (дата обращения: 28.03.2022).
12. Информация по охране труда // АО «Радиовый институт имени В. Г. Хлопина»: сайт. – URL: http://khlopin.ru/?page_id=26132 (дата обращения: 28.03.2022).
13. Сводная ведомость специальной оценки условий труда // ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова». – URL: <http://trcrst.ru/dokumentyi.html> (дата обращения: 28.03.2022).
14. Сводная ведомость специальной оценки условий труда // НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова: сайт. – URL: <https://onco.tnims.ru/kontakty/cpetsialnaya-otsenka-usloviy-truda/> (дата обращения: 28.03.2022).
15. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.06.2020 № 560н «Об утверждении правил рентгенологических исследований».
16. Реестр профессиональных стандартов // Росминтруд: сайт. – URL: <https://profstandart.rosmintrud.ru/obshchiy-informatsionnyy-blok/natsionalnyy-reestr-professionalnykh-standartov/reestr-professionalnykh-standartov/> (дата обращения: 28.03.2022).
17. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2020 № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях».
18. Перелыгин В. В. Подходы к подготовке и обеспечению квалифицированным персоналом объектов ядерной медицины / В. В. Перелыгин, Н. А. Сяжарова, В. А. Сахаров [и др.] // Формулы Фармации. – 2021. – Т. 3. – № 15. – С. 40-45. <https://doi.org/10.17816/phf71762>
19. Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации от 10.08.2021 № 737 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования – магистратура по направлению подготовки 19.04.01 Биотехнологии».
20. Министерство науки и высшего образования Российской Федерации: сайт. – URL: <https://minobrnauki.gov.ru/> (дата обращения: 28.03.2022).
21. Министерство просвещения Российской Федерации: сайт. – URL: <https://edu.gov.ru/> (дата обращения: 28.03.2022).
22. Федеральный закон от 29.12.2012 N 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации».
23. Федеральный закон от 28.12.2013 N 426-ФЗ «О специальной оценке условий труда».

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 30.03.2022 г., одобрена после рецензирования 15.04.2022 г., принята к публикации 22.04.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2021. Vol. 3, no. 4. P. 84-91

PHARMACEUTICAL LEARNING ACTIVITIES

Original article

A roadmap for the development of “Training system of specialists for nuclear medicine facilities at the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University”

© 2022. Vladimir V. Perelygin¹, Nataliya A. Sklyarova¹

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

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

ABSTRACT. In this paper, we present part of the discussion materials, as well as general conclusions about the training system of specialists for nuclear medicine facilities during speeches and reports at the Scientific and Practical Forum, which was held in person at Saint Petersburg Chemical and Pharmaceutical University (SPCPU) in June and December 2021 on the following topics: “Environmental protection. Environmental Risk Assessment at Nuclear Medicine Facilities and Experimental Pharmacology Centers” and “Environmental Protection. Environmental Risks Assessment in the Radiopharmaceuticals Waste Management”.

The main goal of the Scientific and Practical Forum was to determine approaches to improving and harmonizing master's programs and to develop new programs of additional education at SPCPU in the field of training masters and qualified specialists for nuclear medicine infrastructure facilities, the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation, the Ministry of Health of the Russian Federation of the Federal Medical and Biological Agency and the Rosatom State Atomic Energy Corporation.

At the core of our work is the solution of the problem of training personnel for nuclear medicine facilities - the development of an integrated system for monitoring the science progress, technology and innovation in Russia and abroad, forming an information base on promising trends in scientific and technological development, as well as the identification global technological trends that may have the greatest impact on the development of nuclear medicine.

For a clear solution of the tasks to achieve the goal of training specialists for nuclear medicine facilities, we propose approaches to develop a roadmap for the development of the “Training system of specialists for nuclear medicine facilities at the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University” and tools for collecting and processing statistical data and other elements, in accordance with the regulatory legal acts, federal and local regulatory documents.

KEYWORDS: nuclear medicine, nuclear medicine objects, radiopharmaceutical drugs, radiation safety, environmental risks, system of training specialists for nuclear medicine, magistracy, professional additional education

REFERENCES

1. International Atomic Energy Agency (IAEA). URL: <https://www.iaea.org/ru> (In Russ.).
2. VOZ i MAGATE vypustili proekt rukovodstva po GMP dlya issleduemyykh RFLP. URL: <https://pharmprom.ru/voz-i-magate-vypustili-proekt-rukovodstva-po-gmp-dlya-issleduemyyx-rfp/> (In Russ.).
3. Rostekhnadzor Rossii. URL: <http://www.gosnadzor.ru/> (In Russ.).
4. GOST R ISO 14044-2019. Natsional'nyy standart Rossiyskoy Federatsii. Ekologicheskii menedzhment. Otsenka zhiznennogo tsikla. Trebovaniya i rekomendatsii. (In Russ.).
5. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. 14th ed. Vol. II. Moscow, 2018. URL: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/1423/index.html (In Russ.).
6. Nadlezhashchie farmatsevticheskie praktiki (Good Practice, GxP). Russkiy registr. URL: <https://rusregister.ru/standards/good-practice-gxp/> (In Russ.).
7. Yadernaya meditsina i perspektivy ee razvitiya v Rossii i v mire. M-Health Congress. URL: <https://mhealthcongress.ru/ru/article/yadernaya-meditsina-i-perspektivi-ee-razvitiya-v-rossii-i-v-mire-95822> (In Russ.).
8. Rodionova A. Poka Rossiyskiy rynek yadernoy meditsiny chrezvychayno mal. Vademecum. 2018;3. URL: https://vademec.ru/article/poka_rossiyskiy_rynek_yadernoy_meditsiny_chrezvychayno_mal/ (In Russ.).
9. Atomnyy vzryd: chem ob'yasnyatsya plachevnoe sostoyanie Rossiyskoy yadernoy meditsiny. Vademecum. 2018;3. URL: https://vademec.ru/article/atomnyy_vzryd_chem_obyasnyatsya_plachevnoe_sostoyanie_rossiyskoy_yadernoy_meditsiny/ (In Russ.).
10. GOST R 52249-2009 «Pravila proizvodstva i kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv» (utv. i vveden v deystvie prikazom Federal'nogo agentstva po tekhnicheskemu regulirovaniyu i metrologii ot 20 maya 2009 g. N 159-st). (In Russ.).
11. Nagurnyi O. A., Ruziev R. D., Andreev O. I. Obshchaya strategiya kontrolya kachestva vypuskaemoy produktsii Filiala Zavod «Medradiopreparat». Moscow: Federal'nyy tsentr po proektirovaniyu i razvitiyu ob'ektov yadernoy meditsiny; 2017. URL: http://www.fcpr.ru/netcat_files/userfiles/Nagurnyy_O.A._Obschaya_strategiya_kontrolya_kachestva_vypuskaemoy_produktsii_Filiala_Zavod_Medradiopreparat.pdf. (In Russ.).
12. Informatsiya po okhrane truda. AO «Radiyevyy institut imeni V.G. Khlopina». URL: http://khlopin.ru/?page_id=26132. (In Russ.).
13. Svodnaya vedomost' spetsial'noy otsenki usloviy truda. FGBU «RNTsRKhT im. ak. A.M. Granova». URL: <https://rrcrst.ru/dokumenty.html> (In Russ.).
14. Svodnaya vedomost' spetsial'noy otsenki usloviy truda. NMITS onkologii im. N.N. Petrova. URL: <https://onco.tnmc.ru/kontakty/cpetsialnaya-otsenka-usloviy-truda/> (In Russ.).
15. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 09.06.2020 № 560n «Ob utverzhdenii pravil rentgenologicheskikh issledovaniy». (In Russ.).
16. Reestr professional'nykh standartov. Rosmintrud: sayt. URL: <https://profstandart.rosmintrud.ru/obshchiy-informatsionnyy-blok/natsionalnyy-reestr-professionalnykh-standartov/reestr-professionalnykh-standartov/> (In Russ.).
17. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 12.11.2020 № 1218n «Ob utverzhdenii Poryadka izgotovleniya radiofarmatsevticheskikh lekarstvennykh preparatov neposredstvenno v meditsinskikh organizatsiyakh». (In Russ.).
18. Perelygin V. V., Sklyarova N. A., Sakharov V. A., et al. Approaches to training and supply of qualified personnel for radiation medicine facilities. Formuly Farmatsii = Pharmacy Formulas. 2021;3(15):40-45. <https://doi.org/10.17816/phf71762> (In Russ.).
19. Prikaz Ministerstva obrazovaniya i nauki Rossiyskoy Federatsii ot 10.08.2021 №737 «Ob utverzhdenii federal'nogo gosudarstvennogo obrazovatel'nogo standarta vysshego obrazovaniya – magistratura po napravleniyu podgotovki 19.04.01 Biotekhnologii». (In Russ.).
20. Ministerstvo nauki i vysshego obrazovaniya Rossiyskoy Federatsii. URL: <https://minobrnauki.gov.ru/> (In Russ.).
21. Ministerstvo prosveshcheniya Rossiyskoy Federatsii. URL: <https://edu.gov.ru/> (In Russ.).
22. Federal'nyy zakon ot 29.12.2012 N 273-FZ «Ob obrazovanii v Rossiyskoy Federatsii». (In Russ.).
23. Federal'nyy zakon ot 28.12.2013 N 426-FZ «O spetsial'noy otsenke usloviy truda». (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vladimir V. Perelygin – Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, 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

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted March 30, 2022; approved after reviewing April 15, 2022; accepted for publication April 22, 2022.

Формулы Фармации. 2021. Т. 3, № 4. С. 92-95

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ: ДИСКУССИОННАЯ ТРИБУНА

Краткое сообщение

УДК: 615.038; 539.1; 53.043; 53.047

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf106317>

Актualityные вопросы клинических испытаний радиофармацевтических лекарственных препаратов на современном этапе развития ядерной медицины

© 2022. Николай Владимирович Ефимов¹, Андрей Александрович Лебединец²

¹Издательство «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды», Санкт-Петербург, Россия

²Ленинградский областной клинический онкологический диспансер им. Л. Д. Романа, Ленинградская область, Россия

Автор, ответственный за переписку:
Николай Владимирович Ефимов, info-formulas@mail.ru

АННОТАЦИЯ. В настоящее время наблюдается усиление интереса врачей к радиофармацевтическим лекарственным препаратам, что связано с повышением их эффективности и безопасности за счет использования в рецептуре альфа-излучающих изотопов и лигандов с высокой избирательностью. По прогнозу агентства MarketsandMarkets рынок ядерной медицины вырастет с 4,8 миллиарда долларов в 2021 году до 7,5 миллиарда к 2026 г. с совокупным среднегодовым темпом роста в 9%. Российской Федерации предстоит работать над импортозамещением с созданием аналогов незарегистрированных в России препаратов зарубежного производства, а также оригинальных разработок, которые должны отвечать мировому уровню. Продвижение новых препаратов до пациентов невозможно без проведения клинических испытаний, соответствующих критериям GCP. Даже в странах с высоким развитием биомедицинских технологий не хватает ресурсов для проведения клинических испытаний новых РФЛП. Важнейшими лимитирующими факторами являются высокая стоимость исследований с использованием открытых источников радиационного излучения и несоответствие традиционной методики клинических испытаний уникальным свойствам новых РФЛП и действенному методу тераностики, при котором используются диагностическая и терапевтическая пары радионуклидов. Для преодоления этих трудностей оценки РФЛП, в частности, предлагается нулевая фаза клинических испытаний на нескольких добровольцах с заболеванием и организация специализированных испытательных клинических центров.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ядерная медицина, радиофармацевтические лекарственные препараты, альфа-излучающие изотопы, лиганды, источник радиационного излучения, исследование биоэквивалентности, клинические испытания

СОКРАЩЕНИЯ:

GCP – Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза;
РФЛП – радиофармацевтические лекарственные препараты.

В настоящее время наблюдается усиление интереса врачей к радиофармацевтическим лекарственным препаратам. По прогнозу агентства MarketsandMarkets рынок ядерной медицины вырастет с 4,8 миллиарда долларов в 2021 году до 7,5 миллиарда к 2026 г. с совокупным среднегодовым темпом роста в 9%.

В государственный реестр лекарственных средств внесены сведения о 107 РФЛП тридцати непатентованных наименований, в которых использованы 19 изотопов. На заседании экспертного совета Государственной Думы 12.03.2018 г. директор департамента науки, инновационного развития и управления медико-биологическими рисками здоровью человека Минздрава РФ И. В. Коробко отметил, что «для расширения номенклатуры используемых изотопов необходимо работать над импортозамещением с созданием аналогов незарегистрированных в России препаратов зарубежного производства, а также оригинальных разработок, которые будут соответствовать мировому уровню».

Это стало еще более актуальным в современных условиях. Однако для оценки соответствия мировому уровню необходима организация клинических испытаний, соответствующих международным стандартам. Это сложная задача, прогнозировать решение которой в ближайшее время не представляется возможным.

Фактически в настоящее время в соответствии с Государственным реестром лекарственных средств, в России проводится одно рандомизированное открытое многоцентровое исследование четвертой фазы по оценке эффективности и безопасности стандартной дозы изотопа радия (радия хлорид [223 Ra], торговое наименование препарата – Ксофиг) у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Этот препарат компании «Байер» был зарегистрирован в 2016 году и исследование на территории России осуществляется в связи с перерегистрацией по новым правилам. Оно проводится в шести медицинских организациях.

Проведенный нами по базам медицинских данных и сайтам ведущих федеральных исследовательских центров радиологии поиск не выявил законченных полноценных испытаний РФЛП. Следует отметить, что пункт 5 статьи 13 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» [1] предусматривает возможность применения радиофармпрепаратов, изготовленных непосредственно в медицинских организациях, без их государственной регистрации. Поскольку основная доля препаратов готовится в медицинских центрах в генераторах или циклотронах из поставляемых производителем или вендером наборов, то проведение их клинических испытаний никак не регламентируется. Отсутствие клинических испытаний не позволяет провести научную оценку диагностической валидности, а также эффективности и безопасности лечебной технологии с применением РФЛП. Для новых разработок выход на международный уровень без испытаний по правилам GCP исключен.

Очевидно, что организация клинических испытаний является сложной задачей для ведущих мировых производителей и центров ядерной медицины.

Показательно, что в Кокрайновской базе систематических обзоров за последние два года оценке РФЛП посвящены лишь три обзора из 825. Один из них был удален из-за нарушения протокола, а в двух других констатируется отсутствие надежных клинических испытаний из-за малого числа пациентов.

В настоящее время около 95% РФЛП используются для диагностики, но наблюдается расширение их применения

для лечения, особенно в области онкологии. Примерами являются лечение рака печени микросферами иттриума-90, опухолей щитовидной железы – йодом-131, нейроэндокринных опухолей – лютецием-177. Данные радионуклиды являются бета-излучающими. Бета-частицы проникают в ткани на 1–12 мм и в этой сфере вызывают цитотоксический эффект.

В настоящее время расширяется применение альфа-излучающих радионуклидов таких как актиний-225, астатин-211, лютеций-177. Альфа-частицы обладают ограниченной (0,005–0,11мм) проникаемостью, но высокой энергией, что предполагает их очень сильный и целенаправленный цитотоксический эффект [2].

Ведется интенсивная разработка новых препаратов, в которых радиоизотоп, соединенный с лигандом-носителем, включается в системную таргетную терапию и, чтобы обеспечить ее эффективность и безопасность, способы доставки радионуклида в цель должны быть согласованы с методами визуализации и дозиметрии [3]. Этот подход лежит в основе тераностики [4]. Отдельные впечатляющие успехи применения этого метода у онкологических пациентов предполагают их широкую научную оценку для возможного внедрения в клиническую практику. Но такая интеграция диагностики и лечения требует адаптации методов клинических испытаний [5].

Имеется ряд проблем, которые усложняют традиционный подход к клиническим испытаниям РФЛП. К ним, в частности, относятся высокая стоимость исследований с использованием открытых источников радиационного излучения. Не соответствует уникальным свойствам РФЛП и устоявшееся убеждение, что эффективность противоракового (противовоспалительного, противoinфекционного) препарата определяется переносимой токсичностью. Такой подход полагает основной целью первой фазы исследования определение максимально переносимой дозы нового препарата, которая применяется во второй фазе.

В целях преодоления этих трудностей для оценки РФЛП предлагается введение нулевой фазы клинических испытаний на нескольких добровольцах с онкологическим заболеванием [6]. В этой фазе используются несколько малых доз нового препарата с минимальной токсичностью и радиоактивностью. Этого достаточно, чтобы определить способность препарата достигнуть опухоли, а также состояние рецепторов опухолевых клеток у конкретного пациента, и разделить пациентов по степени чувствительности к лечению [7].

Нулевая фаза позволяет сэкономить время и деньги. Особенностью ее является отсутствие лечебного воздействия на привлеченных пациентов, хотя они своим участием в испытаниях могут помочь другим людям. Поскольку применяемые дозы препарата минимальные, то минимален и риск для участников. Кроме того, при определенных условиях они могут быть привлечены к следующей фазе испытаний. Эти особенности должны быть учтены при этической экспертизе.

Следует отметить, что даже в странах с высоким развитием биомедицинских технологий не хватает ресурсов для проведения клинических испытаний новых РФЛП. Чтобы обеспечить открытие и разработку новых целенаправленных радиофармацевтических препаратов, Национальный институт рака США адаптировал свое подразделение по клиническим испытаниям, чтобы оно соответствовало требованиям программы разработки агентов, которые содержат радиоактивный изотоп в составе изучаемого лекарственного препарата [8].

Отдельной актуальной проблемой является исследование биозэквивалентности или экспертиза биосимиляров при копировании препаратов в целях импортозамещения. И методо-

логическая, и организационная составляющие этих исследований требуют обсуждения и решения в ближайшее время.

В заключение важно отметить, что в этом кратком обзоре невозможно было охватить всю широту и раскрыть глубину

данной актуальной проблемы. Для ее решения требуются совместные усилия фармакологов, специалистов радиационной медицины, онкологов и клиницистов других областей, в которых будут эффективны РФЛП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (последняя редакция) // Справочно-правовая система «Консультант-Плюс». – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (дата обращения: 12.04.2022).
2. Egorova B. V., Fedorova O. A., Kalmykov S. N. Cationic radionuclides and ligands for targeted therapeutic radiopharmaceuticals // Russ Chem Rev. 2019. Vol. 88, no. 9. P. 901–24.
3. St James S., Bednarz B., Benedict S., et al. Current Status of Radiopharmaceutical Therapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021. Vol. 109, no. 4. P. 891–901.
4. Turner J. H. Recent advances in theranostics and challenges for the future // Br J Radiol. 2018. Vol. 91, no. 1091. P. 20170893.
5. Poot A. J., Lam M. G. E. H., van Noesel M. M. The Current Status and Future Potential of Theranostics to Diagnose and Treat Childhood Cancer // Front Oncol 2020. Vol. 10. P. 578286. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.578286>
6. Kunos C. A., Rubinstein L. V., Capala J., et al. Phase 0 Radiopharmaceutical-Agent Clinical Development // Front Oncol. 2020. Vol. 10. P. 1310. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01310>
7. Alipour M., Baneshi M., Hosseinkhani S., et al. Recent progress in biomedical applications of RGD-based ligand: From precise cancer theranostics to biomaterial engineering: A systematic review // J Biomed Mater Res A. 2020. Vol. 108, no. 4. P. 839–850. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36862>
8. Kunos C. A., Mankoff D. A., Schultz M. K., et al. Radiopharmaceutical Chemistry and Drug Development-What's Changed? // Semin Radiat Oncol. 2021. Vol. 31, no. 1. P. 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2020.07.006>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Николай Владимирович Ефимов – д-р мед. наук, профессор, научный редактор Издательства «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды», Санкт-Петербург, Россия, info-formulas@mail.ru

Андрей Александрович Лебединец – канд. мед. наук, заведующий отделением химиотерапии дневного стационара Ленинградского областного клинического онкологического диспансера им. Л. Д. Романа, Ленинградская область, Россия, onco@lokod.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 30.03.2022 г., одобрена после рецензирования 10.04.2022 г., принята к публикации 16.04.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2021. Vol. 3, no. 4. P. 92-95

CURRENT ISSUES: FORUM FOR DISCUSSION

Brief message

Current issues in clinical trials of radiopharmaceutical drugs at the present stage of nuclear medicine development

© 2022. Nikolay V. Efimov¹, Andrey A. Lebedinets²

¹North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House, Saint Petersburg, Russia

²Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary named after L. D. Roman, Leningrad region, Russia

Corresponding author: Nikolay V. Efimov, info-formulas@mail.ru

ABSTRACT. To date, doctors are becoming increasingly interested in radiopharmaceutical drugs associated with an improvement in their effectiveness and safety due to the use of alpha-emitting isotopes and highly selective ligands in the formulation. According to MarketsandMarkets, the nuclear medicine

market will grow from \$4.8 billion in 2021 to \$7.5 billion by 2026 at a compound annual growth rate of 9%. The Russian Federation will have to work on import substitution with the analogue development of foreign-made drugs not registered in Russia, as well as original development that must meet world standards. Promotion of new drugs to patients is impossible without conducting clinical trials that meet GCP criteria. Even in countries with a high development of biomedical technologies, there are not enough resources to conduct clinical trials of new RPCDs. The most important limiting factors are the high cost of studies using open sources of radiation and the discrepancy between the traditional method of clinical trials, the unique properties of new RPCD and the effective method of theranostics using diagnostic and therapeutic pairs of radionuclides. To overcome these difficulties in evaluating RPCD, in particular, a phase zero clinical trial on several volunteers with the disease and the establishment of specialized testing clinical centers are proposed.

KEYWORDS: nuclear medicine, radiopharmaceuticals, alpha-emitting isotopes, ligands, radiation source, bioequivalence study, clinical trials

REFERENCES

1. Federal'nyy zakon ot 12.04.2010 N 61-FZ «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv» (poslednyaya redaktsiya) // Spravochno-pravovaya sistema "Konsul'tantPlyus". URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. (In Russ.).
2. Egorova B. V., Fedorova O. A., Kalmykov S. N. Cationic radionuclides and ligands for targeted therapeutic radiopharmaceuticals. *Russ Chem Rev.* 2019;88(9):901–924.
3. St James S., Bednarz B., Benedict S., et al. Current Status of Radiopharmaceutical Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;109(4):891–901.
4. Turner J. H. Recent advances in theranostics and challenges for the future. *Br J Radiol.* 2018 ;91(1091):20170893.
5. Poot A. J., Lam M. G. E. H, van Noesel M. M. The Current Status and Future Potential of Theranostics to Diagnose and Treat Childhood Cancer. *Front Oncol.* 2020;10:578286. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.578286>
6. Kunos C. A., Rubinstein L. V., Capala J., et al. Phase 0 Radiopharmaceutical-Agent Clinical Development. *Front Oncol.* 2020;10:1310. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01310>
7. Alipour M., Baneshi M., Hosseinkhani S., et al. Recent progress in biomedical applications of RGD-based ligand: From precise cancer theranostics to biomaterial engineering: A systematic review. *J Biomed Mater Res A.* 2020;108(4):839–850. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36862>
8. Kunos C. A., Mankoff D. A., Schultz M. K., et al. Radiopharmaceutical Chemistry and Drug Development-What's Changed? *Semin Radiat Oncol.* 2021;31(1):3–11. <https://doi.org/10.1016/j.semradi.2020.07.006>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nikolay V. Efimov – Doctor of Medicine (MD), Professor, Scientific Editor, North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House, Saint Petersburg, Russia, info-formulas@mail.ru

Andrey A. Lebedinets – Ph.D. in Medicine, Head of the Department of Chemotherapy, Day Hospital, Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary named after L. D. Roman, Leningrad region, Russia, onco@lokod.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted March 30, 2022; approved after reviewing April 10, 2022; accepted for publication April 16, 2022.

Формулы Фармации. 2021. Т. 3, № 4. С. 96-101

Научная статья

УДК: 615.27:616-001.28:619

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf106190>

Применение «Мексидол-Вет®» на фоне ультрафиолетового и гамма-облучения у крыс

© 2022. Евгений Иванович Трошин¹, Наталья Юрьевна Югатова¹,
Роман Олегович Васильев¹

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

Автор, ответственный за переписку:
Роман Олегович Васильев, veterenar4ik@mail.ru

АННОТАЦИЯ. В статье представлены данные о результатах применения препарата «Мексидол-Вет®» у крыс, подвергшихся облучению бактерицидной лампой, являющейся генератором коротковолнового излучения с длиной волны 253,7 нм, а также гамма-излучению в дозе, вызывающей острое радиационное поражение. Описаны результаты динамики клинического и гематологического статуса как на фоне воздействия физических факторов, так и при применении препарата. В работе представлены данные о том, что применение «Мексидол-Вет®» согласно описанной схеме лечения обладает эритропоэтическим эффектом при ультрафиолетовом облучении, и препарат может быть рекомендован для включения в комбинированную схему лечения при остром радиационном поражении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: «Мексидол-Вет®», ультрафиолетовое облучение, гамма-облучение, гиперемия кожи ушных раковин, эритроциты, гемоглобин, лейкоциты

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время применение источников ионизирующих и ультрафиолетовых излучений в различных отраслях промышленности, медицины, сельского хозяйства, научных экспериментах имеет широкое распространение. В связи с этим работа по поиску новых физических, биологических и химических средств, обладающих протекторными, профилактическими, терапевтическими свойствами, активно продолжается.

Биологические действия ультрафиолетового излучения в коротковолновом диапазоне (280–200 нм) и гамма-лучей обладают рядом негативных эффектов, в том числе связанных с накоплением продуктов радикального характера на фоне напряжения антиоксидантной системы. Таким образом, выраженность течения патологического состояния, вызванного действием облучения, связана с окислительным стрессом и проявляется на молекулярном, клеточном и органо-уровнях [1–3].

Биологические эффекты и оценка различных лекарственных средств имеют большое значение на разных этапах поражений под действием ультрафиолетового и гамма-облучения, что важно при выборе препаратов, повышающих лечебный и защитный эффект. Поиск новых комбинаций в рецептурах, направленных на стимуляцию радиозащитного и лечебного действия, а также профилактики и купирование негативных последствий действия ультрафиолетовых лучей, может в значительной мере усилить терапевтический и протекционный эффекты от воздействия изучаемых физических факторов [4, 5].

Среди лекарственных средств, обладающих выраженным антиоксидантным и ангиопротекторным действием, находится оригинальный препарат «Мексидол-Вет®», который производится в России. Он обладает широким спектром фармакологических действий. Согласно проведенным исследованиям «Мексидол-Вет®» является ингибитором свободнорадикальных процессов, перекисного окисления липидов и характеризуется выраженным противогипоксемическим, антиоксидантным, мембранопротекторным и анксиолитическим действиями [6, 7].

Изложенные свойства и качества препарата, на фоне растущего интереса практикующих в области ветеринарии специалистов, открывают возможности и инициируют исследования по изучению его эффекта при остром радиационном поражении, а также патологиях, вызванных физическими факторами, в частности действии ультрафиолетового излучения в коротковолновом спектре.

Целью нашего исследования является, с одной стороны, изучение радиозащитной и радиотерапевтической эффективности препарата «Мексидол-Вет®», с другой стороны – оценка результативности его применения при воздействии на организм крыс коротковолнового излучения с длиной волны 253,7 нм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проводились на 80 аутбредных крысах-самцах в возрасте 3,5 месяца, массой на начальном этапе эксперимента $243,6 \pm 8,9$ грамм. В рацион крыс входил комбикорм для содержания лабораторных животных ЛБК-120, доступ к воде был свободный.

При выполнении работы мы руководствовались принципами биоэтики, закрепленными нормативно-правовыми документами в данной области, а именно «Правилами надлежащей лабораторной практики», утвержденными приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н, а также разделом

«Этического кодекса» в вопросах проведения медико-биологических исследований с использованием животных.

Эксперимент включал два основных направления:

1. Изучение терапевтической эффективности «Мексидол-Вет®» при облучении ультрафиолетом коротковолнового спектра действия;

2. Изучение действия радиозащитной и радиотерапевтической эффективности «Мексидол-Вет®» при общем внешнем воздействии гамма-излучений.

Для оценки эффективности препарата на фоне воздействия жесткого ультрафиолетового излучения были сформированы три группы животных по десять особей в каждой. Первая группа служила контрольной. Животные данной группы подвергались облучению без введения препарата. Вторая группа – подопытные животные, получавшие «Мексидол-Вет®». Третья группа – интактные животные, которых помещали под лампу, но не проводили облучение.

В качестве оборудования использовали облучатель бактерицидный ОБНП 2 «ГЕНЕРИС», который является генератором коротковолнового излучения с длиной волны 253,7 нм.

Перед началом облучения животным выстригли участки шерстного покрова в области спины площадью 12 см². Облучение проводили однократно, на расстоянии 20 см, с экспозицией 30 минут. Расчетным методом была установлена доза эритемной облученности в 562,5 эр ч/м².

Крысам подопытной группы через час после обработки ультрафиолетом в аналоговом режиме внутримышечно вводили «Мексидол-Вет®» из расчета 15 мг/кг курсом 15 суток.

Для реализации целей первого направления были сформированы пять подопытных групп животных. Каждая группа включала десять особей, собранных по принципу аналогов.

В первую входили интактные животные, которым проводили внутримышечное введение иглы без препарата.

Вторая и третья группы являлись контрольными. Крысам второй группы (группа А) осуществляли внутримышечное введение воды для инъекций из расчета 0,2 мл на одно животное два раза в день, ежедневно, в течение двух недель до воздействия лучевого фактора. Третьей группе (группа Б) внутримышечно инъекцировали воду для инъекций в объеме 0,2 мл два раза в день в течение 15 дней через час после облучения.

Четвертая и пятая группа были укомплектованы подопытными животными. Крысам четвертой группы (группа А) внутримышечно вводили «Мексидол-Вет®» в дозе 15 мг/кг на одно введение в течение двух недель два раза в день до проведения облучения. Особи пятой группы (группа Б) получали «Мексидол-Вет®» при аналогичных условиях, но после облучения.

Во всех группах интервал между инъекциями составлял 12 часов.

Модель острого лучевого поражения у крыс получали путем проведения внешнего однократного облучения гамма-излучением с применением источника ¹³⁷Cs, в дозе 6,0 Гр с мощностью поглощенной дозы в 0,99 Гр/мин.

Животным, выжившим в ходе проведения опыта, в целях выведения из эксперимента проводили передозировку наркоза с дальнейшей декапитацией.

У всех животных, находящихся под наблюдением, проводили клинические и гематологические исследования. Кровь исследовали с использованием автоматического ветеринарного гематологического анализатора «Mindray BC-2800 Vet».

Отбор крови у животных на фоне гамма-облучения проводили на третьи, седьмые, двенадцатые и тридцать

тые сутки. У животных, обработанных бактерицидным облучателем, – на первые, третьи, пятые, десятые и пятнадцатые сутки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Однократное тотальное ультрафиолетовое облучение крыс в дозе 562,5 эр час/м² вызывало у подопытных в первые сутки общее угнетенное состояние, взъерошенность шерстного покрова, снижение аппетита по сравнению со здоровыми животными. Слизистая оболочка глаз была сухой, отмечали светобоязнь, веки воспалены и утолщены, кожа век гиперемирована. У всех животных отмечали экзофтальм. Также зафиксировано учащение частоты дыхательных движений. Сосуды ушной раковины были кровенаполнены, кожа – гиперемирована.

Масса животных подопытной группы после облучения имела тенденцию к снижению в первые пять суток, после чего отмечали стойкий прирост массы тела, который к десятым суткам достигал фоновых значений. В дальнейшем вес увеличивался, и к концу курса введения препарата достигал показателей, характерных для здоровых животных.

В группе контроля облучения тенденция к снижению массы тела наблюдалась до одиннадцатых суток с последующим приростом массы к пятнадцатым суткам до фоновых значений.

Клиническое состояние животных контрольной группы после облучения сопровождалось значительным общим угнетением, снижением реактивности на раздражители, опуханием морды и кожи век, взъерошенностью шерстного покрова, выраженной гиперемией ушей, отказом от корма, усилением жажды, учащением дыхания. На третьи сутки отмечали выраженный кожный зуд. На оголенных участках кожи наблюдали картину, характерную для дерматита, индуцированного УФ-лучами, характеризующуюся покраснением и припухлостью кожных покровов, которые сформировались в первые часы после воздействия фактора. На седьмые-восьмые сутки на месте воздействия УФ-лучей на коже появилась пигментация. На седьмые сутки после облучения общее состояние животных оценивали как удовлетворительное. Повысилась активность, отмечена активная реакция на внешние раздражители. Признаки конъюнктивита сохранялись, однако степень выраженности гиперемии кожи ушных раковин снизилась. Поедаемость корма у крыс контрольной группы полностью восстановилась к пятнадцатым суткам.

Общее состояние крыс подопытной группы характеризовалось апатией, вялой реакцией на внешние раздражители, отсутствием аппетита, кожным зудом в первые двое-трие суток. На четвертые сутки тяжесть клинических признаков уменьшалась. Животные активно передвигались по клетке, реагировали на внешние раздражители. Признаки конъюнктивита сохранялись, что проявлялось светобоязнью, гиперемией, слезотечением, однако кожа век приобрела вид как у здоровых животных. На выстриженных участках кожи отмечались признаки дерматита, визуализированные в первые часы после облучения. К седьмым суткам проведения опыта общее состояние животных мало отличалось от здоровых крыс. Животные были активными, чутко реагировали на внешние раздражители, охотно поедали корм. Глаза были открыты, припухлость век отсутствовала, отек морды спал. На оголенных участках кожи визуально отмечали уменьшение отека и гиперемии. Кожный зуд отсутствовал. Таким образом, к пятнадцатым суткам исследования общее состояние животных подопыт-

ной группы было удовлетворительным, а масса тела превысила фоновые значения.

Анализируя данные показателей крови крыс группы контроля облучения, мы отметили понижение содержания эритроцитов через сутки после облучения на 19,9%, на пятые сутки – на 25%. К седьмым суткам этот показатель снизился на 32%. На пятнадцатые сутки наблюдений было отмечено увеличение содержания эритроцитов на 9,8% по сравнению с их числом на седьмые сутки, однако их количество не достигло фоновых величин.

Сравнивая содержание эритроцитов у подопытных животных с данными интактных животных, мы отметили достоверное снижение этого показателя в первые сутки после облучения. К пятым суткам уровень красных кровяных клеток снизился, однако количество изучаемого показателя было достоверно выше в сравнении с результатами контрольной группы в этот же период.

Изучая изменения содержания гемоглобина в крови, мы отметили его достоверное снижение у группы контроля облучения и подопытных животных относительно крыс интактной группы. При сопоставлении результатов исследования уровня гемоглобина с фоновыми значениями у животных группы контроля облучения на седьмые сутки было отмечено его уменьшение на 22%. К пятнадцатому дню исследования этот показатель возрос, однако не достиг уровня фоновых значений. У животных подопытной группы уже на седьмые сутки отмечалось повышение содержания гемоглобина, и к пятнадцатым суткам его значение достигло уровня показателя у здоровых животных.

Содержание в крови лейкоцитов у УФ-облученных крыс изменялось волнообразно. После незначительного увеличения через сутки, их количество к пятому дню опыта возвратилось к фоновым значениям.

У крыс, подвергшихся однократному воздействию общего внешнего γ -излучения ¹³⁷Cs в дозе 6,0 Гр при мощности дозы 0,99 Гр/мин, это приводило к развитию острого радиационного поражения средней степени тяжести. Введение «Мексидол-Вет®» до облучения способствовало снижению летальности, что демонстрирует благоприятное влияние на течение и исход острого радиационного поражения. Как показали исследования, гибель крыс отмечали в период с седьмых по девятнадцатые сутки после облучения. Уровень 30-дневной выживаемости у контрольных животных групп А и Б составлял соответственно 30% и 20%, у подопытных животных на фоне применения «Мексидол-Вет®» до лучевого воздействия – 50%, после лучевого воздействия – 40%.

Период «первичных реакций» на облучение у крыс характеризовался повышением общей температуры тела на 1,1–1,3 °C ($p \leq 0,05$), общим возбуждением в течение 1–1,5 ч после облучения (повышение двигательной активности), частыми стойками, грумингом, отказом от корма, полидипсией, повышением тактильной чувствительности. Затем отмечали признаки общего угнетения. Пищевая активность сохранялась, но была понижена, полидипсия выражена, реакция на внешние раздражители сохранялась, но была понижена, шерстный покров был взъерошен.

У всех животных, подвергнутых γ -излучению, отмечено достоверное повышение температуры тела относительно здоровых животных на 0,9–1,4 °C ($p \leq 0,05$) через один и три часа с последующим снижением к первым суткам до фоновых значений. В разгар заболевания существенных различий в динамике общей температуры тела у облученных животных не отмечали.

Исследования показали прогрессивное снижение массы у облученных относительно здоровых животных на 7,6–17% в период с третьих по тридцатые сутки. В группах контроля облучения А и Б масса животных достоверно снижалась в среднем на 5% относительно фоновых значений в период с седьмых по тридцатые сутки после воздействия γ -излучения. У подопытных животных на фоне применения «Мексидол-Вет®» масса достоверно снизилась в период с седьмых по тридцатые сутки, однако к тридцатым суткам она была достоверно выше, чем у соответствующих групп контроля облучения на 3,6% и 5,4%.

Абсолютное содержание эритроцитов у крыс контрольных групп А и Б на фоне лучевого воздействия достоверно снижается относительно здоровых животных к двенадцатым суткам. Введение «Мексидол-Вет®» до облучения способствовало увеличению концентрации эритроцитов до 9,4 [8,8; 9,6] $10^{12}/л$ ($p \leq 0,05$) против 8,2 [8,1; 8,3] $10^{12}/л$ у здоровых животных и 8,1 [7,9; 8,4] $10^{12}/л$ в контрольной группе. Степень эритропении начинает нарастать к двенадцатым суткам после облучения, но сохраняется достоверно выше, чем у контрольных животных в аналогичный период. Введение «Мексидол-Вет®» животным после лучевого воздействия привело к стабилизации показателя абсолютного содержания эритроцитов в разгар заболевания на уровне 8,3 [8,2; 8,4] $10^{12}/л$, что достоверно выше чем у группы контроля – 7,4 [7,2; 7,7] $10^{12}/л$.

Показатели абсолютного содержания лейкоцитов в периферической крови облученных животных характеризуются достоверным лейкоцитозом к первым суткам с последующим прогрессивным снижением к двенадцатым суткам. При этом тяжесть абсолютной лейкопении у крыс на фоне применения «Мексидол-Вет®» достоверно ниже относительно животных контрольных групп. Так к двенадцатым суткам количество лейкоцитов у подопытных животных групп А и Б составляло 7,0 [6,9; 8,1] $10^9/л$ и 7,4 [6,5; 8,2] $10^9/л$ соответственно по сравнению с 6,3 [6,0; 7,0] $10^9/л$ и 6,6 [6,2; 6,8] $10^9/л$ в группах контроля.

Динамика концентрации тромбоцитов в периферической крови в момент клинического проявления острого радиационного поражения характеризуется абсолютной тромбоцитопенией у всех подопытных животных, однако тяжесть ее проявления на фоне применения «Мексидол-Вет®» ниже.

Предполагаемым механизмом радиозащитного и терапевтического действия «Мексидол-Вет®» может являться купирование оксидативного стресса у животных на фоне лучевого воздействия. Проявляя выраженную антиоксидантную активность, «Мексидол-Вет®» блокирует непря-

мое звено патогенеза острого радиационного поражения, связанное с радиолизом воды и перекисного окисления липидов. Кроме того, «Мексидол-Вет®» обладает мембранопротекторными и ангиопротекторными свойствами, что может благоприятно влиять на гемопоэз, устойчивость форменных элементов к действию ионизирующей радиации, снижение тяжести геморрагического синдрома в «скрытый» период и в период «разгара». Полученные данные согласуются с выводами других ученых, испытывающих фармакологические субстанции, обладающие антиоксидантной активностью и влияющими на гемопоэз [8–10].

ВЫВОДЫ

1. Облучение животных бактерицидным облучателем ОБНП 2 «ГЕНЕРИС» с длиной волны 253,7 нм на расстоянии 20 см в течение 30 минут привело к облучению с формированием эритемной дозы 562,5 эр час/м². Данные характеристики обусловили развитие дерматита, индуцированного УФ-лучами.

2. Действие эритемной дозы УФ облучения 562,5 эр час/м², привело к снижению количества эритроцитов и гемоглобина крови к седьмым суткам в среднем на 25%.

3. Применение препарата «Мексидол-Вет®» оказывает достоверно доказанное эритропоэтическое действие при ультрафиолетовом облучении животных.

4. Внутримышечное введение «Мексидол-Вет®» крысам в дозе 15 мг/кг за раз с интервалом 12 часов в течение 15 дней до общего внешнего однократного воздействия γ -излучения в дозе 6,0 Гр и аналогичный режим применения препарата после облучения оказывают благоприятное влияние на течение острого радиационного поражения, повышая выживаемость животных до 50 и 40% соответственно против 30 и 20% в соответствующих контрольных группах.

5. «Мексидол-Вет®» определяет уменьшение степени тяжести панцитопении в периферической крови у крыс на фоне общего внешнего однократного воздействия γ -излучения в дозе 6,0 Гр, а также повышает скорость восстановления популяций эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в крови на фоне острого радиационного поражения.

6. Предполагаем, что включение «Мексидол-Вет®» в качестве вспомогательного препарата в рецептуру средств, применяемых с радиозащитной и терапевтической целью при различных вариантах лучевого воздействия на животных, может определять более благоприятное течение и исход радиационных поражений. В том числе оно возможно при проведении лучевой терапии, что существенно может расширить область применения препарата в ветеринарии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Карманова Е. Е. Мексидол как препарат для преодоления окислительного стресса, индуцированного рентгеновским излучением / Е. Е. Карманова, А. В. Черников, В. Е. Иванов [и др.] // Теоретическая и экспериментальная биофизика: Материалы конференции, Пушчино, 05–07 февраля 2020 года. – Пушчино: Синхробук (SynchrobookTM), 2020. – С. 21–22.

2. Кекконен В. А. Опыт применения «Мексидол-Вет®» у крыс на фоне общего внешнего УФ-облучения / В. А. Кекконен, Р. О. Васильев, Н. Ю. Югатова // Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны: Материалы международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Санкт-П-

тербург, 19–20 ноября 2020 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2020. – С. 179–180.

3. Васильев Р. О. Динамика показателей периферической крови облученных крыс на фоне применения монклавиты 1 и калия йодистого / Р. О. Васильев, Е. И. Трошин, Н. Ю. Югатова // Актуальные проблемы ветеринарной медицины: Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора В. А. Киршина, Казань, 05–06 апреля 2018 года. – Казань: Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, 2018. – С. 38–41.

4. Трошин Е. И. Мониторинг отдаленных последствий радиационного поражения животных / Е. И. Трошин, Р. О. Васильев, Н. Ю. Югатова // Актуальные вопросы зооветеринарной науки: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 80-летию доктора ветеринарных наук, профессора, почетного работника высшего профессионального образования Российской Федерации, ветерана труда Новых Николая Николаевича, Ижевск, 15 мая 2019 года. – Ижевск: Ижевская государственная сельскохозяйственная академия, 2019. – С. 92–98.

5. Ростегаева Д. А. Морфофункциональные и гистологические особенности надпочечников крыс, получавших препарат «Мексидол» / Д. А. Ростегаева, Н. А. Березина // Актуальные направления научных исследований: от теории к практике. – 2016. – № 21(8). – С. 92–94.

6. Семикашева О. В. Количественный анализ антиоксидантной активности лекарственного препарата «Мексидол» / О. В. Семикашева, Л. Р. Якупова, И. М. Борисов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2020. – Т. 54. – № 12. – С. 52–55. – <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-12-52-55>

7. Китаева А. А. Исследование влияния препарата «Мексидол» на морфологическое состояние эритроцитов мышей *in vitro* / А. А. Китаева, Н. Ю. Логинова, М. Е. Лобанов // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2018. – Т. 8. – № 9. – С. 412.

8. Мещерякова А. Ю. Изменение биохимических показателей при совместном действии препарата мексидол и наночастиц железа на белых мышей / А. Ю. Мещерякова, Д. К. Сабурова, О. В. Кофтин // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2018. – Т. 8. – № 9. – С. 413.

9. Гильдилов Д. И. Гепатопротекторное и антиоксидантное действие препарата «Мексидол-Вет®» в эксперименте на крысах / Д. И. Гильдилов // Российский ветеринарный журнал. – 2020. – № 5. – С. 38–42. – <https://doi.org/10.32416/2500-4379-2020-5-38-42>

10. Волков А. А. Изучение терапевтической эффективности препарата «Мексидол-Вет» в ветеринарной гериатрии / А. А. Волков, С. А. Староверов, А. Н. Остапчук [и др.] // Российский ветеринарный журнал. – 2017. – № 10. – С. 33–37.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Евгений Иванович Трошин – д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой ветеринарной радиобиологии и БЖЧС Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия, e.troshin48@mail.ru

Наталья Юрьевна Югатова – канд. вет. наук, доцент кафедры ветеринарной радиобиологии и БЖЧС Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия, makrinoa.73@mail.ru

Роман Олегович Васильев – канд. биол. наук, доцент кафедры ветеринарной радиобиологии и БЖЧС Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия, veterenar4ik@mail.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 02.04.2022 г., одобрена после рецензирования 12.04.2022 г., принята к публикации 15.04.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2021. Vol. 3, no. 4. P. 96-101

Original article

The use of Mexidol-Vet® against the background of ultraviolet and gamma irradiation in rats

© 2022. Evgeny I. Troshin¹, Natalia Y. Yugatova¹, Roman O. Vasiliev¹

¹Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Roman O. Vasiliev, veterenar4ik@mail.ru

ABSTRACT. The article presents data on the results of using Mexidol-Vet® in rats exposed to a bactericidal lamp, which is a generator of shortwave radiation with a wavelength of 253.7 nm, as well as gamma radiation at a dose that causes acute radiation damage in rats. The results of the dynamics of the clinical and hematological status have been described both against the background of the influence of physical factors and during the use of the drug. The paper presents data that the use of Mexidol-Vet® according to the described treatment regimen has an erythropoietic effect under ultraviolet irradiation, and can be recommended for inclusion in a combined treatment regimen for acute radiation injury.

KEYWORDS: Mexidol-Vet®, ultraviolet irradiation, gamma irradiation, ear skin hyperemia, erythrocytes, he-moglobin, leukocytosis



REFERENCES

1. Karmanova E. E., Chernikov A. V., Ivanov V. E., et al. Meksidol kak preparat dlya preodoleniya okislitel'nogo stressa, indutsirovannogo rentgenovskim izlucheniem. Teoreticheskaya i eksperimental'naya biofizika: Materialy konferentsii, Pushchino, 05–07 fevralya 2020 goda. Pushchino: SynchronbookTM; 2020. P. 21–22. (In Russ.).
2. Kekkonen V. A., Vasil'ev R. O., Yumatova N. Yu. Opyt primeneniya meksidol-vet® u krysa na fone obshchego vneshnego UF-oblucheniya. Znaniya molodykh dlya razvitiya veterinar-noy meditsiny i APK strany: Materialy mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii studentov, aspirantov i molodykh uchenykh, Sankt-Peterburg, 19–20 noyabrya 2020 goda. Saint Petersburg: Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine; 2020. P. 179–180. (In Russ.).
3. Vasil'ev R. O., Troshin E. I., Yumatova N. Yu. Dinamika pokazateley perifericheskoy krovi obluchennykh krysa na fone primeneniya monoklavita-1 i kaliya yodistogo. Aktual'nye problemy veterinarnoy meditsiny: Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii posvyashchennoy 90-letiyu so dnya rozhdeniya professora V. A. Kirshina, Kazan', 05–06 aprelya 2018 goda. Kazan: Federal centre of toxicological, radiation and biological safety; 2018. P. 38–41. (In Russ.).
4. Troshin E. I., Vasil'ev R. O., Yumatova N. Yu. Monitoring otdalennykh posledstviy radiatsionnogo porazheniya zhivotnykh. Aktual'nye voprosy zooveterinarnoy nauki: materialy Vse-rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 80-letiyu doktora veterinarnykh nauk, professora, pochetnogo rabotnika vysshego professional'nogo obrazovaniya Ros-siyskoy Federatsii, veterana truda Novykh Nikolaya Nikolaevicha, Izhevsk, 15 maya 2019 goda. – Izhevsk: Izhevskaya gosudarstvennaya sel'skokhozyaystvennaya akademiya; 2019. P. 92–98. (In Russ.).
5. Rostegaeva D. A., Berezina N. A. Morfofunktsional'nye i gistologicheskie osobennosti nadpocheknikov krysa, poluchavshikh preparat "Meksidol". Aktual'nye napravleniya nauchnykh issledovaniy: ot teorii k praktike=Up-to-date areas of research: from theory to practice. 2016;2-1(8):92–94. (In Russ.).
6. Semikasheva O. V., Yakupova L. R., Borisov I. M., et al. Quantitative Analysis of the Antioxidant Activity of Mexidol. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal=Pharmaceutical Chemistry Journal. 2020;54(12):52–55. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-12-52-55> (In Russ.).
7. Kitaeva A. A., Loginova N. Yu., Lobanov M. E. Issledovanie vliyaniya preparata "Meksidol" na morfologicheskoe sostoyanie eritrotsitov myshey in vitro. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy=Bulletin of medical internet conferences. 2018;8(9):412. (In Russ.).
8. Meshcheryakova A. Yu., Saburova D. K., Koftin O. V. Izmenenie biokhimicheskikh pokazateley pri sovmestnom deystvii preparata meksidol i nanochastits zheleza na belykh myshey. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy=Bulletin of medical internet conferences. 2018;8(9):413. (In Russ.).
9. Gildikov D. I. Hepatoprotective and antioxidant effects of Mexidol-Vet® in an experiment on rats. Rossijskij veterinarnyj zhurnal=Russian veterinary journal. 2020;(5):38–42. <https://doi.org/10.32416/2500-4379-2020-5-38-42> (In Russ.).
10. Volkov A. A., Staroverov S. A., Ostapchuk A. N., et al. Studying of Therapy Effectiveness of «MexidolVet» in Veterinary Geriatrics. Rossijskij veterinarnyj zhurnal=Russian veterinary journal. 2017;(10):33–37. (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Evgeny I. Troshin – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Veterinary Radiobiology and Life Safety in Emergency Situations of the Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia, e.troshin48@mail.ru

Natalia Y. Yumatova – Ph.D. in Veterinary Sciences, Associate Professor of the Department of Veterinary Radiobiology and Life Safety in Emergency Situations of the Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia, makrinova.73@mail.ru

Roman O. Vasiliev – Ph.D. in Biology, Associate Professor of the Department of Veterinary Radiobiology and Life Safety in Emergency Situations of the Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia, veterinar4ik@mail.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted April 02, 2022; approved after reviewing April 12, 2022;
accepted for publication April 15, 2022

Формулы Фармации. 2021. Т. 3, № 4. С. 102-107

Краткое сообщение

УДК: 504.064.3;504.064

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf106205>

Экотоксикологическая оценка отходов и почвенного покрова антропогенно загрязненных территорий с использованием биотест-систем

© 2022. Тамара Викторовна Бардина^{1,2}, Александра Германовна Подборонова^{1,3}, Людмила Валерьевна Складова¹

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

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский центр экологической безопасности РАН, Санкт-Петербург, Россия

³Радиевый институт им. В. Г. Хлопина, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку:

Тамара Викторовна Бардина, bardina.tamara@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. Рассмотрена возможность применения для экотоксикологической оценки отходов нефтедобывающей промышленности (буровые шламы) и загрязненного почвенного покрова объектов накопленного экологического ущерба, расположенных на северо-западе России, различных методов биотестирования совместно с химико-аналитическими методами. Экотоксикологические исследования методами биотестирования проводились с применением тест-организмов из разных систематических групп. Были использованы общепринятые и авторские методики биотестирования. Предложенный набор биотест-систем для целей экологического контроля таких объектов, совместно с химико-аналитическими методами, позволяет повысить достоверность результатов исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биотестирование, тест-организм, токсичность, элюатное и контактное биотестирование, объекты прошлого экологического ущерба

СОКРАЩЕНИЯ:

ПДК – предельно допустимая концентрация;

ОВОС – оценка воздействия на окружающую среду;

НИЦЭБ – Научно-исследовательский центр экологической безопасности;

МПР РФ – Министерство природных ресурсов и экологии Российской Федерации;

РАН – Российская академия наук;

БШ – буровой шлам;

СП – Санитарные правила;

ПХБ – полихлорированные бифенилы;

ТБО – твердые бытовые отходы;

НЭУ – накопленный экологический ущерб.



ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время стало ясно, что для экологической оценки таких объектов как различные отходы, антропогенно загрязненный почвенный покров, осадки сточных вод, поверхностные и грунтовые воды, применение для установления наличия токсичных веществ только методов аналитической химии имеет ряд серьезных недостатков.

К ним относятся:

- недостаточное количество разработанных ПДК;
- невозможность учета кумулятивного токсического эффекта;
- появление новых токсичных веществ;
- высокая стоимость определения.

В связи с этим, в последнее время, наряду с химическими методами, при проведении экологической оценки и контроле состояния таких объектов применяют методы биотестирования [1].

Биотестирование – проводимый в лабораторных условиях вид биологического контроля объектов окружающей среды, основанный на измерении тест-реакции тест-организма (тест-культуры) к вредным факторам. Биотестирование токсичности объектов окружающей среды стало обязательным элементом программы ОВОС.

Биотестирование носит интегральный характер, т.к. суммирует действие всех токсикантов на объект, не выявляет конкретный токсикант. Но тем самым биотесты помогают дать полную оценку экологического риска.

Для методов биотестирования характерны:

- экспрессность;
- доступность;
- простота эксперимента;
- экономичность;
- воспроизводимость и достоверность полученных результатов.

Тест-культура (тест-организм) – это лабораторная популяция особей, искусственно поддерживаемая в лабораторных условиях и используемая для оценки токсичности при биотестировании.

Лабораторные тест-организмы, часто используемые в аттестованных методиках:

- бактерии;
- простейшие, водоросли;
- ракообразные;
- рыбы;
- семена высших растений;
- клетки млекопитающих.

Используются методы биотестирования: элюатный (анализ водной вытяжки) и контактный (анализ твердого образца).

При применении методов биотестирования необходимо осуществить качественный переход от увеличения числа биотестов к стратегии научно-обоснованного выбора методов биотестирования и использования надежных стандартизированных биотест-систем на конкретных объектах [2].

ПРИМЕРЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕСТ-ОРГАНИЗМОВ

Была проведена экотоксикологическая оценка шести буровых шламов (отходов нефтедобывающей промышленности) с помощью аттестованных методик контактного и элюатного биотестирования, в том числе разработанными в НИЦЭБ РАН, с использованием тест-организмов различного трофического уровня [3].

Биотестирование, проведенное на дафниях (рис. 1), показало, что водные вытяжки из всех проб буровых шламов не оказывали угнетающего действия на эти организмы [4].



Рис. 1. Дафнии
Fig. 1. Daphnia

Таким образом, согласно Приказу МПР РФ № 536, пробы проанализированных БШ являются нетоксичными и могут быть отнесены к V классу опасности отходов.

При биотестировании водных вытяжек из проб БШ с использованием в качестве тест-организма инфузорий (рис. 2) было выявлено, что БШ № 4 по результатам биотеста относится к IV классу опасности (малоопасные) [5].



Рис. 2. Инфузория
Fig. 2. Infusoria

Результаты фитотестирования показали (рис. 3), что все БШ являются малоопасными, а БШ № 4 относится к умеренно опасным отходам (III класс). Таким образом, семена пшеницы оказались тест-культурой, более чувствительной к наличию загрязняющих веществ в буровых шламах [6].



Рис. 3. Фитотестирование
Fig. 3. Phytotesting

Испытание водных вытяжек буровых шламов на культуре клеток теплокровных *in vitro* была произведена на основе методики выполнения измерений индекса токсичности по изменению подвижности половых клеток млекопитающих с помощью видеоанализатора [7]. Индекс токсичности водных вытяжек находился в пределах установленного методикой диапазона, соответствующего оптимальной подвижности сперматозоидов ($80\% < It < 120\%$), т.е. данный биотест показал безопасность этих вытяжек для клеток теплокровных животных. Таким образом, по результатам биотестирования на сперме быка, все БШ относятся к V классу опасности (не токсичные) согласно Постановлению №536 Минприроды или к IV классу опасности (малоопасные) согласно СП 2.1.7.1386-03 (табл. 1).

Результаты биотестирования водных вытяжек из буровых шламов и отходов на сперме быка

Табл. 1.

Results of biotesting of water extracts from drilling mud and waste on bull semen

Table 1.

№ пробы	Величина разведения вытяжки	Индекс токсичности It, %	Токсичность водной вытяжки
1	Без разведения	94,8	Не токсична
2	Без разведения	88,2	Не токсична
3	Без разведения	94,8	Не токсична
4	Без разведения	94,8	Не токсична
5	Без разведения	101,7	Не токсична
6	Без разведения	94,9	Не токсична

Следующий объект исследования – почвенный покров территории зоны влияния отвала промышленных отходов без инженерных средств защиты, расположенный на окраине п. Морозова во Всеволожском районе Ленинградской области (рис. 4). На объекте в течение 57 лет складировались отходы производства серной кислоты. Общий объем накопленных отходов составлял 120 тыс. тонн, высота – восемь метров. Общая площадь влияния – 6,7 гектара. Загрязнение распространяется по «розе ветров» и в растворимой форме с поверхностными и грунтовыми водами сносится в Ладожское озеро и к истокам р. Невы. Выбранные мониторинговые площадки располагались на шести разных участках территории влияния отвала.

Содержание органических токсикантов (полихлорированных бифенилов, нефтепродуктов, 3,4 бенз(а)-пирена) не превышало соответствующие нормативы и фон. Категория почв по суммарному загрязнению тяжелыми металлами была отнесена к умеренно опасной. Биотестирование было проведено с помощью тест-культуры хлореллы *Chlorella vulgaris* Beijer [8] (табл. 2).

Табл. 2.

Результаты определения токсичности отвала и почв с использованием зеленых водорослей *Chlorella vulgaris* Beijer

Table 2.

Results of determining the toxicity of the dump and soils using green algae *Chlorella vulgaris* Beijer

№ площадки	Глубина, см	Процентное отклонение от контроля	Оценка токсичности водной вытяжки
1	0–5	+136	Оказывает токсическое действие
	5–20	+57	Оказывает токсическое действие
2	0–5	-13	Не оказывает токсическое действие
	5–20	+5	Не оказывает токсическое действие
3	0–5	+24	Не оказывает токсическое действие
	5–20	+10	Не оказывает токсическое действие
4	0–5	+53	Оказывает токсическое действие
	5–20	+33	Оказывает токсическое действие
5	0–5	-18	Не оказывает токсическое действие
	5–20	-15	Не оказывает токсическое действие
6, отвал	0–5	+251	Оказывает токсическое действие
	5–20	+160	Оказывает токсическое действие
7	0–5	-23	Не оказывает токсическое действие
	5–20	-12	Не оказывает токсическое действие



Рис. 4. Вид отвала и территории

Fig. 4. View of the dump and the territory



Полученные с помощью инструментального экспресс-биотеста результаты элюатного биотестирования свидетельствовали о наличии токсичности в верхних горизонтах почвенного покрова на двух мониторинговых площадках, а также в отвале.

Таким образом, результаты выполненных с помощью предложенной биотест-системы токсикологических исследований показали, что она имеет хорошую чувствительность к присутствию водорастворимых токсикантов в почвенном покрове зоны влияния объекта накопленного экологического ущерба. Примененная биотест-система может быть использована для оценки риска распространения загрязнения при мониторинге экологического состояния почвенного покрова территории с долговременным размещением отходов и с кислой реакцией среды [9].

Следующий объект исследования являлся объектом вторичного накопленного ущерба. Исследовался почвогрунт карьера в Приневской низменности, рекультивированного с использованием суглинистого грунта и ТБО (рис. 5).



Рис. 5. Общий вид карьера
Fig. 5. General view of the quarry

Были использованы следующие наборы тест-организмов и методики биотестирования: инфузория туфелька (*Paramecium caudatum*) и дафнии (*Daphnia magna* Straus).

Химические анализы показали, что содержание органических токсикантов и тяжелых металлов в почвогрунте не превышало нормативы. Однако проведенное био-

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Терехова В. А. Биотестирование экотоксичности почв при химическом загрязнении: современные подходы к интеграции для оценки экологического состояния (обзор) / В. А. Терехова // Почвоведение. – 2022. – Т. 55. – № 5. – С. 601-612.
2. Olkova A. S. Modern trends in the development of the methodology of bioassay aquatic environments // Theoretical and Applied Ecology. 2018. Vol. 3. P. 19–26. <https://doi.org/10.25750/1995-4301-2018-3-019-026>
3. Kapelkina L. P., Bardina T. V., Chugunova M. V., et al. The Ecological Assessment of Petroleum Industry Wastes The Ecological Assessment of Petroleum Industry Wastes // Proceedings of the International Symposium «Engineering and Earth Sciences: Applied and Fundamental Research» dedicated to the 85th anniversary of H.I. Ibragimov (ISEES 2019). 2019. Vol. 1. P. 713–717. <https://doi.org/10.2991/isees-19.2Q19.142>
4. ФР.1.39.2007.03222. Методика определения токсичности воды и водных вытяжек из почв, осадков сточ-

Табл. 3.
Результаты определения токсичности образцов почвогрунтов разными методами биотестирования

Table 3.
Results of determining the toxicity of soil samples by different methods of biotesting

Площадка, глубина, см	Инфузории	Дафнии	
		Острая токсичность	Хроническая токсичность
1,0–5	нет токсичности	нет токсичности	токсичность
1,5–20	нет токсичности	нет токсичности	токсичность
2,0–5	нет токсичности	нет токсичности	токсичность
2,5–20	нет токсичности	нет токсичности	нет токсичности
3,0–5	токсичность	нет токсичности	токсичность
3,5–20	нет токсичности	нет токсичности	токсичность

тестирование водной вытяжки образцов почвогрунта выявило наличие острой токсичности на одной площадке (табл. 3). Наличие хронической токсичности водных вытяжек было выявлено на всех площадках [10].

Различные тест-культуры при биотестировании имеют неравную чувствительность к широкому спектру токсикантов, присутствующих в почвогрунте объекта НЭУ. Для выявления риска в экосистеме оценка токсичности должна осуществляться по наиболее чувствительному варианту.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При формировании «блока» биотест-систем для экотоксикологической оценки отходов и почвенного покрова северо-западного региона, с учетом загрязнения их широким набором химических веществ, надо ориентироваться на применение стандартизированных методик элюатного и контактного биотестирования с использованием в качестве тест-организмов живых культур разных трофических уровней.

ных вод, отходов по смертности и изменению плодovitости дафний.

5. ПНД Ф Т 16.3.16-10 (ред. 2015 г.) ФР.1.39.2015.19244. Методика определения токсичности отходов производства и потребления экспресс-методом с применением прибора серии «Биотестер».

6. ФР. 1.39.2004.0106. Методика определения класса опасности буровых шламов. М-БШ-01-2004.

7. ФР. 1.31.2009.06301. Методика выполнения измерений индекса токсичности почв, почвогрунтов, вод и отходов по изменению подвижности половых клеток млекопитающих in vitro.

8. ПНД Ф Т 14.12:3:4. 10-04. Методика измерения оптической плотности культуры водоросли хлорелла (*Chlorella vulgaris* Beijer) для определения токсичности питьевых, пресных природных и сточных вод, водных вытяжек из грунтов, почв, осадков сточных вод и отходов производства и потребления.

9. Bardina T. V., Chugunova M. V., Kulibaba V. V., et al. Ecotoxicological assessment of brownfield soil by bioassay. In: *Advances in Understanding Soil Degradation*. Springer International Publishing; 2022. P. 333-350. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-85682-3>.

10. Бардина Т. В. Оценка экологического состояния почвогрунтов рекультивированного карьера с использованием методов биотестирования / Т. В. Бардина, М.В.Чугунова,В.В.Кулибаба[и др.]//Биосфера.–2020.–Т.12.– № 1-2. – С. 1–11. <https://doi.org/10.24855/BIOSFERA.V12I1.539>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тамара Викторовна Бардина – канд. биол. наук, доцент кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского центра экологической безопасности РАН, Санкт-Петербург, Россия, bardina.tamara@pharminnotech.com

Александра Германовна Подборонова – магистрант Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; инженер 2 категории Лаборатории комплексных технологий по выделению изотопов и продуктов деления Радиевого института им. В. Г. Хлопина, Санкт-Петербург, Россия, podboronova.aleksandra@pharminnotech.com

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 01.04.2022 г., одобрена после рецензирования 10.04.2022 г., принята к публикации 15.04.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2021. Vol. 3, no. 4. P. 102-107

Short message

Ecotoxicological assessment of waste and soil cover of anthropogenically caused pollution of the territories using biotest systems

© 2022. Tamara V. Bardina^{1,2}, Alexandra G. Podboronova^{1,3}, Ludmila V. Sklyarova¹

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

²Scientific Research Centre for Ecological Safety, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

³V. G. Khlopin Radium Institute, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Tamara V. Bardina, bardina.tamara@pharminnotech.com

ABSTRACT. The possibility of using various methods of biotesting together with chemical-analytical methods for the ecotoxicological assessment of waste from the oil industry (drilling sludge) and contaminated soil cover of objects of accumulated environmental damage located in the north-west of Russia is considered. Ecotoxicological studies by biotesting methods have been carried out using test organisms from different systematic groups. Conventional and proprietary biotesting methods were used. The proposed set of biotest systems for the purposes of environmental control of such objects along with chemical and analytical methods may increase the reliability of the research results.

KEYWORDS: biotesting, test organism, toxicity, eluate and contact biotesting, objects of past environmental damage

REFERENCES

1. Terekhova V. A. Biotesting of Soil Ecotoxicity in Case of Chemical Contamination: Modern Approaches to Integration for Environmental Assessment (a Review). *Pochvovedenie=Eurasian Soil Science*. 2022;55(5):601-612. (In Russ.).
2. Olkova A. S. Modern trends in the development of the methodology of bioassay aquatic environments. *Theoretical and Applied Ecology*. 2018;3:19–26. <https://doi.org/10.25750/1995-4301-2018-3-019-026>
3. Kapelkina L. P., Bardina T. V., Chugunova M. V., et al. The Ecological Assessment of Petroleum Industry Wastes. *Proceedings of the International Symposium "Engineering and Earth Sciences: Applied and Fundamental Research" dedicated to the 85th anniversary of H. I. Ibragimov (ISEES 2019)*. 2019;1:713–717. <https://doi.org/10.2991/isees-19.2019.142>
4. FR.1.39.2007.03222. Metodika opredeleniya toksichnosti vody i vodnykh vytyazhek iz pochv, osadkov stochnykh vod, otkhodov po smertnosti i izmeneniyu plodovitosti dafniy. (In Russ.).
5. PND F T 16.3.16-10 (red. 2015 g.) FR.1.39.2015.19244. Metodika opredeleniya toksichnosti otkhodov proizvodstva i potrebleniya ekspress-metodom s primeneniem pribora serii «Biotester». (In Russ.).
6. FR. 1.39.2004.0106. Metodika opredeleniya klassa opasnosti burovykh shlamov. M-BSh-01-2004. (In Russ.).
7. FR. 1.31.2009.06301. Metodika vypolneniya izmereniy indeksa toksichnosti pochv, pochvogruntov, vod i otkhodov po izmeneniyu podvizhnosti polovykh kletok mlekoipayushchikh in vitro. (In Russ.).
8. PND F T 14.1:2:3:4. 10-04. Metodika izmereniya opticheskoy plotnosti kul'tury vodorosli khlorella (*Chlorella vulgaris* Beijer) dlya opredeleniya toksichnosti pit'evykh, presnykh prirodnykh i stochnykh vod, vodnykh vytyazhek iz grunтов, pochv, osadkov stochnykh vod i otkhodov proizvodstva i potrebleniya. (In Russ.).
9. Bardina T. V., Chugunova M. V., Kulibaba V. V., et al. Ecotoxicological assessment of brownfield soil by bioassay. In: *Advances in Understanding Soil Degradation*. Springer International Publishing; 2022. P. 333-350. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-85682-3>
10. Bardina T. V., Chugunova M. V., Kulibaba V. V., et al. The use of biological testing approaches to assessing the ecological conditions of soils in a reclaimed surface mine. *Biosfera=Biosphere*. 2020;12(1-2):1-11. <https://doi.org/10.24855/BIOSFERA.V12I1.539> (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tamara V. Bardina – Ph. D. in Biology, Associate Professor of the Department of Industrial Ecology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Senior Researcher, Scientific Research Centre for Ecological Safety, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia, bardina.tamara@pharminnotech.com

Alexandra G. Podboronova – Master Student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Engineer of the 2nd category, Laboratory of Complex Technologies for the Separation of Isotopes and Fission Products, V. G. Khlopin Radium Institute, Saint Petersburg, Russia, podboronova.aleksandra@pharminnotech.com

Lyudmila V. Sklyarova – Master Student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, sklyarova.lyudmila@spcpu.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted April 01, 2022; approved after reviewing April 10, 2022;
accepted for publication April 15, 2022

Формулы Фармации. 2021. Т. 3, № 4. С. 108-117

Обзорная статья

УДК 615.01. 60. 606.

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf99672>

Биодизайн как цивилизационный вызов современной фармацевтике

© 2022 А. И. Тюкавин¹, Н. А. Арсениев¹, М. А. Студнева^{2, 5}, В. С. Медведева⁴, С. В. Сучков^{2, 3, 5}

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

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

³Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации Москва, Россия

⁴Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁵Европейская ассоциация прогностической, профилактической и персонализированной медицины, Брюссель, Европейский Союз

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

АННОТАЦИЯ. В обзоре обсуждается роль методологии фарм- и драг-дизайна в развитии высокотехнологичного сегмента разработки и получения оригинальных лекарственных препаратов для персонализированной и прецизионной медицины. Освещены актуальные вопросы использования в фармацевтике предиктивно персонализированного инструментария для прецизионной медицины. Показаны новые возможности и перспективы повышения эффективности лекарственных препаратов, созданных на основе фармдизайна. Обсуждаются оригинальные подходы стандартизации и воспроизводимости эффектов новых ЛП на доклиническом этапе с помощью микрофлюидных биоконструкций – систем «органов-на-чипе». Показана актуальность совершенствования вузовских учебных программ подготовки специалистов в области молекулярного конструирования лекарств (драг-дизайна), гармонизированных с динамично развивающимися биотехнологиями в фармацевтике, а также потребностями отечественного здравоохранения в оригинальных лекарственных средствах для ППМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биофармацевтика, фармдизайн, персонализированные лекарственные средства, фармдизайн доклинических исследований, система «орган-на-чипе», программы подготовки драг- и фармдизайнеров

СОКРАЩЕНИЯ:

ЛП – лекарственные препараты;

ППМ – персонализированная и прецизионная медицина;

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;

R&D – исследования и разработки;

FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов;

ЛС – лекарственные средства;

СД1 – сахарный диабет первого типа;

БАД – биологически активные добавки;

РНК – рибонуклеиновая кислота.

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтика (а с учетом последних инноваций и трендов – биофармацевтика) является одной из наиболее перспективных отраслей, имеющих научно-промышленный потенциал для инновационного развития.

Биофармацевтика – это отрасль промышленности и научных исследований, основанная на технологиях получения (для последующего использования в терапевтических и/или профилактических целях) сложных макромолекул, идентичных существующим в живых системах, с использованием методов рекомбинантных ДНК, гибридизации и культивирования клеток.

Вторжение в традиционно инженерные области фарминдустрии биологических подходов к созданию инновационных продуктов подвигло ведущие биофармацевтические компании мира перестроить научные изыскания и технологические процессы с учетом этого вызова времени. В фармацевтике стала быстро развиваться технологическая концепция, известная как биодизайн. Перспективность использования такого направления развития биофарминдустрии была подтверждена безусловными успехами в разработке и создании уникальных лекарственных препаратов и прецизионных технологий их масштабирования [1, 2].

Отечественная фармацевтика быстро внедрила на своих предприятиях передовые биотехнологии, что привело к появлению в Российской Федерации продуктов нового поколения – высокоэффективных лекарств и биоматериалов, созданных на основе последних достижений науки. Инновационному развитию отечественной фармацевтики способствовал и разворот системы российского здравоохранения в направлении новой модели развития – персонализированной и прецизионной медицины.

Перспектива дальнейшего развития отечественной биофармацевтики неразрывно связана с решением проблем, которые стоят перед ППМ с одной стороны, и необходимостью в полной мере использовать технологический потенциал неизвестных ранее областей естественнонаучных знаний с другой (рис. 1).

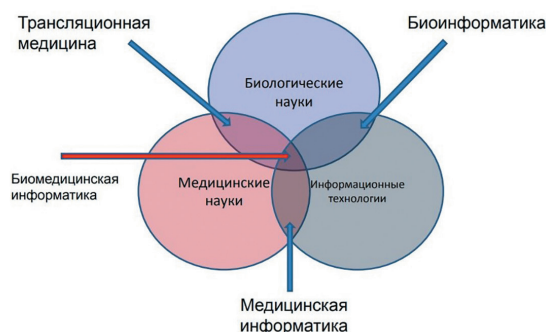


Рис. 1. Новые понятия на стыке наук
Fig. 1. Various concepts at the intersection of sciences

БИОДИЗАЙН И ОТЕЧЕСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИКА

В вопросах создания новых лекарственных препаратов отечественная фармацевтика существенно отстает от мировых лидеров. Доля оригинальных препаратов в общем количестве лекарств, зарегистрированных в Российской Федерации, в течение последнего десятилетия имеет устойчивую тенденцию к снижению (рис. 2).

Среди всех отечественных инновационных лекарств, зарегистрированных с 2010 по 2019 гг., в список жизненно необхо-

димых и важнейших лекарственных средств, утвержденный Правительством РФ, было включено шесть лекарственных препаратов [3]. За этот же период количество препаратов с новым действующим веществом, зарегистрированных в нашей стране, в среднем составляло не более трех за год (рис. 3).

В странах Евразийского экономического союза основные инвестиции в разработку, создание, выведение на рынок новых препаратов вкладываются российскими производителями. Лидерами среди них являются международная инновационная биотехнологическая компания полного цикла



Рис. 2. Доля оригинальных препаратов в общем числе лекарств, зарегистрированных в РФ в период с 2010 по 2019 гг. [3]
Fig. 2. The share of original drugs in the total number of drugs registered in the Russian Federation in the period from 2010 to 2019 [3]

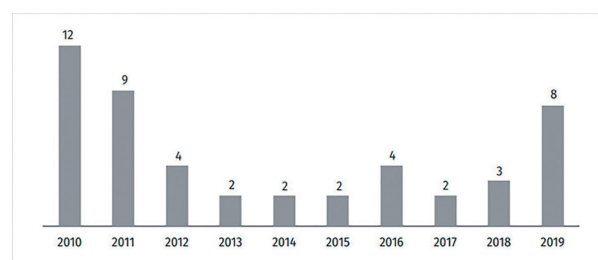


Рис. 3. Количество зарегистрированных в РФ препаратов с новым действующим веществом, разработанных отечественными исследователями [3]
Fig. 3. The number of drugs with a new active ingredient, registered in the Russian Federation, developed by domestic researchers [3]

«Биокад», группа высокотехнологичных фармацевтических компаний «ХимРар», а также группа компаний «Биопротекс».

При этом одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США только в 2019 г. получили 48 новых препаратов, разработанных ведущими мировыми производителями биофармацевтических продуктов. Среди них доминируют онкологические препараты (23%). За ними следуют лекарственные средства для лечения нейродегенеративных заболеваний (19%) и гематологические препараты (13%), а также лекарства для лечения инфекционных заболеваний (10%) [4]. Такие биофармацевтические гиганты как Novartis, Roche, Merck & Co., Pfizer, Sanofi, Johnson & Johnson, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Astra Zeneca инвестируют в R&D-разработки для фармацевтики и биотехнологии не менее 20% своих многомиллиардных бюджетов.

Важным фактором успеха на пути создания инновационных препаратов для лечения актуальных мультифакторных (онкологических, аутоиммунных и др.) и генных (спинальная мышечная атрофия и др.) заболеваний является многолетнее внимание иностранных производителей к скринингу и селекции природных и биоинженерных мишеней, а также поддержка и развитие нового в биофармацевтике направления – биодизайна.

Биодизайн – это метод решения сложных медико-биологических проблем путем комплексного использования прорывных достижений в смежных областях естествознания. В первую очередь в молекулярной и системной биологии, геномной и тканевой инженерии, биоинформатики, микрофлюидики. Производным биодизайна является фармдизайн. Фармдизайн – это методология создания инновационных ЛС – от выявления молекулярных регуляторов ключевых звеньев патогенеза заболевания, расшифровки их химической природы, визуализации и синтеза биоподобных аналогов до исследований на доклиническом и клиническом этапах, валидации пилотного биопрепарата и выбора оптимальной технологии промышленного масштабирования лекарств.

ИНСУЛИН: ОТ НЕОЧИЩЕННОГО ЭКСТРАКТА ДО СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРИРОДОПОДОБНОГО АНАЛОГА ГОРМОНА ЧЕЛОВЕКА

Яркой иллюстрацией важнейшей роли междисциплинарного подхода и фармдизайна в получении оригинальных лекарственных препаратов является история создания инсулина. Инсулинотерапия с начала прошлого века и по настоящее время остается основным методом лечения диабета, в основе развития которого лежит торможение эндокринной функции клеток поджелудочной железы и развившегося вследствие этого абсолютного дефицита инсулина в крови. Стратегической целью терапии этого заболевания является максимально возможная фармакоимитация физиологической секреции инсулина для поддержания концентрации глюкозы в пределах оптимальных значений для нормальной жизнедеятельности организма человека [5].

Более 100 лет назад, в октябре 1920 г., Фредерик Бантинг связал развитие сахарного диабета с нарушением продукции гормона, секретируемого эндокринными клетками поджелудочной железы. В последующих экспериментах на животных и на человеке, страдающих тяжелой формой сахарного диабета, он подтвердил справедливость этой блестящей идеи. Всего через три года он был отмечен мировым сообществом Нобелевской премией в области физиологии или медицины. В 1926 г. Дж. Абель и В. Дю-Виньо получили инсулин в кристаллическом виде, а в конце 30-х годов инсулин как ЛП из животного сырья был впервые одобрен FDA. Полностью аминокислотную последовательность инсулина расшифровал Фредерик Сэнгер, за что в 1958 г. был удостоен Нобелевской премии по химии. Результаты исследования Ф. Сэнгера открыли «столбовую дорожку» к получению инсулина без использования животного сырья.

В Национальном медицинском центре Калифорнии в 1979 г. в течение нескольких месяцев были синтезированы гены, кодирующие обе цепи человеческого инсулина. С помощью плазмиды синтетические гены были внедрены в геном кишечной палочки. Была разработана биотехнология получения полипептидов отдельных цепей гормона, которые затем соединяли в полноценные молекулы инсулина. В последующем, за счет внедрения в технологию метода обратной транскриптазы, стали осуществлять биосинтез молекулы проинсулина. В течение года в лабораториях было наработано количество инсулина, достаточное для проведения доклинических испытаний и клинических исследований. Последние заняли два года и завершились в 1982 г. разрешением FDA на выпуск и применение первого генно-инженерного инсулина человека в клинической практике лечения сахарного диабета [5].

Для окончательной победы над ранее смертельным заболеванием требовалось создать, по меньшей мере, две группы препаратов, имитирующих короткие эффекты инсу-

лина во время приема пищи и базальную секрецию на протяжении всего остального времени (рис.4).

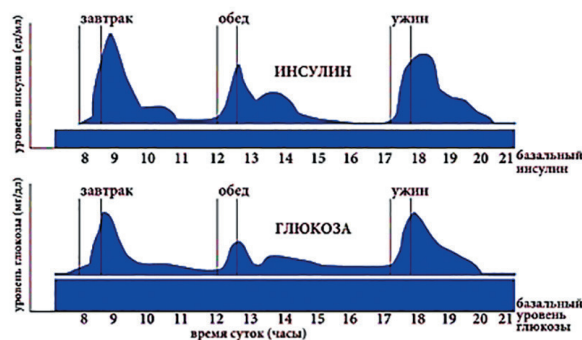


Рис. 4. Нормальная физиологическая секреция инсулина
Fig. 4. Normal physiological insulin secretion

Эта проблема была успешно решена в результате комплексной работы молекулярных биологов, химиков, молекулярных конструкторов лекарств, биотехнологов, биоинформатиков и медиков. В результате появились синтетические инсулины с коротким (прандиальным) и пролонгированным (базальным) эффектами. В 1996 году FDA одобрила синтетический аналог рекомбинантного человеческого прандиального инсулина. В начале нового столетия признание получили рекомбинантный препарат базального инсулина, а с 2015 г. в эндокринологическую практику внедрено второе поколение этого лекарственного средства.

Одной из важнейших содружественных разработок биодизайнерского направления в лечении пациентов с СД1 стало создание технологии инсулинотерапии с помощью электронной помпы. Было создано устройство, автоматически измеряющее концентрацию глюкозы в крови каждые пять минут и способное при необходимости самостоятельно вводить инсулин. Оно представляет собой небольшой инжектор, размещенный на поясе человека, страдающего диабетом, с помощью которого инсулин вводится в организм в прандиальном и базальном режимах. В отличие от метода многократных ежедневных инъекций, в электронном инжекторе используется только один инсулин – короткого или ультракороткого действия. Быстродействующий инсулин вводится в точных дозах в круглосуточном режиме, обеспечивая потребности организма в глюкозе. В 2017 г. FDA одобрила инсулиновую помпу MiniMed 670G от Medtronic (рис. 5).

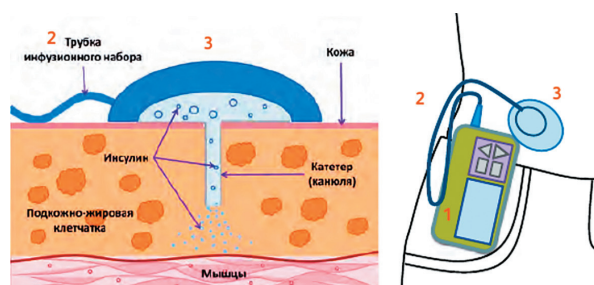


Рис. 5. Инсулиновая помпа (электронный шприц). Слева – схема устройства инжектора инсулина. Справа – расположение устройства на теле человека. 1 – помпа с резервуаром; 2 – инфузионная система; 3 – канюля/катетер [6]

Fig. 5. Insulin pump (electronic syringe). On the left is a diagram of the insulin injector device. On the right is the location of the device on the human body. 1 – pump with reservoir; 2 – infusion system; 3 – cannula / catheter [6]

В нашей стране инсулины отечественных производителей занимают 4-5% рынка. Причем отечественные компании выпускают инсулин на основе субстанции, приобретаемой за рубежом. Исключение составляет компания «Герофарм-Био», которая с начала нового столетия осуществляет промышленное производство препарата полного цикла – от создания первичной субстанции генно инженерного инсулина человека до выпуска на ее основе готовых лекарственных форм. Обращает на себя внимание, что компания «Герофарм-Био» за короткое время по своей инновационности вошла в пятерку конкурентоспособных производителей инсулина в мире.

КОНСТРУИРОВАНИЕ ИННОВАЦИОННЫХ ЛП И БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ УСТРОЙСТВ ДЛЯ ППМ

Роль эвристической составляющей в процессе разработки и создания оригинальных лекарств уменьшилась, поскольку производство инновационных биопродуктов стало научно обоснованной технологией. Именно технологичность процесса рождения новых препаратов неуклонно приближает фармацевтику к получению идеального лекарства («золотой пули»), обладающего минимальными побочными эффектами и действующего на причину и/или ведущие механизмы развития болезни.

Лекарства нового поколения для ППМ – это препараты направленного (таргетного) действия. Они создаются на основе знаний о роли и природе молекул-мишеней в организме, создания и подбора к ним лигандов, придания препарату безопасной для организма лекарственной формы. Последняя (как правило – наноконструкция) обеспечивает доставку лекарства к внутриклеточному молекулярному объекту терапии, который выступает в качестве «мотора» развития патологического процесса (опухолевый рост, нейродегенерация, аутоиммунный процесс и др.).

Драг-дизайн. Для разработки и создания оригинальных фармакологических препаратов применяется технология, получившая название драг-дизайн (drug – лекарство, design – проектирование, конструирование). Под драг-дизайном понимают направленную разработку новых лекарственных препаратов с заранее заданными фармакологическими свойствами, а специалисты, его осуществляющие, называются драг-дизайнерами.

При разработке дизайна нового препарата учитывают, что клетки-мишени пораженных болезнью органов или тканей всегда находятся в окружении здоровых тканевых элементов, которые не должны стать объектами «атаки» лекарственных препаратов.

Первая задача, которая стоит перед драг-дизайнером, заключается в необходимости распознавания наночастицей лекарства своей клетки-мишени (выделяя ее из микроокружения).

Вторая задача связана с поиском оптимальных путей воздействия будущего препарата на клетку посредством биомаркеров (как правило, рецепторов или звеньев сигнальных путей).

Третья задача – попадание лекарства внутрь желаемой структуры (например, в ядро). Для этого у нанотранспортера должен быть «адрес». Например, аминокислотная последовательность. Он должен быть опознан системами внутриклеточных сигнальных каскадов, а сама конструкция отправлена в конечную точку воздействия, т.н. «хоуминг-сайт».

Четвертая задача связана с последующими эффектами препарата и биодegradацией наноконструкции-транспортера, доставившего лекарство в клетку.

Последняя задача продиктована необходимостью создания модульной наноконструкции, предусматривающей замену ее отдельных компонентов в зависимости от решаемой задачи.

Фармдизайн – это методология создания инновационных ЛС на основе междисциплинарного способа решения задачи. Специалист в области фарм-дизайна является обладателем базовых умений и навыков применения методов биомедицинской инженерии, геномной и тканевой инженерии, микрофлюидики, 3-D аддитивных технологий, а также биоинформатики. Он управляет процессами и технологиями создания лекарства, формирует оптимальную междисциплинарную профессиональную среду для решения конкретных практических задач. Фармдизайнер планирует дорожную карту процессов создания таргетных ЛП (от выбора перспективных молекул, получения активных фармацевтических субстанций до прогноза востребованности препарата в его оптимальной лекарственной форме на рынке). Такой специалист разрабатывает формат пилотных образцов конечного продукта (лекарственных таргетных препаратов, высокоинформативных диагностических маркеров и др.) и делает прогноз характеристик и эффектов будущего ЛП. На фармдизайнера возлагается функция целевого отбора компонентов конструирования лекарственного продукта в целях доклинических, а далее – клинических исследований, с последующей экспертной оценкой безопасности и эффективности лекарства в целом. Этот специалист владеет умениями и навыками организации широкомасштабных клинических исследований конечного продукта с последующей оценкой его ценности на фармацевтическом рынке для самых разных областей практической медицины.

В передовых биофармацевтических компаниях мира уже пришли к твердому убеждению, что именно уникальному триумvirату «биодизайн – биоинженерия – трансляционные разработки» как инновационному оператору принадлежит ведущая роль в развитии высокотехнологичных секторов биоиндустрии на протяжении ближайших десятилетий. Лидеры мировой биоиндустрии очень быстро осознали стратегическую важность внедренческой деятельности принципиально новой генерации знаний в практику. Только в США к 2012 году было создано 60 высокотехнологичных центров, осуществляющих дизайнерские и трансляционные разработки в сфере биофармацевтики. Результаты и перспективы развития нового подхода в биоиндустрии, в том числе и для здравоохранения, представлены на рис. 6.

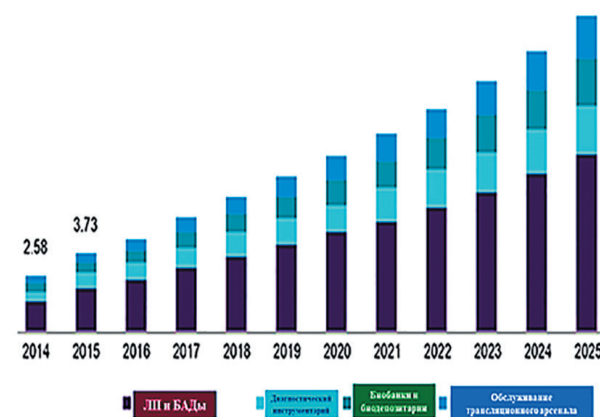


Рис. 6. Динамика среднегодовых темпов мирового роста дизайнерских трансляционных разработок в сфере биоиндустрии
Fig. 6. Dynamics of the average annual growth rates of design translation developments in the bioindustry

СОВРЕМЕННЫЕ ЛП, СОЗДАВАЕМЫЕ НА ТРАНСДИСЦИПЛИНАРНОЙ ОСНОВЕ

Персонализированные ЛП. Лекарства, сконструированные на основе синтетических молекул РНК, представляют собой транспортеры, доставляющие информационные молекулы в клетки, где молекулы РНК запускают программы синтеза определенных внутриклеточных белков, которые защищают клетки от действия патогенных факторов (например, вирусов), а также включают механизмы репарации повреждений и восстановления клеточной функции.

Одна из важных проблем при разработке и создании таких препаратов заключается в том, что ЛП должны проявлять фармакологические эффекты не во всех клетках, куда они могут проникнуть, а только в тех, куда внедрился вирус или где появился патоген известной природы (т.е. соответствующая биологическая мишень для потенциальной атаки со стороны таргетных фармакоконструкций).

Группа специалистов разработала оригинальные риборегуляторы – компоненты инженерного управления, которые названы «переключателями основы опоры» (eToeholds) [7]. Эти устройства представляют собой универсальные элементы, встроенные в РНК, которые стимулируют экспрессию связанной последовательности, кодирующей искомый клеточный белок только при наличии клеточно-специфической или вирусной РНК. Очевидно, что лекарство, снабженное таким переключателем, проявит свой внутриклеточный эффект только в том случае, если в клетку внедрится патоген, код структуры которого заложен в eToeholds (рис. 7).

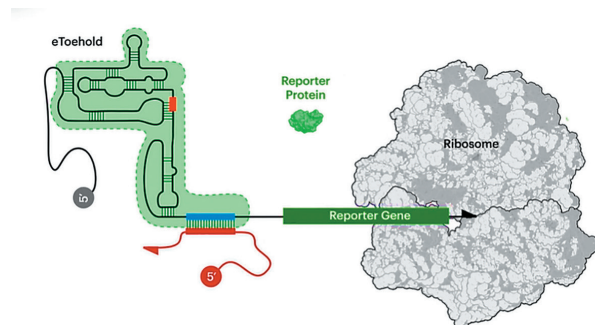


Рис. 7. Схема таргетного эффекта eToeholds. 5 – вирусный белок патогена [7]

Fig. 7. Scheme of the effect of the targeted effect of eToeholds. 5 – viral protein of the pathogen [7]

При появлении нового патогена, отличного от предыдущего по своей структуре, можно провести репрограммирование риборегулятора, и, соответственно, перенастроенный по РНК-паттерну ЛП начнет оказывать таргетный эффект по отношению к новому вирусу или другому патогенному фактору.

Риборегуляторы имеют широкую перспективу применения в медицине, позволяя сделать РНК-препараты менее опасными, а основанную на них клеточную терапию прецизионной и более эффективной.

Биопрепараты со стабилизированной целевой функцией. Макрофаги являются многоцелевыми клетками в структуре врожденного и адаптивного звеньев иммунитета, способными распознавать и убивать инфицирующие агенты, поглощать отми-

рающие клетки и клеточный мусор, существенно влияя на течение воспалительных процессов с одной стороны и притормаживая опухолевый рост за счет уничтожения раковых клеток с другой. Однако под влиянием проонкогенных факторов, продуцируемых опухолевыми клетками, макрофаги, трансформируясь, могут утрачивать заложенный в них природный противоопухолевый эффект. Они начинают секретировать факторы, стимулирующие не гибель, но интенсивный злокачественный рост клеток. С феноменом функциональной трансформации макрофагов в окружении опухолевых клеток связаны многие неудачные попытки исследователей использовать макрофаги в качестве средства против опухолей.

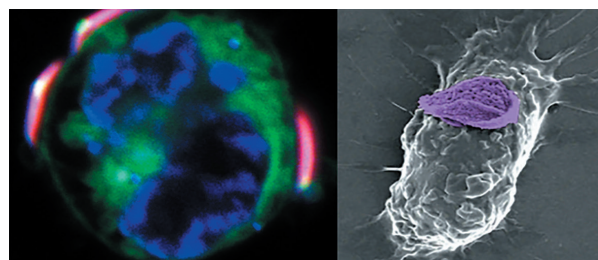


Рис. 8. «Рюкзаки» наночастиц (розовые – слева; фиолетовые – справа), прикрепленные к клетке макрофага, высвобождают устойчивый поток цитокинов, чтобы сохранить клетку активированной против раковых опухолей. Источник: Институт Висса при Гарвардском университете

Fig. 8. «Backpacks» of nanoparticles (pink - left; purple - right) attached to the macrophage cell release a steady stream of cytokines to keep the cell activated against cancerous tumors. Source: Wyss Institute at Harvard University

Для стабилизации противораковой функции макрофагов были разработаны клеточные «рюкзаки» (рис. 8). Они представляют собой комплект дискообразных наночастиц, которые прилипают к макрофагу, но не поглощаются им. Наноконплексы осуществляют постоянное поступление в макрофаг цитокинов, которые стойко удерживают заложенную в макрофаг функцию поглощения чужеродных продуктов, в том числе уничтожение опухолевых клеток. После инкубации макрофагов с «рюкзаками» in vitro и их введения мышам с раком легких наблюдался продолжительный противоопухолевый эффект, который проявлялся в уменьшении размеров опухоли и увеличении общей выживаемости животных.

Наноразмерные лекарственные формы биопрепаратов. Большие размеры и особые свойства многих биопрепаратов, эффективных для лечения актуальных заболеваний, во многих случаях не позволяют с их помощью получать ожидаемый лечебный эффект в клинике. Для этого требуются многократные инъекции лекарств в высоких дозах, с чем связывают нежелательные побочные эффекты, а также дискомфорт у пациентов и высокую стоимость фармакотерапии.

Путь решения этих проблем оказался тесно связанным с направлением, известным в науке как микрофлюидика на основе капель.

Исследования взаимосвязи между динамикой образования капель, составом среды и геометрией инжекторов привели к созданию аналитических и феноменологических моделей, которые были экспериментально подтверждены [8]. Для повышения эф-

фективности биопрепаратов и расширения путей их парентерального введения в организм человека разработан способ получения микрофлюидных лекарств, позволяющий упаковывать биопрепараты в устойчивые микро- и наноразмерные капсулы (рис. 9). В таких капсулах биопрепараты длительно сохраняют свои лечебные свойства и не разрушаются при малоинвазивных путях их введения в организм.

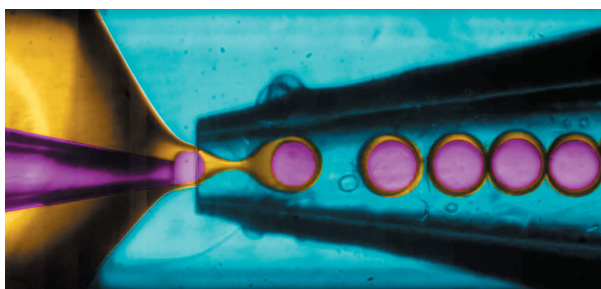


Рис. 9. Система получения наноразмерных везикул для транспортировки биопрепаратов в организме человека при парентеральном и малоинвазивных способах введения. Источник: Институт Висса и Гарвардская школа инженерных и прикладных наук им. Джона А. Полсона
Fig. 9. System for obtaining nanosized vesicles for transportation of biological products in the human body with parenteral and minimally invasive methods of administration. Source: Wyss Institute and John A. Paulson Harvard School of Engineering and Applied Sciences

БИОДИЗАЙН ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Разработка и создание лекарств – сложный, многоступенчатый и очень дорогостоящий процесс. Помимо выявления роли той или иной молекулы в патогенезе заболевания, расшифровки ее химической природы и синтеза природоподобного аналога активного вещества, патентной защиты, проводятся испытания на экспериментальных животных и человеке (доклинические и клинические исследования).

Для появления на фармацевтическом рынке оригинального лекарства (инновационного препарата, «бренда») необходимы финансовые траты в размере 2-3 млрд долларов США. При этом статистика получения оригинальных препаратов последних десятилетий свидетельствует, что из 100 исследуемых перспективных молекул только у 14 на выходе подтверждается ожидаемый лечебный эффект, и лекарство получает одобрение FDA для его применения в медицинской практике.

Доклинические испытания лекарственных препаратов представляют собой двухфазные научные исследования, направленные на получение первичных результатов относительно эффективности и безопасности использования лекарственного препарата в живом организме (in vivo). После введения в мировую практику требований GLP, для моделирования болезней и проведения доклинических испытаний используют лабораторных животных (мелких и крупных) SPF-статуса. В организме этих животных отсутствует специфицированная (недопустимая) патогенная флора. Моделирование различных видов патологии проводят на инбредных, генетически идентичных животных, у которых с высокой часто-

той возникают те или иные заболевания (высокоразовые линии мышей и др.); трансгенных животных, содержащих во всех клетках своего организма дополнительную интегрированную с хромосомами чужеродную ДНК (трансген). При работе с моделями заболеваний вызывают нокаут генов, при котором из организма удаляют или выключают определенные гены; проводят редактирование генома с помощью «молекулярных ножниц», позволяющее включить, удалить или переместить фрагменты ДНК в геноме и другие.

Важнейшую роль в предотвращении необоснованных финансовых трат, связанных с проведением многочисленных фаз доклинических и клинических исследований прообраза ЛП играет скрининг (от англ. screening – просеивание). Основная задача скрининга состоит в научно обоснованном исключении молекул из числа кандидатов в лекарства до начала доклинических и клинических исследований.

Система «органов-на-чипе». Сочетание микрофлюидики и методов формирования клеточных 3D-биологических структур повлекло за собой развитие нового направления – создание искусственных объектов, имитирующих основные функции живых органов [9]. Это направление оказалось очень перспективным для проведения высокопроизводительного скрининга, обеспечивающего надежные и воспроизводимые результаты доклинических исследований, им стала система «органов-на-чипе» (рис. 10).

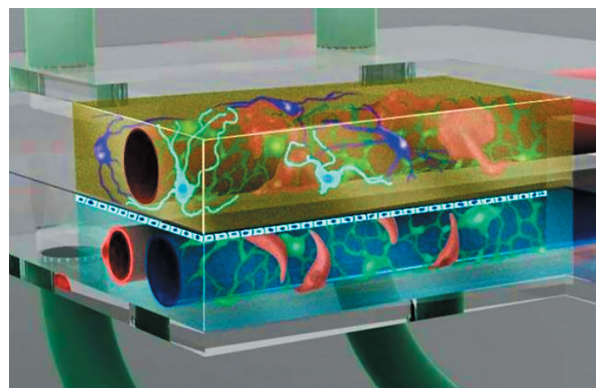


Рис. 10. Микрофлюидные устройства для тестирования лекарственных препаратов
Fig. 10. Microfluidic drug testing devices

«Органы-на-чипе» представляют собой конструкции, состоящие из прозрачного гибкого полимера размером с USB-накопитель, которые содержат полые микрофлюидные каналы, выстланные живыми 3D-культурами клеток различных органов и кровеносных сосудов человека. Эти устройства снабжены уникальными модулями автоматического контроля работы самих устройств, а также средствами сбора в реальном времени информации о функциональном состоянии клеток печени, легких, крови и других биообъектов после воздействия на них исследуемых фармакологических агентов.

Модель «человек-на-чипе» для комплексных доклинических исследований пока не создана, но устройства отдельных «органов-на-чипе» (легких, кишечни-

ка, печени и др.) и их комбинации уже применяются в практике доклинических исследований ЛП (рис. 11).

Моделирование патологии на «органах-на-чипе». С использованием системы «органов-на-чипе» возможно воспроизведение основных звеньев заболеваний, а также диагностика возможных нежелательных эффектов со стороны ЛП.

Легкие. На рис. 12 показана модель ткани дыхательных путей на чипе при муковисцидозе. Секрет слизистого слоя поддерживает колонизацию и рост бактериального патогена *Pseudomonas aeruginosa* (зеленая флуоресценция). *Pseudomonas aeruginosa* присутствует в микробиоме нормального легкого, но может выйти из-под контроля и вызвать воспалительные процессы в легких у пациентов, страдающих муковисцидозом.

Кишечник. Для изучения влияния коронавирусов (SARS-CoV-2 и NL63), заражающих клетки желудочно-кишечного тракта посредством рецепторов ACE2, применяется устрой-

ство микрофлюидной культуры кишечника «человека на чипе». На рис. 13 показана конструкция чипа кишечника: два параллельных канала, нижний из которых содержит клетки кровеносных сосудов, а верхний – клетки слизистой оболочки кишечника. При введении в чип коронавируса NL63 воссоздаются основные проявления вирусных инфекций в кишечнике.

В этом устройстве эпителий кишечника пациента сопряжен с эндотелием сосудов для изучения клеточных и воспалительных реакций пациента на инфекцию коронавирусом NL63. Показано, что чип кишечника человека может быть полезен в качестве доклинической модели для изучения патологии, связанной не только с коронавирусом, а также и для тестирования потенциальных противовирусных или противовоспалительных терапевтических средств [10].

Кровь. Микроустройство для мониторинга гемостаза включает в себя микрофлюидный комплекс – устройство с полыми каналами, по которым течет кровь, и оригинальный (запатентованный) алгоритм анализа данных о конкретном пациенте, чтобы предсказать, когда появляются признаки тромбофилии и образуются сгустки крови (рис. 14). Это позволяет осуществлять комплексный мониторинг агрегатного состояния крови и функций тромбоцитов.

Устройство оказалось очень перспективным для выявления токсических побочных эффектов антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов, а также обнаружения редких нарушений свертываемости крови, которые не обнаруживаются методами лабораторной диагностики при обследовании человека в клинике.

Печень. Лекарственно-индуцированное повреждение печени является основной проблемой во время разработки лекарств, которая остается плохо изученной из-за видовых различий в токсичности печени и ограниченной прогностики обычных моделей *in vitro*. Печеночный чип объединяет четыре типа клеток человека в динамической среде. Он решает многие проблемы оценки гепатотоксичности фармакологических агентов, а также позволяет идентифицировать биомаркеры и определить механизмы повреждающего действия испытываемых лекарств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспектива внедрения методологии биодизайна в процессы рождения инноваций в отечественной фармацевтической индустрии не имеет простого решения, поскольку

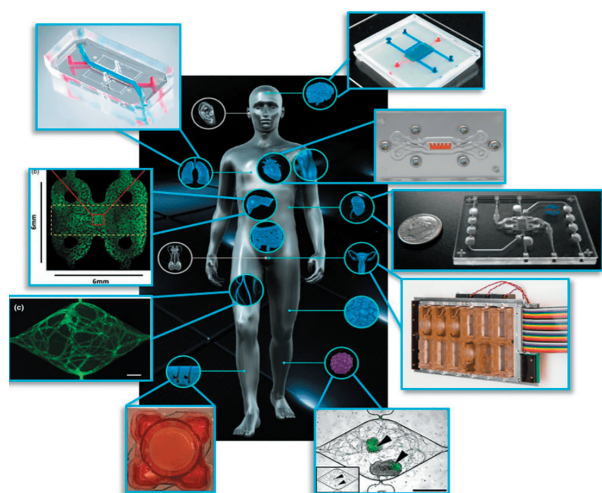


Рис. 11. Модель «человек-на-чипе»
Fig. 11. The Man-on-Chip Model

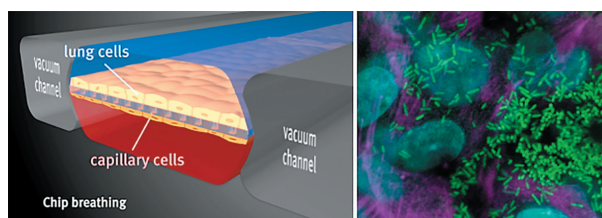


Рис. 12. Моделирование муковисцидоза. Слева – система «легкое-на-чипе»; справа – модель «муковисцидоза-на-чипе». Источник: Институт Висса при Гарвардском университете
Fig. 12. Modeling of cystic fibrosis. Left - light-on-a-chip system; on the right is a cystic fibrosis-on-a-chip model. Source: Wyss Institute at Harvard University

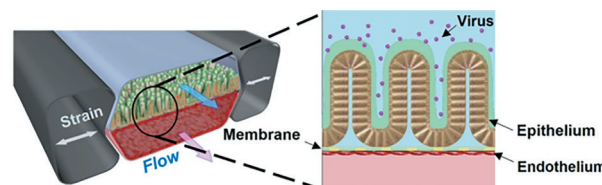


Рис. 13. Схема конструкции «кишечника-на-чипе». Источник: Институт Висса при Гарвардском университете [11]
Fig. 13. Diagram of the intestine-on-a-chip construction. Source: Wyss Institute at Harvard University

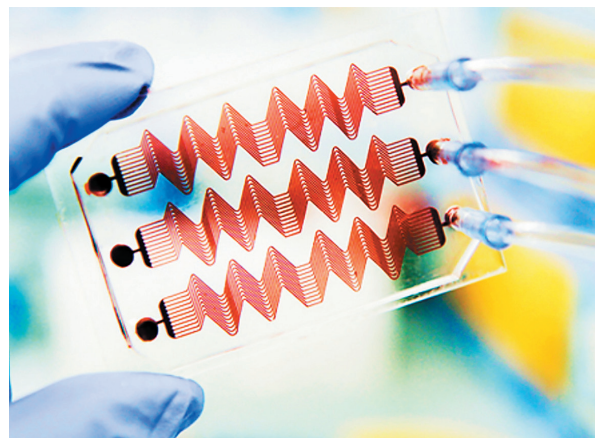


Рис. 14. Микроустройство для мониторинга гемостаза. Источник: Институт Висса при Гарвардском университете
Fig. 14. Micro device for monitoring hemostasis. Source: Wyss Institute at Harvard University

проблема носит системный характер. Очевидно, что без наращивания производства отечественных прецизионных категорий ЛП, созданных на основе ключевых элементов таргетной фармакотерапии – оригинальных биомаркеров, фармакологических мишеней и соответствующих им лигандов, – а также без творческого совершенствования специалистов в области молекулярного конструирования и биоинженерии, ППМ как стратегия развития медицины в нашей стране не может быть реализована.

Для оживления инновационного сегмента отрасли и увеличения выпуска оригинальных препаратов требуется не только финансовая поддержка научных центров, но также изменение методологии подготовки кадров для биофарминдустрии. Речь идет об обучении специалистов нового поколения, нацеленных на расширение практического арсенала предиктивно-диагностических, превентивно-профилактических и лечебно-реабилитационных инструментов. С такой категорией профессионалов связано, в основном, появление оригинальных идей, трансляция инноваций в практику, создание дорожных карт их материализации в виде уникальных биопродуктов. Последние и становятся «лекарствами прорыва» в определенных областях медицины: как генно-инженерный инсулин человека в эндокринологии или гуманизированные (очеловеченные) антитела («Герцептин») – в онкологии.

Сегодня в фармацевтических и биомедицинских вузах нашей страны подготовка специалистов для фармацевтической отрасли ориентирована на выпуск провизоров, работающих в сегменте обращения готовых лекарственных средств, а также инженеров (химиков, биотехнологов и др.), эксплуатирующих современные, но созданные ранее, промышленные технологии производства лекарств. В рамках специалитета и магистратуры не готовят профессионалов, владеющих принципами разработки оригинальных таргетных лекарств и прецизионных биомедицинских технологий, а также обладающих представлениями об уникальности и широте современного научно-технического арсенала инструментария для их создания. Университетские программы подготовки специалистов для отечественной фармацевтики не нацелены на формирование у выпускников умений и навыков разработки и создания биопродуктов (генно-инженерных регуляторов живых систем, биокомпозитных материалов и др.), определяющих прогресс не только в фармацевтике, но и в биомедицине в целом. В фармацевтических вузах и на профильных факультетах медицинских университетов, за небольшим исключением, биодизайн и фармдизайн не рассматривают как драйвер

развития биофармацевтики. Кто такой фармдизайнер, какова содержательная составляющая паспорта этой специальности, каков проект возможной программы подготовки специалистов нового поколения в системе отечественного высшего профессионального образования? Это вопросы, на которые в нашей стране пока нет ответов.

В это же время в зарубежных университетах подготовка биодизайнеров для разных областей биоиндустрии идет полным ходом, поскольку запрос биотехнологических компаний на фармдизайнеров и драг-дизайнеров неуклонно растет. Так, например, в Калифорнийском университете в Сан-Франциско третий год успешно работает программа Master of Design in Translational Research and Development, ориентированная на подготовку биодизайнеров-экспертов в сферах пищевой и биофарминдустрии. В Калифорнийском университете в Сан-Диего и Дэйвисе, Йельском университете, Гонконгском и Сингапурском университетах учреждены магистерские программы Master of Translational Medicine, заточенные на подготовку биодизайнеров в сферах трансляционных исследований и разработок. В Калифорнийском университете в Беркли предложена особая программа по формированию специалистов, свободно ориентирующихся в дизайнерских разработках бионаноконструктов, предназначенных к использованию в границах живых систем (Major Program in Materials Science, Bioengineering and Bioinstrumentation). Университет в Хельсинки учредил программу, целью которой служит подготовка дизайнерских кадров для успешной карьеры в сферах, балансирующих на грани науки, медицины, биодизайна, биофармации и бионутрицевтики. Уникальные возможности раскрыты в двух особых магистерских программах Translational Medicine and Biologically Inspired Engineering Program и Translational Biofarmacodesign Entrepreneurship, созданных совместно Гарвардским университетом и Массачусетским технологическим институтом и предлагающих курсантам высокооплачиваемые (в том числе административно-управленческие) места в сферах биофармакодизайна, биофармацевтики и пищевой биоиндустрии.

Новая модель развития отраслей биоиндустрии, по оценкам западных экспертов, должна сформироваться к 2025–2030 гг., охватив практически все мировые рынки, формируемые крупными транснациональными корпорациями. Соответственно, компании, принявшие данную модель развития, получают существенное преимущество за счет эффекта синергии с одной стороны и подготовленного нового спроса со стороны профильных рынков – с другой. В тоже время те, кто не включится в этот тренд развития биофармацевтики, имеет сомнительную перспективу быть конкурентноспособным на поле биоиндустрии завтрашнего дня.

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. Чапленко А. А. Инновационные лекарственные препараты на российском фармацевтическом рынке: ключевые игроки и основные направления разработок / А. А. Чапленко, В. В. Власов, Г. Н. Гильдеева // Ремедиум. – 2020. – № 10. – С. 4–9. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2020-10-4-9>
4. The Pharma Media: базы данных BioMedTracker и Cortellis.
5. Окминян Г. Ф. Эволюция препаратов базального инсулина: от простого к сложному / Г. Ф. Окминян, О. Ю. Латышев, Е. В. Киселева [и др.] // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10. – № 1. – С. 18–25. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-18-25>
6. Дедов И. И. Инсулиновая помпа (помощь врачу для эффективного управления диабетом) / И. И. Дедов, В. А. Петеркова, Т. Л. Кураева [и др.]. – Москва, 2014. – 126 с.

7. Green A., Silver P., Collins J., et al. Toehold Switches: De-Novo-Designed Regulators of Gene Expression // Cell. 2014. Vol. 159, no. 4. P. 925–939. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.002>.

8. Белоусов К. И. Основы нанотехнологий. Часть 2. Капельная микрофлюидика. Учебное пособие / К. И. Белоусов, А. А. Евстапов, И. В. Кухтевич [и др.]. – Санкт-Петербург: Университет ИТМО, 2015. – 56 с.

9. Афоничева П. К. “Орган на чипе” – материал и методы / П. К. Афоничева, А. Л. Буляцина, А. А. Евстапов // Научное приборостроение. – 2019. – Т. 29. – № 4. – С. 3–18.

10. Gijzen L., Marescotti D., Raineri E., et. al. An Intestine-on-a-Chip Model of Plug-and-Play Modularity to Study Inflammatory Processes // SLAS TECHNOLOGY: Translating Life Sciences Innovation. 2020. Vol. 25, no. 6. P. 585–597. <https://doi.org/10.1177/2472630320924999>

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

Николай Анатольевич Арсениев – канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии и патологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, nikolay.arseniev@pharminnotech.com

Мария Александровна Студнева – ассистент кафедры персонализированной медицины, прецизионной нутрициологии и биодизайна Московского государственного университета пищевых производств Министерства науки и высшего образования РФ; член Европейской ассоциации прогностической, профилактической и персонализированной медицины, Брюссель, Европейский Союз, Москва, Россия, maria.studneva@gmail.com

Вероника Сергеевна Медведева – студентка Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, med_nika2000@mail.ru

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 РФ, Москва, Россия; профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии Московского государственного медицинского стоматологического университета им. А. И. Евдокимова; член Европейской ассоциации прогностической, профилактической и персонализированной медицины, Брюссель, Европейский Союз Москва, Россия, ssuchkov57@gmail.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 28.01.2022 г., одобрена после рецензирования 16.02.2022 г., принята к публикации 18.04.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2021. Vol. 3, no. 4. P. 108-117

Review article

Biodizine as a civilizational challenge of modern pharmaceuticals

© 2022. A. I. Tyukavin¹, N. A. Arseniev¹, M. A. Studneva^{2,5}, V. S. Medvedeva⁴, S. V. Suchkov^{2,3,5}

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

²Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia

³A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁵European Association for Predictive, Preventive and Personalized Medicine, Brussels, EU

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

ABSTRACT. The review discusses the role of pharmaceutical and drug design methodology in the development of the high-tech segment of the development and production of original drugs for personalized and precision medicine (PPM). Topical issues of using predictively personalized tools for precision medicine in pharmaceuticals are highlighted. New opportunities and prospects for increasing the effectiveness of drugs in various fields of medicine created on the basis of pharmaceutical design are shown. Discussed are original approaches

to standardization and reproducibility of the effects of new drugs at the preclinical stage using microfluidic bioconstructs – organ-on-a-chip systems. The relevance of improving university curricula for training specialists in the field of molecular drug design (drug design), harmonized with dynamically developing biotechnologies in pharmaceuticals, as well as the needs of domestic healthcare in original medicines for PPM, is shown.

KEYWORDS: biopharmaceuticals, pharmdesign, personalized medicines, pharmaceutical design of preclinical studies, organ-on-a-chip system, training programs for drug- and pharmaceutical designers

REFERENCES

1. Suchkova S. V., ed. Osnovy personalizirovannoj i precizionnoj mediciny. Uchebnik dlja medicinskih vuzov i fakul'tetov Kazan: ID MedDok; 2021. 628 p. (In Russ.).
2. Tyukavin A. I., ed. Patologija: uchebnik. Moscow: INFRA-M; 2021. 844 p. (In Russ.).
3. Chaplenko A. A., Vlasov V. V., Gildeeva G. N. Innovative medicines on the Russian pharmaceutical market: key players and main directions of development. Remedium. 2020;(10):4–9. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2020-10-4-9> (In Russ.).
4. The Pharma Media: BioMedTracker and Cortellis databases.
5. Okminyay G. F., Latyshev O. Yu., Kiseleva E. V., et al. Basal insulin evolution: from simple to more complex. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Endocrinology: News, Opinions, Training. 2021;10(1):18–25. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-18-25> (In Russ.).
6. Dedov I. I., Peterkova V. A., Kuraeva T. L., et al. Insulinovaja pompa (pomoshh' vrachu dlja jeffektivnogo upravlenija diabetom. Moscow; 2014. 126 p.
7. Green A., Silver P., Collins J., et al. Toehold Switches: De-Novo-Designed Regulators of Gene Expression. Cell. 2014;159(4):925–939. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.002>.
8. Belousov K. I., Evtrapov A. A., Kuhtevich I. V., et al. Osnovy nanotehnologij. Chast' 2. Kapel'naja mikrofljuidika. Uchebnoe posobie. Saint Petersburg: ITMO University; 2015. 56 p.
9. Afonicheva P. K., Bulyanitsa A. L., Evstrapov A. A. «Organ-on-a-chip» – materials and methods of creation. Nauchnoe priborostroenie = Scientific Instrumentation. 2019;29(4):3–18.
10. Gijzen L., Marescotti D., Raineri E., et al. An Intestine-on-a-Chip Model of Plug-and-Play Modularity to Study Inflammatory Processes. SLAS TECHNOLOGY: Translating Life Sciences Innovation. 2020;25(6):585–597. <https://doi.org/10.1177/2472630320924999>

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; email: alexander.tukavin@pharminnotech.com

Nikolay A. Arseniev – Ph.D in Biology, Associate Professor 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; email: arseniev@pharminnotech.com

Maria A. Studneva – Assistant of the Department to Personalized Medicine, Precision Nutrition and Biodesign, Moscow State University of Food Production; Member of the European Association for Predictive, Preventive and Personalized Medicine, Brussels, European Union, Moscow, Russia; email: maria.studneva@gmail.com

Veronika S. Medvedeva – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; email: med_nika2000@mail.ru

Sergey V. Suchkov – Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Department of 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; Member of the European Association for Predictive, Preventive and Personalized Medicine, Brussels, European Union, Moscow, Russia; email: ssuchkov57@gmail.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted January 28, 2022; approved after reviewing February 16, 2022;
accepted for publication April 18, 2022.

История становления кафедры фармакологии и токсикологии СПбГУВМ

© 2022. Александр Михайлович Лунегов

Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины,
Санкт-Петербург, Россия, a.m.lunegov@spbguv.m.ru

АННОТАЦИЯ. Кафедра фармакологии и токсикологии Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины по праву считается центром ветеринарной фармакологии России. За сто лет своего существования она внесла огромный вклад в подготовку высококвалифицированных специалистов в области ветеринарной фармакологии и токсикологии. За время существования кафедры сформировалась и активно развивается научная школа ее прежних руководителей В. Д. Соколова и Н. Л. Андреевой. Результатом многолетнего труда сотрудников кафедры в научно-педагогической сфере стало внедрение в учебный процесс страны учебников по фармакологии, клинической фармакологии и ветеринарной фармации. С 2005 года кафедра использует альтернативные формы обучения студентов с применением адаптированных компьютерных программ, что позволило более глубоко и детально изучать нейротропные средства, многие из которых, в силу особых причин, резко регламентированы. Университет вошел в список первых вузов России, внедривших такой прогрессивный метод обучения, и был премирован на международном уровне.

В сообщении кратко описана 100-летняя деятельность кафедры. Рассказывается о ее руководителях и о сегодняшних успехах в подготовке современных высококвалифицированных специалистов в области ветеринарной фармакологии и токсикологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, кафедра фармакологии и токсикологии, клиническая фармакология, ветеринарная фармация, нейротропные средства, В. В. Савич, В. Д. Соколов, Н. Л. Андреева

СОКРАЩЕНИЯ:

ПВЗИ – Петроградский ветеринарно-зоотехнический институт;
ВМА – Военно-медицинская академия;
ЛВИ – Ленинградский ветеринарный институт;
РАН – Российская академия наук.

Кафедре фармакологии и токсикологии Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины в прошлом году исполнилось 100 лет. Созданная еще в ранние годы советской власти признанным «старшиной» Павловской школы Владимиром Васильевичем Савичем, все эти годы кафедра вносит огромный вклад в подготовку высококвалифицированных специалистов в области ветеринарной фармакологии и токсикологии. Профессорско-преподавательский состав кафедры бережно чтит и развивает традиции, заложенные предшественниками.

ВВЕДЕНИЕ

В сообщении проведен анализ публикаций, описывающих историю существования и развития кафедры, представлены материалы о ее руководителях и основных направлениях работы, рассказывается о сегодняшнем дне, успехах и направлениях развития.

ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ КАФЕДРЫ

Кафедра фармакологии и токсикологии была основана в Петроградском ветеринарно-зоотехническом институте 16 июля 1921 года. Первым ее заведующим стал ученик И. П. Павлова, известный физиолог и фармаколог профессор Владимир Васильевич Савич (1874–1936 гг.). Еще студентом Военно-медицинской академии он увлекся исследованиями в области пищеварения и по окончании учебы стал работать по этой проблеме в лаборатории своего учителя, труды которого продолжал и развивал. В 1921 г., когда В. В. Савичу предложили возглавить кафедру фармакологии ПВЗИ, ученый уже считался признанным «старшиной» Павловской школы.

В Ленинградском ветеринарном институте, как стал называться вуз с 1924 года, В. В. Савич опубликовал около ста научных работ. Под его редакцией было издано руководство по фармакологии А. Р. Кешни в двух томах, которое он дополнил сведениями, необходимыми для ветеринарной практики [1].

После смерти основателя кафедры в 1936 г. заведующим стал его ученик еще по ВМА профессор Анатолий Иванович Кузнецов (1897–1951 гг.). Свою научную деятельность он также начинал слушателем Военно-медицинской академии. Трудился в ВМА, а по совместительству – в Институте физиологии Академии наук СССР и Институте экспериментальной медицины Академии медицинских наук СССР. Докторскую диссертацию защитил в 1934 г. на тему «Фармакологическое исследование советской синтетической камфоры», был автором более ста научных трудов. В ЛВИ с 1936 по 1940 гг. и с 1945 по 1951 гг. заведовал кафедрой фармакологии. Проводил исследования по физиологии и фармакологии эндокринных желез, фармакологии вегетативной нервной системы, фармакологии и токсикологии тетраэтилсвинца, фармакологии сердечно-сосудистой системы, проблемам наркоза.

В период 1940–1941 уч. г. кафедру возглавлял один из первых учеников В. В. Савича уже по ветеринарному институту Альберт Петрович Локк (1897–1958 гг.). Прекрасный педагог, после войны он заведовал кафедрой фармакологии Эстонской сельскохозяйственной академии, а позднее Воронежского сельскохозяйственного института. А. П. Локк провел большое исследование по фармакологии сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы, был первым автором учебника по фармакологии для техникумов.

В 1952–1953 годах заведующей была ученица И. П. Павлова доктор медицинских наук Екатерина Николаевна Сперанская (1899–1979 гг.), автор 170 научных работ, включая пять монографий. Большая часть опубликованных ею работ посвящены экспериментам по эндокринологии и физиологии вегетативной нервной системы. Е. Н. Сперанская разработала оперативный метод изучения нарушений функции печени. Установила, что



Владимир Васильевич Савич
(1874–1936 гг.)



Анатолий Иванович Кузнецов
(1897–1951 гг.)



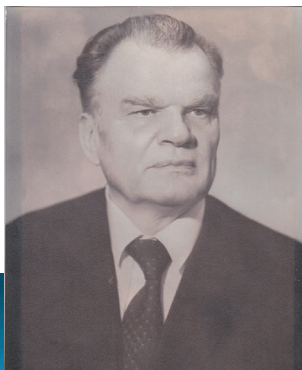
Альберт Петрович Локк
(1897–1958 гг.)



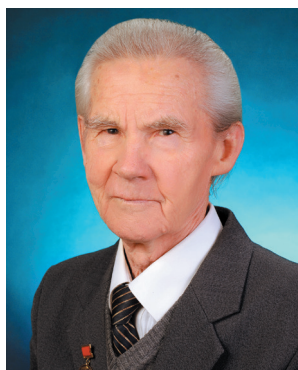
Екатерина Николаевна
Сперанская (1899–1979 гг.)



Сергей Илларионович
Ордынский



Петр Дмитриевич Евдокимов
(1916–1986 гг.)



Владимир Дмитриевич Соколов
(1932–2016 гг.)



Надежда Лукояновна Андреева

удаление гипофиза или нарушение функции щитовидной железы ведет к снижению синтетической и дезинтоксикационной способности печени. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии стали ее основным научным направлением.

После нее кафедру принял профессор Сергей Илларионович Ордынский. Выпускник ВМА 1924 года, в области фармакологии он начал работать еще в студенческие годы под руководством академика Н. П. Кравкова. Под руководством все того же В. В. Савича трудился в фармакологическом отделе Государственного института экспериментальной медицины. Основным направлением его исследований было изучение действия фармакологических средств при патологии сердечно-сосудистой системы.

С 1960 по 1986 годы заведующим был представитель уже, так сказать, второго поколения, ученик А. И. Куз-

нецова профессор Петр Дмитриевич Евдокимов (1916–1986 гг.). Он в 1938 году с отличием окончил ЛВИ и был оставлен аспирантом кафедры фармакологии. Прошел войну в должности ветеринарного врача артиллерийского полка, а затем начальника инфекционного отделения армейского лазарета и ветеринарной лаборатории. Участвовал в освобождении Венгрии, Чехословакии, Австрии, был награжден орденами и медалями.

Приобретенный в период войны опыт лечебной работы, интерес к фармакологии и токсикологии позволили ему в 1951 г. успешно закончить аспирантуру и защитить кандидатскую диссертацию. В 1955 году П. Д. Евдокимов успешно защитил и докторскую. Обе диссертации были посвящены применению наркотических препаратов и особенностям сочетанного и потенцированного наркоза у разных видов животных. В 1957 г. он был утвержден в ученом звании профессора.

В последние годы профессор П. Д. Евдокимов с сотрудниками кафедры успешно вел научно-исследовательские работы, направленные на изучение влияния нейролептиков, сульфаниламидных и других препаратов на процессы регуляции электролитного баланса у животных, на полостное и мембранное пищеварение у птиц. Опубликовал около 250 статей, книг, справочных и методических пособий. Воспитал более 50 учеников, защитивших кандидатские и докторские диссертации [2, 3].

С 1986 г. кафедру принял у своего учителя и до 2006 г. возглавлял ее Владимир Дмитриевич Соколов (1932–2016 гг.). В 1954 году В. Д. Соколов поступил в Ленинградский ветеринарный институт и в 1959 году с отличием окончил его. Работал на хозяйственных и государственных постах в сельском хозяйстве. В 1968 году защитил кандидатскую диссертацию, а в 1975 году – докторскую диссертацию. В 1981 году ему присвоили ученое звание профессора по специальности ветеринарная фармакология с токсикологией.

В. Д. Соколов был основоположником научного направления – ингаляционная химиотерапия животных. Им были разработаны теоретические и практические аспекты ветеринарной иммунофармакологии, стрессофармакологии, психофармакологии, энзимфармакологии, гомеопатии и реабилитационной фармакокоррекции.

Все свои знания, опыт и умения В. Д. Соколов направлял на дальнейшее развитие фармакологической науки и укрепление ее связи с практической ветеринарией, на пропаганду научных и педагогических знаний. Благодаря его настойчивости и целеустремленности с 1989 г. проводились ежегодные Международные межвузовские научно-практические конференции «Новые фармакологические средства в ветеринарии» с изданием материалов. С 2008 г. конференции получили статус конгресса. С 2008 по 2019 год прошло пять Международных конгрессов ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии».

За широкие научные исследования, их внедрение в практику, постоянную связь с производством В. Д. Соколов стал лауреатом премии Совета Министров СССР, ему присвоено звание «Заслуженного деятеля науки РФ», а в 1995 году он избран академиком Международной академии аграрного образования.

Большую работу В. Д. Соколов вел по подготовке научных кадров. Под его руководством подготовили и защитили диссертации семь докторов наук и 40 канди-

датов наук. Им опубликовано более 400 научных работ и монографий, в их числе несколько справочников. Под его редакцией изданы учебники «Фармакология», «Клиническая фармакология» и «Ветеринарная фармация».

В период работы В. Д. Соколова вуз был переименован в Санкт-Петербургскую государственную академию ветеринарной медицины.

С 2006 по 2018 гг. в должности заведующего кафедрой фармакологии и токсикологии трудилась Надежда Лукояновна Андреева, доктор биологических наук, профессор, почетный работник высшего профессионального образования Российской Федерации. В ЛВИ – с 1986 года. Прошла все ступени должности педагога: ассистента, доцента, профессора.

Вдумчивый ученый, профессор Н. Л. Андреева работала, продолжает совершенствовать и развивать одно из важнейших научных направлений фармакологии и токсикологии – использование биологически активных веществ в ветеринарии для повышения устойчивости животных к различным неблагоприятным воздействиям внешней среды и увеличения их продуктивности. Она является соавтором трех учебников: «Фармакология», «Клиническая фармакология» и «Ветеринарная фармация», а также учебных программ по этим дисциплинам. И сегодня продолжает вести методическую и научную

работу на кафедре. Имеет более 400 печатных работ и учебно-методических пособий.

Под ее руководством защищено семь докторских и 16 кандидатских диссертаций. С 2018 г. кафедру возглавляет ученик Н. Л. Андреевой Александр Михайлович Лунегов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Кафедра по праву считается центром ветеринарной фармакологии России, проводя регулярно научные форумы (конференции, съезды, конгрессы), в которых принимали и принимают участие такие крупные ученые, как академики РАН С. В. Шабунин, Ф. И. Василевич, А. М. Смирнов, М. И. Гулюкин, члены-корреспонденты РАН А. И. Ятусевич, В. М. Авилов и другие. Сегодняшний коллектив кафедры продолжает дело своих предшественников и учителей. В 2019 году прошел V конгресс ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии». Он стал по общему счету тридцатым форумом, проведенным кафедрой.

За время существования кафедры сформировалась и активно развивается научная школа В. Д. Соколова и Н. Л. Андреевой. Результатом многолетнего труда сотрудников кафедры в научно-педагогической сфере ста-



ВЕРХНИЙ РЯД — асс. Кузнецова Н.В., асс. Каурина О.Н., доц. Барышев В.А., доц. Попова О.С., асс. Сабирзянова Л.И.

НИЖНИЙ РЯД — асп. Бугина Е.Ф., асс. Крюкова В.В., зав. каф. Лунегов А.М., проф. Андреева Н.Л., доц. Токарева О.А., асс. Зенков К.Ф.

ло внедрение в учебный процесс страны учебников по фармакологии, клинической фармакологии и ветеринарной фармации.

С 2005 года кафедра использует альтернативные формы обучения студентов с применением адаптированных компьютерных программ, что позволило более глубоко и детально изучать нейротропные средства, многие из которых, в силу особых причин, резко регламентированы. Благодаря этому университет вошел в список первых вузов России, внедривших такой прогрессивный метод обучения, и был премирован на международном уровне.

Сегодня на кафедре обучаются студенты по специальности «Ветеринария» и бакалавры по направлениям «Ветеринарно-санитарная экспертиза», «Водные биоресурсы и аквакультура» и «Биоэкология». Сотрудники кафедры читают лекции и ведут практические занятия по следующим дисциплинам: «Ветеринарная

фармакология», «Токсикология», «Клиническая фармакология», «Фармакология в аквакультуре», «Ихтиотоксикология», «Фармацевтическая технология», «Фармацевтическая химия», «Фармакогнозия», «Токсикологическая химия», «Управление и экономика фармации», «Современные проблемы науки и производства в ветеринарной фармации». Также они ведут курсы повышения квалификации специалистов в области ветеринарии «Правовые аспекты фармацевтической деятельности, осуществляемой организациями в сфере обращения лекарственных средств, предназначенных для животных» [4].

Коллектив кафедры постоянно совершенствует методы преподавания дисциплин, активизирует пропаганду ветеринарных знаний и старается поднять приоритет Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины в области подготовки ветеринарных врачей высокой квалификации.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Андреева Н. Л. Владимир Васильевич Савич (к 145-летию со дня рождения) / Н. Л. Андреева, А. М. Лунегов // Материалы V-го Междун. конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии». – Санкт-Петербург: Лема, 2019. – С. 3–5.

2. Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины – 210 лет. / Под ред. А. А. Стекольниковой, А. А. Сухинина. – Санкт-Петербург: Изд-во ФГБОУ ВО СПбГАВМ; Проспект Науки, 2018. – С. 179–186.

3. История и современность ветеринарной фармакологии и токсикологии России и Республики Беларусь / Под ред. В. Д. Соколова, Н. Л. Андреевой. – Санкт-Петербург: Изд-во ФГБОУ ВО СПбГАВМ, 2008. – С.11–31.

4. Лунегов А. М. 100 лет кафедре фармакологии и токсикологии Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины (исторический очерк) / А. М. Лунегов, Н. Л. Андреева // Материалы междун. науч.-практ. конф. «Теория и практика ветеринарной фармации, экологии и токсикологии в АПК», посвящ. 100-летию каф. фармакологии и токсикологии СПбГУВМ. – Санкт-Петербург: Лема, 2021. – С. 6–8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Статья поступила в редакцию 29.03.2022 г., одобрена после рецензирования 11.04.2022 г., принята к публикации 16.04.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2021. Vol. 3, no. 4. P. 118-123

HERITAGE

Brief message

The formation of the SPSUVM Department of Pharmacology and Toxicology

© 2022. Alexander M. Lunegov

Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia, a.m.lunegov@spbguvvm.ru

ABSTRACT. The Department of Pharmacology and Toxicology of the Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine is rightly considered to be the center of veterinary pharmacology in Russia. Over the hundred years of its existence, it has made a huge contribution to the training of highly qualified specialists in the field of veterinary pharmacology and toxicology. During the existence of the department, the scientific school of its former leaders V. D. Sokolov and N. L. Andreeva has been formed and is actively developing. Years of work of the department staff in the scientific and pedagogical field have resulted in the introduction of textbooks on pharmacology, clinical pharmacology and veterinary pharmacy into the educational process of the country. Since 2005, the department has been using alternative forms of teaching students using adapted computer programs to study neurotropic drugs in more depth and detail, many of which, due to special reasons, are sharply regulated. The university was included in the list of the first universities in Russia that introduced such a progressive teaching method and was awarded at the international level.

The message briefly describes the 100-year activity of the department. It tells about its leaders and about the progress made to date in the training of modern highly qualified specialists in the veterinary pharmacology and toxicology.

KEYWORDS: Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, clinical pharmacology, veterinary pharmacy, neurotropic drugs, V. V. Savich, V. D. Sokolov, N. L. Andreeva

REFERENCES

1. Andreeva N. L. Vladimir Vasil'evich Savich (k 145-letiyu so dnya rozhdeniya). Materialy V-go Mezhdun. kongressa veterinarnykh farmakologov i toksikologov "Effektivnye i bezopasnye lekarstvennye sredstva v veterinarii". Saint Petersburg: Lema; 2019. P. 3–5. (In Russ.).
2. Stekol'nikov A. A., Sukhinin A. A., eds. Sankt-Peterburgskaya gosudarstvennaya akademiya veterinarnoy meditsiny – 210 let. Saint Petersburg: Izd-vo FGBOU VO SPbGAVM; Prospekt Nauki; 2018. P. 179–186. (In Russ.).
3. Sokolov V. D., Andreeva N. L., eds. Istoriya i sovremennost' veterinarnoy farmakologii i toksikologii Rossii i Respubliki Belarus'. Saint Petersburg: Izd-vo FGBOU VO SPbGAVM; 2008. P.11–31. (In Russ.).
4. Lunegov A. M., Andreeva N. L. 100 let kafedre farmakologii i toksikologii Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo universiteta veterinarnoy meditsiny (istoricheskoy ocherk). Materialy mezhdun. nauch.-prakt. konf. "Teoriya i praktika veterinarnoy farmatsii, ekologii i toksikologii v APK", posvyashch. 100-letiyu kaf. farmakologii i toksikologii SPbGUVM. Saint Petersburg: Lema; 2021. P. 6–8. (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexander M. Lunegov – Ph. D. in Veterinary Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Toxicology, Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia, a.m.lunegov@spbguvvm.ru

The article was submitted March 29, 2022; approved after reviewing April 11, 2022;
accepted for publication April 16, 2022.



Круглый стол на тему: «Охрана окружающей среды. Оценка экологических рисков на объектах ядерной медицины и в центрах экспериментальной фармакологии»

ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ

Кафедра промышленной экологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России
Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды

E-mail: zharikov.mihail@pharminnotech.com
Телефон (812) 499-39-00, доб. 4232
WhatsApp, Viber, Telegram: +7 905 235 18 67

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Модератор:

Перелыгин Владимир Вениаминович,
Заведующий кафедрой промышленной экологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России,
Заслуженный врач Российской Федерации, профессор, доктор медицинских наук,
Главный редактор научно-практического журнала «Формулы Фармации»

Маркевич Александр Владимирович,
Руководитель Ленинградского регионального отделения РЭА, член-корр. РЭА,
Генеральный директор ООО «Компания „ИНАТЭК“»

Борщева Наталья Валерьевна,
Генеральный директор ООО «Кэпитал Проперти Менеджмент Сервисес»

Контакты для информации и представления материалов:

Жариков Михаил Владимирович

E-mail: zharikov.mihail@pharminnotech.com
Телефон (812) 499-39-00, доб. 4232
WhatsApp, Viber, Telegram: +7 905 235 18 67



СПХФУ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ХИМИКО-
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России)**

Формат Научно-практического форума: Круглый стол
Форма проведения: очная, заочная
Дата проведения: 16 декабря 2021 года
Начало регистрации: 10.00
Начало форума: 11.00
Место проведения:
ул. Профессора Попова, 4 (Финский центр)
Аптекарский пр., 6 (Кафедра промышленной экологии)

Организаторы форума:

- Кафедра промышленной экологии ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России;
- Издатель научного журнала «Формулы Фармации» Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды;
- ООО «Кэпитал Проперти Менеджмент Сервисес».

Цель форума:

Определить подходы к совершенствованию и гармонизации магистерских программ и разработке новых программ дополнительного образования в СПбХФУ в области подготовки магистров и квалифицированных специалистов для объектов инфраструктуры ядерной медицины, Минпромторга РФ и Минздрава РФ.

Задачи форума:

- обмен опытом подготовки высококвалифицированных кадров для объектов ядерной медицины;

- обмен опытом специалистов, врачей, ответственных лиц профильных организаций по подготовке и проведению доклинических и клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП);

- утверждение состава Рабочей группы экспертов по фармации и медико-биологическим проблемам в области подготовки магистров и квалифицированных специалистов для объектов инфраструктуры ядерной медицины, Минпромторга РФ и Минздрава РФ.

Проблемное поле Форума:

1. Компетентностный подход к разработке учебных программ подготовки специалистов для объектов ядерной медицины.
2. Современные подходы к организации доклинических и клинических исследований новых РФЛП.
3. Инвентаризация негативного воздействия на окружающую среду в процессе жизненного цикла РФЛП.

Программа

Время	16 декабря 2021 года	Зал (Финский центр)
10.00-11.00	Прибытие и регистрация участников	
11.00	ОТКРЫТИЕ ФОРУМА	
	Модератор Перелыгин Владимир Вениаминович Д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной экологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (Санкт-Петербург), Заслуженный врач РФ	
	ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО	
11.00–11.20	Наркевич Игорь Анатольевич Д-р фармацевт. наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (Санкт-Петербург), заведующий кафедрой управления и экономики фармации Флисюк Елена Владимировна Д-р фармацевт. наук, профессор, проректор по науке ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (Санкт-Петербург), заведующий кафедрой технологии лекарственных форм	
11.30–15.00	Доклады, сообщения, дискуссии	
	Пленарный доклад	
	Перелыгин Владимир Вениаминович Д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной экологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (Санкт-Петербург), Заслуженный врач РФ Перспективы подготовки специалистов для объектов ядерной медицины в ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России	
	Доклады	
20 мин	Ефимов Николай Владимирович Д-р мед. наук, профессор, научный редактор журнала «Формулы Фармации» (Санкт-Петербург) Актуальные вопросы клинических испытаний радиофармацевтических лекарственных препаратов на современном этапе развития ядерной медицины	
20 мин	Ивкин Дмитрий Юрьевич Кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, директор центра экспериментальной фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (Санкт-Петербург) Современные аспекты развития доклинических исследований для фармацевтической отрасли Евразийского экономического союза	
15 мин	Лунегов Александр Михайлович Канд. вет. наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и токсикологии Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины (Санкт-Петербург) Основные направления развития экспериментальной фармакологии и токсикологии в ветеринарной медицине	
15 мин	Куделин Борис Константинович Начальник отдела разработки и производства радиофармпрепаратов «Радиевый институт им. В. Г. Хлопина» (Санкт-Петербург) Современные требования к реакторному и циклотронному производству радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП)	
15 мин	Трошин Евгений Иванович Д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой ветеринарной радиобиологии и БЖЧС Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины (Санкт-Петербург) Применение «Мексидол-Вет®» на фоне ультрафиолетового и гамма-облучения у крыс	
	Сообщения	
5 мин	Мкртчян Маня Эдуардовна Д-р вет. наук, доцент, заведующий кафедрой биологии экологии и гистологии Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины (Санкт-Петербург)	
5 мин	Чернов Никита Максимович Канд. хим. наук, доцент кафедры органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург)	

5 мин	Крживицкий Павел Иванович Канд. мед. наук, заведующий отделением радионуклидной диагностики, врач-радиолог/рентгенолог, старший научный сотрудник отделения радиационной онкологии и ядерной медицины НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава России (Санкт-Петербург)
5 мин	Непочатов Илья Олегович Руководитель отдела обеспечения качества Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. академика А. М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург)
5 мин	Васильев Роман Олегович Канд. биол. наук, доцент кафедры ветеринарной радиобиологии и БЖЧС Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины (Санкт-Петербург)
5 мин	Водоватов Александр Валерьевич Канд. биол. наук, заведующий лабораторией РГМО Санкт-Петербургского научно-исследовательского института радиационной гигиены им. профессора П. В. Рамзаева Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Санкт-Петербург)
5 мин	Чипига Лариса Александровна Канд. тех. наук, научный сотрудник лаборатории РГМО Санкт-Петербургского научно-исследовательского института радиационной гигиены им. профессора П. В. Рамзаева Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Санкт-Петербург)
5 мин	Утверждение состава Рабочей группы экспертов по фармации и медико-биологическим проблемам в области подготовки магистров и квалифицированных специалистов для объектов инфраструктуры ядерной медицины, Минпромторга РФ и Минздрава РФ
	Решение Научно-практического форума
15.00-15.30	Кофе-брейк
15.30-17.30	Лекции
30 мин	Трошин Виталий Алексеевич Д-р философ. в области архитектуры Оксфордской образовательной сети, профессор Международной академии архитектуры, профессор Московского архитектурного института (Государственная академия), член Арктического Совета «Ассамблеи народов Евразии», председатель комиссий по проблемам Арктики, Антарктики и Севера Международной академии архитектуры и Союза архитекторов Санкт-Петербурга, руководитель Центра «Исследований искусственной среды обитания в экстремальных условиях» Московского архитектурного института (Санкт-Петербург) Арктика как зона радиации: проблемы и выходы
30 мин	Бардина Тамара Викторовна Канд. биол. наук, доцент, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского центра экологической безопасности РАН, доцент кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург) Экотоксикологическая оценка отходов и почвенного покрова антропогенно загрязненных территорий с использованием биотест-систем
30 мин	Сапунов Валентин Борисович Д-р биол. наук, профессор, член Петровской академии наук и искусств, Нью-Йоркской академии наук, Малой Тихвинской экологической академии, почетный член Европейского союза наук о Земле Статическое и динамическое моделирование в экологическом прогнозе
30 мин	Лунегов Александр Михайлович Канд. вет. наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и токсикологии Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины (Санкт-Петербург) История становления кафедры фармакологии и токсикологии Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины

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 индивидуально-го вклада авторов (автора) предлагаем воспользоваться одним из вариантов токсономической таблицы, принятой рядом зарубежных издательств, которую авторы используют в ходе

подготовки материалов научной статьи. В результате такого подхода автором могут быть выбраны те или иные направления работы, которые соответствуют вкладу автора в подготовку статьи и международному стандарту авторства.

Токсономическая таблица

Вклад автора	Содержание направления работы
Разработка концепции	Идеи; формулирование или разработка общих исследовательских целей и задач.
Обработка данных	Управленческая деятельность по аннотированию (созданию метаданных), исправлению и ведению исследовательских данных (включая создание системных программ, где это необходимо для интерпретации самих данных) для предварительного и повторного использования.
Аналитика	Применение статистических, математических, вычислительных или иных формальных методов для анализа или синтеза данных исследования.
Поиск источников финансирования	Получение финансовой поддержки для проекта, ставшего результатом этой публикации.
Исследование	Экспериментальное исследование или сбор данных/доказательств.
Методология	Разработка методов исследования или проектирование моделей.
Руководство проектом	Управление и распределение обязанностей во время планирования и выполнения научно-исследовательской деятельности.
Материальное обеспечение	Предоставление исследовательских материалов, реактивов, веществ, пациентов, лабораторных образцов, животных, контрольно-измерительных приборов, вычислительных ресурсов или других средств анализа.
Программное обеспечение	Программирование, разработка программного обеспечения; проектирование компьютерных программ; разработка компьютерного кода и вспомогательных алгоритмов; тестирование существующих компонентов кода.
Сопровождение проекта	Контроль и ответственность руководства за планирование и выполнение научно-исследовательской деятельности, включая наставничество по отношению к основной группе исследователей.
Проверка достоверности результатов исследования	Проверка, в рамках деятельности или отдельно, общей репликации/воспроизводимости результатов/экспериментов и других результатов исследований.
Визуализация данных	Разработка презентаций опубликованной работы или материалов исследования; отдельных таблиц, графиков, рисунков и фотографий.
Первоначальный проект	Подготовка, создание и/или презентация опубликованной работы, в частности написание первоначального проекта (включая перевод по существу).
Переработка первоначального текста на основе рецензий и редактирования	Подготовка, создание и/или презентация доработанной работы представителями первоначальной исследовательской группы. Ответы на вопросы рецензентов, в том числе до и после публикации.

Авторские права

Авторское соглашение (публичная оферта) о публикации статьи в научном журнале «Формулы Фармации» (Извлечение)

Издательство (далее – Издатель), с одной стороны, предлагает неопределенному кругу лиц (далее – Автор), с другой стороны, заключить настоящее соглашение (далее – Соглашение) о публикации научных материалов (далее – Статья) в научном журнале «Формулы Фармации» (далее – Журнал) на нижеуказанных условиях.

1. Общие положения

1.1. Настоящее Соглашение в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса РФ является публичной офертой (далее – Оферта), полным и безоговорочным принятием (акцептом) которой в соответствии со ст. 438 Гражданского кодекса РФ считается отправка Автором своих материалов путем загрузки в сетевую электронную систему приема статей на рассмотрение, размещенную в соответствующем разделе сайта Журнала в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» (далее – Интернет) или на электронную почту редакции.

1.2. В соответствии с действующим законодательством РФ в части соблюдения авторского права на электронные информационные ресурсы, материалы сайта, электронного журнала или проекта не могут быть воспроизведены полностью или частично в любой форме (электронной или печатной) без предварительного согласия авторов и редакции журнала, которое может быть выражено путем размещения соответствующего разрешения (открытой лицензии Creative Commons Attribution International 4.0 CC-BY) в соответствующем разделе сайта Журнала (по месту размещения публикуемых материалов) в сети Интернет. При использовании опубликованных материалов в контексте других документов необходима ссылка на первоисточник.

1.3. Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

[...]

4. Общие условия оказания услуг

4.1. Издатель оказывает услуги Автору только при выполнении следующих условий:

- Автор предоставил путем загрузки статьи все материалы, соответствующие требованиям Оферты;
- Автор осуществил Акцепт Оферты.

4.2. Услуги предоставляются Автору на безвозмездной основе.

4.3. В случае если материалы предоставлены Автором с нарушением правил и требований настоящей Оферты, Издатель вправе отказать в их размещении.

4.4. Издатель в течение срока действия Договора не несет ответственность за несанкционированное использование третьими лицами данных, предоставленных Автором.

5. Права и обязанности Сторон

5.1. Автор гарантирует:

- что он является действительным правообладателем исключительных прав на статью; права, предоставленные Издателю по настоящему Соглашению, не передавались ранее и не будут передаваться третьим лицам до момента публикации Статьи Издателем в Журнале;
- что Статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и/или издания (материалы);
- что Автором получены все необходимые разрешения на используемые в Статье результаты, факты и иные заимствованные материалы, правообладателем которых Автор не является;
- что Статья не содержит материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати в соответствии с действующими законодательными актами РФ, и ее опубликование и распространение не приведут к разглашению секретной (конфиденциальной) информации (включая государственную тайну);
- что Автор проинформировал соавторов относительно условий этого Соглашения и получил согласие всех соавторов на заключение настоящего Соглашения на условиях, предусмотренных Соглашением.

5.2. Автор обязуется:

- представить рукопись Статьи в соответствии с Требованиями к статьям, указанными на сайте Журнала.
- не использовать в коммерческих целях и в других изданиях без согласия Издателя электронную копию Статьи, подготовленную Издателем;
- в процессе подготовки Статьи к публикации вносить в текст Статьи исправления, указанные рецензентами и 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. Редакционные Журнала, возглавляемой главным редактором, принадлежат исключительные права отбора и/или отклонения материалов, направляемых в редакцию Журнала с целью их публикации. Рукопись (материальный носитель), направляемая Автором в Редакцию Журнала, возврату не подлежит. Редакция Журнала в переписку по вопросам отклонения Статьи Редакцией Журнала не вступает;

- временно приостановить оказание 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 Перелыгин Тел.: 8 (812) 499-39-00 (доб. 4231) E-mail: Info-formulas@mail.ru	Vladimir Perelygin
Заместитель главного редактора – научный редактор	Николай Ефимов Тел.: + 7(921) 910-68-15 E-mail: Info-formulas@mail.ru	Nikolai Efimov
Управляющий редактор	Михаил Жариков	Mikhail Zharikov
Литературный редактор	Наталья Шевкун	Natalya Shevkun
Технический редактор	Людмила Склярова	Lyudmila Sklyarova
Художественный редактор	Дарья Доброва	Daria Dobrova
Корректор	Олеся Макарова	Olesya Makarova
Администратор сайта	Иван Перелыгин	Ivan Perelygin
Сайт издательства	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 «Типография Лесник» 197183, Санкт-Петербург, Приморский район, ул. Сабиновская, 37 www.l-print.spb.ru	Подписано в печать 28.04.2022 Заказ 12

Мнение редакции может не совпадать с мнениями авторов публикуемых материалов.