



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

Научно-практический журнал
Scientific and practical journal

ФОРМУЛЫ АРМАЦИИ Pharmacy Formulas

Том
Volume

4

№
Number

1

2022

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

Материалы выступлений и сообщений участников научно-практических конференций, которые организуют и проводят Редакция и Редакционный совет, в последнее время служат качественной и стабильной основой для оформления и размещения статей в рубриках журнала. По-нашему мнению это обусловлено актуальностью тем конференций и, как правило, проблемным характером и новизной исследований, представляемых на форумах.

В июне 2022 года в рамках Научно-практического форума Охрана окружающей среды в очном формате планируется проведение Всероссийской научно-практической конференции на тему: «Охрана окружающей среды. Актуальные аспекты водоснабжения и водоотведения для организаций фармацевтической отрасли».

На основе материалов конференции предполагается опубликовать в соответствующих рубриках следующего выпуска журнала «Формулы Фармации» научные статьи в конференции.

Главным мотивом для определения темы конференции и отбора докладов и сообщений для выступлений стало вступление в силу с 01.03.2022 г. двух нормативных правовых актов: СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» и СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению населения, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий».

В них регламентированы новые требования к водоснабжению и водоотведению, основные из них: требования к качеству воды (питьевой и хозяйственно – бытовых нужд, нецентрализованные системы водоснабжения); требования к водным объектам (поверхностные и подземные), ЗСО (зоны санитарной охраны); охрана прибрежных вод морей.

Ряд проблем, связанных с применяемыми в настоящее время технологиями по очистке сточных вод до регламентированных новых нормативов и осуществления их контроля, ведут к несовершенству существующих программ производственного контроля за качеством питьевой воды, подаваемой населению.

Впервые нормативно определен перечень лекарственных средств с жесткими ПДК в питьевой воде. В настоящее время не отработаны методики определения лекарственных средств и их метаболитов в системе питьевого водоснабжения.

Отсутствие такого контроля как за сточными водами, так и при водоподготовке питьевой воды может привести к серьезным последствиям для здоровья населения.

Разработка новых интегральных методов контроля качества воды – биотестирования на клеточном и молекулярном уровнях с применением машинного обучения (искусственного интеллекта), по-нашему мнению, позволит создать принципиально новые технологии очистки и обеззараживания воды с применением комплекса физико-химических и биологических методов.

В ходе дискуссий первостепенное значение будет уделено вопросам использования воды в организациях – производителях лекарственных средств фармацевтической отрасли с применением химических и биотехнологий с учетом требований PIC/S и GMP.

Мы надеемся, что заслуженное внимание привлечет обсуждение результатов теоретических и экспериментальных научных исследований на темы:

современные технологии водоподготовки на фармацевтических предприятиях и подходы к оценке рисков при работе систем водоподготовки; пути обеспечения и методы оценки апиригенной воды на биофармацевтических предприятиях; микробиологический анализ качества водопроводной и фильтрованной воды; обеспечение продовольственной безопасности при использовании антимикробных ветеринарных препаратов в сельском хозяйстве; антибиотики в объектах аквакультуры и влияние их на окружающую среду и другие.

Учитывая актуальность темы научно-практической конференции и проявленный к ней научный интерес в ходе подготовки и поступающих проектов докладов и выступлений в организационный комитет, мы намерены разработать и реализовать в ноябре текущего года Программу новой конференции посвященную химии, физике и биологии воды с целью совершенствования межвузовских и межотраслевых научных и образовательных связей на тему «Современные подходы к оценке оборота опасных для здоровья отходов лекарственных средств и вечных химических соединений в сфере охраны окружающей среды».

Руководствуясь приоритетными и значимыми направлениями развития фармацевтических, медико-биологических и биологических наук, мы надеемся на поддержку нашей инициативы членами Редакционной коллегии и читателями «Формулы Фармации».



Владимир Перельгин
Главный редактор
Vladimir Pereygin
Editor-in-Chief

The proceedings of the presentations and reports of the participants of the scientific conferences organized and conducted by the Editorial Board and the Editorial Council have recently provided a good and stable basis for the design and placement of articles in the headings of the journal. In our opinion, this is due to the relevance of the conference topics and the generally problematic nature and novelty of the research presented in the forums.

In June 2022, as part of the “Environmental Protection” Scientific and Practical Forum, the All-Russian Scientific and Practical Conference on “Environmental Protection. Actual Aspects of Water Supply and Wastewater Disposal for Pharmaceutical Industry Organizations” will be held in full-time format.

Based on the conference proceedings, it is intended to publish scientific articles in the conference in the relevant headings of the next issue of Pharmacy Formulas.

The key event for determining the theme of the conference and selecting reports and messages for presentations was the entry into force on March 1, 2022 of two regulatory legal acts: Sanitary Rules And Norms SanPiN 1.2.3685-21 “Hygienic standards and requirements for ensuring the safety and (or) harmlessness of environmental factors for humans habitation” and Sanitary Rules And Norms SanPiN 2.1.3684-21 “Sanitary and epidemiological requirements for the maintenance of territories of urban and rural settlements, for water bodies, drinking water and drinking water supply of the population, atmospheric air, soils, residential premises, operation of industrial, public premises, organization and conduct sanitary and anti-epidemic (preventive) measures”.

It establishes new requirements for water supply and sanitation, the main ones: requirements for water quality (drinking and household needs, non-centralized water supply systems); requirements for water bodies (surface and underground), SPZ (sanitary protection zones); protection of coastal waters of the seas.

The problems associated with the currently used technologies for wastewater treatment to regulated new standards and their monitoring cause the imperfection of existing programs for industrial control over the quality of drinking water supplied to the population.

For the first time, a list of drugs with strict MACs in drinking water has been legally defined. To date, methods for determining drugs and their metabolites in the drinking water supply system have not been developed.

Lack of such control of both wastewater and drinking water treatment may lead to serious consequences for public health.

The development of new integrated methods for water quality control – biotesting at a cellular and molecular level using machine learning (artificial intelligence), in our opinion, will serve to create fundamentally new technologies for water purification and disinfection using a complex of physicochemical and biological methods.

During the discussion, priority was given to the use of water in drug manufacturing organizations in the pharmaceutical industry using chemical technologies and biotechnologies, considering the PIC/S and GMP requirements.

We hope that deserved attention will be given to the discussion of theoretical and experimental research findings on the topics: modern water treatment technologies at pharmaceutical enterprises and approaches to risk assessment in the operation of water treatment systems; ways of providing and methods for assessing pyrogen-free water at biopharmaceutical enterprises; microbiological analysis of the quality of tap and filtered water in Saint Petersburg; ensuring food security when using antimicrobial veterinary drugs in agriculture; antibiotics in aquaculture facilities and their impact on the environment and others.

Taking into account the relevance of the scientific and practical conference topic and the scientific interest shown in it during the preparation and the incoming drafts of reports and speeches to the organizing committee, we intend to develop and implement in November this year a new conference programme on the chemistry, physics and biology of water in order to improve inter- and interdisciplinary scientific and educational links on the theme “Current Approaches to the Assessment of Waste Hazardous Drugs and Eternal Chemical Compounds in the Environmental Field”.

Guided by the priority and importance of pharmaceutical, biomedical science and biology, we hope for the support of our initiative by the members of the Editorial Board and the readers of Pharmacy Formulas.

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. Перелыгин, 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. Pereygin,**
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. Перелыгин , 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) |
| ○ В. А. Дадали , д-р хим. 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) |
| ○ Э. Д. Джавадов , академик РАН, д-р вет.
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) |
| ○ В. К. Донченко , д-р экон. 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) |
| ○ И. В. Доровских , д-р мед. наук, проф.
(Москва, Россия) | ○ В. М. Луфт , д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ Г. П. Яковлев , д-р биол. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ Н. В. Ефимов , д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ В. М. Мерабишвили , д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ И. П. Яковлев , д-р хим. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| | ○ И. А. Наркевич , д-р фармацевт. наук,
проф. (Санкт-Петербург, Россия) | |
| | ○ О. Д. Немяных , д-р фармацевт. наук,
проф. (Санкт-Петербург, Россия) | |

PHARMACY FORMULAS

Date of registration 11.10.2019

Distribution Territory – Russia, foreign countries

EDITORIAL BOARD

- ⬡ **Aleksei I. Balashov**, D.Sc. in Economics, Associate Professor (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Natalia N. Baurova**, Ph.D. in Psychological Sciences (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Wolf V. Bergoltz**, Ph.D. in Biology (Rochester, USA)
- ⬡ **Nikolai G. Vengerovich**, Doctor of Medicine (MD) (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Alexander V. Vodovatov**, Ph.D. in Biology (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Svetlana A. Vorobeva**, D.Sc. in Philosophy, Associate Professor (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Valery A. Galynkin**, D.Sc. in Engineering, Professor (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **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. Perehygin**, Doctor of Medicine (MD), Professor (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Kiran R. Ranadive**, Ph.D., Associate Professor (Pune, India)
- ⬡ **Alexey V. Smirnov**, D.Sc. in Chemistry (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Alexander G. Sofronov**, Corr. Member of RAS, Doctor of Medicine (MD), Professor (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Inna I. Terninko**, D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Aleksandr I. Tyukavin**, Doctor of Medicine (MD), Professor (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Elena V. Flisyuk**, D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Sergey V. Kholodkevich**, D.Sc. in Engineering (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Gennady P. Yakovlev**, D.Sc. in Biology, Professor (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Igor P. Yakovlev**, D.Sc. in Chemistry, Professor (St. Petersburg, Russia)

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

PHARMACEUTICAL SCIENCES

**Фармакологический потенциал
лигандов к рецепторам нейропептидной
системы RF амидов**

О. А. Яковлев, Н. Г. Венгерович,
А. С. Никифоров, М. С. Вахвийнен

10

**Pharmacological potential
of ligands to receptors of RF-amide
neuropeptide system**

O. A. Yakovlev, N. G. Vengerovich,
A. S. Nikiforov, M. S. Vakhviyaynen

**Исторические аспекты нормативно-правового
регулирувания работы аптек как структурных
подразделений медицинских организаций**

В. В. Перелыгин, Е. В. Похваленко,
Н. Г. Золотарева, М. В. Жариков

18

**Historical aspects of legal regulation
of pharmacy as structural units of large
organizations**

V. V. Perelygin, E. V. Pokhvalenko,
N. G. Zolotareva, M. V. Zharikov

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

BIOMEDICAL SCIENCES

**Распространенность и выживаемость
больных ЗНО вилочковой железы (C37)
(популяционное исследование
на уровне федерального округа)**

В. М. Мерабишвили

36

**Prevalence and survival of patients
with malignant tumors of the thymus
gland (C37) (population study at the federal
district level)**

V. M. Merabishvili

**Оценка состояния здоровья человека
и современные лабораторные анализы**

В. В. Дорофейков

46

**Assessment of human health and modern
laboratory tests**

V. V. Dorofeykov

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

BIOLOGICAL SCIENCES

**Подходы к оценке
и прогнозированию
радиационной обстановки
в акватории Балтийского моря**

Э. А. Савкина, Л. В. Скларова,
А. Г. Подборонова, М. В. Жариков,
И. В. Перелыгин

32

**Approaches to radiation
situation assessment
and prediction
in the Baltic Sea**

E. A. Savkina, L. V. Sklyarova,
A. G. Podboronova, M. V. Zharikov,
I. V. Perelygin

**Методы биотестирования
для обнаружения лекарственных
средств в водной среде**

А. А. Кряжевских, В. И. Бардина,
Н. А. Скларова

61

**Biotesting methods
for the detection of drugs
in the aquatic environment**

A. A. Kryazhevskikh, V. I. Bardina,
N. A. Sklyarova

**Микробиологический анализ
качества водопроводной и фильтрованной
воды г. Санкт-Петербурга с учетом
современных требований**

О. Ю. Богданова, Т. Ф. Черных

70

**Microbiological analysis of tap
and filtered water quality
in Saint Petersburg, taking into account
modern requirements**

O. Yu. Bogdanova, T. F. Chernykh

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ: ДИСКУССИОННАЯ ТРИБУНА

**Экологические риски при
микрозагрязнениях тетрациклином
окружающей среды**

С. Г. Парамонов, Д. Д. Зеликова,
Л. В. Склярова, И. М. Алхутова



**Environmental risks
of the tetracycline
micro pollution**

S. G. Paramonov, D. D. Zelikova,
L. V. Sklyarova, I. M. Alkhutova

НАСЛЕДИЕ

Игорь Наркевич. Продолжение следует...

А. О. Волгушева, С. А. Воробьева,
В. В. Перелыгин, Н. А. Завершинская



Igor Narkevich. To be continued...

S. A. Vorobeve, A. O. Volgusheva,
V. V. Perelygin, N. A. Zakonchinskaya

Фармакологический потенциал лигандов к рецепторам нейропептидной системы RF амидов

© 2022. О. А. Яковлев¹, Н. Г. Венгерович^{1,2}, А. С. Никифоров¹, М. С. Вахвияйнен¹

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:
Олег Александрович Яковлев, gniiivm_15@mil.ru

АННОТАЦИЯ. Системы нейропептидов оказывают значительное влияние на множество функций центральной нервной системы, выступая в качестве плацдарма для разработки препаратов нового поколения, оказывающих комплексное терапевтическое действие при расстройствах настроения, ноцицепции, репродуктивного поведения с минимумом побочных эффектов, что подтверждается данными ряда доклинических исследований. В обзоре рассмотрены перспективная нейропептидная система семейства RF-амидов, которая может стать основой для разработки новых лекарственных средств, дополняя терапевтические возможности физиологически активных веществ с более селективным действием на отдельные патологические процессы. В качестве основных групп нейропептидов системы RF-амидов были определены: нейропептиды FF, 26 RF-амиды, кисспептины, пролактин-релизинг и гонадотропин-ингибирующие пептиды. Для каждой из указанных групп представлено описание биологических эффектов, включающих антиноцептивное действие, влияние на регуляцию энергетического гомеостаза, воздействие на репродуктивное поведение и др. Определен ряд разработанных и доступных для исследований лигандов к рецепторам RF-амидов непептидной природы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: RF-амид; пептиды; кисспептин; пролактин-релизинг пептид; нейропептид FF; NPFF; нейропсихиатрия; тревожно-депрессивные расстройства; аннорексигенный эффект

СОКРАЩЕНИЯ:

ГН – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая;
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер;
КРГ – кортикотропин-релизинг-гормон;
ЦНС – центральная нервная система;
ADME – абсорбция, распределение, метаболизм и выведение;
GnIG – гонадотропин-ингибирующий гормон;
KISS1 – ген кисспептина;
KND – кисспептин, нейрокинин В и динорфин;
NPFF – нейропептид FF;
NPY – нейропептид тирозин;
VIP – вазоактивный интестинальный пептид.

ВВЕДЕНИЕ

Нейропептиды – это соединения белковой природы, вырабатываемые нейронами и оказывающие широкий спектр психотропных, эндокринных и сенсотропных эффектов. В нейросихофармакологии нейропептиды рассматриваются как альтернатива лекарственным средствам с моноаминергическим действием. Пептидный континуум, предложенный И. П. Ашмарином, указывает на комплексность, эволюционную логичность и сбалансированность эффектов нейропептидов, что опосредовано их местом в системе межмедиаторных взаимодействий [1].

Среди нейропептидов выделяют различные семейства, такие как гипоталамические гормоны, релизинг-гормоны гипоталамуса, тахикинины, опиоидные пептиды, нейропептид тирозин (NPY) и связанные с NPY пептиды, вазоактивный интестинальный пептид-глюкагон (VIP) и другие. В последнее время отдельно стали выделять семейство нейропептидов RF-амидной природы, объединенных по особенностям строения, – оканчивающихся карбокситерминальным мотивом аргинина (R) и амидированным фенилаланином (F), которые более полно исследованы на беспозвоночных в сравнении с млекопитающими [2]. Однако сведения о биологической активности пептидов данной группы неоднородны и противоречивы, что затрудняет не только их внедрение в качестве лекарственных средств, но и доклинические исследования эффективности в качестве физиологически активных субстанций.

Цель исследования – обобщить информацию об известных биологических эффектах различных нейропептидов семейства RF-амидов и других лигандов не-пептидной природы, полученных в ходе исследований с использованием фармакологических зондов, и определить их место и перспективность синтеза оптимальных молекул-кандидатов для разработки нейротропных лекарственных средств.

СЕМЕЙСТВО RF-АМИДОВ

Эволюция, нейроанатомия и генетика пептидов семейства RF-амидов на сегодняшний день достаточно подробно обобщена и разработаны структурные формулы не-пептидных лигандов (рис. 1) [2, 3].

Нейропептидная система семейства RF-амидов у позвоночных представлена различными пептидами и их

рецепторами и по данным литературы характеризуется различными биологическими эффектами в зависимости от группы.

Группа нейропептида FF

Нейропептид FF (NPFF) вместе с холицистокенином, Tug-MIF₁-связанными пептидами и ноцицептином/орфанином FQ объединяют в категорию антиопиоидных пептидов по их способности противостоять интенсивной активации опиоидной системы с помощью отрицательной обратной связи, что с практической точки зрения может быть использовано при терапии труднокупируемой боли [4]. Такое свойство нейропептида FF обусловлено повышенной экспрессией в участках центральной нервной системы (ЦНС), регулирующих опиоид-зависимую анальгезию (задние корешки спинного мозга и околоводопроводное серое вещество). В экспериментах показано, что антиопиоидное действие NPFF реализуется преимущественно на супраспинальном уровне через оба типа рецепторов NPFF₁ и NPFF₂, в свою очередь, интратекальное введение приводит к развитию анальгезии и потенциации морфиновой анальгезии [4, 5].

Описывая значение нейропептидной системы для дальнейшего дизайна лекарственных средств привычно акцентироваться на рецепторе, однако в случае семейства RF-амидных пептидов это осложняется сложной перекрывающейся сетью взаимодействия между группами пептидов и их мишенями, что по-видимому, является эволюционным механизмом увеличения надежности (табл. 1) [4].

Табл. 1.

Варианты кросс-взаимодействия пептидов семейства RF-амидов млекопитающих с различными рецепторами

Table 1.

Variants of cross-interaction of peptides of RF-amide family in mammals with various receptors

Группы пептидов семейства RF-амидов	Рецепторы и их подтипы
NPFF, NPAF	NPFF ₁ /OT7T022, NPFF ₂ /HLWAR77
PrRp	HGR3/GPR10, NPFF ₂
RFRP ₁ , RFRP-3	NPFF ₁ , NPFF ₂
Кисспептин	GPR54, NPFF ₂
QRFP/26RF-амиды	AQ27/GPR103, NPFF ₂

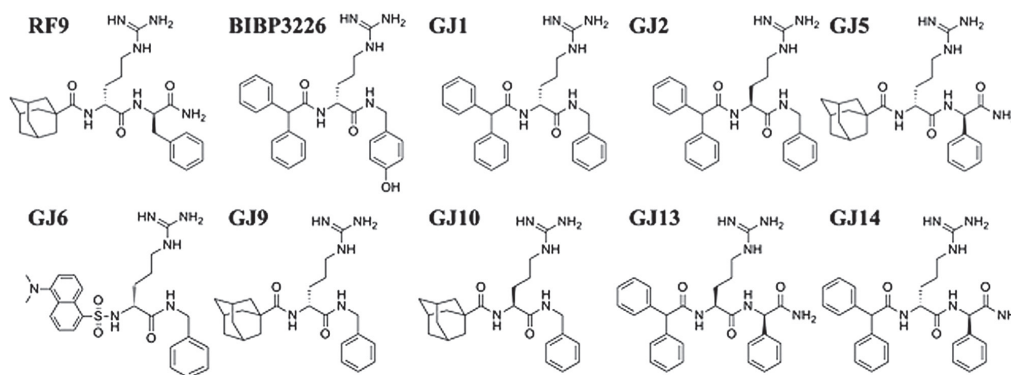


Рис. 1. Структурные формулы лигандов нейропептидной системы семейства RF-амидов

Fig. 1. Structural formulae of ligands of neuropeptide system of RF-amide family

Как видно, NPFF₂ выступает рецептором ко всем нейропептидам семейства, что делает его плейотропной мишенью с потенциально широким спектром целевых и побочных эффектов.

Достаточно обособленным эффектом активации NPFF₂-рецептора, в сравнении с другими рецепторами пептидов семейства RF-амидов, следует считать анксиогенный эффект с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси. При интраперитонеальном введении агонист NPFF₂ рецептора AC-263093 в дозе 10 мг/кг, эффективно проникающий через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), активировал ГГН ось, что проявлялось в повышение секреции кортикостерона до 300 и более процентов спустя 50 минут после введения, а также в активации паравентрикулярных нейронов гипоталамуса. При увеличении дозы до 30 мг/кг индуцировались тревожно-подобные состояния без проявлений локомоторной расторможенности, что позволяет рассматривать агонисты NPFF₂-рецептора как новые соединения для моделирования расстройств тревожно-депрессивного спектра, сопровождающихся дисрегуляцией ГГН оси [6], таких как депрессия при нейродегенеративных заболеваниях [7] (рис. 2).

Антагонисты NPFF₂ рассматриваются как мишени для разработки анксиолитиков, что было экспериментально апробировано с использованием высокоселективного NPFF₁/NPFF₂ антагониста GJ14 на модели RFRP-3 индуцированного анксиогенеза [8].

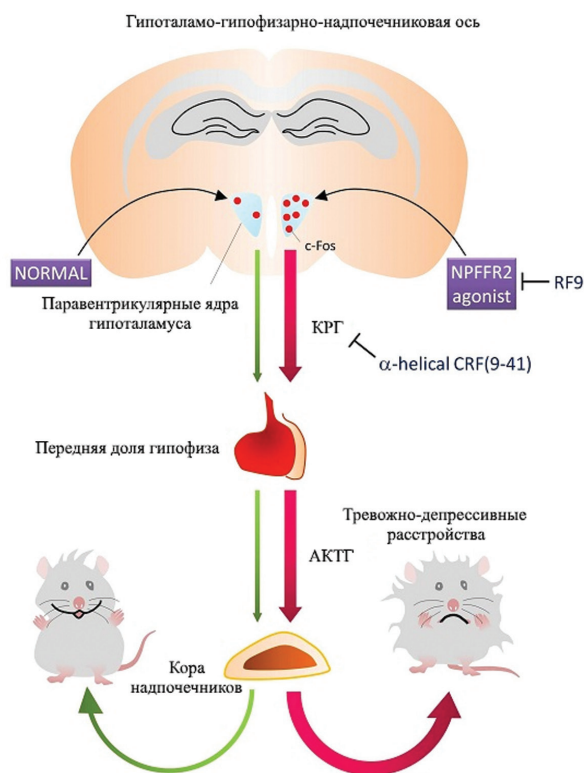


Рис. 2. Место NPFF-рецептора 2 подтипа в патогенезе тревожно-депрессивных расстройств, связанных с дисрегуляцией ГГН оси
Fig. 2. The role of 2-subtype NPFF-receptor in pathogenesis of depressive disorders, connected with dysregulation of hypophyseal portal system axis

Тесное взаимопереплетение эффектов нейропептидов семейства RF-амидов на репродуктивную функцию, регуляцию стресса и тревоги создает патогенетическую основу для более пристального рассмотрения этих систем в контексте патогенеза стресс-индуцированного бесплодия [9].

Группа 26 RF-амидов

Один из наиболее изученных нейропептидов данной группы – QRFP26 – упоминается в контексте модуляции ноцицептивной системы. При его интратекальном введении развивается антиаллодинический эффект на модели нейропатической боли, а в модели воспалительной боли снижается механическая аллодиния. При интрацеребровентрикулярном введении QRFP26 снижается температурный ноцицептивный порог, а также угнетает поведенческие проявления болевой ажитации в формалиновом тесте. Накопленные экспериментальные данные позволяют заключить, что данный пептид вовлечен в спинальную сенситизацию [10].

Интрацеребровентрикулярное введение пептидов из группы 26RF-амидов мышам снижает тревожно-подобное поведение в тесте приподнятого крестообразного лабиринта, однако некоторые представители группы (QRFP26) не оказывают такого эффекта. Данное несоответствие может быть обусловлено разностью в аффинности к NPFF₂ [11].

Поскольку рецепторы к 26 RF-амидам экспрессируются в гипоталамических ядрах, вовлеченных в контроль над пищевым поведением, становится возможным объяснить мощные анорексигенные эффекты у грызунов и птиц. На периферии QRFP26 оказывает инсулин-миметическое действие, что объясняется антагонизмом к соответствующим рецепторам. У ряда селективных периферических агонистов также проявляется остеотропное действие, что позволяет рассматривать их как перспективные средства для лечения остеопороза [11].

Группа кисспептина

Кисспептин играет важную роль в стимуляции секреции и продукции в клетках паравентрикулярного ядра гипоталамуса гонадолиберина (гонадотропин-релизинг гормон), регулирующего половое созревание и поведение. При введении кисспептина мышам они начинают активнее взаимодействовать с противоположным полом. Также было выяснено, что введение кисспептина молодым мужчинам повышает активность лимбических структур, ответственных за обработку и реагирование на сексуальные стимулы, что коррелирует с психометрическими измерениями подкрепления, настроения и сексуального отвращения [12, 13].

Следует упомянуть взаимосвязь кисспептина с лептином в контексте патологического функционирования репродуктивной системы. Показано, что при недостаточности жировой ткани (являющейся основным продуцентом гормона лептина), выражающейся в снижении массы тела в период полового созревания на 10%, регистрируется развитие гипогонадотропного гипогонадизма и задержке запуска пубертата. Как оказалось, лептин выступает в качестве положительного модулятора кисспептиновой системы и его дисбаланс изменяет экс-

прессию гена KISS, [14]. Следует упомянуть, что тесная функциональная взаимосвязь между нейрехимическими системами нейрокина В, динорфина и кассептина привела к появлению термина KNDу-содержащие нейроны, что диктует необходимость в изучении влияния модуляторов кассептиновой системы на динорфин и нейрокин В.

Пациенты с гомозиготными или гетерозиготными мутациями в генах кассептиновой системы характеризуются тяжелыми формами гипогонадотропного гипогонадизма [14], в свою очередь, активирующие мутации являются причиной преждевременного полового созревания [15].

Существенная роль кассептина в положительной и отрицательной регуляции гонадолиберин-секретирующих нейронов позволяет рассматривать кассептиновую систему для разработки терапевтических инструментов для помощи пациентам с центральными вариантами гипогонадизма/гипергонадизма. Антагонисты кассептиновых рецепторов рассматриваются как средства для предотвращения преждевременной лютеинизации с сохранением базального уровня лютеинизирующего гормона, что может иметь значение для коррекции суперовуляции у женщин. Подавление стимуляции секреции половых гормонов потенциально может быть эффективно при лечении таких заболеваний как эндометриоз, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, миома матки, синдром поликистозных яичников и бесплодие вследствие овариальной дисфункции на фоне гиперпролактинемии [16].

Пролактин-релизинг пептиды

Пролактин-релизинг пептиды (PrRPR) названы так в связи с их способностью регулировать секрецию пролактина, однако экспрессия гена происходит не только в области пролактин-продуцирующих клеток, но и в областях контролирующей ноцицепцию: продолговатый мозг, ядро одиночного пути, дорсомедиальное гипоталамическое ядро, базолатеральное миндалевидное ядро, ядро ложа конечной полоски, а также парабрахияльное ядро (Кёлликера-Фюзе). Поскольку пролактин-релизинг пептиды PrRPR действуют через рецепторы NPFF /NPFF, их профиль эффектов схож с системой нейропептида FF и определяется как антиопиоидный [10].

Регуляция потребления пищи и энергорасхода осуществляется при участии огромного числа нейротрансмиттеров и нейрогормонов. Пролактин-релизинг пептиды оказывают сильный анорексигенный эффект, улучшают толерантность к глюкозе, снижают потребление пищи и усиливают энергетический метаболизм, что рассматривается как новый инструмент для лечения ожирения и сахарного диабета 2 типа [17]. Учитывая, что нейроны ассоциированные с пролактин-релизинг пептидами колокализуются с норадренергическими, можно предположить, что данные нейропептиды выступают в качестве ко-трансммиттера норадреналина [18].

Гонадотропин-ингибирующие пептиды

Гонадотропин-ингибирующий гормон (GnIH) – гипоталамический нейропептид, ингибирующий секрецию гонадотропина через GnIH-рецепторы, действуя на гонадотропы и гонадотропин-релизинг содержащие нейроны. GnIH может быть использован для лечения репродуктивной дисфункции. Важным аспектом работы данной группы семейства RF-амидов считается не только контроль над репродуктивными функциями, но и репродуктивным поведением путем воздействия на синтез нейроэстрогена E2 в преоптической области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные позволили обобщить основные группы семейства RF-амидов и сформулировать их биологические эффекты (табл. 2).

Наиболее убедительные эффекты по влиянию на гипоталамические функции получены для NPFF и пролактин-релизинг гормонов. NPFF продуцируются гигантоклеточными нейронами в супраоптическом и паравентрикулярных ядрах и секретируются нейронами в нейрогипофиз вместе с вазопрессином, в свою очередь пролактин-релизинг гормоны действуют на аденогипофиз и работают по принципу аутокринного/паракринного регулятора.

Семейство пептидов RF-амидной природы открывает широкий потенциал для создания новых лекарственных средств для терапии метаболических (сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром), репродуктивных (эндометриоз, метастатический рак простаты), ноцицептивных и аффективных расстройств. Локализация подобных

Основные группы семейства нейропептидов RF-амидов и их эффекты

Табл. 2.

The main groups of RF-amide neuropeptide family and their effects

Table 2.

Группа	Представители	Биологический эффект
Нейропептид FF	Нейропептид FF	Ослабляют морфин индуцированную антиноцицепцию; анорексическое, локомоция и подкрепление, адипогенез
26RF-амиды	43Rfa (QRFP26) 26RF	Регуляция энергетического гомеостаза (аппетит и энергетические расходы), активация гонадотропной оси, локомоторная активация, анальгетический (анти-аллодинический) эффект
Пролактин-релизинг пептиды	PrRP31 PrRP20	Анорексический эффект без воздействия на локомоцию, исследовательское поведение, груминг, регуляция стресс ответа и ноцицепции
Кассептины	Кассептин-54 Кассептин-14 Кассептин-13 Кассептин-10	Регуляция репродукции, стимуляция высвобождения гонадолиберина, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, тестостерона. Гипогонадотропный гипогонадизм, сексуальное созревание
Ингибиторы гонадотропина	GnIH RFRP-1 RFRP-3	Регуляция работы нейронов гонадолиберина, питание и сексуальное поведение, энергетический баланс, ослабление морфин-индуцированной антиноцицепции

систем преимущественно в гипоталамусе может объяснить природу влияния на ГГН ось и перекрываемость спектров эффектов. Вероятно, для разработки препаратов следует отталкиваться от лигандов к рецепторам, а не от самих нейропептидов.

На нейропептиды возлагали большие надежды в плане лечения нейропсихиатрических расстройств, однако большинство из них не показали убедительных результатов в клинической практике и в настоящее время их рассматривают лишь с позиции аугментации лекарственных средств, не действующих на системы нейропептидов. К причинам неудачи внедрения нейропептидов в клиническую практику можно отнести неразработанность оптимальных фармакофоров, способных эффективно воздействовать на рецепторы нейропептидов.

На сегодняшний день несколькими фармкомпаниями предложены лиганды к рецепторам RF-амидов непептидной природы с различными фармакофорами. Компанией Actelion Pharmaceuticals предложен тетрагидробензотиазоловый фармакофор, где некоторые представители демонстрируют наномолярный аффинитет по отношению к NPFF₁ рецептору, достигающий у лучших образцов 0,2 нМ, но с неизвестной степенью селективности NPFF₁/NPFF₂. Данной компанией также был предложен гидразин-гуанидиновый фармакофор с хорошей связываемостью с NPFF₁ рецептором. В свою очередь Acadia

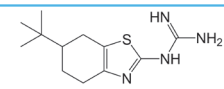
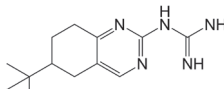
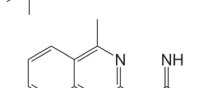
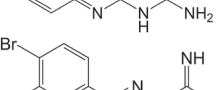
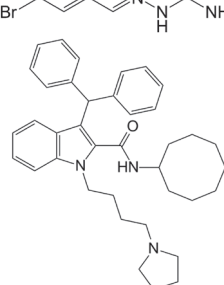
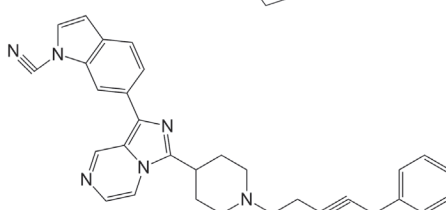
Pharmaceuticals и Synaptic Pharmaceuticals использовали подобный фармакофор с небольшими модификациями и разработали селективные парциальные агонисты для NPFF₂ и NPFF₁ рецептора, однако из всех представителей только два образца продемонстрировали дозозависимое снижение гипералгезии в различных *in vivo* тестах на грызунах и представляют интерес для дальнейшего изучения в доклинике. Компания Kuowa Nakko Kogyo разработала фармакофор на основе индола, соединенного через углеводородный линкер с пирролидином. Один из опытных образцов был настолько эффективен в плане характеристик связывания с рецептором, что в нем определили молекулу-кандидата для клинических исследований, но из-за высокой липофильности его фармакокинетический профиль оказался неудовлетворительным. В патенте компания Taisho Pharmaceutical был представлен фармакофор из сросшего имидазол-пиразинового и пиперидинового кольца с широкой вариацией аффинитета к рецептору NPFF (подтип не указан). При этом отсутствие убедительных данных, хотя бы *in vitro*, доказывающих значимое сродство к рецептору, его селективность и ADME-свойства, не позволяют рекомендовать данную группу для дальнейшего изучения в доклинике [19].

Структурные формулы наиболее перспективных молекул-кандидатов для разработки лекарственных средств тропных к рецепторам RF-амидов представлены в табл. 3.

Структурные формулы лигандов рецепторов RF-амидов, предложенные различными фармацевтическими компаниями

Табл. 3.

Table 3.

Фармакофоры лигандов рецепторов RF-амидов	Структурная формула образца
Тетрагидробензотиазоловый фармакофор	
Гидразин-гуанидиновый фармакофор	
Гидразин-гуанидиновый фармакофор	
Гидразин-гуанидиновый фармакофор	
Фармакофор на основе индола, соединенного через углеводородный линкер с пирролидином	
Фармакофор из сросшего имидазол-пиразинового и пиперидинового кольца	

Таким образом, определяя место RF-амидов в разработке будущих лекарственных средств, следует сделать акцент на комплексности их действия, проявляющегося антиопиоидным потенциалом, тропностью к ГГН-оси, сцепленному эффекту на репродуктивные функции и метаболический гомеостаз, а также влиянию на аффективный фон. Одним из наиболее перспективных направлений следует считать разработку неопептидных

лигандов к рецепторам семейства RF-амидов, целесообразность которого обусловлена контекстом лечения генетически детерминированных дефектов данной системы, либо сложными расстройствами, включающими метаболические, репродуктивные и аффективные нарушения и характеризующиеся определенной патофизиологической связью на уровне гипоталамической регуляции.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Koroleva S. V., Ashmarin I. P. A functional continuum of regulatory anxiety-enhancing peptides. The search for complexes providing of the optimal basis for developing inhibitory therapeutic agents // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2006. Vol. 36. P. 157–162. <https://doi.org/10.1007/s11055-005-0174-2>.
2. Findeisen M., Rathmann D., Beck-Sickingen A. RFamide peptides: structure, function, mechanism and pharmaceutical potential // *Pharmaceuticals*. 2011. Vol. 4, no. 9. P. 1248–1280. <https://doi.org/10.3390/ph4091248>.
3. Quillet R., Ayachi S., Bihel S., et al. RF-amide neuropeptides and their receptors in Mammals: Pharmacological properties, drug development and main physiological functions // *Pharmacology & Therapeutics*. 2016. P. 84–132. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.02.005>.
4. Wang J. Q., Fibuch E. E., Sakurada S., et al. Anti-opioid peptides. In: *Handbook of Biologically Active Peptides* / ed. A.-J. Kastin. Cambridge, MA: Academic Press; 2006. 1641 p.
5. Fang Q., Jiang T. N., Li N., et al. Central administration of neuropeptide FF and related peptides attenuate systemic morphine analgesia in mice // *Protein Pept Lett*. 2011. Vol. 18. P. 403–409.
6. Lin Y. T., Yu Y. L., Hong W. C., et al. NPFFR2 activates the HPA axis and induces anxiogenic effects in rodents // *International journal of molecular sciences*. 2017. Vol. 18, no. 8. P. 1810–1821. <https://doi.org/10.3390/ijms18081810>.
7. Du X., Pang T. Y. Is dysregulation of the HPA-axis a core pathophysiology mediating co-morbid depression in neurodegenerative diseases? // *Frontiers in psychiatry*. 2015. Vol. 6. P. 32. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00032>.
8. Kim J. S., Brownjohn P. W., Dyer B. S., et al. Anxiogenic and stressor effects of the hypothalamic neuropeptide RFRP-3 are overcome by the NPFFR antagonist GJ14 // *Endocrinology*. 2015. Vol. 156, no. 11. P. 4152–4162. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1532>.
9. Geraghty A. C., Muroy S. E., Zhao S., et al. Knockdown of hypothalamic RFRP3 prevents chronic stress-induced infertility and embryo resorption // *eLife*. 2015. Vol. 4. e04316. <https://doi.org/10.7554/eLife.04316>.
10. Ayachi S., Simonin F. Involvement of mammalian RF-amid peptides and their receptors in the modulation of nociception in rodents // *Frontiers in endocrinology*. 2014. Vol. 5. P. 158. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00158>.
11. Leprince J., Bagnol D., Bureau R., et al. The Arg-Phe-amide peptide 26Rfa/glutamine RF-amide peptide and its receptor: IUPHAR Review 24 // *British journal of pharmacology*. 2017. Vol. 174, no. 20. P. 3573–3607. <https://doi.org/10.1111/bph.13907>.
12. Comninou A. N., Wall M. B., Demetriou L., et al. Kisspeptin modulates sexual and emotional brain processing in humans // *The Journal of clinical investigation*. 2017. Vol. 127, no. 2. P. 709–719. <https://doi.org/10.1172/JCI89519>.
13. Субботина С. Н. Влияние нейропептидов – дельта-сон-индуцирующего пептида, кисспептина-10 и PT-141 – на половое поведение самцов крыс / С. Н. Субботина, М. А. Юдин, А. А. Парфёнова [и др.] // *Биомедицина*. – 2021. – Т. 17. – № 1. – С. 43–56. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-1-43-56>.
14. Никитина И. Л. Кисспептины в физиологии и патологии полового развития – новые диагностические и терапевтические возможности / И. Л. Никитина, А. А. Байрамов, Ю. Н. Ходулева [и др.] // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2014. – Т. 12. – № 4. – С. 3–12. <https://doi.org/10.17816/RCF1243-12>.
15. Tales M. G., Bianco S. D., Brito V. N., et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 358. P. 709–715. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073443>.
16. Durnein C. I., Erb K., Flemming R., et al. Effects of recombinant LH treatment on folliculogenesis and responsiveness to FSH stimulation // *Hum. Reprod*. 2008. Vol. 23, no. 2. P. 421–426. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem388>.
17. Kunes J., Prazienkova V., Popelova A., et al. Prolactin-releasing peptide: a new tool for obesity treatment // *J Endocrinol*. 2016. Vol. 230, no. 2. P. 51–58. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0046>.
18. Prazienkova V., Popelova A., Kunes J., et al. Prolactin-releasing peptide: physiological and pharmacological properties // *International journal of molecular science*. 2019. Vol. 20, no. 21. P. 5297. <https://doi.org/10.3390/ijms20215297>.
19. Mankus J. V., McCurdy C. R. Nonpeptide ligands of neuropeptide FF: current status and structural insights // *Future Med Chem*. 2012. Vol. 4, no. 9. P. 1085–1092. <https://doi.org/10.4155/fmc.12.67>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Яковлев Олег Александрович – научный сотрудник научно-исследовательского отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, gniiivm_15@mail.ru

Венгерович Николай Григорьевич – д-р мед. наук, доцент, 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, nikolai.vengerovich@pharminnotech.com

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

Вахвьяйнен Мария Сергеевна – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, gniiivm_15@mail.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 01.04.2022 г., одобрена после рецензирования 15.04.2022 г., принята к публикации 30.04.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2022. Vol. 4, no. 1. P. 10-17

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Review article

Pharmacological potential of ligands to receptors of RF-amide neuropeptide system

© 2022. Oleg A. Yakovlev¹, Nikolai G. Vengerovich^{1,2}, Alexander S. Nikiforov¹, Maria S. Vakhviaynen¹

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

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

Corresponding author: Oleg A. Yakovlev, gniiivm_15@mail.ru

ABSTRACT. The system of neuropeptides has a significant impact on different functions of the central nervous system, acting as a launching ground for the development of new generation drugs that have a complex therapeutic effect in mood disorders, nociception, reproductive behavior with minimal side effects, which is confirmed by the data of a number of preclinical studies. The review considers a promising neuropeptide system of the RF-amide family, which can become the basis for the development of new drugs, complementing the therapeutic possibilities of physiologically active substances with a more selective effect on certain pathological processes. The main groups of neuropeptides of the RF-system were identified: neuropeptides FF, 26 RF-amides, kisspeptins, prolactin-releasing and gonadotropin-inhibiting peptides. For each of these groups descriptions of biological effects are presented, including antinociceptive action, influence on the regulation of energy homeostasis, influence on reproductive behavior, etc. A number of non-peptide ligands for RF-amide receptors developed and available for research have been identified.

KEYWORDS: RF-amide; peptides; kisspeptin; prolactin-releasing peptide; neuropeptide FF; NPFF; neuropsychiatry, anxiety-depressive disorders; anorexigenic effect

REFERENCES

1. Koroleva S. V., Ashmarin I. P. A functional continuum of regulatory anxiety-enhancing peptides. The search for complexes providing of the optimal basis for developing

inhibitory therapeutic agents. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2006;36;157–162. <https://doi.org/10.1007/s11055-005-0174-2>.

2. Findeisen M., Rathmann D., Beck-Sickinger A. RFamide peptides: structure, function, mechanism and pharmaceutical potential. *Pharmaceuticals*. 2011;4(9): 1248–1280. <https://doi.org/10.3390/ph4091248>.
3. Quillet R., Ayachi S., Bihel S., et al. RF-amide neuropeptides and their receptors in Mammals: Pharmacological properties, drug development and main physiological functions. *Pharmacology & Therapeutics*. 2016;160:84–132. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.02.005>.
4. Wang J. Q., Fibuch E. E., Sakurada S., et al. Anti-opioid peptides. In: Kastin A.-J., ed. *Handbook of Biologically Active Peptides*. Cambridge, MA: Academic Press; 2006. 1641 p.
5. Fang Q., Jiang T. N., Li N., et al. Central administration of neuropeptide FF and related peptides attenuate systemic morphine analgesia in mice. *Protein Pept Lett*. 2011;18:403–409.
6. Lin Y. T., Yu Y. L., Hong W. C., et al. NPFFR2 activates the HPA axis and induces anxiogenic effects in rodents. *International journal of molecular sciences*. 2017; 18(8): 1810–1821. <https://doi.org/10.3390/ijms18081810>.
7. Du X., Pang T. Y. Is dysregulation of the HPA-axis a core pathophysiology mediating co-morbid depression in neurodegenerative diseases? *Frontiers in psychiatry*. 2015;6:32. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00032>.
8. Kim J. S., Brownjohn P. W., Dyer B. S., et al. Anxiogenic and stressor effects of the hypothalamic neuropeptide RFRP-3 are overcome by the NPFFR antagonist GJ14. *Endocrinology*. 2015;156(11):4152–4162. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1532>.
9. Geraghty A. C., Muroy S. E., Zhao S., et al. Knock-down of hypothalamic RFRP3 prevents chronic stress-induced infertility and embryo resorption. *eLife*. 2015;4: e04316. <https://doi.org/10.7554/eLife.04316>.
10. Ayachi S., Simonin F. Involvement of mammalian RF-amid peptides and their receptors in the modulation of nociception in rodents. *Frontiers in endocrinology*. 2014;5:158. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00158>.
11. Leprince J., Bagnol D., Bureau R., et al. The Arg-Phe-amide peptide 26RFa/glutamine RF-amide peptide and its receptor: IUPHAR Review 24. *British journal of pharmacology*. 2017;174(20):3573–3607. <https://doi.org/10.1111/bph.13907>.
12. Comninou A. N., Wall M. B., Demetriou L., et al. Kisspeptin modulates sexual and emotional brain processing in humans. *The Journal of clinical investigation*. 2017;127(2):709–719. <https://doi.org/10.1172/JCI89519>.
13. Subbotina S.N., Yudin M.A., Parfyonova A.A., et al. Effects of Delta-sleep-inducing, Kisspeptin-10 and pt-141 Neuropeptides on Sexual Behaviour in Male Rats. *Journal Biomed*. 2021;17(1):43–56. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-1-43-56>. (In Russ.).
14. Nikitina I. L., Yuchlina Y. N., Sarakaeva L. R., et al. Modern concept of neuroendocrine and epigenetic regulation of the onset of puberty and sexual development. Translational studies on the role of the KISS/KISS1R system. *Translational Medicine*. 2020;7(5):62. <https://doi.org/10.17816/RCF1243-12>. (In Russ.).
15. Tales M. G., Bianco S. D., Brito V. N., et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N. Engl. J. Med*. 2008;358:709–715. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073443>.
16. Durnein C. I., Erb K., Flemming R., et al. Effects of recombinant LH treatment on folliculogenesis and responsiveness to FSH stimulation. *Hum. Reprod*. 2008;23(2): 421–426. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem388>.
17. Kunes J., Prazienkova V., Popelova A., et al. Prolactin-releasing peptide: a new tool for obesity treatment // *J Endocrinol*. 2016. Vol. 230, no. 2. P. 51–58. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0046>.
18. Prazienkova V., Popelove A., Kunes J., et al. Prolactin-releasing peptide: physiological and pharmacological properties. *International journal of molecular science*. 2019;20(21):5297. <https://doi.org/10.3390/ijms20215297>.
19. Mankus J. V., McCurdy C. R. Nonpeptide ligands of neuropeptide FF: current status and structural insights. *Future Med Chem*. 2012;4(9):1085–1092. <https://doi.org/10.4155/fmc.12.67>.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Oleg A. Yakovlev – Researcher at the Research Department of the State Scientific Research and Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, gniivm_15@mil.ru

Nikolai G. Vengerovich – Doctor of Medicine (MD), Associate Professor, Deputy Head of the Research Department, State Scientific Research and Test 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

Alexander S. Nikiforov – Doctor of Biol. Sciences, Associate Professor, Leading Researcher, State Scientific Research and Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, gniivm_15@mil.ru

Maria S. Vakhviaynen – Junior Researcher at the Research Department of the State Scientific Research and Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, gniivm_15@mil.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted April 01, 2022; approved after reviewing April 15, 2022;
accepted for publication April 30, 2022.

Исторические аспекты нормативно-правового регулирования работы аптек как структурных подразделений медицинских организаций

© 2022. В. В. Перелыгин¹, Е. В. Похваленко¹,
Н. Г. Золотарева¹, М. В. Жариков¹

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

Автор, ответственный за переписку: Жариков Михаил Владимирович, zharikov.mihail@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. Наряду с развитием и совершенствованием структуры медицинских организаций большое внимание уделяется лекарственному обеспечению лечебно-диагностического процесса в них, что способствует повышению качества медицинской помощи.

Наше теоретическое исследование основано на практическом анализе эмпирических данных нормативных и правовых актов и документов, регулирующих вопросы лекарственного обеспечения медицинских организаций в России и за рубежом. Структурно-функциональный анализ авторами применялся при изучении, опубликованных в цифровых онлайн-ресурсах реферативных и полнотекстовых баз с материалами лекарственного обеспечения лечебно-диагностической работой; инфографики и научных статей.

В ходе исследования выявлено, что ряд требований к фармацевтической деятельности аптек и современных требований к лекарственному обеспечению для осуществления лечебно-диагностической деятельности не соответствуют динамичному развитию лекарственного обеспечения пациентов медицинских организаций.

Мы пришли к выводу что, в современных условиях развития медицинской помощи населению, в целом достаточно нормативных правовых актов и документов для организации работы аптек и структурных подразделений медицинских организаций. Но, если учитывать многообразие медицинских организаций, их профиль, возможность изменения структуры лечебных отделений, направлений оказания медицинской помощи, то это может потребовать изменения номенклатуры готовых и производственных лекарственных препаратов в конкретных условиях.

Как показали результаты исследования, необходимы совместные усилия всех заинтересованных сторон фармации и здравоохранения, а также регуляторов фармацевтической и медицинской деятельности для разработки типовых организационно-методических рекомендаций для медицинских организаций, осуществляющих лечебно-диагностическую деятельность в лучших традициях Надлежащей аптечной практики (GPP) и Международной фармацевтической федерации (FIP).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: здравоохранение; нормативно-правовое регулирование; медицинские организации; аптечные организации; фармацевтическая деятельность; организация лечебно-диагностического процесса; лицензионные требования

СОКРАЩЕНИЯ:

FIP – Международная фармацевтическая федерация;
ЛС – лекарственное средство;
ЛП – лекарственный препарат;
РФЛП – радиофармацевтические лекарственные препараты;
МДЛП – мониторинг движения лекарственных препаратов;
СМК – система менеджмента качества;
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
ЛПУ – лечебно-профилактические учреждения;
FIP – Международная фармацевтическая федерация;
GDP – надлежащая дистрибьюторская практика;
GPP – надлежащая фармацевтическая (аптечная) практика.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно стратегии и государственной программе развития системы здравоохранения одним из важных ее направлений является совершенствование инфраструктуры лечебно-профилактических медицинских организаций, в которых осуществляется лечебно-диагностическая деятельность [1–4].

В ходе совершенствования отечественного здравоохранения наряду с развитием и совершенствованием структуры медицинских организаций большое внимание уделяется лекарственному обеспечению лечебно-диагностического процесса в них, что способствует повышению качества медицинской помощи [5, 6].

Ранее были проведены исследования по выявлению проблем больничных аптек, связанных с их производственной деятельностью, снабжением, хранением лекарственных препаратов, государственными закупками, учетом, внедрением формулярной системы российскими учеными, такими как: Т. Л. Мороз, А. В. Солонина, С. Г. Сбоева, П. В. Лопатин, Г. Т. Глембоцкая, Р. Г. Тухбатуллина, Г. Я. Ибрагимова, О. И. Чекунова, В. Н. Михайлова, Е. А. Пономарева [7].

С 1 января 2021 года утратил силу Приказ Минздрава России от 27.07.2010 г. № 553н «Об утверждении видов аптечных организаций». Новый действующий приказ Минздрава РФ практически повторяет прежнюю классификацию аптечных организаций. Единственное изменение – появление категории «аптека как структурное подразделение медицинской организации». Эти аптеки наделены стандартными функциями (как и аптека розничной торговли): реализация готовых лекарственных форм и произведенных в аптеке (в том числе асептических). Кроме того, внутрибольничные аптеки наделяются правом изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов (табл. 1) [8, 9].

Эксперты согласны с выделением аптек медицинских организаций в отдельную категорию. Эти аптеки имеют серьезные отличия в работе по хранению, получению и распределению препаратов; проведении мероприятий по лекарственному обеспечению отделений лечебно-профилактических организаций, составлении штатного расписания и другие.

Можно констатировать тот факт, что совершенствование аптек, как структурных подразделений медицинских организаций остается актуальным в настоящее время и требует внимания всех заинтересованных сторон.

По-нашему мнению в современных условиях в целом достаточно нормативных правовых актов и документов для организации работы внутрибольничных аптек.

Но, если учитывать многообразие медицинских организаций, их профиль, возможность изменения структуры лечебных отделений, направлений оказания медицинской помощи, что может потребовать изменения номенклатуры готовых и производственных лекарственных препаратов в конкретных условиях, то необходимо постоянно совершенствовать или разработать Организационно-методические рекомендации для аптек медицинских организаций.

Учитывая характер исследования, мы считаем необходимым определить термины, используемые в статье.

В ходе становления аптек в исторической ретроспективе происходили терминологические изменения, вызывающие неприятие и непонимание в научных сообществах, что обуславливает необходимость широкого обсуждения и прихода к определенному консенсусу, без которого дальнейшее развитие научных исследований серьезно затрудняется из-за не(до)понимания исследователями друг друга и различной трактовки обсуждаемых терминов и дефиниций.

В связи с этим мы приводим термины и определения, которые мы использовали в данном исследовании: аптека как структурное подразделение медицинской организации, аптека медицинской организации, медицинская организация, лекарственная помощь, фармацевтическая помощь, организация лекарственного обеспечения медицинской организации, организация лекарственного обеспечения лечебно-диагностической деятельности – определения, которые необходимо использовать в настоящее время; внутрибольничная аптека – аптеки медицинских организаций в исторической ретроспективе; госпитальная аптека – аптеки медицинских организаций за рубежом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наше теоретическое исследование основано на практическом анализе эмпирических данных нормативных и правовых актов и документов, регулирующих вопросы лекарственного обеспечения медицинских организаций в России и за рубежом.

Структурно-функциональный анализ авторами применялся при изучении, опубликованных в цифровых онлайн-ресурсах реферативных и полнотекстовых баз с материалами лекарственного обеспечения лечебно-

Табл. 1.

Table 1.

Виды аптечных организаций как структурных подразделений медицинских организаций [8, 9]

Types of pharmacy organizations – structural divisions of medical organizations [8, 9]

А. Аптека как структурное подразделение медицинской организации:	• готовых лекарственных форм; • производственная с правом изготовления лекарственных препаратов; • производственная с правом изготовления асептических лекарственных препаратов; • производственная с правом изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов.
Б. Аптечный пункт, в том числе как структурное подразделение медицинской организации.	

диагностической работой; инфографики и научных статей [10–20].

Авторы также использовали классические методы историографического анализа накопленного опыта исследования данной темы: ретроспективный, хронологический, историко-сравнительный, метод актуализации, метод системного анализа. В результате чего мы получили аспекты исторической реальности, которые нуждаются в дополнительном исследовании [21–29].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Приказом Минздрава России от 31.07.2020 года № 780н «Об утверждении видов аптекных организаций» введено то, что аптека как структурное подразделение медицинской организации подразделяется на: готовых лекарственных форм; производственная с правом изготовления лекарственных препаратов; производственная с правом изготовления асептических лекарственных препаратов; производственная с правом изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов [9].

Необходимо обратить внимание на Приказ Минздрава РФ от 6.08.2013 г. № 529н (в редакции от 19.02.2020 N 106н) «Об утверждении номенклатуры медицинских организаций» и его соответствие Приказу Минздрава «Об утверждении видов аптекных организаций» [30].

Как видно в данном приказе, исходя из номенклатуры медицинских организаций по виду медицинской деятельности, не все организации даже теоретически могут создать в своем составе аптеку как структурное подразделение, так как в них не ведется лечебно-диагностическая деятельность. Это видно, исходя из ряда медицинских организаций в разделах этого приказа согласно пунктам таким как: 1. Лечебно-профилактические медицинские организации: 1.16. Молочная кухня; 1.18. Медицинские организации скорой медицинской помощи и переливания крови: станция скорой медицинской помощи; станция переливания крови; центр крови; 2. Медицинские организации особого типа: 2.1. Центры: медицинский информационно-аналитический; медицинский биофизический; военно-врачебной экспертизы; судебно-медицинской экспертизы; 2.2. Бюро: медико-социальной экспертизы; медицинской статистики; патологоанатомическое; судебно-медицинской экспертизы; 2.3. Лаборатории; 3. Медицинские организации по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

В связи с этим по-нашему мнению в приказе Минздрава РФ «Об утверждении видов аптекных организаций» необходимо было сослаться на виды медицинской деятельности медицинских организаций. Только учитывая разнообразие видов медицинской деятельности с определенной лечебно-диагностической деятельностью, а также учитывая номенклатуру медицинских организаций государственной и муниципальной систем здравоохранения по территориальному признаку возможно определить адекватные требования к их аптекным организациям как структурным подразделениям [30].

Для организации работы аптек как структурных подразделений медицинских организаций требуются определенные подходы, отличающиеся от организации работы розничных аптек.

В ходе нашего исследования в вопросах развития аптекной практики мы ориентировались на зарубежный опыт и подходы, который имеет с 1948 года по настоящее время Международная фармацевтическая федерация (FIP). FIP занимается вопросами развития фармации, фармацевтической науки и образования и ее миссия состоит в том, чтобы улучшить глобальное здравоохранение путем развития и внедрения инноваций в фармацевтическую практику, науку и образование. В состав FIP входит 144 национальные организации, учебные заведения и отдельные члены-участники. Для отдельных направлений созданы платформы – секции. FIP официально сотрудничает со Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [31–33].

По-нашему мнению такой подход к развитию аптек как структурных подразделений медицинских организаций и совершенствованию лекарственного обеспечения организации лечения пациентов необходимо взять за основу.

Особенность данного подхода заключается в том, что выбор препарата, дозы и длительности лечения осуществляется на основе индивидуальных данных пациента (включая генетические факторы).

За рубежом аптекными организациями как структурным подразделениям отечественных медицинских организаций соответствует определение – госпитальные аптеки [34–36].

Секция госпитальной фармации FIP создает глобальную платформу для обмена знаниями между специалистами этой сферы. FIP способствует непрерывному обучению госпитальных фармацевтов, а также интеграции аптекных услуг посредством коммуникации фармацевтов с другими работниками здравоохранения.

Трансляционные исследования и индивидуальная медицина. Эта специальная группа занимается инновационными направлениями. Ведь суть трансляционных исследований заключается в том, чтобы найти реальное применение фундаментальным научным открытиям. Подход, который используется в этих исследованиях, позволяет усовершенствовать процесс разработки лекарственных средств, а также их применение в реальной клинической практике – что, в свою очередь, повышает эффективность лечения пациентов. Кроме того, в последнее время особого внимания заслуживает индивидуальная медицина, позволяющая более точно подобрать лечение для пациента. Госпитальная аптека является важным инструментом в системе лекарственного обеспечения медицинских организаций.

Основываясь на этих фундаментальных для нас позициях, в ходе исследования выявлен ряд закономерностей, сформировавшихся в сфере организации лекарственного обеспечения в медицинских организациях к настоящему времени.

Мы проанализировали основные нормативные правовые акты и документы, в которых прослеживается, как на протяжении многих лет менялись структура, назначение и роль аптек в организации лечебно-диагностической деятельности медицинских организаций. Необходимо оговориться, что за длительный период развития отечественного здравоохранения произошли терминологические изменения, категории, понятия. Во введении

статьи, чтобы не было недопонимания исследователями друг друга мы определили термины, которые используются в данном исследовании.

Понятие внутрибольничной аптеки появилось на Руси еще в 18 веке, когда Петр Великий велел открыть в Москве первый госпиталь, а при нем, соответственно, и аптеку. До него подобная попытка предпринималась патриархом Никоном, и прообраз больничной аптеки работал при созданной им больнице и содержался на доходы монастыря [37].

Положение об аптеке лечебного учреждения от 15 октября 1948 года устанавливает: возможность наличия в составе лечебного учреждения, имеющего более 100 коек, аптеки, обслуживающей исключительно нужды этого лечебного учреждения. Задачи и функции не определены, однако указано назначение аптеки. «Приоритетным направлением является изготовление лекарств по рецептам врачей данного лечебного учреждения и обеспечение последнего медикаментами, готовыми лекарственными средствами, бактериологическими препаратами, перевязочными материалами, медицинским инструментарием и аппаратурой, предметами ухода за больными и другим медицинским имуществом».

Сам документ, по меркам современного законодательства, очень ограничен и не конкретен, зачастую не предъявляет четких требований к порядку ведения деятельности, указывая лишь на общие требования. Так же характерной чертой документов того времени являются ссылки на прочие нормативные документы, без указания конкретного документа (п. 23 «Аптека ведет учет и отчетность в соответствии с инструкцией, утвержденной Министерством здравоохранения СССР»).

Однако ограниченный перечень по оборудованию, например, можно объяснить годом введения документа и сопутствующим процессом восстановления СССР после чудовищного экономического ущерба ВОВ.

Прошло менее четырех лет – и выходит Приказ министра здравоохранения СССР от 17. 06.1952 г. № 513 «О серьезных нарушениях правил хранения, изготовления, отпуска и применения лекарств». Для этого приказа характерны как ярко выраженный императивный стиль, так и угроза наказаний (то, что было в целом типично для этого периода истории): «открыть аптеки при лечебных учреждениях, имеющих от 100 коек и выше, предоставив им соответствующие помещения, обеспечивающие нормальные условия хранения медикаментов и изготовления лекарств», «обязать аптечные управления...», «обязать главных врачей...», «привлекать к строжайшей ответственности...».

То есть обязательность наличия аптеки в составе лечебного учреждения, имеющего более 100 коек, регламентирована нормативным документом.

Впервые понятие «фармацевтическая помощь» стали использовать за рубежом в начале 70-х годов XX в. для характеристики содержания деятельности фармацевтов в больницах и клиниках. В то время под фармацевтической помощью понималась система обеспечения фармакотерапии, позволяющая улучшить качество жизни пациента, поскольку каждый клинический или больничный фармацевт наравне с врачом должен был брать на себя долю ответственности за здоровье человека.

Фармацевтическая помощь – это виды аптечной деятельности, обеспечивающие эффективное и безопасное применение лекарственных средств. Фармацевтическая помощь может предусматривать консультативную помощь, обучение и воспитание комплаентности пациентов, пропаганду здорового образа жизни, профилактику злоупотребления лекарственными средствами, установление терапевтических взаимоотношений с врачом, другими наблюдающими пациента специалистами, лицами, опекающими пациента, участие в процессе управления лекарственной терапией.

Фармацевтическая помощь включала в себя не только фармакотерапию, но и решение всех проблем, связанных с индивидуализированным назначением курсов того или иного лекарственного препарата.

В дальнейшем концепция фармацевтической помощи получила развитие не только в больничном секторе, она распространилась на аптечные организации и стала рассматриваться как альтернатива традиционному лекарственному обеспечению. К концу 90-х годов XX столетия страны, использующие на практике концепцию фармацевтической помощи, получили как социальные, так и экономические результаты от ее внедрения, выразившиеся в снижении частоты побочных эффектов при приеме лекарственных препаратов, сокращении повторных обращений к врачу, сроках госпитализации, уменьшении количества ошибок при выписывании рецептов и другие. (Концепция фармацевтической помощи была представлена в начале 90-х годов проф. П. В. Лопатиным, Советом Международной фармацевтической федерации в 1998 г. разработана Декларация, Концепции надлежащей аптечной практики, утвержденной Всемирной ассамблеей здравоохранения в 1996 г.).

Приказ МЗ СССР от 18 августа 1972 г. № 689 «Об утверждении положений об аптечных учреждениях и фармацевтических должностях» уже составлен совсем в другом стиле: не «открыть аптеки», а «аптека организуется», тем не менее задача и функции аптеки в составе лечебно-профилактического учреждения четко определены. Основной задачей аптеки лечебно-профилактического учреждения, существующей на правах отделения – является обеспечение лечебно-профилактического учреждения медикаментами, перевязочными материалами, предметами ухода за больными и другими изделиями медицинского назначения. Особо отмечено, что аптека лечебного учреждения не производит отпуска лекарств и других товаров населению (Приложение № 2, пункт 4).

При этом в приложении 1 этого документа регламентируется также порядок работы и хозрасчетной аптеки, обеспечивающей население, учреждения здравоохранения и другие учреждения, предприятия, организации лекарственными средствами, предметами санитарии, гигиены и ухода за больными, перевязочными материалами, дезинфекционными средствами и другими предметами аптечного ассортимента.

Положение об аптеке лечебно-профилактического учреждения отменено в 2003 году Приказом МЗ РФ от 16.05.2003 г. № 208 «О признании не действующими на территории Российской Федерации приложений Приказа МЗ СССР от 18 августа 1972 г. № 689», взамен по сей день ничего не принято.

Таким образом, Положения о больничной аптеке сменяли друг друга в течении 55 лет (с 1948 по 2003 годы) и чётко определяли функции и задачи аптеки в составе больницы. При этом только один приказ устанавливал обязательное наличие аптеки в больницах, имеющих более 100 коек.

Уже почти 20 лет аптеки медицинских организаций лишены какого-либо нормативного документа, регламентирующего их статус, функции и задачи.

Итак, обязательность наличия аптеки в структуре медицинской организации не установлена нормативными документами. Данная проблема нормативно-правового регулирования подтверждается даже другими нормативными документами, например, Методическими рекомендациями «Об организации контроля за соблюдением лицензионных требований и условий при осуществлении фармацевтической деятельности аптеками лечебно-профилактических учреждений» от 01.08.2008 г.

Долгое время не было даже единого мнения, как же следует называть аптеки в структуре медицинской организации, данный понятийно-лингвистический казус имеет более чем полувековую историю.

На фоне легитимности Положения об аптеке лечебного учреждения (утверждено Минздравом СССР 15.10.1948 года, действовало до 1972 года) Приказ министра здравоохранения СССР от 26.12. 1955 г. № 282-м и приказ МЗ СССР от 11.11.1966 г. № 830 «О штатных нормативах медицинского персонала...» стали называть аптеки, которые являлись структурными подразделениями больниц, «больничными аптеками».

То есть стали использоваться два равнозначных по сути термина (аптека лечебного учреждения и больничная аптека) для обозначения одного и того же понятия.

До 1978 года никаких проблем не было – есть два потенциально допустимых названия, они не противоречат друг другу.

Но в 1978 году ситуация изменилась – вышел Приказ МЗ СССР от 23 октября 1978 г. № 1000 «Об утверждении номенклатуры учреждений здравоохранения», который совершенно по-особому определил понятие «больничная аптека»: «Хозрасчётная аптека, предназначенная исключительно для обеспечения одной или нескольких больниц и других учреждений здравоохранения медикаментами и другими товарами аптечного ассортимента, соответственно именуется больничной или межбольничной аптекой».

То есть с этого момента понятия «аптека лечебно-профилактического учреждения» и «больничная аптека» стали резко различаться по степени самостоятельности хозяйствующего субъекта и по источнику финансирования, но в специализированной литературе и в учебниках по организации фармацевтического дела, организации и экономике фармации, управлению и экономике фармации и для среднего, и для высшего образования, они продолжали оставаться синонимами.

По данным исследования регулирование штатов и помещений больничных аптек начался с 1924 года.

Так первый официальный документ по нормированию труда аптечных работников «Положение о штатах лечебно-санитарных учреждений» был утверждён НКЗ

СССР и ЦК аптечного союза и согласован с Народным Комиссариатом труда в 1924 году. Это положение установило штаты больничных аптек в зависимости от числа коек в лечебном учреждении.

С тех пор все нормативные документы устанавливали численность персонала аптек – структурных подразделений медицинских организаций по числу обслуживаемых коек, в частности, Приказ Минздрава СССР от 26.12. 1955 года № 282-м «О штатных нормативах медицинского, педагогического персонала и работников столовых и кухонь городских больниц, родильных домов, городских поликлиник, амбулаторий, женских, детских консультаций и здравпунктов» (табл. 2).

Как показано в таблице 3, Приказ Министерства Здравоохранения СССР № 600 от 06.06.1979 года «О штатных нормативах медицинского, фармацевтического, педагогического персонала и работников кухонь городских больниц, расположенных в городах с населением свыше 25 тысяч человек» отменил ранее утвержденные штатные нормативы персонала и индивидуальные разрешения по городским и детским городским больницам и также установил численность персонала аптек – структурных подразделений медицинских организаций по числу обслуживаемых коек (табл. 3).

При этом особо указано, что данные штатные нормативы вводятся только в том случае, если городская больница не обслуживается хозрасчётной аптекой.

В 1991 году Всесоюзным объединением «Фармация» была предпринята попытка создать методические рекомендации по определению численности производственного фармацевтического и вспомогательного персонала хозрасчётных межбольничных, больничных аптек и бюджетных аптек при лечебно-профилактических учреждениях. Несмотря на рациональность подхода к определению численности персонала на основе количества отпущенных за год наименований готовых лекарственных форм и единиц фасовок, а также всех изготовленных внутриаптечных заготовок и экстенпоральных лекарственных форм, силы нормативного документа эти Методические рекомендации не приобрели.

Совместным Письмом Минздрава и Минфина СССР от 03.01.1989 г. № 01-14/1-24 «О правах руководителей учреждений здравоохранения по установлению штатов» и Приказом Минздрава СССР от 31.08.1989 г. № 504 «О признании рекомендательными нормативных актов по труду Минздрава СССР» было установлено право руководителей учреждений здравоохранения самостоятельно устанавливать штатное расписание, вносить в него изменения путем введения новых должностей медицинского и немедицинского персонала путем замены должностей в любом порядке в пределах установленного фонда заработной платы по различным источникам финансирования.

В настоящий момент рекомендуемая штатная численность может быть указана в приказах Минздрава России для соответствующего медицинского учреждения. Например, Приложение № 8 к Порядку оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях, утвержденному приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 31 января 2012 г. № 69н указы-

Штатные нормативы фармацевтического персонала с 1955 по 1979 годы [38]

Табл. 2.

Staffing standards of pharmaceutical personnel from 1955 to 1979 [38]

Table 2.

Наименование должности	Число (норма) коек в больнице для установления должности (городские больницы с числом коек более 100)	Количество должностей
Заведующий (управляющий) больничной аптекой	В аптеке каждой городской больницы (на правах заведующего отделением больницы).	1
Заместитель заведующего (управляющего) больничной аптекой	600 и более коек	1
Рецептар-контролёр	От 200 до 1000 коек – из расчёта на каждые 200 коек Свыше 1000 коек – дополнительно на каждые последующие 300 коек (сверх 1000)	1 1
Ассистент	От 100 до 200 коек – из расчёта на каждые 100 коек Свыше 200 до 1100 коек – дополнительно на каждые последующие 150 коек (сверх 200) Свыше 1100 коек – дополнительно на каждые последующие 200 коек (сверх 1100)	1 1 1
Химик-аналитик	От 200 до 500 коек От 500 до 1000 коек Свыше 1000 коек – дополнительно на каждые последующие 500 коек (сверх 1000)	0,5 1 0,5 (но не более 2)
Дефектар	От 500 до 1500 коек Свыше 1500 коек	1 2
Фасовщик	От 300 до 900 коек – из расчёта на каждые 300 коек Свыше 900 коек – дополнительно на каждые последующие 400 коек (сверх 900)	1 1
Санитарка	От 100 до 1000 коек Свыше 1000 коек	40% от общего числа рецептаров-контролёров и ассистентов, но не менее 1 должности 30% от общего числа рецептаров-контролёров и ассистентов

Штатные нормативы фармацевтического персонала с 1979 по 1991 годы [39]

Табл. 3.

Staffing standards of pharmaceutical personnel from 1979 to 1991 [39]

Table 3.

Наименование должности	Число (норма) коек в больнице для установления должности (городские больницы с числом коек более 100)	Количество должностей
Заведующий – провизор	В аптеке каждой городской больницы	1
Заместитель заведующего – провизор	600 и более коек	1
Провизор-технолог или фармацевт	От 100 до 1000 коек – из расчёта на каждые 100 коек Свыше 1000 коек – дополнительно на каждые последующие 150 коек (сверх 1000)	1 1
Провизор-аналитик	От 200 до 500 коек От 500 до 1000 коек Свыше 1000 коек – дополнительно на каждые последующие 500 коек (сверх 1000)	0,5 1 1
Фасовщик	От 300 до 900 коек – из расчёта на каждые 300 коек Свыше 900 коек – дополнительно на каждые последующие 400 коек (сверх 900)	1 1
Санитарка	От 100 до 1000 коек Свыше 1000 коек	40% от общего числа рецептаров-контролёров и ассистентов, но не менее 1 должности 30% от общего числа рецептаров-контролёров и ассистентов

Табл. 4.

Рекомендуемые штатные нормативы медицинского и другого персонала инфекционной больницы

Table 4.

Recommended staffing standards for medical and other personnel of an infectious diseases hospital

Заведующий аптекой	1 должность
Заместитель заведующего аптекой	1 должность в больницах на 500 и более коек
Провизор	в больнице от 150 до 300 коек — 1 должность; на 300 коек — 2; свыше 300 коек: 2 и дополнительно из расчета 2 на каждые 200 коек (сверх 300); дополнительно для внутриаптечного приготовления лекарств, растворов: от 500 до 600 коек — 1; свыше 600 коек — 1 и дополнительно 1 на каждые 500 (сверх 600)
Фармацевт	в больнице от 200 до 500 коек — 0,5; от 500 до 600 коек — 1; свыше 600 коек — 1 и дополнительно 1 должность из расчета на каждые 600 коек (сверх 500); дополнительно для внутриаптечного приготовления лекарств, растворов из расчета 1 должность на 300 коек; при наличии хирургических коек — из расчета 1 должность на 100 коек
Фасовщица	в больнице от 300 коек из расчета 1 на 300 коек
Санитарка (мойщица)	0,4 на каждую должность провизора и фармацевта, но не менее

вает рекомендуемые штатные нормативы медицинского и другого персонала инфекционной больницы. В том числе работников аптек – структурных подразделений медицинских организаций (табл. 4).

Перечень штатных расписаний учреждений здравоохранения формируется с учетом потребности в кадрах врачебного, среднего, младшего медицинского персонала, иных категорий работников, исходя из необходимости обеспечения качества и объемов оказываемых медицинских услуг с учетом рекомендуемых штатных нормативов Минздрава России (пп. «м» п. 37 Единых рекомендаций по установлению на федеральном, региональном и местном уровнях систем оплаты труда работников государственных и муниципальных учреждений на 2022 г, утвержденных решением Российской трехсторонней комиссии по регулированию социально-трудовых отношений от 23 декабря 2021 г., протокол N 11). Номенклатура должностей медицинских работников и фармацевтических работников, утверждена приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. N 1183н;

Необходимо учитывать, что штатные нормативы Минздрава России являются рекомендациями и медицинские учреждения вправе изменять штат, обосновывая это обеспечением качества и объема оказываемых медицинских услуг.

Анализ опыта нормативного регулирования состава и площадей помещений больничных аптек, которое началось в 1948 году, также имеет научную и практическую ценность для понимания развития больничных аптек.

В настоящее время четко регламентирована номенклатура фармацевтических работников [40, 41].

Министерством здравоохранения СССР от 15 октября 1948 года и приказом по Министерству здравоохранения СССР от 14 августа 1951 года были утверждены нормы состава и площади аптечных помещений в больницах, в них были внесены незначительные изменения Строительными нормами и правилами, утверждёнными Государственным комитетом Совета Министров СССР по делам строительства.

Уже к 1960 году в этих документах были выявлены недостатки. В частности, в работах Центрального аптечного научно-исследовательского института отмечалось, что «в аптеках, обслуживающих больницы с числом коек до 400, не предусмотрено специальной комнаты для изготовления лекарств в асептических условиях... Существенным недостатком указанных нормативов является также совмещение моечной комнаты с кокторием, кубовой и стерилизационной... При таких условиях не исключена возможность попадания патогенной микрофлоры в дистиллированную воду или на склянки простерилизованных лекарств... Рекомендаций по составу и площади аптечных помещений в больницах с числом коек свыше 600 не имеется» [42].

Исследования Центрального аптечного научно-исследовательского института были учтены при разработке новых строительных норм и правил СНиП П-Л, 9-70, утверждённых Госстроем СССР в 1970 году. Через 6 лет эти СНиП подверглись критическому анализу Всесоюзного научно-исследовательского института фармации и было выявлено, что они «в настоящее время не в полной мере отвечают возросшим требованиям научной организации труда, фармацевтической науки и практики. Кроме того, строительных норм и правил для аптек лечебно-профилактических учреждений с числом коек более 1000 нет» [43].

С учётом всех рекомендаций в 1978 году вышел новый СНиП П-69-78, и так же быстро перестал удовлетворять потребностям аптек лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ). Уже к 1985 году были «проведены исследования по изучению и рациональной организации лекарственного обеспечения стационарных больных, специализированных ЛПУ... Однако в СНиП П-69-78 представлены требования к составу помещений и размерам лишь для аптек многопрофильных больниц» [44].

Действующий в настоящий момент основополагающий СП 118.1330.2012 (актуализированная редакция СНиП 31-06-2009 «Общественные здания и сооружения») полностью вывел требования к площадям медицинских учреждений в отдельный документ СП 158.1330.2014 от

01.06.2014 г. «Здания и помещения медицинских организаций. Правила проектирования».

Все аптеки медицинских организаций нормируются по составу и площадям помещений одинаково, без учёта профиля стационара в соответствии с таблицей В.12 вышеуказанного СП, лишь с учетом количества коек в больнице, опять потеряв разделы в 600 и более коек [45].

Дополнительную путаницу в нормирование вносит ряд старых, но до сих пор действующих местных документов, противоречиво регламентирующих площади хозрасчетных аптек, например, московские МосМУ 2.1.3.005-01 «Методические указания устройства, оборудования и эксплуатации аптечных учреждений, складов мелкооптовой торговли фармацевтической продукцией», предлагая требования к аптечным пунктам в структуре здания лечебно-профилактического учреждения. По терминологии того времени эти аптечные пункты вполне могли быть структурным подразделением медицинского учреждения.

Приказ Минздравсоцразвития России № 319 от 03.05.2005 г. «Об утверждении видов аптечных учреждений» установил три вида аптек медицинских организаций: больничная аптека; межбольничная аптека; аптека учреждения здравоохранения [8].

В приказе не приводилось никаких пояснений о различиях между этими видами аптек. Позже эта правовая коллизия подтверждена в вышеуказанных методических рекомендациях 2008 года, прямо указывая, что критерии их отличий отсутствуют и ничем не регламентированы.

Но приказ № 319 был отменен с выходом Федерального закона № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» и Приказа Минздравсоцразвития РФ № 553н от 27 июля 2010 г. «Об утверждении видов аптечных организаций». В последнем нормативном документе было указано, что аптека может быть: готовых лекарственных форм; производственная; производственная с правом изготовления асептических лекарственных препаратов. Но при этом про аптеки – структурные подразделения учреждений здравоохранения и аптеки больничные вовсе не было упомянуто.

В настоящее время заинтересованными сторонами организации фармацевтической деятельности обсуждается то, что с 2021 года федеральные органы законодательной власти рассматривают решение о возрождении экстермпорального изготовления лекарственных препаратов. Одобрённый в первом чтении законопроект внесёт изменения в часть 2 статьи 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» в части изготовления лекарственных препаратов. Документ снимет запрет на производство аптечными организациями препаратов, зарегистрированных в России, а также устанавливает, что при их изготовлении может использоваться лекарственное средство, то есть можно будет изготавливать экстермпоральные лекарственные препараты как из фармацевтических субстанций, так и из зарегистрированных лекарственных препаратов.

В настоящее время проходит согласование законопроекта о внесении изменения в часть 2 статьи 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» в части изготовления лекарственных препаратов [5].

Остаётся только надеяться, что так необходимый аптекам законопроект будет принят и приведет к увеличению объёмов внутриаптечного изготовления, которое, в свою очередь, приведет к решению проблемы нормативного регулирования штатов и помещений аптек как структурных подразделений медицинских организаций.

Таким образом, с определением на законодательном уровне видов аптек как структурных подразделений медицинских организаций наступила определенная ясность в каком направлении необходимы на современном уровне пути совершенствования и организация лекарственного обеспечения лечебно-диагностической деятельности [46, 47].

Но такие важные аспекты их деятельности, как штаты и помещения до сих пор не имеют адекватного нормативно-правового регулирования. И корни этой проблемы имеют почти столетнюю историю.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ

Назначение аптеки медицинской организации – удовлетворение потребностей данной медицинской организации в товарах аптечного ассортимента для организации лечебно-диагностической деятельности.

В основу фармацевтической деятельности в медицинской организации положена концепция оказания фармацевтической помощи, которая характеризуется как ответственное оказание лекарственной помощи с целью достижения определенных результатов лечения, направленных на улучшение качества жизни пациентов.

Федеральным законом от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (статья 79) подчеркивается, что медицинская организация обязана обеспечивать использование разрешенных к применению в Российской Федерации лекарственных препаратов, специализированных продуктов лечебного питания, медицинских изделий, дезинфекционных, дезинсекционных и дератизационных средств [29].

Казалось бы, ясно – чтобы медицинская организация оказывала качественную медицинскую помощь, в ней должна быть и аптека на правах структурного подразделения, и аптечные специалисты, обладающие необходимым набором компетенций, которые должны обеспечивать качественную лекарственную (фармацевтическую) помощь.

Основное преимущество наличия аптеки в структуре медицинской организации – поставки лекарственных препаратов идут через аптеку, где специалисты – провизоры или фармацевты – осуществляют приёмочный контроль, приёмку и хранение по правилам надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения и несут ответственность за качество лекарственных препаратов, отпускаемых на отделения.

Если же в структуре медицинской организации нет аптеки и обращение лекарственных препаратов возложено на медицинских сестёр, то соблюдение вышеуказанных правил не гарантируется. Проведённый контент-анализ приказа Минтруда и социальной защиты от 31 июля 2020 года № 475н «Об утверждении профессионального стандарта «Медицинская сестра/медицинский брат»»

показал, что в профстандарт медицинских работников не входят знания и умения по организации обращения ЛС.

Определение аптечной организации регламентировано Федеральным законом от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»:

Аптечная организация – организация, структурное подразделение медицинской организации, осуществляющие розничную торговлю лекарственными препаратами, в том числе дистанционным способом, хранение, перевозку, изготовление и отпуск лекарственных препаратов для медицинского применения в соответствии с требованиями настоящего Федерального закона [5].

Данное определение приписывает одинаковые функции как аптекам, осуществляющим розничную торговлю (отпуск) лекарственных препаратов населению, так и аптекам – структурным подразделениям медицинских организаций.

Аптеки, осуществляющие розничную торговлю (отпуск) лекарственных препаратов населению, уже с марта 2017 года получили эффективный инструмент для повышения качества лекарственного обеспечения – правила надлежащей аптечной практики (Приказ МЗ РФ от 31.08.2016 г. № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения»), но данный приказ распространяется только на субъекты розничной торговли, каковыми аптеки – структурные подразделения медицинских организаций не являются. Приказ МЗ РФ от 31 августа 2016 года № 646н «Об утверждении Правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения» применяется ко всем субъектам обращения ЛС, в том числе и к аптекам – структурным подразделениям медицинских организаций, но он касается только перевозки и хранения. Специалисты аптек – структурных подразделений медицинских организаций возлагали большие надежды на реформу контрольно-надзорной деятельности («Регуляторную гильотину»), но из позитивных изменений дождалась только классификации и четко определённого названия этих аптек.

Организационные задачи, которые стоят перед аптеками медицинских организаций находятся в зависимости от профиля лечебно-диагностической деятельности и объема оказываемой медицинской помощи пациентам.

Также необходимо учитывать опыт, приобретенный аптеками медицинских организаций, в условиях сложной эпидемиологической ситуации, когда объем лекарственной помощи, оказываемый пациентам коронавирусной инфекции увеличился многократно. Данное исследование проводилось на базе государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Ярославская центральная районная больница» [35]. Проведенное исследование свидетельствует о существенном повышении интенсивности, психологической и физической напряженности труда работников аптеки медицинской организации. Для обеспечения более эффективного оказания лекарственной помощи, в том числе для пациентов с коронавирусной инфекцией, необходимо усовершенствование законодательства, касающегося работы больничных аптек, разработка мер мотивации для специ-

алистов, решение проблем, связанных с работой в системе МДПП.

Медицинская организация является важнейшим звеном, где аптека выполняет основную функцию, обеспечивающую качество и безопасность лечебно-диагностической деятельности. Все большую актуальность приобретает разработка и внедрение в СМК эффективного аптечного менеджмента на уровне медицинских организаций [48].

Отечественные эксперты в фармации отмечают, что надлежащая аптечная практика сформулирована не на международном уровне, а утверждена Приказом Минздрава от 31.08.2016 г. № 647н. Документ во многом спорный, содержащий излишние требования, стремительно устаревающий в связи со всеобщей цифровизацией выполнения практических задач в организациях фармацевтической отрасли. В связи с быстро меняющейся законодательной ситуацией и процессами цифровизации в здравоохранении и фармацевтике, происходит отставание в применении и гармонизации стандартов GDP и GPP в том числе на уровне аптек медицинских организаций [49].

Если раньше внутрибольничная аптека выполняла до десяти функций и задач:

- снабжение медучреждения необходимыми ему медикаментами и медицинскими изделиями с предварительным выявлением потребности в них (в зависимости от профиля и специфики ЛПУ);
- регулярное информирование врачей медучреждений о продукции, имеющейся в наличии; а также подробностях о самих медикаментах (их действии, свойствах, «побочке», дозировках и др.);
- производство и контроль качества лекарств по запросам медучреждений;
- мероприятия по систематическому контролю за правильным хранением и расходом препаратов и изделий в подразделениях ЛПУ;
- гарантия правильного хранения аптечной продукции в соответствии с необходимыми требованиями и правилами в помещениях самой аптеки;
- бухгалтерский, оперативный и статистический учет с предоставлением всей необходимой отчетности [50].

В современных условиях на аптеки медицинских организаций возложено около 70 задач, и изучая их, весьма проблемным является поставить какую-либо из задач под сомнение и исключить ее из компетенций аптеки.

Повышение качества лекарственного обеспечения медицинской организации является приоритетной задачей фармацевтической отрасли. В свою очередь, качество лекарственного обеспечения напрямую зависит от качества деятельности при обращении лекарственных средств.

Медицинская организация является субъектом обращения ЛС. Обращение ЛС включает их изготовление, хранение, отпуск, применение и уничтожение (ст. 4 Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», далее – Закон № 61-ФЗ).

Обращение ЛС в медицинской организации можно представить в виде схемы (рис. 1). [51].



Рис. 1. Этапы обращения лекарственных средств в медицинской организации
Fig. 1. Stages of drug treatment in medical organizations

Приказ Минздрава СССР от 23.06.1983 г. № 758 «О положении и штатах хозрасчетных межбольничных (больничных) аптек», регламентирующий деятельность аптеки медицинской организации, давно устарел, т. к. написан для советской экономической модели. Данный документ не отменен, но с выходом приказа Минздрава СССР от 31.08.1989 г. № 504 «О признании рекомендательными нормативных актов по труду Минздрава СССР» носит рекомендательный характер.

Действовавший до 2010 г. закон № 86-ФЗ не разрешал продажу лекарственных средств напрямую учреждениям здравоохранения, не имеющим в своей структуре аптеки (ст. 28, 29). Лечебные учреждения должны были открывать аптеки или закупать ЛС у аптек разных форм собственности (чаще муниципальных), что повышало стоимость лекарственной терапии. С принятием закона № 61-ФЗ этот запрет был отменен. То есть последние шесть лет медицинская организация имеет право закупать ЛС у производителя и у оптовика, не имея в своей структуре аптеки (ст. 53 закона № 61-ФЗ).

В связи с общей экономией средств медицинские организации начали сокращать фармацевтических специалистов и закрывать аптеки. Возникает проблема: кто должен отвечать за обращение ЛС в медицинской организации?

Статьей 85 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» установлено, что контроль в сфере охраны здоровья включает государственный контроль (надзор) в сфере обращения лекарственных средств, осуществляемый в соответствии с законодательством РФ об обращении лекарственных средств.

Часто за обращение ЛС в медицинской организации, не имеющей аптеки, отвечают несколько человек. Это может быть главная медсестра, экономист или специалист отдела закупок, бухгалтер и т. д., т. е. лица, плохо знающие и понимающие специфику обращения ЛС.

При наличии аптеки в медицинской организации обязательно лицензирование фармацевтической деятельности. Согласно закону № 61-ФЗ «фармацевтическая деятельность – деятельность, включающая в себя оптовую торговлю лекарственными средствами, их хранение,

перевозку и (или) розничную торговлю лекарственными препаратами, их отпуск, хранение, перевозку, изготовление лекарственных препаратов». Однако данное понятие в полном объеме неприменимо к деятельности аптек медицинских организаций, которые не осуществляют ни оптовую, ни розничную торговлю; многие из них не занимаются изготовлением ЛС [51].

При наличии фармацевтических специалистов руководитель медицинской организации может быть уверен в соблюдении правил обращения ЛС, а следовательно, и в безопасности фармакотерапии.

Только сотрудники аптеки учреждения здравоохранения, имеющие фармацевтическое образование, могут в полном объеме обеспечить: точный расчет потребности в ЛС; приемку ЛС; условия хранения различных групп ЛС в зависимости от их физико-химических и токсикологических свойств; полный учет движения ЛС по всем отделениям учреждения здравоохранения; первичную бухгалтерскую отчетность по ЛС.

Несмотря на ряд нерешенных в настоящее время вопросов организации работы аптек медицинских организаций, они имеют больше возможностей для обеспечения пациентов качественными и безопасными ЛС [52].

В развитии мировой фармации можно выделить следующие перспективные направления. Мировая фармацевтическая промышленность в рамках «Четвертой промышленной революции» развивается по пути внедрения киберфизических систем и непрерывного улучшения качества лекарственных средств. Роль фармацевта существенно и бесповоротно изменились. Фармацевтическая помощь приблизилась к пациенту за счет широкого внедрения электронного рецепта, интернет-аптек, телефармации и новых форм доставки лекарственных средств. Аптека оказывает широкий спектр фармацевтических услуг, начиная с обеспечения фармацевтической грамотности и заканчивая скрининговыми тестами в рамках оказания фармацевтической помощи пациенту. Развитие этих направлений в полной мере относится к аптечным организациям как структурным подразделениям медицинских организаций [53–56].

В настоящее время работы широко применяются в медицинской и фармацевтической сферах.

Интеллектуальные устройства способны сделать лечение более эффективным и безопасным для пациента, снизить риск развития осложнений.

Можно выделить два основных направления, по которым развивается использование роботов в медицинских организациях: роботы, облегчающие труд медицинских работников, и роботы, выполняющие функции вспомогательного персонала [57–59].

Несмотря на существенные финансовые затраты, требуемые для внедрения роботизированных систем, использование роботов в больничных организациях обеспечивает экономию трудовых, временных и, как следствие, финансовых ресурсов.

Использование роботизированных систем в аптеках медицинских организаций могут позволить исключить ошибки, обусловленные человеческим фактором, сократить затраты времени сотрудников, снизить риск распространения внутрибольничных инфекций. Исходя из опыта применения за рубежом таких цифровых систем в аптечной практике, цифровизация аптек медицинских организаций непременно будет способствовать повышению эффективности и безопасности лекарственного обеспечения пациентов и осуществлению качественной лечебно-диагностической деятельности [60].

Заключение

Практика фармации продолжает развиваться. Необходимы всесторонние исследования для мониторинга и оценки развития практики аптечных организаций в структуре медицинских организаций.

Это исследование было направлено на анализ исторических аспектов деятельности аптечных организаций через призму нормативных правовых актов и документов,

посвященных этой теме. Но широта и глубина вопросов, связанных с большим перечнем задач аптек медицинских организаций, с которыми мы столкнулись в ходе исследования, показала, что необходимо дальнейшее исследование всех современных научно-технических и фармацевтических аспектов для определения места и функционала аптек медицинских организаций.

Необходимы совместные усилия всех заинтересованных сторон фармации и здравоохранения, а также регуляторов фармацевтической и медицинской деятельности для разработки типовых организационно-методических рекомендаций для медицинских организаций, осуществляющих лечебно-диагностическую деятельность на лучших традициях Надлежащей аптечной практики (GPP) и Международной фармацевтической федерации (FIP).

В основе этой работы, по нашему мнению, необходимо организовать опытные исследования с применением функциональных математических моделей деятельности аптек в ряде медицинских лечебно-диагностических организаций по цифровизации организации лекарственного обеспечения в них с проведением экспертной оценки результатов специалистами всех заинтересованных сторон.

Авторы надеются, что материалы статьи привлекут к себе внимание заинтересованных сторон фармацевтической и медицинской деятельности, а также научной общественности. Результаты дальнейших исследований могут стать одним из информационных блоков, вносящих свой вклад в понимание происходящих процессов и дающих новый импульс для совершенствования сотрудничества фармацевтических и медицинских организаций.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Федеральный закон от 21.11. 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://base.garant.ru/12191967/> (дата обращения 11.02.2022)

2. Государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения», утвержденной Постановлением Правительства РФ от 26.12.2017 г. №1640 // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://base.garant.ru/71848440/> (дата обращения 12.02.2022)

3. Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://base.garant.ru/72264534/> (дата обращения 13.02.2022)

4. Постановление Правительства Российской Федерации от 29 декабря 2021 г. № 2544 «О внесении изменений в Государственную программу Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://base.garant.ru/403336439/> (дата обращения 17.02.2022)

5. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://base.garant.ru/12174909/> (дата обращения 01.03.2022)

6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 августа 2013 г. №529н «Об утверждении номенклатуры медицинских организаций» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://base.garant.ru/70453400/> (дата обращения 01.03.2022).

7. Нестерова Д. Ф. Научно-методическое обоснование оптимизации деятельности аптеки медицинской организации (на уровне стационарной помощи): специальность 14.04.03 «Организация фармацевтического дела»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Нестерова Дилфия Фатовна. – Москва, 2013. – 23 с.

8. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 3 мая 2005 г. №319 «Об утверждении видов аптечных учреждений» (утратил силу) // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://base.garant.ru/12140216/> (дата обращения 01.03.2022).

9. Приказ МЗ РФ от 31 июля 2020 года № 780н «Об утверждении видов аптечных организаций» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74547990/> (дата обращения 02.03.2022).

10. Российский индекс научного цитирования (РИНЦ): сайт. – URL: <https://www.elibrary.ru/> (дата обращения 05.03.2022)

11. Научная электронная библиотека «Киберленинка»: сайт. – URL: <http://cyberleninka.ru/article/c/meditsina-izdravooohranenie> (дата обращения 05.03.2022).

12. Издательство «Медиа Сфера»: сайт. – URL: www.mediasphera.ru (дата обращения 13.02.2022).

13. Научная библиотека Нижегородской государственной медицинской академии: сайт. – URL: <http://www.lib.nizhgm.ru/resurs/internet/eperiod> (дата обращения 13.02.2022).

14. Издательство Elsevier: сайт. – URL: www.sciencedirect.com (дата обращения 13.02.2022).

15. Национальный электронно-информационный консорциум (НП «НЭИКОН», НЭИКОН): сайт. – URL: <https://neicon.ru/> (дата обращения 13.02.2022).

16. Энциклопедия «Медицинская база знаний»: сайт. – URL: <https://bz.medvestnik.ru/> (дата обращения 13.02.2022).

17. Medline (MEDlars onLINE), Национальная медицинская библиотека США: сайт. – URL: https://www.nlm.nih.gov/medline/medline_overview.html (дата обращения 13.02.2022).

18. BioMedCentral: сайт. – URL: <http://www.biomedcentral.com> (дата обращения 13.02.2022).

19. Библиографическая база данных «Российская медицина»: сайт. – URL: <https://rusmed.rucml.ru/> (дата обращения 13.02.2022).

20. ЭКО-ВЕКТОР ПОРТАЛ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛОВ: сайт. – URL: <https://journals.eco-vector.com/> (дата обращения 13.02.2022).

21. Володин А. Ю. Цифровые практики ученых-гуманитариев: результаты онлайн исследования / А. Ю. Володин // История. – 2017. – Т. 8. – Вып. 7 (61).

22. Гарскова И. М. Историческая информатика. Эволюция междисциплинарного направления / И. М. Гарскова. Санкт-Петербург: Алетейя, 2018. – 408 с.

23. Володин А. Ю. Историческая информатика / А. Ю. Володин // Большая российская энциклопедия. Электронная версия. – 2016. – URL: https://bigenc.ru/world_history/text/3271466 (дата обращения 17.03.2022).

24. Кадырова Э. А. Медицинские информационные ресурсы сети Интернет / Э. А. Кадырова // Медицинское

образование и профессиональное развитие. – 2017. – № 4 (30). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/meditsinskie-informatsionnye-resursy-seti-internet> (дата обращения 17.03.2022).

25. Бородкин Л. И. Исторические исследования в условиях «цифрового поворота»: новые вызовы, новые ответы / Л. И. Бородкин, В. Н. Владимиров // Историческая информатика. – 2019. – № 3. – URL: https://nbpublish.com/library_read_article.php?id=31386. – <https://www.doi.org/10.7256/2585-7797.2019.3.31386>.

26. Robertson S. The Differences between Digital History and Digital Humanities, Author's blog. 2014. URL: <http://drstephenrobertson.com/blogpost/the-differences-between-digital-history-and-digital-humanities/>.

27. The Digital in the Humanities: An Interview with Franco Moretti. URL: <https://lareviewofbooks.org/article/the-digital-in-the-humanities-an-interview-withfranco-moretti/> (дата обращения 04.12.2021).

28. Бородкин Л. И. Цифровые технологии и ресурсы в конкретноисторических исследованиях: дискуссии и опыт / Л. И. Бородкин, В. Н. Владимиров // Историческая информатика. – 2019. – № 2. – С. 1–8. – URL: https://nbpublish.com/library_read_article.php?id=3023. – <https://www.doi.org/10.7256/2585-7797.2019.2.30239>.

29. Бородкин Л. И. Инварианты исторической информатики в изменяющемся мире / Л. И. Бородкин // Историческая информатика. – 2019. – № 1. – С. 1–7. – URL: https://nbpublish.com/library_read_article.php?id=29508. – <https://www.doi.org/10.7256/2585-7797.2019.1.29508>.

30. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 августа 2013 г. N 529н «Об утверждении номенклатуры медицинских организаций» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://base.garant.ru/70453400/> (дата обращения 17.03.2022).

31. Стандартизация в сфере обращения лекарственных средств: сайт. – URL: http://www.ecopharmacia.ru/publ/organizacija_i_ekonomika_farmacii/iz_praktiki_aptechnogo_dela/standartizacija_v_sfere_obrashhenija_lekarstvennykh_sredstv/12-1-0-303 (дата обращения 17.03.2022).

32. Приказ Минздрава России от 31.08.2016 N 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» (Зарегистрировано в Минюсте России 09.01.2017 N 45113) // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71482810/> (дата обращения 17.03.2022).

33. Внедрение правил надлежащей аптечной практики (GPP) в целях повышения качества фармацевтических услуг // ИНСТИТУТ ТЕХНИЧЕСКОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ, СТАНДАРТИЗАЦИИ И СЕРТИФИКАЦИИ: сайт. – URL: <https://itrc-iso.ru/sistemy-menedjmenta/sistemy-menedjmenta-kachestva/GPP/GPP.php> (дата обращения 17.03.2022).

34. Наркевич И. А. Некоторые аспекты развития госпитальной фармации за рубежом / И. А. Наркевич, С. З. Умаров, К. И. Наркевич // Фармация. – 2016. – Т. 65. – № 4. – С. 11–14.

35. Лаврентьева Л. И. Организационные проблемы работы больничной аптеки в современных условиях / Л. И. Лаврентьева, И. Ю. Исаева // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2021. – Т. 8. – № 1. – С. 93–96. – <https://www.doi.org/10.30809/solo.1.2021.31>.

36. Умаров С. З. Безопасность лекарственной терапии – современный тренд госпитальной фармации / С. З. Умаров // Консилиум главных врачей. – URL: <http://consiliummag.ru/articles/bezopasnost-lekarstvennoj-terapii-sovremennyy-j-trend-gospital-noj-farmatsii/> (дата обращения: 20.03.2019).

37. Особенности работы и разновидности внутрибольничной аптеки // PROMTO: сайт. – URL: <https://promto62.ru/news-and-articles/articles/osobennosti-raboty-i-raznovidnosti-vnutribolnichnoy-apteki/> (дата обращения: 10.03.2022).

38. Приказ министра здравоохранения СССР от 26.12.1955 года № 282-м «О штатных нормативах медицинского, педагогического персонала и работников столовых и кухонь городских больниц, родильных домов, городских поликлиник, амбулаторий, женских, детских консультаций и здравпунктов» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://base.garant.ru/71866646/> (дата обращения: 20.03.2022).

39. Приказ Министерства Здравоохранения СССР № 600 от 06.06.1979 года «О штатных нормативах медицинского, фармацевтического, педагогического персонала и работников кухонь городских больниц, расположенных в городах с населением свыше 25 тысяч человек» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://base.garant.ru/58165081/> (дата обращения: 20.03.2022).

40. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1183н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70244038/> (дата обращения: 10.03.2022).

41. Постановление Правительства РФ от 31.03.2022 г. № 547 «Об утверждении положения о лицензировании фармацевтической деятельности» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://base.garant.ru/403826246/> (дата обращения 10.03.2022)

42. Громова Н. М. К вопросу о проектировании помещений больничных аптек / Н. М. Громова // Аптечное дело. – 1960. – № 5. – С. 35–40.

43. Боброва Л. М. Состав, взаимосвязь и размеры площадей помещений аптек лечебно-профилактических учреждений / Л. М. Боброва // Фармация. – 1977. – № 2. – С. 14–18.

44. Боброва Л. М. Совершенствование нормативно-технической документации по проектированию и строительству аптек, обслуживающих стационарных больных / Л. М. Боброва, В. В. Евдокимова // Фармация. – 1987. – № 1. – С. 50–53.

45. Постановление Главного Государственного санитарного врача РФ от 24.12.2020 г. Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400063274/> (дата обращения: 10.03.2022).

46. Приказ Минздрава России от 24.11.2021 № 1093н «Об утверждении Правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, медицинскими организациями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими и фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики), расположенными в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации, а также Правил отпуска наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в качестве лекарственных препаратов для медицинского применения, лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих наркотические средства и психотропные вещества в том числе Порядка отпуска аптечными организациями иммунобиологических лекарственных препаратов» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403036823/> (дата обращения: 12.03.2022).

47. «Предложения (практические рекомендации) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (поликлинике)» (утв. ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора 27.07.2017) // Справочно-правовая система «Консультант Плюс»: сайт. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_283845/ (дата обращения 12.03.2022).

48. Аптечный менеджмент // СК-ФАРМАЦИЯ: сайт. – URL: https://sk-pharmacy.kz/rus/press-centr/smi_o_nas/aptechnyy-j-menedzhment (дата обращения: 12.03.2022).

49. Что мешает внедрению в России стандартов GPP и GDP // Ассоциация Независимых Аптек: сайт. – URL: <https://cro.asna.ru/publication/news/chto-meshaet-vnedreniyu-v-rossii-standartov-gpp-i-gdp.html> (дата обращения: 12.03.2022).

50. Особенности работы и разновидности внутрибольничной аптеки // Ассоциация Независимых Аптек: сайт. – URL: <https://promto62.ru/news-and-articles/articles/osobennosti-raboty-i-raznovidnosti-vnutribolnichnoy-apteki/> (дата обращения: 12.03.2022).

51. Рыжова О. А. Правовой статус больничных аптек. Организация деятельности больничных аптек в современных условиях / О. А. Рыжова // Управление качеством в здравоохранении. – 2016. – № 3. – URL: <https://e.uprzdrav.ru/489730> (дата обращения: 12.03.2022).

52. Стародубов В. И. Минздравсоцразвития России разъясняет / В. И. Стародубов // Российские аптеки. – 2006. – № 12/20. – С. 20–21.

53. 4-я промышленная революция. Pharma 4.0 // Новости GMP: сайт. – URL: <https://gmpnews.ru/2018/11/4-aya-promyshlennayarevoluciya-pharma-4-0/> (дата обращения: 17.03.2022).

54. Обзор тенденций на глобальном и российском фармацевтическом рынке // Московская биржа, Фонд развития промышленности: сайт. – URL: <https://fs.moex.com> (дата обращения: 17.03.2022).

55. Швейцария — лидер по внедрению инноваций в сфере доставки лекарств в Европе // Новости GMP: сайт. – URL: <https://gmpnews.ru/2019/08/shvejcariya-lider-po-vnedreniyuinovacij-v-sfere-dostavki-lekarstv-vevrope/> (дата обращения: 17.03.2022).

56. Москаленко Р. Мировые тенденции в предоставлении фармацевтических услуг / Р. Москаленко // Ежедневник «Аптека». – URL: <https://www.apteka.ua/article/488472> (дата обращения: 17.03.2022).

57. Применение роботов в медицине: основные тренды. – URL: <https://robo-sapiens.ru/stati/primenenie-robotov-v-meditsine-osnovnyietrendyi/> (дата обращения: 17.03.2022).

58. Кугач А. А. Аптечные роботы / А. А. Кугач, В. В. Кугач, Е. В. Игнатова // Вестник фармации. – 2018. – № 2 (80). – С. 84–94.

59. Наркевич И. А. Роботизированные (автоматизированные) системы распределения лекарственных препаратов современный тренд отечественной медицины / И. А. Наркевич, С. З. Умаров // Врач и информационные технологии. – 2012. – № 4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/robotizirovannye-avtomatizirovannye-sistemy-raspredeleniya-lekarstvennyh-preparatov-sovremennyy-trend-otechestvennoy-meditsiny> (дата обращения: 17.03.2022).

60. Юркевич Е. И. Роботы в больничных аптеках / Е. И. Юркевич, В. В. Кугач, Е. В. Игнатова [и др.] // Вестник фармации. – 2019. – № 2 (84). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/roboty-v-bolnichnyh-aptekah> (дата обращения: 17.03.2022).

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

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

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

Жариков Михаил Владимирович – магистрант 2 года обучения, Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, zharikov.mihail@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья была оформлена при поддержке ООО «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды»

Статья поступила в редакцию 02.02.2022 г., одобрена после рецензирования 20.03.2022 г., принята к публикации 15.04.2022 г.

Historical aspects of legal regulation of pharmacy as structural units of large organizations

© 2022. Vladimir V. Perelygin¹, Elisaveta V. Pokhvalenko¹,
Natalia G. Zolotareva¹, Mikhail V. Zharikov¹

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

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

ABSTRACT. Along with the development and improvement of the structure of medical organizations, much attention is paid to the drug provision of the therapeutic and diagnostic process in them, which contributes to improving the quality of medical care.

Our theoretical research is based on a practical analysis of empirical data of regulatory and legal acts and documents regulating the issues of drug provision of medical organizations in Russia and abroad. Structural and functional analysis by the authors was used in the study of abstract and full-text data-bases published in digital online resources with materials of drug provision for medical and diagnostic work; infographics and scientific articles.

The study has revealed that a number of requirements for pharmaceutical activities of pharmacy organizations and modern requirements for drug provision for the implementation of therapeutic and diagnostic activities do not correspond to the dynamic development of drug provision for patients of medical organizations.

We came to the conclusion that, in modern conditions of the development of medical care to the population, in general, there are enough regulatory legal acts and documents for the organization of the work of pharmacy organizations as structural divisions of medical organizations. But, if we take into account the diversity of medical organizations, their profile, the possibility of changing the structure of medical departments, directions of medical care, then this may require changing the nomenclature of ready-made and manufactured medicines in specific conditions.

As the results of the study have shown, joint efforts of all stakeholders in pharmacy and healthcare, as well as regulators of pharmaceutical and medical activities are needed to develop standard organizational and methodological recommendations for medical organizations carrying out medical and diagnostic activities based on the best traditions of Good Pharmacy Practice (GPP) and the International Pharmaceutical Federation (FIP).

KEYWORDS: healthcare; regulatory and legal regulation; medical organizations; pharmacy organizations; pharmaceutical activity; organization of medical and diagnostic process; licensing requirements

REFERENCES

1. Federal'nyy zakon ot 21.11. 2011 g. № 323-FZ "Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii". Spravochno-pravovaya sistema "GARANT": sayt. URL: <https://base.garant.ru/12191967/>. (In Russ.).
2. Gosudarstvennaya programma Rossiyskoy Federatsii "Razvitie zdravookhraneniya", utverzhdennoy Postanovleniem Pravitel'stva RF ot 26.12.2017 N 1640. Spravochno-pravovaya sistema "GARANT": sayt. URL: <https://base.garant.ru/71848440/>. (In Russ.).
3. Ukaz Prezidenta RF ot 6 iyunya 2019 g. №254 "O Strategii razvitiya zdravookhraneniya v Rossiyskoy Federatsii na period do 2025 goda". Spravochno-pravovaya sistema "GARANT": sayt. – URL: <https://base.garant.ru/72264534/>. (In Russ.).

4. Postanovlenie Pravitel'stva Rossiyskoy Federatsii ot 29 dekabrya 2021 g. № 2544 "O vnesenii izmeneniy v Gosudarstvennuyu programmu Rossiyskoy Federatsii "Razvitie farmatsevticheskoy i meditsinskoy promyshlennosti". Spravochno-pravovaya sistema "GARANT": sayt. URL: <https://base.garant.ru/403336439/>. (In Russ.).
5. Federal'nyy zakon ot 12.04.2010 № 61-FZ "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv". Spravochno-pravovaya sistema "GARANT": sayt. URL: <https://base.garant.ru/12174909/>. (In Russ.).
6. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 6 avgusta 2013 g. N 529n "Ob utverzhdenii nomenklatury meditsinskikh organizatsiy". Spravochno-pravovaya sistema "GARANT": sayt. URL: <https://base.garant.ru/70453400/>. (In Russ.).
7. Nesterova D. F. Nauchno-metodicheskoe obosnovanie optimizatsii deyatelnosti apteki meditsinskoy organizatsii (na urovne statsionarnoy pomoshchi): spetsial'nost' 14.04.03 "Organizatsiya farmatsevticheskogo dela": avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoy stepeni kandidata farmatsevticheskikh nauk / Nesterova Dilfiya Fatykhovna. Moscow, 2013. – 23 p. (In Russ.).
8. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya RF ot 3 maya 2005 g. N 319 "Ob utverzhdenii vidov aptechnykh uchrezhdeniy" (utratil silu). Spravochno-pravovaya sistema "GARANT": sayt. URL: <https://base.garant.ru/12140216/>. (In Russ.).
9. Prikaz MZ RF ot 31 iyulya 2020 goda № 78on "Ob utverzhdenii vidov aptechnykh organizatsiy". Spravochno-pravovaya sistema "GARANT": sayt. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74547990/>. (In Russ.).
10. Rossiyskiy indeks nauchnogo tsitirovaniya (RINTs): sayt. URL: <https://www.elibrary.ru/>. (In Russ.).
11. Nauchnaya elektronnyaya biblioteka "Kiberleninka": sayt. URL: <http://cyberleninka.ru/article/c/meditsina-izdravooxranenie>. (In Russ.).
12. Izdatel'stvo "Media Sfera": sayt. URL: www.media-sfera.ru. (In Russ.).
13. Nauchnaya biblioteka Nizhegorodskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii: sayt. URL: <http://www.lib.nizhgm.ru/resurs/internet/eperiod>. (In Russ.).
14. Izdatel'stvo Elsevier: sayt. URL: www.sciencedirect.com (data obrashcheniya: 13.02.2022).
15. Natsional'nyy elektronno-informatsionnyy konsortsium (NP "NEIKON", NEIKON): sayt. URL: <https://neicon.ru/>. (In Russ.).
16. Entsiklopediya "Meditsinskaya baza znaniy": sayt. URL: <https://bz.medvestnik.ru/>. (In Russ.).
17. Medline (MEDlars onLINE), Natsional'naya meditsinskaya biblioteka SSHA: sayt. URL: https://www.nlm.nih.gov/medline/medline_overview.html/. (In Russ.).
18. BioMedCentral: sayt. URL: <http://www.biomedcentral.com>. (In Russ.).
19. Bibliograficheskaya baza dannykh "Rossiyskaya meditsina": sayt. URL: <https://rusmed.rucml.ru/>. (In Russ.).
20. Eko-Vektor Portal Nauchnykh Zh: sayt. URL: <https://journals.eco-vector.com/>. (In Russ.).
21. Volodin A. Yu. Digital Practices of Scholars in the Humanities: the Results of an Online Survey. *Istoriya = History*. 2017;8(7 (61)). (In Russ.).
22. Garskova I. M., ed. *Istoricheskaya informatika. Evolyutsiya mezhdisziplinarnogo napravleniya*. Saint Petersburg: Aleteyya; 2018. 408 p. (In Russ.).
23. Volodin A. Yu. *Istoricheskaya informatika. Bol'shaya rossiyskaya entsiklopediya*. 2016. URL: https://bigenc.ru/world_history/text/3271466. (In Russ.).
24. Kadyrova E. A. Medical information resources of the Internet. *Meditsinskoe obrazovanie i professional'noe razvitie = Medical education and professional development*. 2017;4(30). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/meditsinskie-informatsionnye-resursy-seti-internet>. (In Russ.).
25. Borodkin L. I., Vladimirov V. N. Istoricheskie issledovaniya v usloviyakh "tsifrovogo povorota": novye vyzovy, novye otvety. *Istoricheskaya informatika = Historical informatics*. 2019;3. URL: https://nbpublish.com/library_read_article.php?id=31386. <https://www.doi.org/10.7256/2585-7797.2019.3.31386>. (In Russ.).
26. Robertson S. The Differences between Digital History and Digital Humanities, Author's blog. 2014. URL: <http://drstephenrobertson.com/blogpost/the-differences-between-digital-history-and-digital-humanities/>. (In Russ.).
27. The Digital in the Humanities: An Interview with Franco Moretti. URL: <https://lareviewofbooks.org/article/the-digital-in-the-humanities-an-interview-withfranco-moretti/>. (In Russ.).
28. Borodkin L. I., Vladimirov V. N. Tsifrovye tekhnologii i resursy v konkretnoistoricheskikh issledovaniyakh: diskussii i opyt. *Istoricheskaya informatika = Historical informatics*. 2019;2:1-8. URL: https://nbpublish.com/library_read_article.php?id=3023. <https://www.doi.org/10.7256/2585-7797.2019.2.30239>. (In Russ.).
29. Borodkin L. I. Invarianty istoricheskoy informatiki v izmenyayushchemsya mire. *Istoricheskaya informatika = Historical informatics*. 2019;1:1-7. URL: https://nbpublish.com/library_read_article.php?id=29508. <https://www.doi.org/10.7256/2585-7797.2019.1.29508>. (In Russ.).
30. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 6 avgusta 2013 g. N 529n "Ob utverzhdenii nomenklatury meditsinskikh organizatsiy". Spravochno-pravovaya sistema "GARANT": sayt. URL: <https://base.garant.ru/70453400/>. (In Russ.).
31. Standartizatsiya v sfere obrashcheniya lekarstvennykh sredstv: sayt. URL: <http://www.ecopharmacia.ru/publ/>

organizacija_i_ekonomika_farmacii/iz_praktiki_aptechnogo_dela/standartizacija_v_sfere_obraheniya_lekarstvennykh_sredstv/12-1-0-303. (In Russ.).

32. Prikaz Minzdrava Rossii ot 31.08.2016 N 647n "Ob utverzhdenii Pravil nadležashchey aptechnoy praktiki lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya" (Zaregistrovano v Minyuste Rossii 09.01.2017 N 45113). Spravochno-pravovaya sistema "GARANT": sayt. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71482810/>. (In Russ.).

33. Vnedrenie pravil nadležashchey aptechnoy praktiki (GPP) v tselyakh povysheniya kachestva farmatsevticheskikh uslug. INSTITUT TEKHNICHESKOGO REGULIROVANIYA, STANDARTIZATSII I SERTIFIKATSII: sayt. URL: <https://itrc-iso.ru/sistemy-menedjmenta/sistemy-menedjmenta-kachestva/GPP/GPP.php>. (In Russ.).

34. Narkevich I. A., Umarov S. Z., Narkevich K. I. The development of hospital pharmacy in foreign countries: some aspects. *Farmatsiya = Farmacy*. 2016;65(4):11-14. (In Russ.).

35. Lavrentieva L. I., Isaeva I. Yu. Organizational problems of the hospital pharmacy operation in modern conditions. *Sovremennaya organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya = Modern organization of drug supply*. 2021;8(1):93-96. <https://www.doi.org/10.30809/solo.1.2021.31>. (In Russ.).

36. Umarov S. Z. Bezopasnost' lekarstvennoy terapii – sovremennyy trend hospital'noy farmatsii. *Konsilium glavnykh vrachey*. URL: <http://consiliummag.ru/articles/bezopasnost-lekarstvennoj-terapii-sovremennyy-trend-hospital-noy-farmatsii/>. (In Russ.).

37. Osobennosti raboty i raznovidnosti vnutribol'nichnoy apteki. PROMTO: sayt. URL: <https://promto62.ru/news-and-articles/articles/osobennosti-raboty-i-raznovidnosti-vnutribol-nichnoy-apteki/>. (In Russ.).

38. Prikaz ministra zdravookhraneniya SSSR ot 26.12.1955 goda N 282-m "O shtatnykh normativakh meditsinskogo, pedagogicheskogo personala i rabotnikov stolovykh i kukhon' gorodskikh bol'nits, rodil'nykh domov, gorodskikh poliklinik, ambulatoriy, zhenskikh, detskikh konsul'tatsiy i zdravpunktov". Spravochno-pravovaya sistema "GARANT": sayt. – URL: <https://base.garant.ru/71866646/>. (In Russ.).

39. Prikaz Ministerstva Zdravookhraneniya SSSR N 600 ot 06.06.1979 goda "O shtatnykh normativakh meditsinskogo, farmatsevticheskogo, pedagogicheskogo personala i rabotnikov kukhon' gorodskikh bol'nits, raspolozhennykh v gorodakh s naseleniem svyshe 25 tysyach chelovek". Spravochno-pravovaya sistema "GARANT": sayt. URL: <https://base.garant.ru/58165081/>. (In Russ.).

40. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 20 dekabrya 2012 g. N 1183n "Ob utverzhdenii Nomenklatury dolzhnostey meditsinskikh rabotnikov i farmatsevticheskikh rabotnikov". Spravochno-pravovaya sistema "GARANT": sayt. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70244038/>. (In Russ.).

41. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 31.03.2022 N 547 "Ob utverzhdenii polozheniya o litsenzirovaniy farmatsevticheskoy deyatel'nosti". Spravochno-pravovaya sistema "GARANT": sayt. – URL: <https://base.garant.ru/403826246/>. (In Russ.).

42. Gromova N. M. K voprosu o proektirovaniy pomeshcheniy bol'nichnykh aptek / N. M. Gromova. Aptechnoe delo. 1960;5:35-40.43. (In Russ.).

43. Bobrova L. M. Sostav, vzaimosvyaz' i razmery ploshchadey pomeshcheniy aptek lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniy. *Farmatsiya*. 1977;2:14-18. (In Russ.).

44. Bobrova L. M., Evdokimova V. V. Sovershenstvovanie normativno-tekhnicheskoy dokumentatsii po proektirovaniyu i stroitel'stvu aptek, obsluzhivayushchikh stacionarnykh bol'nykh. *Farmatsiya*. 1987;1:50-53. (In Russ.).

45. Postanovlenie Glavnogo Gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 24.12.2020 g. Ob utverzhdenii sanitarnykh pravil SP 2.1.3678-20 "Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k ekspluatatsii pomeshcheniy, zdaniy, sooruzheniy, oborudovaniya i transporta, a takzhe usloviyam deyatel'nosti khozyaystvuyushchikh sub"ektov, osushchestvlyayushchikh prodazhu tovarov, vypolnenie rabot ili okazanie uslug". Spravochno-pravovaya sistema "GARANT": sayt. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400063274/>. (In Russ.).

46. Prikaz Minzdrava Rossii ot 24.11.2021 N 1093n Ob utverzhdenii Pravil otpuska lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya aptechnymi organizatsiyami, individual'nymi predprinimatel'yami, imeyushchimi litsenziyu na osushchestvlenie farmatsevticheskoy deyatel'nosti, meditsinskimi organizatsiyami, imeyushchimi litsenziyu na osushchestvlenie farmatsevticheskoy deyatel'nosti, i ikh obosoblennymi podrazdeleniyami (ambulatoriyami, fel'dsherskimi i fel'dshersko-akusherskimi punktami, tsentrmi (otdeleniyami) obshchey vrachebnoy (semeynoy) praktiki), raspolozhennyimi v sel'skikh poseleniyakh, v koto-rykh otsutstvuyut aptechnye organizatsii, a takzhe Pravil otpuska narkoticheskikh sredstv i psikhotropnykh veshchestv, zaregistrovannykh v kachestve lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya, lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya, soderzhashchikh narkoticheskie sredstva i psikhotropnye veshchestva v tom chisle Poryadka otpuska aptechnymi organizatsiyami immu-nobiologicheskikh lekarstvennykh preparatov. Spravochno-pravovaya sistema "GARANT": sayt. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403036823/>. (In Russ.).

47. "Predlozheniya (prakticheskie rekomendatsii) po organizatsii vnutrennego kontrolya kachestva i bezopasnosti meditsinskoy deyatel'nosti v meditsinskoy organizatsii (poliklinike)" (utv. FGBU "Natsional'nyy institut kachestva" Roszdravnadzora 27.07.2017. Spravochno-pravovaya sistema "Konsul'tant Plyus": sayt. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_283845/. (In Russ.).

48. Aptechnyy menedzhment. SK-FARMATSIYA: sayt. URL: https://sk-pharmacy.kz/rus/press-centr/smi_o_nas/aptechniy-menedzhment. (In Russ.).

49. Chto meshaet vnedreniyu v Rossii standartov GPP i GDP. Assotsiatsiya Nezavisimyykh Aptek: sayt. URL: <https://cro.asna.ru/publication/news/chto-meshaet-vnedreniyu-v-rossii-standardov-gpp-i-gdp.html>. (In Russ.).

50. Osobennosti raboty i raznovidnosti vnutribol'nichnoy apteki. Assotsiatsiya Nezavisimyykh Aptek: sayt. URL: <https://prompto62.ru/news-and-articles/articles/osobennosti-raboty-i-raznovidnosti-vnutribolnichnoy-apteki/>. (In Russ.).

51. Ryzhova O. A. Pravovoy status bol'nichnykh aptek. Organizatsiya deyatelnosti bol'nichnykh aptek v sovremennykh usloviyakh. *Upravlenie kachestvom v zdravookhraneni*. 2016;3. URL: <https://e.uprzdav.ru/489730>. (In Russ.).

52. Starodubov V. I. Minzdravsotsrazvitiya Rossii raz"yasnyaet. *Rossiyskie apteki*. 2006;12/20: 20-21. (In Russ.).

53. 4-aya promyshlennaya revolyutsiya. Pharma 4.0ю. *Novosti GMP: sayt*. URL: <https://gmpnews.ru/2018/11/4-aya-promyshlennaya-revoluciya-pharma-4-0/>. (In Russ.).

54. Obzor tendentsiy na global'nom i rossiyskom farmatsevticheskom rynke. *Moskovskaya birzha, Fond razvitiya promyshlennosti: sayt*. URL: <https://fs.moex.com>. (In Russ.).

55. Shveytsariya – lider po vnedreniyu innovatsiy v sfere dostavki lekarstv v Evrope. *Novosti GMP: sayt*.

URL: <https://gmpnews.ru/2019/08/shvejtsariya-lider-po-vnedreniyu-innovatsiy-v-sfere-dostavki-lekarstv-vevrope/>. (In Russ.).

56. Moskalenko R. Mirovye tendentsii v predostavlenii farmatsevticheskikh uslug. *Apteka*. URL: <https://www.ap-teka.ua/article/488472>. (In Russ.).

57. Primenenie robotov v meditsine: osnovnye trendy. URL: <https://robo-sapiens.ru/stati/primeneniye-robotov-v-meditsine-osnovnyietrendyi/> (In Russ.).

58. Kyrach A. A., Kugach V. V., Ignat'eva E. V. Aptechnye roboty. *Vestnik farmatsii*. 2018;2(80):84-94. (In Russ.).

59. Narkevich I. A., Umarov S. Z. Robotic (automated) systems of distribution of drugs – a modern trend in national medicine. *Vrach i informatsionnye tekhnologii*. 2012;4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/robotizirovannye-avtomatizirovannye-sistemy-raspredeleniya-lekarstvennyh-preparatov-sovremennyy-trend-otechestvennoy-meditsiny>. (In Russ.).

60. Yurkevich E. I., Kugach V. V., Ignat'eva E. V., et al. Robots in hospital pharmacies. *Vestnik farmatsii*. 2019;2(84). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/roboty-v-bolnichnyh-aptekah>. (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, vladimir.pereligin@pharminnotech.com

Elisaveta V. Pokhvalenko – Senior Lecturer at the Department of Pharmaceutical Management and Economics, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, elisaveta.pokhvalenko@pharminnotech.com

Natalia G. Zolotareva – Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at the Department of Pharmaceutical Management and Economics, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, natalia.zolotareva@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

The authors declare no conflicts of interests.

The article was framed with the support of LLC "North-Western Institute of Biomedical Problems and Environmental Protection"

The article was submitted February 02, 2022; approved after reviewing March 20, 2022; accepted for publication April 15, 2022.

Распространенность и выживаемость больных ЗНО вилочковой железы (С37) (популяционное исследование на уровне федерального округа)

© 2022. Вахтанг Михайлович Мерабишвили¹

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

Автор, ответственный за переписку:

Вахтанг Михайлович Мерабишвили, MVM@niioncologii.ru

АННОТАЦИЯ. Нами предпринята попытка установить закономерность частоты возникновения ЗНО вилочковой железы (С37) и получить какое-либо представление об эффективности её лечения на популяционном уровне. Такая возможность нам представлялась в связи с созданием базы данных (БД) ракового регистра на уровне Северо-Западного федерального округа (СЗФО), насчитывающего более 1 млн 350 тыс. больных с населением более 13,5 млн человек.

В результате исследования на основе БД, вновь созданного ПРР СЗФО РФ определены распространенность, погодичная летальность и выживаемость больных ЗНО вилочковой железы (С37) с учетом пола, возрастных характеристик и выживаемость больных. А также на международном уровне предлагаем разделить объединенную рубрику С37, 38 и выделить отдельно С37.

В работе использованы материалы БД ПРР СЗФО РФ с объемом более 1 млн 350 тыс. наблюдений; стандартные методы исследования, рекомендуемые Международной ассоциацией раковых регистров.

Проведенное исследование показало возможность осуществлять оценку распространенности и эффективности противораковых мероприятий для редко встречающихся ЗНО. Установлен удельный вес ЗНО вилочковой железы (С37) среди всех опухолей в СЗФО РФ составляющий 0,02%, в 5 раз реже чем возникающие ЗНО сердца (С38). Определены соотношения уровней удельных весов С37 и С38 в различных возрастных группах населения, где С38 занимает от 68 до 100%. Обращено внимание на то, что в последние годы в СЗФО РФ значительно улучшился учет этой группы опухолей. Не выявлено резких различий в структуре мужского и женского населения величин регистрируемых случаев заболевания среди лиц младше и старше 60 лет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЗНО вилочковой железы (С37); заболеваемость; структура; частота; раковый регистр; СЗФО РФ; погодичная летальность; пол; возраст; медиана выживаемости; наблюдаемая и относительная одно и пятилетняя выживаемость; стадия заболевания

СОКРАЩЕНИЯ:

ЗНО – злокачественное новообразование;

СЗФО РФ – Северо-Западный федеральный округ Российской Федерации;

МАИР – Международное агентство по изучению рака;

БД – база данных;

ПРР – Популяционный раковый регистр.

ВВЕДЕНИЕ

В XI томе монографии МАИР «Рак на пяти континентах» представлена возможность рассмотреть особенность повозрастных показателей заболеваемости ЗНО сердца и вилочковой железы [1]. Важно отметить, что по многим раковым регистрам с малой численностью населения, несмотря на обобщение данных, за пятилетний период наблюдения по ЗНО С37, С38 не зарегистрирован ни один случай заболевания. По России такие данные можно получить только на основе БД ПРР.

Вилочковая железа имеет научное название – тимус, опухоль характеризуется как тимома. Располагается железа в верхней части грудной клетки сразу за грудиной. В период полового созревания она достигает максимального размера, затем происходит её инволюция, что снижает иммунитет в последующих возрастных группах. Максимальное снижение иммунных показателей наступает в преклонном возрасте.

До настоящего времени ни в России, ни за рубежом о закономерностях распространенности злокачественных новообразованиях (ЗНО) тимуса не было ничего известно в связи с крайне редким возникновением таких заболеваний.

Нами предпринята попытка установить закономерность частоты возникновения ЗНО вилочковой железы (С37) и получить какое-либо представление об эффективности её лечения на популяционном уровне. Такая возможность нам представлялась в связи с созданием базы данных (БД) ракового регистра на уровне Северо-Западного федерального округа (СЗФО), насчитывающего более 1 млн 350 тыс. больных с населением более 13,5 млн человек.

Международное агентство по исследованию рака (МАИР) каждые 5 лет выпускает монографию «Рак на пяти континентах». В последнем издании 2021 года т. XI распространенность вилочковой железы (С37) представлена совместно со ЗНО сердца (С38).

Цель исследования. На основе БД вновь созданного ПРР СЗФО РФ определить распространенность, годовую летальность и выживаемость больных ЗНО вилочковой железы (С37) с учетом пола, возрастных характеристик и выживаемость больных. На международном уровне попытаться разделить объединенную рубрику С37, 38. Выделить отдельно С37.

Проведенное исследование показало возможность осуществлять оценку распространенности и эффективности противораковых мероприятий для редко встречающихся ЗНО. Установлен удельный вес ЗНО вилочковой железы (С37) среди всех опухолей в СЗФО РФ составляющий 0,02%, в 5 раз реже чем возникающие ЗНО сердца (С38). Определены соотношения уровней удельных весов С37 и С38 в различных возрастных группах населения, где С38 занимает от 68 до 100%. Обращено внимание на то, что в последние годы в СЗФО РФ значительно улучшился учет этой группы опухолей. Не выявлено резких различий в структуре мужского и женского населения величин регистрируемых случаев заболевания среди лиц младше и старше 60 лет.

Отмечено, что установлена положительная динамика уровней летальности больных ЗНО вилочковой железы (С37) на каждом году наблюдения. Определены пара-

метры повозрастных показателей заболеваемости, где наивысший уровень установлен для заболевших в возрастной группе 60-69 лет. Сгруппированные в четыре временные когорты, больные ЗНО вилочковой железы (С37), показали положительную динамику однолетней и пятилетней выживаемости. Выявлено уменьшение на 25% удельного веса больных с неустановленной стадией заболевания.

Материалом для исследования явилась БД ПРР СЗФО РФ с объемом более 1 млн. 350 тыс. наблюдений. Использованы стандартные методы исследования, рекомендуемые Международной ассоциацией раковых регистров.

Продолжает отмечаться высокий уровень (90-100%) выживаемости больных с локализованным опухолевым процессом (I-II стадия заболевания). Показатель однолетней относительной выживаемости вырос с 61,4% (1999-2003гг.) до 76,9% (2014-2018гг.) пятилетней с 43,2% до 50,3% (2004-2013 гг.)

Злокачественное новообразование вилочковой железы относится к рубрике С37 – МКБ-10, имеет научное название – тимус, опухоль характеризуется как тимома [2, 3]. На международном уровне возможно получить представление о распространенности С37, только совместно с рубрикой С38 – ЗНО сердца. Исследование по распространенности и эффективности лечения больных со ЗНО сердца С38, мозга С71, глаза С69 и других редко встречающихся ЗНО нами выполнено ранее [4–6].

На рисунке 1 и 2 показана специфика распределения интенсивных повозрастных показателей заболеваемости населения США, Дании и Белоруссии и некоторых административных территорий России на обе рубрики вместе (С37, 38) [1].

Здесь важно обратить внимание на то, что уровень повозрастных показателей заболеваемости (С37 и С38) в старших возрастных группах наивысший и у мужчин, и у женщин в Самарской и в Челябинской областях, включенных в XI том МАИР «Рак на пяти континентах», на сегодняшний день наиболее качественно ведущие БД ПРР [7, 8]. С этими территориями мы совместно осуществляем разработку данных выживаемости больных. Дания старейший ПРР Европы тоже проводит тщательную работу по ведению БД [1].

В таблице 1 представлены особенности распределения абсолютных чисел ЗНО вилочковой железы по административным территориям СЗФО РФ совместно со ЗНО сердца.

В таблице 2 эти же данные распределены по удельным весам. Учитывая, что ЗНО вилочковой железы в этом комплексе занимают пятую часть, мы осуществили расчет специфики их распределения в пределах возрастных групп по БД ПРР СЗФО РФ за период 2010–2018 гг. и выявили следующую особенность (рис. 3).

В возрастных группах от 0 до 4 лет ЗНО вилочковой железы практически не встречаются. Не велика их доля и в последующих возрастных группах, максимальные уровни отмечаются среди больных в возрасте от 30 до 70 лет. Процентное соотношение С37 и С38 по возрастным группам на период 2010–2018 гг. представлено на рисунке 3. Аналогичная закономерность распределения этих двух рубрик установлена нами и в период 2000–2009 гг.

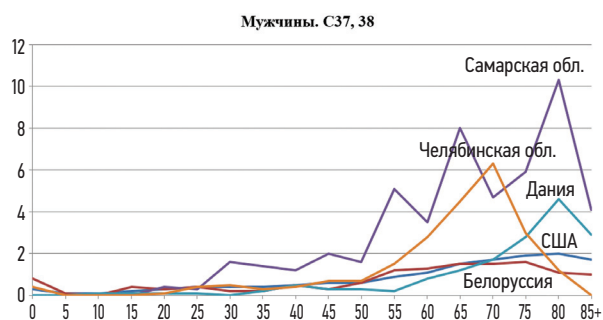


Рис. 1. Возрастное распределение заболеваемости ЗНО тимуса и сердца. С37, С38. Мужчины [1]

Fig. 1. Age-specific thymus and heart cancer incidence rate. C37, C38. Males [1]

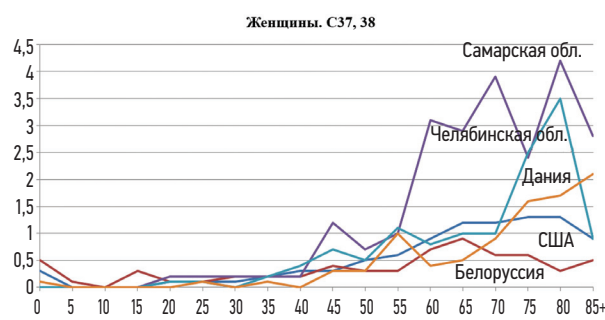


Рис. 2. Возрастное распределение заболеваемости ЗНО тимуса и сердца. С37, С38. Женщины [1]

Fig. 2. Age-specific thymus and heart cancer incidence rate. C37, C38. Females [1]

Распределение абсолютных чисел ЗНО вилочковой железы (С37) и сердца (С38) в СЗФО РФ за период с 2010–2018 гг. БД ПРР СЗФО РФ

Табл. 1.

Table 1.

Distribution of the absolute numbers of thymus (C37) and heart (C38) cancer in the Northwestern Federal District of the Russian Federation in 2010-2018. Population-based Cancer Registry (PCR) database, NWFD RF

	0–4	5–9	10–14	15–19	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75+
C38	34	9	4	7	6	20	17	19	24	46	59	77	93	74	50	99
C37	1	0	0	3	1	1	7	9	6	15	14	24	24	24	5	17

Распределение удельных весов ЗНО вилочковой железы и сердца в СЗФО РФ 2010–2018 гг. БД ПРР СЗФО РФ

Табл. 2.

Table 2.

Distribution of the proportions of thymus and heart cancer in the NWFD RF in 2010-2018. PCR database, NWFD RF

	0–4	5–9	10–14	15–19	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75+
C38	97,1	100,0	100,0	70,0	85,7	95,2	70,8	67,9	80,0	75,4	80,8	76,2	79,5	75,5	90,9	85,3
C37	2,9	0,0	0,0	30,0	14,3	4,8	29,2	32,1	20,0	24,6	19,2	23,8	20,5	24,5	9,1	14,7

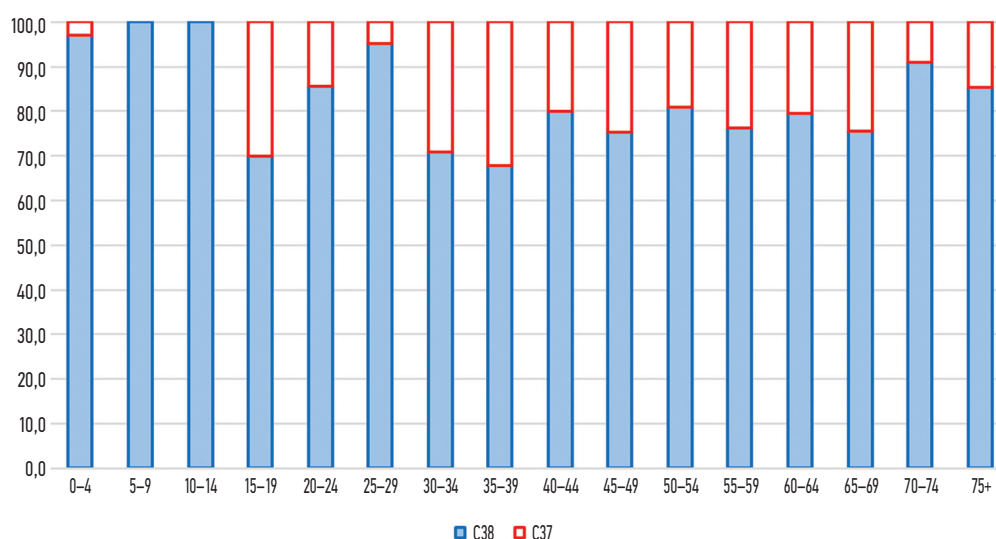


Рис. 3. Процентное соотношение первичных больных ЗНО вилочковой железы (С37) и ЗНО сердца (С38) по возрастным группам, учтенных за период с 2010–2018 гг. в СЗФО РФ

Fig. 3. Percentage of primary patients with thymus (C37) and heart cancer (C38) by age-specific groups recorded for the period in 2010-2018 in the NWFD RF

Реальное количество первично-учтенных больных со ЗНО вилочковой железы по БД ПРР СЗФО РФ по всем административным территориям СЗФО РФ за период с 2000 по 2018 годы представлено нами в таблице 3.

То, что ЗНО вилочковой железы встречаются редко – это понятно, но возникает вопрос по отдельным

территориям, в частности по Вологодской области. В соответствии с вероятностью возникновения явления, статистически не реально, чтобы на протяжении 6 и 9 лет не был учтен ни один случай данной патологии, это относится и к началу 2000 годов к Ленинградской области. В последние годы мы наблюдаем улучшение регистра-

Табл. 3.
Абсолютное число первичных случаев ЗНО вилочковой железы (С37) учтенных на административных территориях СЗФО РФ (оба пола). 2000–2018 гг. БД ПРР СЗФО РФ

Table 3.
Absolute number of primary thymus (C37) cancer cases recorded in the administrative territories of the NWFD RF (both sexes). 2000–2018. PCR database, NWFD RF

Административная территория	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Архангельская область	3	2	5	2	2	3	2	4	2	4	2	3	1	2	1		1	2	6
Калининградская область				1	1	3		1	1	5	1	1			1	1		3	1
Республика Карелия	2	2	1	1	1			1		2	1	1	3			1	1	2	1
Республика Коми		1	1	1						1	1						3	2	3
Ленинградская область		1						1	1	1			1		1		4		2
Мурманская область					1		1		2	4	1		1		2		2		1
Новгородская область	1		1		1					1					2				1
Псковская область			1	2	1				1	1			2	2					2
Санкт-Петербург	2	7	6	10	6	4	8	4	7	5	5	2	5	9	8	7	8	16	10
Вологодская область							2										1	1	3
СЗФО	8	13	15	17	13	10	13	11	14	24	11	7	13	13	15	9	20	26	30

ции редко встречающихся опухолей и на этих территориях. Улучшение учета подтверждается и другими параметрами.

После разделения обобщенных МАИРом двух рубрик, благодаря БД ПРР СЗФО РФ у нас появилась возможность рассмотреть их по отдельности (С37 и С38).

Проводя все эти аналитические процедуры, мы можем перейти к расчету показателей заболеваемости населения СЗФО РФ ЗНО непосредственно вилочковой железы (С37) на основе БД ПРР СЗФО РФ.

В СЗФО РФ за период с 2000 по 2018 гг. зарегистрировано 1259 случаев ЗНО сердца и 282 случая ЗНО вилочковой железы. В общей сумме двух рубрик – 1541 случай, ЗНО тимуса составляют около 20% (18,3%).

Заболеваемость

Приблизиться к оценке распространенности ЗНО вилочковой железы (С37) нам может помочь сформированная к февралю 2019 года база данных ПРР СЗФО РФ, объединяющая 11 административных территорий СЗФО РФ [7, 8]. В таблице 3 мы представляем картину учтенных случаев ЗНО вилочковой железы (С37) за период с 2000 по 2018 гг. всего 282 первично учтенных случаев. Совершенно очевидно, что учет этой группы больных, находится на начальном этапе. Даже на такой крупной территории, как Ленинградская область, по многим годам не регистрировался ни один случай заболевания, не говоря уже о Вологодской области. Все-таки попытаемся определить частоту возникновения этой опухоли на популяционном уровне. Учитывая малое число наблюдений, расчеты заболеваемости мы проводили на 1 млн населения, как это принято для анализа частоты редко встречающихся опухолей, например, ЗНО среди детей и подростков. В отдельные годы на 1 млн жителей регистрировалось в СЗФО РФ от 0,52 до 2,22 случаев ЗНО вилочковой железы (С37).

По данной патологии невозможно начислить индекс достоверности учета в связи с тем, что Госкомстат относит эту локализацию ЗНО к группе прочих [9].

В таблице 4 мы сравнили распределение больных ЗНО вилочковой железы за 2 периода наблюдения 2000–2009 и 2010–2018 года учтенных в возрасте до 60 лет и в возрасте 60 лет и старше. Если относительно молодых мужчин (<60 лет) оба периода большая часть заболевших относилась к группе молодых, как и женщин первого периода, то во втором периоде молодых и пожилых женщин было учтено практически поровну.

В таблице 5 представлены абсолютные числа и возрастно-половые показатели заболеваемости населения СЗФО РФ ЗНО вилочковой железы за 2 периода наблюдения. Мы видим, что в целом по всем возрастным группам на 1 млн населения встречается 1 случай заболевания.

Надеемся обратить внимание специалистов не только для оказания необходимой помощи больным с редко встречающимся ЗНО, но и не забывать вовремя информировать о новом случае ЗНО сотрудников раковых регистров, для более полного формирования БД ЗНО вилочковой железы С37.

Что еще нам доступно в оценке эффективности организации онкологической службы для данной группы пациентов? Это расчеты показателей годичной летальности и выживаемости больных.

Естественно, что мы предусмотрели возможность исчислить показатели на среднегодовое население и на середину интервала (2005–2015 гг.) и соответственно усреднили числа случаев заболеваний:

- до 30-летнего возраста случаи ЗНО вилочковой железы, практически не встречаются;
- и у мужчин, и у женщин наиболее высокий уровень по возрастных показателей заболеваемости относится к возрастной группе 60–69 лет (3–4 случая на 1 млн населения);
- динамика заболеваемости ЗНО вилочковой железы неустойчива, в связи с малым количеством наблюдений и дефектами первичного учета больных.

Погодичная летальность

Для исследования характера гибели больных ЗНО вилочковой железы мы отобрали 2 когорты больных

Табл. 4.
Распределение больных мужчин и женщин ЗНО вилочковой железы (С37) в СЗФО РФ с учетом возраста. БД ПРР СЗФО РФ

Age-specific distribution of male and female patients with thymus (C37) cancer in the NWFD RF. PCR database, NWFD RF

Период	Пол	до 60 лет		60 лет и старше		Всего	
		Абсолютное число	%	Абсолютное число	%		
2000–2009	м	46	67,6	22	32,4	68	138
	ж	47	67,1	23	32,9	70	
2010–2018	м	40	59,7	27	40,3	67	144
	ж	38	49,4	39	50,6	77	

Табл. 5.
Возрастно-половые показатели заболеваемости ЗНО вилочковой железы (С37) в СЗФО РФ (оба пола). БД ПРР СЗФО РФ

Age- and sex-specific incidence rate for thymus cancer in the NWFD RF (both sexes). PCR database, NWFD RF

2000–2009									
Мужчины									
	0–9	10–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70+	Всего
Абсолютное число			6	11	19	9	17	5	67
Среднегодовая численность населения 2005 год	5912120	9277430	11555910	9298910	10640440	8386660	4469095	3332870	62873435
Показатель на 1 млн населения	0,0	0,0	0,5	1,2	1,8	1,1	3,8	1,5	1,1
Женщины									
	0–9	10–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70+	Всего
Абсолютное число			6	6	19	16	13	10	70
Среднегодовая численность населения 2005 год	5601395	8713680	10911635	9476565	12084190	10844620	7331245	8959840	73923170
Показатель на 1 млн населения	0,0	0,0	0,5	0,6	1,6	1,5	1,8	1,1	0,9
2010–2018									
Мужчины									
	0–9	10–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70+	Всего
Абсолютное число		3	1	8	10	18	18	9	67
Среднегодовая численность населения 2015 год	7665230	6155955	10552480	11383630	9018300	9241265	6274910	3566040	63857810
Показатель на 1 млн населения	0,0	0,5	0,1	0,7	1,1	1,9	2,9	2,5	1,0
Женщины									
	0–9	10–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70+	Всего
Абсолютное число			1	6	10	20	27	12	76
Среднегодовая численность населения 2015 год	7249480	5779990	9646200	11259275	9599675	11677815	10012055	9403950	74628440
Показатель на 1 млн населения	0,0	0,0	0,1	0,5	1,0	1,7	2,7	1,3	1,0

2000–2007 гг. – 105 пациентов и 2008–2015 гг. – 109 пациентов. Классические показатели годичной летальности больных ЗНО имеют наиболее высокий уровень на первом году наблюдения, что отражено и в нашей таблице 6 [10]. Из переживших первый год, уровень летальности на втором году наблюдения снижается в 2–3 раза. К десятому году из 105 больных по первой когорте больных осталось живых 34 пациента 32,4%, отмечен всплеск летальности на 4 и 8 году наблюдения. Во второй когорте больных (2008–2015 гг.) произошло снижение летальности на первом году наблюдения относительно первой когорты с 37,5% до 25,9% или на 31,0%, что может свидетельствовать об эффективности проводимых противораковых мероприятий.

Выживаемость

Чрезвычайно важной оценкой эффективности проводимых противораковых мероприятий является возможность расчета на популяционном уровне показателей наблюдаемой и относительной выживаемости больных по международным стандартам.

В таблице 7 представлена динамика показателей выживаемости больных ЗНО вилочковой железы (С37) в СЗФО РФ за 4 периода наблюдения. Прежде всего необходимо отметить существенный рост медианы выживаемости с 2,5 до 3–4 лет. Уровень наблюдаемой однолетней выживаемости возрос с 60,3% до 75,4% или на 25%, а пятилетней с 39,7% до 46,5% или на 17,1%. Относительная выживаемость была на 1,5% и 3,8% выше, соответственно

Погодичная летальность ЗНО вилочковой железы (С37) в СЗФО РФ. БД ПРР СЗФО 2000–2007 и 2008–2015 гг.

Табл. 6.

Table 6.

Annual mortality rate for thymus cancer in the NWFD RF. PCR database, NWFD RF in 2000–2007 and 2008–2015

Период наблюдения	2000–2004		2010–2014	
	Абсолютное число	Летальность	Абсолютное число	Летальность
1	105	37,5	109	25,9
2	64	11,0	79	12,7
3	56	8,9	69	7,4
4	51	9,8	61	13,8
5	46	6,6	47	13,6
6	42	4,8		
7	40	5,0		
8	38	7,9		
9	35	2,9		
10	34	6,0		

Наблюдаемая и относительная однолетняя и пятилетняя выживаемость больных ЗНО вилочковой железы (С37) в СЗФО РФ. БД ПРР СЗФО РФ

Табл. 7.

Table 7.

One- and five-year observed and relative survival rates of thymus cancer (C37) patients in the NWFD RF. PCR database, NWFD RF

Наблюдаемая					
Год установления диагноза		1999–2003	2004–2008	2009–2013	2014–2018
Абсолютное число заболевших		61	64	69	106
Медиана		2,5 года	4,7 года	4,3 года	3,2 года
Период наблюдения	1	60,3	68,3	72,3	75,4
	2	51,8	61,8	64,9	
	3	48,4	56,9	59,0	
	4	41,5	53,6	51,5	
	5	39,7	48,7	46,5	
Относительная					
Год установления диагноза		1999–2003	2004–2008	2009–2013	2014–2018
Абсолютное число заболевших		61	64	69	106
Медиана		2,5 года	4,7 года	4,3 года	3,2 года
Период наблюдения	1	61,4	69,9	73,6	76,9
	2	53,6	64,5	67,0	
	3	50,9	60,7	61,8	
	4	44,4	58,4	54,8	
	5	43,2	54,2	50,3	

для однолетней и пятилетней. Важно обратить внимание на то, что на Международном уровне сравнение показателей выживаемости в раковых регистрах осуществляется только на материалах расчета относительной выживаемости в соответствии с Международными стандартами исчисления (Eurocare) [11–22].

Несмотря на малое число наблюдений, мы все-таки предприняли попытку исчислить показатели выживаемости больных ЗНО вилочковой железы с учетом стадии заболевания по двум периодам наблюдения (рис. 4 с таблицей). Важно отметить существенное, на 25% уменьшение удельного веса больных с неуказанной стадией заболевания.

У больных с локализованным опухолевым процессом (I–II стадия) уровень однолетней выживаемости достигает от 90% до 100%. Отмечается высокий уровень выживаемости всех больных на первом году наблюдения (от 75,4% для мужчин, до 76,9% для женщин).

Существенно уменьшилась доля больных с неустановленной стадией заболевания с 36% до 29%.

Таким образом, проведенное исследование показало возможность осуществлять оценку распространенности и эффективности противораковых мероприятий для редко встречающихся ЗНО на основе БД ПРР федеральных округов. Установлен удельный вес ЗНО вилочковой железы (С37) среди всех опухолей в СЗФО РФ, составля-

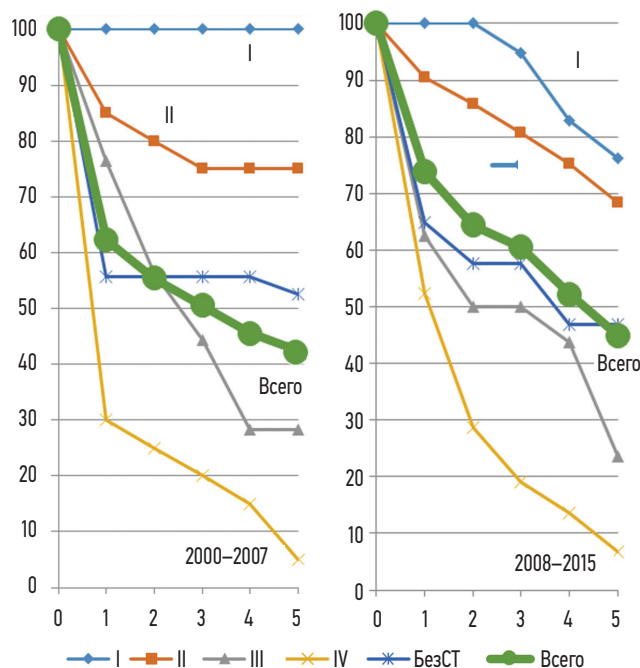


Рис. 4. Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных ЗНО вилочковой железы (С37) (оба пола) в СЗФО РФ с учетом стадии заболевания. БД ПРР СЗФО РФ

Fig. 4. Trends in 5-year observed survival rates of thymus cancer (C37) patients (both sexes) in the NWFD RF considering disease stage. PCR database, NWFD RF

ющий 0,02%, в 5 раз реже, чем возникающие ЗНО сердца (С38). Обращено внимание на то, что в последние годы в СЗФО РФ значительно улучшился учет этой группы опухолей. Не выявлено резких различий в структуре мужского и женского населения величин регистрируемых случаев заболевания среди лиц младше и старше 60 лет.

Важно отметить, что установлена положительная динамика уровней летальности больных ЗНО вилочковой

СЗ7 2000–2015 гг. ПРР СЗФО							
Период		Стадии					Всего
		I	II	III	IV	БезСт	
2000–2007	Кол-во	2	20	26	20	36	104
	%	1,9	19,2	25,0	19,2	34,7	
	1	100	85	76,5	30	55,6	62,3
	2	100	80	56,3	25	55,6	55,4
	3	100	75	44,3	20	55,6	50,5
	4	100	75	28,2	15	55,6	45,5
	5	100	75	28,2	5	52,6	42,5
2008–2015	Кол-во	21	21	16	21	29	108
	%	19,4	19,4	14,8	19,4	27,0	
	1	100	90,5	62,5	52,4	64,9	73,8
	2	100	85,7	50	28,6	57,7	64,4
	3	94,7	80,8	50	19	57,7	60,5
	4	82,9	75,2	43,8	13,6	46,9	52,2
	5	76,3	68,4	23,6	6,8	46,9	45

железы (С37) на каждом году наблюдения. Определены параметры повозрастных показателей заболеваемости, где наивысший уровень установлен для заболевших в возрастной группе 60–69 лет. Сгруппированные в четыре временные когорты, больные ЗНО вилочковой железы (С37) показали положительную динамику однолетней и пятилетней выживаемости. Выявлено уменьшение на 25% удельного веса больных с неустановленной стадией заболевания.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Parkin D. M., Whelan S. L., Ferlay J., et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII. IARC Scientific Publication No. 143. Lyon: IARC; 1997.
2. ВОЗ. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) в 3 томах. – Женева, 1995. – 698 с.
3. 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.
4. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования сердца. – редко встречающаяся, но опасная опухоль (на материалах Северо-Западного федерального округа России) / В. М. Мерабишвили // Формулы Фармации. – 2020. – Т. 2. – № 3. – С. 30–39.
5. Мерабишвили В. М. Распространенность злокачественных новообразований глаза и его придаточного аппарата (С69) / В. М. Мерабишвили, Э. Н. Мерабишвили // Офтальмология. – 2020. – № 17 (3). – С. 495–501.

6. Мерабишвили В. М., Мерабишвили Э. Н. 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. – 2019. – Т. 32. – № 3. – С. 301–310.

7. Gusenkova L., Merabishvili V., Lashin V., et al. Cancer incidence in Russian Federation, Karelia // In: Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI. IARC Scientific Publication No. 166 / Bray F., Colombet M., Mery L., et al., eds. Lyon: IARC; 2021. P. 886–887, 1013–1410.

8. Vazhenin A., Domozhirova A., Aksenova I., et al. Cancer incidence in Russian Federation, Chelyabinsk // In: Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI. IARC Scientific Publication No. 166 / Bray F., Colombet M., Mery L., et al., eds. Lyon: IARC; 2021. P. 884–885, 1013–1410.

9. Мерабишвили В. М. Индекс достоверности учета. – важнейший критерий объективной оценки деятельности

онкологической службы для всех локализаций ЗНО, независимо от уровня летальности больных / В. М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65. – № 4. – С. 510–515.

10. Мерабишвили В. М. Аналитические показатели. Погодичная летальность больных злокачественными новообразованиями на каждом году наблюдения / В. М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67. – № 1. – С. 44–50.

11. Международная классификация болезней – онкология (МКБ-О), 3 издание, 1 пересмотр. Сост. Э. Фритц, К. Перси, Э. Джексон, К. Шанмугаратнам, Л. Собин, Д. М. Паркин, Ш. Уилан / Пер. с англ. А. В. Филочкиной, под ред. А. М. Беляева, О. Ф. Чепика, А. С. Артемьевой, А. А. Барчука, Ю. И. Комарова. – Санкт-Петербург: Издательство «Вопросы онкологии», 2017. – 352 с.

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

13. Мерабишвили В. М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть I. / В. М. Мерабишвили; под редакцией профессора Ю. А. Щербука. – Санкт-Петербург: КОСТА, 2011. – 330 с.

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

15. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый / В. М. Мерабишвили; под редакцией профессора

А. М. Беляева, профессора А. М. Щербука. – Санкт-Петербург: Т 8 Издательские технологии, 2020. – 236 с.

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

17. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 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.

18. Survival of cancer patients in Europe: the EURO-CARE-2 study (IARC Scientific Publication No. 151) / Berrino F., Capocaccia R., Coleman M. P., et al., eds. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999.

19. 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.

20. Survival of cancer patients in Europe: the EURO-CARE Study (IARC Scientific Publication No. 132) / Berrino F., Sant M., Verdecchia V., et al., eds. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995.

21. 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.

22. 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70546-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70546-1).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

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

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 29.12.2021 г., одобрена после рецензирования 15.02.2022 г., принята к публикации 25.03.2022 г.

Prevalence and survival of patients with malignant tumors of the thymus gland (C37) (population study at the federal district level)

© 2022. Vakhtang M. Merabishvili¹

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

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

ABSTRACT. We have attempted to establish the patterns of occurrence of malignant neoplasms of the thymus gland (C37) and get some idea of the effectiveness of its treatment at the population level. This opportunity was presented to us in connection with the development of the Cancer Registry database at the level of the Northwestern Federal District of the Russian Federation, consisting of more than 1 million 350 thousand patients records with a population of more than 13 million people.

As a result of the study, based on the database of the newly created Population-based Cancer Registry of the Northwestern Federal District, to determine the prevalence, primary mortality and survival of patients with malignant neoplasms of the thymus gland (C34), taking into account gender, age characteristics and survival of patients. At the international level, we propose to divide the combined heading C37, 38 and separate C37.

The material for the study was the database of the Population-based Cancer Registry with more than 1 million 350 thousand observations; standard research methods recommended by the International Association of Cancer Registries.

The conducted research has shown the possibility to assess the prevalence and effectiveness of anticancer measures for rare malignant neoplasms. The specific weight of malignant neoplasms of the thymus gland (C37) among all tumors in the Northwestern Federal District is 0.02%, 5 times less than the occurrence of malignant neoplasms of the heart (C38). Attention is drawn to the fact that in recent years the accounting of this group of tumors has significantly improved in the Northwestern Federal District. There were no sharp differences in the structure of the male and female population in the values of registered cases of the disease among people younger and older than 60 years.

KEYWORDS: malignant neoplasms of the thymus gland; morbidity; structure; frequency; cancer registry; Northwestern Federal District; one-year mortality; gender; age; median survival; observed and relative one- and five-year survival; stage of the disease.

REFERENCES

1. Parkin D. M., Whelan S. L., Ferlay J., et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII. IARC Scientific Publication No. 143. Lyon: IARC; 1997.
2. VOZ. Mezhdunarodnaja statisticheskaja klassifikacija boleznej i problem, svjazannyh so zdorov'em (MKB-10) v 3 tomah. Zheneva, 1995. 698 p. (In Russ.).
3. Merabishvili V. M., ed. Spravochnik sopostavlenija kodov MKB-9 i MKB-10 peresmotrov po klassu novoobrazovanij. Vtoroe izdanie utochnennoe i dopolnennoe. Saint Petersburg, 1998. 91 p. (In Russ.).
4. 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.).
5. Merabishvili V. M., Merabishvili E. N. The Prevalence of Malignant Tumors of the Eye and Adnexa (C69). *Oftal'mologija = Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3): 495–501. (In Russ.).
6. 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*. 2019;32(3):301–310. (In Russ.).
7. Gusenkova L., Merabishvili V., Lashin V., et al. Cancer incidence in Russian Federation, Karelia // In: Bray F., Colombet M., Mery L., et al., eds. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI. IARC Scientific Publication No. 166. Lyon: IARC; 2021. P. 886–887, 1013–1410.

8. Vazhenin A., Domozhirova A., Aksenova I., et al. Cancer incidence in Russian Federation, Chelyabinsk // In: Bray F., Colombet M., Mery L., et al., eds. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI. IARC Scientific Publication No. 166. Lyon: IARC; 2021. P. 884–885, 1013–1410.

9. Merabishvili V. M. The index accuracy – the most important criterion of an objective assessment of activity of oncological service for all localizations of malignant tumors, irrespective of level of lethality of patients. *Voprosy onkologii = Problems in oncology*. 2019;65(4):510–515. (In Russ.).

10. Merabishvili V. M. Analytical indicators of observation. the year-by-year lethality of patients at each year. *Voprosy onkologii = Problems in oncology*. 2021;67(1):44–50. (In Russ.).

11. 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.).

12. Berezkin D. P. *Metody izucheniya vyzhivaemosti onkologicheskikh bol'nyh. Metodicheskie rekomendacii*. Leningrad, 1982. 24 p. (In Russ.).

13. Merabishvili V. M., Shcherbuk Yu. A., eds. *Survival of cancer patients*. 2nd issue. Part I. Saint Petersburg: KOSTA; 2011. 330 p. (In Russ.).

14. Merabishvili V. M., Shcherbuk Yu. A., eds. *Survival of cancer patients*. 2nd issue. Part II. Saint Petersburg: KOSTA; 2011. 408 p. (In Russ.).

15. Merabishvili V. M., Belyaev A. M., Shcherbakov A. M., eds. *Malignant tumors in the North-West Federal Region of*

Russia (morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. 5th issue. Guidelines for physicians. Saint Petersburg: T8 Print; 2020. 236 p. (In Russ.).

16. 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.).

17. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O., eds. *State of oncological care in Russia in 2020*. 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.).

18. Berrino F., Capocaccia R., Coleman M. P., et al., eds. *Survival of cancer patients in Europe: the EURO-CARE-2 study* (IARC Scientific Publication No. 151). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999.

19. 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.

20. Berrino F., Sant M., Verdecchia V., et al., eds. *Survival of cancer patients in Europe: the EURO-CARE Study* (IARC Scientific Publication No. 132). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995.

21. 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.

22. 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70546-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70546-1).

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

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

The author declares that there is no conflict of interest.

The article was submitted December 29, 2021; approved after reviewing February 15, 2022; accepted for publication March 25, 2022.

Оценка состояния здоровья человека и современные лабораторные анализы

© 2022. Владимир Владимирович Дорофейков¹

¹Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П. Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург, Россия, vdorofeykov@ya.ru

АННОТАЦИЯ. Анализ крови на витамин D(OH) отражает общее состояние здоровья человека. У атлетов в зимнее время года наблюдается резкое снижение концентрации кальцидиола в крови. Прием холекальциферола спортсменами в дозе 2000 МЕ в сутки позволяет поддерживать уровень витамина на достаточном уровне в организме, что способствует поддержанию хорошей физической формы и улучшению спортивных результатов. Анализ уровня 25(OH)D в крови у элитных спортсменов является полезным для контроля и коррекции приема препаратов витамина D, требует обязательного внедрения в медико-биологическом сопровождении сборных команд.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биохимический анализ крови; витамин D; кальцидиол; креатинкиназа; допинг; ВЭЖХ-МС; WADA

СОКРАЩЕНИЯ:

ВЭЖХ-МС – высокоэффективная жидкостная хроматография-масс-спектрометрия;
WADA – Всемирное антидопинговое агентство.

ВВЕДЕНИЕ

Популярность применения витаминных препаратов, а особенно витамина D для поддержания здоровья и физической формы за последнее десятилетие выросла во всем мире в десятки раз. Это во многом связано с возможностью точного контроля насыщенности организма человека витаминами с помощью доступных биохимических анализов. До последнего десятилетия диагностику рахита и дефицита витамина D проводили по косвенным признакам, например, по снижению концентрации кальция в крови в связи с отсутствием доступных методов лабораторного анализа. Сейчас уровень 25(OH)D и его метаболитов в крови можно определять методами конкурентного белкового связывания. Для измерения концентрации 25(OH)-витамина D можно использовать высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрией, радиоиммунный и иммуноферментный анализ, а с недавнего времени и автоматизированные методы люминесцентного иммуноанализа на микрокапсулах.

Референсным методом определения витаминов служит высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС), один из комплектов аппаратуры стоимостью около миллиона долларов представлен на рис. 1.

Метод требует высокой квалификации персонала лаборатории, наличия дорогостоящей аппаратуры и особо чистых химических реактивов. Поэтому в большинстве диагностических лабораторий во всем мире используют методы с применением иммунохимического принципа.

Известна положительная роль на спортивные показатели препаратов растительного происхождения, имеющих анаболическое действие на организм, таких как экдистерон [1, 2]. В настоящее время данный растительный стероид не является запрещенной субстанцией, но входит в программу мониторинга Всемирного антидопингового агентства (WADA) в 1 классе, анаболические агенты [3, 4]. Данный препарат способствует увеличению мышечной массы, сжиганию липидов, повышает физическую работоспособность и ускоряет процессы восстановления, при правильном применении препарата побочные эффекты минимальны, в отличие от допинговых средств. Также по химической природе к стероидам относится холекальциферол и активные производные, которые относят к группе производных циклопентанпергидрофенантена. Он присутствует в очень ограниченном количестве продуктов питания, а его синтез в организме человека возможен только при определенных условиях, когда определенный спектр ультрафиолетовых (УФ) лучей попадает на кожу.

Адекватная обеспеченность организма холекальциферолом имеет специфическое значение для многих видов спорта, так как биологическое действие активного метаболита витамина проявляется вдали от места непосредственного синтеза, а значит, он ведет себя как настоящий гормон [5]. Активные формы холекальциферола оказывают прямое влияние на активность скелетных мышц за счет взаимодействия с VDR-рецепторами миоцитов [6]. В нескольких научных обзорах показано, что возрастание в крови 25(OH)D позитивно влияет на мышечную силу и работоспособность атлета [7, 8, 9, 10].

Рецепторы к активным производным холекальциферола представлены в поперечно-полосатых мышцах и сердечной мышце и тканях сосудов, что косвенно свидетельствует о возможном влиянии 1,25-(OH) витамина D на потребление кислорода за счет улучшения транспорта и утилизации его в разных тканях. Показано также наличие положительной корреляции между уровнем 25(OH)D в крови и функционированием нижних конечностей, силой крупных мышц и способностью выполнять физические действия [11, 12]. Схема метаболизма витамина D представлена на рис. 2.

Одна из наиболее интересных научных публикаций, включающая развернутый метаанализ проведенных в последнее десятилетие исследований, посвящена профилактике острых респираторных инфекций с помощью витамина D в разных дозировках и с применением разных схем лечения у более чем 11 тысяч пациентов [13]. На наш взгляд, наиболее впечатляющими результатами данной работы стала демонстрация значительно более



Рис. 1. Референсная система ВЭЖХ-МС для определения витаминов (фото автора, лаборатория НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург)

Fig. 1. Reference HPLC-MS system for determination of vitamins (photo by the author, V. A. Almazov Scientific Research Center Laboratory, Saint Petersburg)

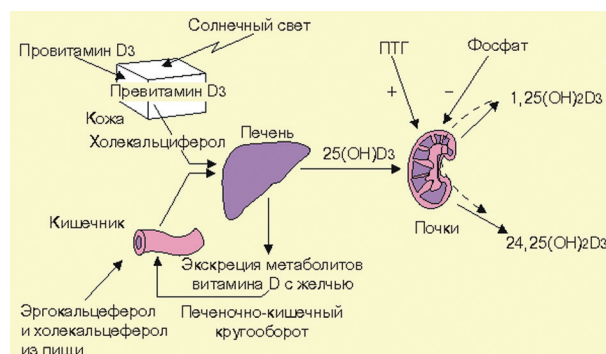


Рис. 2. Схема поступления в организм, образования в коже и экскреции холекальциферола, 25(OH)D₃ и его активных метаболитов, образующихся в почках (активного гормона 1,25(OH)₂D и неактивных субстанций 24,25(OH)₂D)

Fig. 2. Scheme of entry into the body, formation in the skin and excretion of cholecalciferol, 25(OH)D₃ and its active metabolites formed in the kidneys (active hormone 1,25(OH)₂D and inactive substances 24,25(OH)₂D)

Группы лиц с высоким риском развития тяжелого дефицита витамина D, которым показано лабораторное обследование
 Табл. 1.
 Table 1.
 Groups of individuals at high risk for developing severe vitamin D deficiency to undergo laboratory testing

Заболевания костей	Рахит. Остеомаляция. Остеопороз. Гиперпаратиреоз
Пожилые лица (>60 лет) Пациенты с ожирением Беременные и кормящие женщины, имеющие факторы риска или не желающие принимать препараты для профилактики дефицита витамина D Дети и взрослые с темным оттенком кожи Хроническая болезнь почек Печеночная недостаточность Синдром мальабсорбции Гранулематозные заболевания Прием лекарственных препаратов	Падение в анамнезе, низкоэнергетический перелом в анамнезе Взрослые (индекс массы тела более 30 кг/м ²) Беременные женщины с темной кожей, ожирением, гестационным сахарным диабетом, минимальным нахождением на солнце Жители или выходцы из Азии, Индии, Африки (все) Снижена скорость клубочковой фильтрации Стадии II–IV Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, целиакия). Муковисцидоз Саркоидоз, туберкулез Глюкокортикоиды. Антиретровирусные препараты. Противогрибковые препараты. Холестирамин. Противосудорожные препараты

высокой эффективности лечения препаратами витамина D у лиц с исходно очень низким уровнем витамина, менее 10 нг/мл; кроме того, исследователями была показана неэффективность назначения высоких доз препарата болюсным методом по сравнению с регулярным ежедневным или еженедельным приемом холекальциферола. Авторы предположили, что поступление физиологических избыточных количеств витамина снижает иммунитет и препятствует защитному эффекту холекальциферола. Специалистам хорошо известно, что в первый день нахождения на ярком солнце происходит многократное усиление синтеза витамина D, а на следующий день – при повторной процедуре загара – синтез витамина D в организме падает более чем в 2 раза по сравнению с предыдущим днем. Ранее нами было высказано предположение, что широко распространенный в мире и в России дефицит витамина D можно рассматривать как показатель неблагополучия в организме человека, который усугубляется при некоторых состояниях и заболеваниях (табл. 1).

Цель исследования состоит в том, чтобы обобщить данные о лабораторном контроле состояния здоровья у атлетов с помощью рутинных биохимических тестов и определения кальцидиола витамина D(OH) в крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 220 атлетов зимних и летних видов спорта различной спортивной квалификации (1 разряд, кандидаты в мастера спорта, мастера спорта) в возрасте от 18 до 23 лет, наблюдаемые в физкультурно-врачебном диспансере г. Санкт-Петербурга. Концентрацию 25(OH)D в венозной крови спортсменов определяли в подготовительном (осень) и соревновательном периоде (весна). Биохимические и лабораторные анализы выполняли с использованием реактивов и контрольных материалов на автоматических анализаторах отечественных производителей и компании «Abbott» (США) в соответствии с приказом № 1144 МЗ РФ по обследованию спортсменов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Из проанализированных рутинных биохимических анализов, сдаваемых в рамках углубленного медицинского обследования, особое внимание привлекает креатинфосфокиназа крови. Другие показатели, такие как общий белок сыворотки, активность трансаминаз, лактатдегидрогеназы, билирубин, кратинин, показатели минерального обмена в подавляющем большинстве случаев находились в пределах референсных значений для здоровых лиц. Активность креатинкиназы была существенно повышена у многих атлетов и связана с их спортивной специализацией. Концентрация мочевины сыворотки тесно связана с феноменом перетренированности атлетов. Этому показателю посвящено большое количество научных исследований в спортивной специальной литературе последних лет.

Концентрация 25(OH)D осенью (октябрь–ноябрь) у спортсменов разных видов спорта достоверно не отличалась. Однако уже в это время у атлетов наблюдается небольшой недостаток кальцидиола крови (в среднем $25,7 \pm 1,5$ нг/мл). У 90% испытуемых концентрация кальцидиола в начале ноября была ниже нормы (30 нг/мл), клинической нормой считали от 30 до 100 нг/мл в соответствии с Рекомендациями Российской ассоциации по остеопорозу (2016 г.). Так как все спортсмены активно тренировались и принимали участие в соревнованиях их потребность в холекальцифероле выше, чем у обычных здоровых людей. Соревновательный сезон лыжников и биатлонистов проходит в зимнее время года, когда количество ультрафиолетовых лучей в десятки раз ниже, чем летом. Мы назначили атлетам дополнительный приём холекальциферола в дозе 2000 МЕ в сутки (максимальная профилактическая дозировка препарата). В зимнее время года у данной группы атлетов концентрация D(OH) в крови достоверно не изменилась относительно результатов осенью ($25,7 \pm 1,5$ нг/мл – осенью, $25,2 \pm 2,6$ нг/мл – зимой, $n=11$). У атлетов ($n=15$), которые не принимали витаминных препаратов наблюдали резкое снижение концентрации D(OH) крови в сред-

нем на 47% относительно уровня метаболита осенью ($16,5 \pm 2,1$ нг/мл – в феврале).

ВЫВОДЫ

Анализ крови на витамин D(OH) отражает общее состояние здоровья человека и является интегральным показателем динамики готовности к физической нагрузке. У атлетов г. Санкт-Петербурга в зимнее время года наблюдается резкое снижение концентрации кальцидиола в крови. Прием холекальциферола спортсменами

в дозе 2000 МЕ в сутки позволяет поддерживать уровень производных холекальциферола на достаточном уровне в организме, что способствует поддержанию хорошей физической формы и улучшению спортивных результатов. Анализ уровня 25(OH)D в крови у спортсменов высокого уровня мастерства является полезным для контроля и коррекции приема препаратов витамина D, требует широкого внедрения в медико-биологическом сопровождении сборных команд зимних видов спорта.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гаджиева Д. М. Сравнительное изучение анаболического и иммуностимулирующего действия препаратов апилакс и экдистен при физической нагрузке: специальность 14.00.25: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Д. М. Гаджиева. – Москва, 2002. – 144 с.
2. Isenmann E., Ambrosio G., Joseph J. F., et al. Ecdysteroids as non-conventional anabolic agent: performance enhancement by ecdysterone supplementation in humans // *Archives of toxicology*. 2019. Vol. 93, no. 7. P. 1807–1816. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02490-x>.
3. Parr M. K., Ambrosio G., Wuest B., et al. Targeting the administration of ecdysterone in doping control samples // *Forensic Toxicol.* 2020. No. 38. P. 172–184. <https://doi.org/10.1007/s11419-019-00504-y>.
4. Bezuglov E., Talibov O., Butovskiy M., et al. The inclusion in WADA prohibited list is not always supported by scientific evidence: a narrative review // *Asian J Sports Med.* 2021. Vol. 12, no. 2. P. e110753. <https://doi.org/10.5812/asjms.110753>.
5. Demer L. L., Hsu J. J., Tintut Y. Steroid hormone vitamin D: implications for cardiovascular disease // *Circ Res.* 2018. Vol. 122, no. 11. P. 1576–1585. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311585>.
6. Haussler M. R., Jurutka P. W., Mizwicki M., et al. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of $1\alpha,25(\text{OH})_2$ vitamin D_3 : genomic and non-genomic mechanisms // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011. Vol. 25, no. 4. P. 543–559. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.05.010>.
7. Michalczyk M. M., Gołaś A., Maszczyk A., et al. Influence of sunlight and oral D_3 supplementation on serum 25(OH)D concentration and exercise performance in

elite soccer players // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, no. 5. P. 1311. <https://doi.org/10.3390/nu12051311>.

8. Han Q., Li X., Tan Q., et al. Effects of vitamin D_3 supplementation on serum 25(OH)D concentration and strength in athletes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J Int Soc Sports Nutr.* 2019. Vol. 16, no. 1. P. 55. <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0323-6>.

9. Малеваная И. А. Роль витамина D в спорте (обзор литературных источников) / И. А. Малеваная, Н. В. Иванова, Л. Н. Цехмистро [и др.] // *Прикладная спортивная наука*. – 2020. – № 1(11). – С. 89–98.

10. Close G. L., Leckey J., Patterson M., et al. The effects of vitamin D_3 supplementation on serum total 25(OH)D concentration and physical performance: a randomised dose-response study // *Br J Sports Med.* 2013. Vol. 47, no. 11. P. 692–696. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091735>.

11. Grimaldi A. S., Parker B. A., Capizzi J. A., et al. 25(OH) vitamin D is associated with greater muscle strength in healthy men and women // *Med Sci Sports Exerc.* 2013. Vol. 45, no. 1. P. 157–162. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31826c9a78>.

12. Dubnov-Raz G., Livne N., Raz R., et al. Vitamin D concentrations and physical performance in competitive adolescent swimmers // *Pediatr Exerc Sci.* 2014. Vol. 26, no. 1. P. 64–70. <https://doi.org/10.1123/pes.2013-0034>.

13. Martineau A. R., Jolliffe D. A., Greenberg L., et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technology Assessment*. 2019. Vol. 23, no. 2. P. 1–44. <https://doi.org/10.3310/hta23020>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Владимир Владимирович Дорофейков – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии НГУ Физической культуры, спорта и здоровья им. П. Ф. Лесгафта Санкт-Петербург, Россия, vdorofeykov@ua.ru

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 15.04.2022 г., одобрена после рецензирования 25.04.2022 г., принята к публикации 29.04.2022 г.

Assessment of human health and modern laboratory tests

© 2022. Vladimir V. Dorofeykov¹

¹Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russia, vdorofeykov@ya.ru

ABSTRACT. A blood test for vitamin D(OH) reflects a person's overall health. Athletes in the winter season have a sharp decrease in the concentration of calcitriol in the blood. Taking cholecalciferol by athletes at a dose of 2000 IU per day allows one to maintain vitamin levels at a sufficient level in the body, which contributes to maintaining good physical shape and improving athletic performance. Level 25(OH) analysis D in the blood of elite athletes is useful for monitoring and correcting the intake of vitamin D preparations, requires mandatory implementation in the medical and biological support of national teams.

KEYWORDS: biochemical blood analysis; vitamin D; calcitriol; creatine kinase; doping; HPLC-MS; WADA

REFERENCES

- Gadzhieva D. M. Comparative study of anabolizing and immunostabilizing effects of apilak and ecdisten drugs during physical exertion: specialty 14.00.25: dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences/J. M. Gadzhieva. Moscow, 2002. 144 p. (In Russ.).
- Isenmann E., Ambrosio G., Joseph J. F., et al. Ecdysteroids as non-conventional anabolic agent: performance enhancement by ecdysterone supplementation in humans. *Archives of toxicology*. 2019;93(7):1807–1816. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02490-x>.
- Parr M. K., Ambrosio G., Wuest B., et al. Targeting the administration of ecdysterone in doping control samples. *Forensic Toxicol*. 2020;38:172–184. <https://doi.org/10.1007/s11419-019-00504-y>.
- Bezuglov E., Talibov O., Butovskiy M., et al. The inclusion in WADA prohibited list is not always supported by scientific evidence: a narrative review. *Asian J Sports Med*. 2021;12(2): e110753. <https://doi.org/10.5812/asjasm.110753>.
- Demer L. L., Hsu J. J., Tintut Y. Steroid hormone vitamin D: implications for cardiovascular disease. *Circ Res*. 2018;122(11):1576–1585. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311585>.
- Haussler M. R., Jurutka P. W., Mizwicki M., et al. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH)₂ vitamin D₃: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):543–559. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.05.010>.
- Michalczyk M. M., Gołaś A., Maszczyk A., et al. Influence of sunlight and oral D₃ supplementation on serum 25(OH)D concentration and exercise performance in elite soccer players. *Nutrients*. 2020;12(5):1311. <https://doi.org/10.3390/nu12051311>.
- Han Q., Li X., Tan Q., et al. Effects of vitamin D₃ supplementation on serum 25(OH)D concentration and strength in athletes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Int Soc Sports Nutr*. 2019;16(1):55. <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0323-6>.
- Malevannaya I. A., Ivanova N. V., Tsekhmistro L. N., et al. The role of vitamin D in sports (literature sources review). *Prikladnaya sportivnaya nauka = Applied Sports Science*. 2020;1(11):89–98. (In Russ.).
- Close G. L., Leckey J., Patterson M., et al. The effects of vitamin D₃ supplementation on serum total 25[OH]D concentration and physical performance: a randomised dose-response study. *Br J Sports Med*. 2013;47(11):692–696. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091735>.
- Grimaldi A. S., Parker B. A., Capizzi J. A., et al. 25(OH) vitamin D is associated with greater muscle strength in healthy men and women. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(1):157–162. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31826c9a78>.
- Dubnov-Raz G., Livne N., Raz R., et al. Vitamin D concentrations and physical performance in competitive adolescent swimmers. *Pediatr Exerc Sci*. 2014;26(1):64–70. <https://doi.org/10.1123/pes.2013-0034>.
- Martineau A. R., Jolliffe D. A., Greenberg L., et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technology Assessment*. 2019; 23(2). 1–44. <https://doi.org/10.3310/hta23020>.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Vladimir V. Dorofeykov – Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Department of Biochemistry, Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, Saint Petersburg, Russia, vdorofeykov@ya.ru

The author declares that there is no conflict of interest.

The article was submitted April 15, 2022; approved after reviewing April 25, 2022; accepted for publication April 29, 2022.

FUNGAL WEALTH OF THE WESTERN GHATS

Glimpses of fungal diversity

Volume I



*"dedicated to
all myco lovers
from world"*

Kiran Ranadive
Ivan Zmitrovich
Alina Alexandrova
Raman Kulkarni



Подходы к оценке и прогнозированию радиационной обстановки в акватории Балтийского моря

© 2022. Э. А. Савкина¹, Л. В. Слярова¹, А. Г. Подборонова^{1, 2}, М. В. Жариков¹,
И. В. Перелыгин³

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

²Радиовый институт им. В. Г. Хлопина, Санкт-Петербург, Россия

³Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П. Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Савкина Элина Александровна, elina.savkina@spcru.ru

АННОТАЦИЯ. Обзор посвящен анализу материалов научных публикаций, а также нормативных правовых актов и документов в сфере радиоэкологии и оценки радиационной обстановки в акватории Балтийского моря. В настоящее время отдельные территории акватории Балтийского моря относятся к числу экологически неблагоприятных по ряду вредных (загрязняющих) веществ, оказывающих негативное воздействие на окружающую среду, в том числе по радиационной обстановке.

В статье рассматриваются два основных аспекта проблем радиоэкологии: международный и региональный российский в рамках акватории Балтийского моря. Проанализированы потенциально опасные объекты и основные радиоэкологические проблемы, которые актуальны в настоящее время и требуют научного и практического решения.

Объектами негативного воздействия в ходе исследования учитывались общепринятые четыре основных компонента с разными концентрациями загрязнителей: вода, организмы и взвешенное органическое вещество, осадки и поверхностная пленка.

Изучив и проанализировав статистические данные научных исследований методами обработки обобщенных данных, систематизации и сравнительного анализа, мы позволили себе сделать общее заключение о современных подходах к оценке и прогнозированию радиационной обстановки в акватории Балтийского моря.

По-нашему мнению, повышение эффективности систем обеспечения радиоэкологической безопасности актуально в настоящее время и требует постоянного и всестороннего анализа их состояния, что может позволить проводить своевременную оценку и прогнозирование радиационной обстановки в акватории Балтийского моря.

Во-вторых, необходимо объединение усилий научного сообщества, общественных организаций и профессионалов-практиков промышленных корпораций всех стран региона, что позволит повысить уровень экологической безопасности акватории Балтийского моря.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: радиационная обстановка; МАГАТЭ; HELCOM; радиоактивные отходы; акватория Балтийского моря; негативное воздействие на окружающую среду; мониторинг окружающей среды; экологическая безопасность

СОКРАЩЕНИЯ:

РАО – радиоактивные отходы;

МАГАТЭ – Международное агентство по атомной энергии;

МКРЗ – Международная комиссия по радиационной защите;

АЭС – атомная электростанция;

ЯЭУ – ядерная энергетическая установка;

ПБДЭ – полибромированные дифениловые эфиры;

НВОС – негативное воздействие на окружающую среду;

CBSS – Council of the Baltic Sea States (Совет государств Балтийского моря);

HELCOM – Helsinki Commission (Хельсинкская комиссия);

WGNRS – Working Group on Nuclear and Radiation Safety (Рабочая группа по ядерной и радиационной безопасности).

ВВЕДЕНИЕ

Мировой океан – это 94,1% всей площади гидросферы, непрерывная, но не сплошная водная оболочка Земли, окружающая материки и острова и отличающаяся общностью солевого состава. Хотя Мировой океан представляет собой единое целое, для удобства исследования отдельным его частям присвоены различные названия:

- Атлантический океан,
- Индийский океан,
- Северный Ледовитый океан,
- Тихий океан,
- Южный океан.

К числу сильнозагрязненных акваторий Мирового океана принято относить:

- Северное,
- Ирландское,
- Японское,
- Средиземное моря,
- Мексиканский,
- Бискайский,
- Токийский заливы,
- Атлантическое побережье США.

В этот перечень не входит Балтийское море. Но наше исследование еще раз показало субъективность составления подобных рейтингов. А анализ научных материалов об акватории Балтийского моря вызывает серьезную озабоченность о негативном воздействии техносферных факторов на этот водный бассейн.

Балтийское море – это внутриматериковая акватория Евразии, которая находится в Северной Европе и относится к Атлантическому бассейну. С Мировым океаном водообмен совершается при помощи проливов Каттегат и Скагеррак. В море впадает более двухсот рек. Именно они и несут грязную воду, которая стекает в акваторию. Загрязнители значительно ухудшили способность моря к самоочищению.

В Балтийское море ежедневно попадает огромное количество самых разнообразных веществ. Они появляются из точечных источников на суше или в море (промышленные предприятия, электростанции, места сброса стоков, очистные сооружения) и из диффузных источников с речным и поверхностным стоком (например, сельскохозяйственные загрязнения, бытовые отходы, транспорт). Кроме того, загрязняющие вещества переносятся по воздуху в Балтийский регион с Британских островов, из Центральной и Восточной Европы и даже из более удаленных районов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучив и проанализировав статистические данные научных исследований, нормативных правовых актов и документов в сфере радиозащиты методами обработки обобщенных данных, систематизации и сравнительного анализа, мы позволили себе сделать общее заключение о современных подходах к оценке и прогнозированию радиационной обстановки в акватории Балтийского моря.

ОБСУЖДЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ

В разных частях Балтийского региона специализация промышленности различная. Развитие промышленности определялось наличием природного сырья. В Швеции и Финляндии основными отраслями промышленного производства являются металлообработка и изготовление целлюлозы и бумаги, в Дании, доминирует пищевая индустрия, разнообразные отрасли промышленности развиты в Германии. Все эти страны имеют самые современные предприятия. Передовые технологии позволили заметно снизить эмиссии основных производств за последние 20–25 лет. Однако ввиду крайне больших объемов и разнообразия потребляемой продукции остаются нерешенными проблемы, связанные с диффузным влиянием промышленных изделий. В то же время в России, Эстонии, Латвии, Литве и Польше многие предприятия технически устарели и нуждаются в реконструкции, чтобы удовлетворять современным экологическим нормам. Также существуют проблемы с переработкой отходов. С речным стоком в Балтийское море выносятся огромное количество загрязнений, поскольку сточные воды городов и деревень, а также стоки предприятий очищаются плохо или не очищаются вообще. Существует несколько групп вредных веществ, которые наносят урон Балтике.

В первую очередь, это азот и фосфор, которые являются отходами сельского хозяйства, промышленной индустрии и содержатся в коммунальных сточных водах городов. Данные элементы перерабатываются в воде лишь частично, выделяют сероводород, что приводит к гибели морских животных и растений.

Вторая группа опасных веществ – это тяжелые металлы. Половина этих элементов выпадает вместе с атмосферными осадками, а часть – со сточными водами коммунальными и промышленными. Эти вещества приводят к заболеваниям и смерти многих морских жителей.

Третья группа загрязнителей не чужда многим морям и океанам – это разлив нефтепродуктов. Пленка от нефти образуется на поверхности воды, не пропускает кислород. От этого гибнут все морские растения и животные, находящиеся в радиусе нефтяного пятна. Нефтяные углеводороды поступают в Балтийское море из многих источников, в частности с речным и поверхностным стоком, в результате прямых сбросов из городов, предприятий. Другими важными источниками являются очистка нефтяных танкеров и другие умышленные сбросы с судов, а также разливы нефти при авариях (посадка танкеров на мель, случайные сбросы из береговых нефтехранилищ). Новый источник, который может оказаться очень опасным в Балтийском регионе – потери нефти при разведочных работах и эксплуатации прибрежных платформ.

В водоеме можно обнаружить четыре основных компонента с разными концентрациями загрязнителей: вода, организмы и взвешенное органическое вещество, осадки и поверхностная пленка [1].

В настоящее время отдельные территории акватории Балтийского моря относятся к числу экологически неблагоприятных по ряду вредных (загрязняющих) веществ, оказывающих негативное воздействие на окружающую среду, в том числе по радиационной обстановке.

В нашем исследовании мы стремились выделить следующие источники потенциальной опасности радиоактивного загрязнения окружающей среды в данном регионе [2].

Радиоэкологический мониторинг Балтийского моря осуществляют специалисты всех стран Балтийского региона. Результаты этих исследований регулярно публикует Хельсинская комиссия по охране морской природной среды Балтийского моря (ХЕЛКОМ) [HELCOM, 1995, 2003, 2006, 2009, 2013, 2018]. С российской стороны систематические исследования региона проводятся, в том числе в рамках тематик Росатома, лабораторией мониторинга радиоактивного загрязнения окружающей среды Радиового института [Степанов, 2009] и по тематике Росрыболовства – лабораторией радиоэкологических исследований АтлантНИРО [Радиационная..., 1991–2008]. Поступление искусственных радионуклидов в акваторию Балтийского моря связано главным образом с глобальными выпадениями, обусловленными испытаниями ядерного оружия и выпадениями после аварии на Чернобыльской атомной станции как непосредственно на поверхность, так и с береговым стоком. За время существования атомной энергетики произошло более 150 аварий различного типа, среди которых Чернобыльская стала самой крупной экологической катастрофой как по уровню радиоактивных выбросов, так и по площади загрязнения земной поверхности. Последствия этой аварии существенно отразились и на экологии всей экосистемы Балтики. В целом в водную среду поступает до 80% антропогенных радиоактивных загрязнений, превращая её в мощное депо не только естественных, но и искусственных радионуклидов [3].

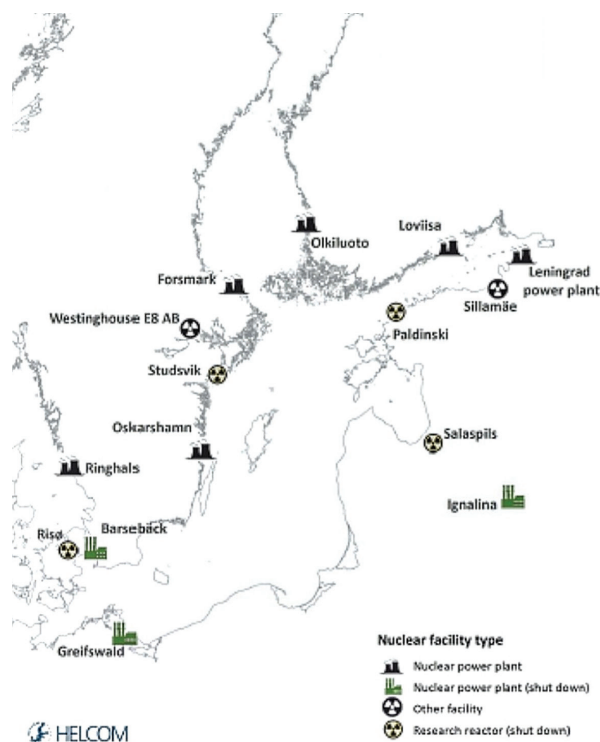


Рис. 1. Расположение ядерных установок в Балтийском регионе
Fig. 1. Location of nuclear facilities in the Baltic region

По-нашему мнению, необходимо основными источниками НВОС определить предприятия, занимающиеся переработкой и утилизацией радиоактивных отходов (РАО) и списанных подводных лодок. Другие радиоактивные материалы, попавшие в морскую среду, считать случайными:

- энергетические ядерные установки (ЯЭУ), в числе которых – Сосново-Борская АЭС;
- атомный флот;
- Балтийский флот, оснащенный подводными и надводными кораблями с ЯЭУ и несущий ядерное оружие;
- судоремонтные и судостроительные заводы как гражданского, так и военного профиля;
- пункты захоронения радиоактивных отходов;
- радиоизотопные термоэлектрические генераторы, используемые в регионе в качестве источников питания навигационного оборудования, знаков и маяков;
- последствия выпадения радиоактивных осадков после аварии на Чернобыльской АЭС.

Сбросы РАО в море жестко регулируются международным правом. В настоящее время существующая практика удаления и локализации РАО в странах, использующих ядерные технологии, в большинстве случаев соответствует международным правовым требованиям. Большинство государств выступает за запрещение захоронения любых видов РАО в море, учитывая нарастающую в мире и в отдельных странах обеспокоенность относительно загрязнения морской среды РАО. В связи с этим в 1992 г. Конференция ООН по окружающей среде и развитию (Рио-де-Жанейро), высказалась за прекращение практики захоронения РАО в море. В 1992 г. также подписаны (с участием России) Конвенции по защите морской среды Балтийского моря и по защите Черного моря от загрязнения. Вышеуказанные Конвенции предлагают решение, отвечающее интересам Российской Федерации [4–7].

К настоящему времени развернуто широкое, гласное и эффективное международное сотрудничество стран Северной, Центральной и Восточной Европы в области мониторинга радиоактивного загрязнения Балтики.

Балтийский регион характеризуется сложной радиационной обстановкой, связанной с наличием и функционированием множества ядерно- и радиационно-опасных предприятий и объектов.

Так, в акватории Балтийского моря размещены 12 шведских, 4 финских и 19 немецких действующих энергоблоков, в Финском заливе – Ленинградская АЭС (рис. 1). В районах расположения АЭС действуют хранилища РАО, в том числе региональные. На побережье создаются, базируются и ремонтируются атомные подлодки и наземные суда, часть которых подлежит утилизации.

Помимо этого, на радиационную ситуацию в регионе серьезно повлияла авария на Чернобыльской АЭС.

Широкомасштабное изучение радиоактивного загрязнения Балтийского моря ведется с начала 70-х годов.

На загрязнение водных экосистем за счет ядерных и химических отходов уже обратили внимание Международная комиссия по радиологической защите (МКРЗ) и Международное агентство по атомной энергии (МАГАТЭ), разработавшие проекты в области оценки рисков радиационного загрязнения среди организмов дикой природы [8–10].

В 1970 году сотрудники лаборатории мониторинга радиоактивного загрязнения окружающей среды Радиового института им. В. Г. Хлопина провели экспедиционное обследование юго-восточной части Балтийского моря, включая Финский залив. С тех пор такие исследования стали ежегодными, они проводятся и в настоящее время. Начиная с 1975 года, весь объем экспедиционных морских работ обеспечивается научно-экспедиционным судном института, оснащенным необходимым оборудованием, включая спутниковую навигационную систему, средства связи и отбора проб.

В 1975–1985 годах было отслежено и проанализировано состояние динамического равновесия в поведении ^{137}Cs в водах собственно Балтийского моря. Это равновесие возникло в условиях поступления соленых (обогащенных ^{137}Cs) вод из Северного моря в придонные слои западной части Балтики, а также пресных (обедненных ^{137}Cs) речных вод – в восточную часть. В результате в течении длительного периода времени содержание этого радиоизотопа непосредственно в водах Балтийского моря удерживалось на одном уровне, снижение которого определялось только радиоактивным распадом ^{137}Cs .

Наиболее пристальное внимание постоянно уделялось и уделяется району расположения Ленинградской АЭС – Копорской губе Финского залива. Ежегодные исследования этого района начались в 1971 году, за два года до пуска первого блока АЭС.

Помимо российских ученых, в 70-х годах радиоэкологический мониторинг Балтийского моря осуществляли также специалисты всех стран Балтийского региона по своим индивидуальным программам.

Международные программы мониторинга Балтийского моря служат примером интенсивного и эффективного взаимодействия европейских стран. Участие России в работе международных организаций Балтийского региона крайне важно для поддержания престижа страны и проведения научно-обоснованной политики в области безопасного использования атомной энергетики.

Так, в 1981–1984 годах был реализован первый крупный международный проект по радиоэкологическим исследованиям Балтики – координационная научно-исследовательская программа МАГАТЭ «Изучение радиоактивных веществ в Балтийском море». В ней приняли участие ученые всех стран, расположенных в акватории Балтийского моря, а также сотрудники Международной лаборатории морской радиоактивности (Монако).

Результатом программы стала оценка источников поступления радионуклидов в бассейн Балтийского моря. Согласно полученным данным, к 1985 году накопление в море ^{137}Cs в результате глобальных выпадений составило 670 ТБк, за счет поступлений с ядерных перерабатывающих заводов Западной Европы (с водами Северного моря) – 150 ТБк, от всех балтийских АЭС – 2 ТБк. Таким образом, работа атомных станций, суммарная мощность которых к 1985 году составляла более 17 000 МВт, практически не повлияла на запас ^{137}Cs в Балтийском море.

В 1980 году вступила в силу Конвенция по охране морской природной среды региона Балтийского моря (Хельсинская Конвенция, HELCOM); в настоящее время

в ней участвуют Германия, Дания, Латвия, Литва, Польша, Россия, Финляндия, Швеция, Эстония. В 1985 году в рамках межправительственного соглашения стран-участниц Хельсинской Конвенции была создана международная рабочая группа экспертов по мониторингу радиоактивных веществ (HELCOM MORS).

Группой разработана программа мониторинга радиоактивных веществ (Рекомендация HELCOM 26/3). Согласно этому документу, мониторинг морской среды Балтики включает в себя контроль содержания радионуклидов в воде, донных отложениях, рыбе, водных растениях и бентосных организмах всей акватории Балтийского моря. Каждое государство региона должно иметь экологические станции в море или на побережье и вести мониторинг в соответствии с техническими возможностями и имеющимся оборудованием. Для получения необходимых данных рекомендовано создать дополнительные станции пробоотбора.

В 1992 году министрами иностранных дел государств региона (Германии, Дании, Исландии, Латвии, Литвы, Норвегии, Польши, России, Финляндии, Швеции, Эстонии) и Европейской комиссии был образован Совет государств Балтийского моря (CBSS).

В рамках CBSS действует рабочая группа по ядерной и радиационной безопасности (WGNRS). Ее цель состоит в объединении усилий государств региона по предотвращению чрезвычайных радиоэкологических ситуаций и повышению уровня готовности к скоординированным действиям в случае ядерных инцидентов.

Основные задачи WGNRS – определение источников радиоактивных материалов, которые несут риск трансграничного распространения радионуклидов в регионе Балтийского моря или могут стать главным фактором, влияющим на состояние природной среды в локальном масштабе, а также подготовка соответствующих рекомендаций.

Опираясь на обширный опыт международного сотрудничества, установленного в области безопасности атомных электростанций, WGNRS уделяет особое внимание другим ядерно- и радиационно-опасным объектам – как гражданским, так и военным.

Начиная с 2000 года, на заседания группы приглашаются наблюдатели CBSS из Франции, Италии, Нидерландов, Словакии, Украины, Великобритании и США.

В рамках этой программы также происходит сбор информации о сбросах и выбросах атомных электростанций, при этом учитываются только данные по радионуклидам с периодом полураспада более одной недели. Полученные данные свидетельствуют, что сбросы и выбросы Ленинградской АЭС на четыре-пять порядков ниже, чем всех остальных станций Балтийского региона (рис. 2, 3) [11].

В июле–августе 2020 г. проведены радиоэкологические исследования среды обитания водных биологических ресурсов Балтийского моря. Пробы поверхностной воды и донных осадков были отобраны в ходе экспедиций НИС «Академик Иоффе» Института океанологии им. П. П. Ширшова РАН в юго-восточной и центральной частях моря и Финском заливе. Значимых отличий в загрязнении воды ^{137}Cs различных подрайонов Балтики не выявлено. Обнаружены аномально высокие уровни

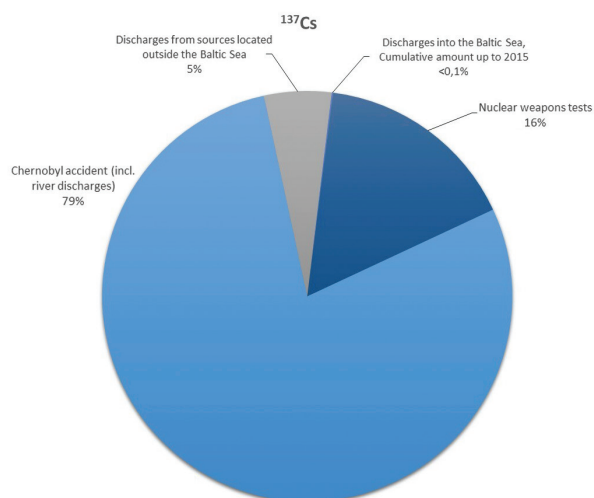


Рис. 2. Общее поступление ^{137}Cs из различных источников к 2015 г.
Fig. 2. Total ^{137}Cs discharge from various sources by 2015

содержания ^{226}Ra , предположительно техногенного происхождения, в пробе донных осадков на одной из станций Финского залива. Станции с повышенным содержанием ^{137}Cs в донных осадках выявлены в Финском заливе и на глубоководных участках Готландской и Гданьской впадин. При сравнении полученных данных с результатами исследований Института океанологии им. П. П. Ширшова РАН в 2005 г. отмечено почти двукратное снижение содержания ^{137}Cs в донных осадках Финского залива, однако оно остается несоизмеримо высоким по сравнению с другими районами Балтики. Балтийское море по-прежнему является одним из самых загрязненных ^{137}Cs морей в мире, но при отсутствии поступления дополнительных источников радиоактивности в акваторию Балтики можно прогнозировать, что радиационно-гигиеническое качество водных биологических объектов сохранится на достигнутом уровне. Акватория Балтийского моря имеет важное значение для населения всех прибалтийских стран, что обусловлено наличием и функционированием большого количества радиационно-опасных объектов в водосборном бассейне, последствиями аварии на Чернобыльской АЭС и крайне низкой способностью этого моря к самоочищению [12–14].

Как для научной, так и для практической работы по охране акватории Балтийского моря остается актуальным мониторинг, от которого напрямую зависит качество оценки и прогноза состояния природной среды от антропогенного воздействия, включающая три основных направления деятельности:

- наблюдение за факторами, воздействующими на окружающую среду, и за состоянием среды;
- оценка фактического состояния природной среды;
- прогноз состояния окружающей природной среды и оценка этого состояния.

Несистематическая, отрывочная информация, получаемая в рамках действующей системы радиационно-гигиенического контроля, недостаточно отвечает современным требованиям, что постоянно требует необходимость разработки и внедрения новых форм и методов радиозэкологического наблюдения за территориями и прибрежными акваториями.

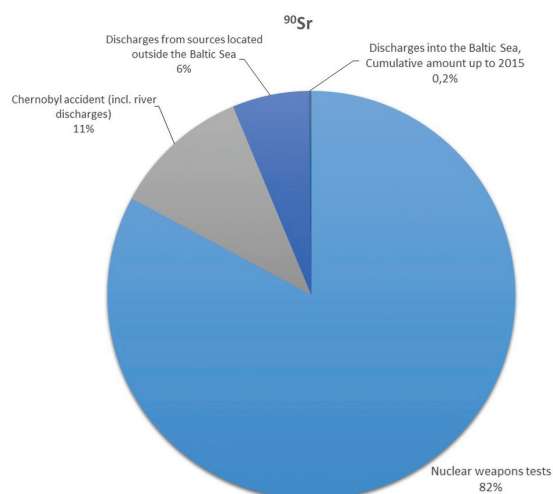


Рис. 3. Общее поступление ^{90}Sr из различных источников к 2015 г.
Fig. 3. Total ^{90}Sr discharge from various sources by 2015

В рамках решения вышеуказанной проблемы продолжают выполняться работы с целью разработки методов, поиска источников радиоактивного загрязнения окружающей среды, определения структуры и пространственно-временных характеристик радиационных полей на прибрежных территориях и морских акваториях.

Задачи таких исследований включают в себя:

- получение достоверной информации о состоянии радиозэкологической обстановки в местах вероятного ее изменения и оценку эффективности существующих систем наблюдения за радиозэкологической обстановкой в береговых и морских условиях;
- разработку новых методов, поиск источников радиоактивного загрязнения окружающей среды, определение структуры, пространственно-временных характеристик радиационных полей;
- поиск наиболее эффективных методов обработки данных о радиационной обстановке и разработку новых способов компьютерной визуализации;
- развитие алгоритмов пространственно-временной интерполяции с прогнозом изменения состояния радиозэкологической обстановки на основе данных о фактическом загрязнении природной среды;
- разработку требований по созданию системы мониторинга радиозэкологической обстановки морских акваторий и прибрежных территорий [15].

Например, показательные методы и средства экологического мониторинга водных районов, которые достигаются построением карт радиационных полей с выделением радиационно-опасных зон и указанием мест расположения источников загрязнения, границ и направлений распространения радиоактивных веществ. Этим обеспечивается естественное восприятие информации и акцентируется внимание на главной смысловой нагрузке для принятия эффективных управленческих решений.

Сущность разрабатываемого подхода состоит в построении информационно экологической модели объекта на основе получаемых данных, приближающейся к реальному масштабу времени (часы–сутки в повседневных условиях). Такая система объединяет измерительные приборы, алгоритмы обработки информации и средства визуализации.

Синтез компьютерной картографии с базами данных радиационных измерений для отображения реальной ситуации на дисплее компьютера обеспечивает удобное для оператора средство контроля за состоянием объекта мониторинга и служит эффективным механизмом объединения многофакторной информации об объекте.

На морских акваториях к обязательным видам наблюдений следует отнести контроль за донными отложениями, а также контроль воды на горизонте 2 м от грунта, что позволяет выявить перенос радиоактивных веществ морской водой в придонном слое.

Методы применения донного гамма-спектрометра позволяют начать создание информационно-экологической модели, которая включает картирование природных и техногенных радиационных полей территорий и акваторий, построение карт распределения концентраций основных техногенных радионуклидов, отражение результатов оценки плотности альфа-бета-загрязнения поверхностей и глубинного мониторинга почвы, воды, грунта, указание мест отбора проб объектов природной среды для радионуклидного анализа [16, 17].

20 октября 2021 года в рамках Министерской сессии ХЕЛКОМ был принят обновленный План действий ХЕЛКОМ по Балтийскому морю на период до 2030 года. План мероприятий по Балтийскому морю, или ПМБМ, представляет собой стратегическую программу мер и действий ХЕЛКОМ для достижения надлежащего экологического состояния моря, что, в конечном итоге, приведет к оздоровлению Балтийского моря.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый странами за последние десятилетия, Балтийское море остается сильно подверженным загрязнению и антропогенной нагрузке. Самым серьезным источником давления остается эвтрофикация – чрезмерная концентрация биогенных веществ в море и основная причина вредоносного цветения водорослей, ведущего к истощению запасов кислорода в глубоких водах и нарушающему морское биоразнообразие. Обновленный План действий ХЕЛКОМ по Балтийскому морю содержит около 200 конкретных действий и мер, касающихся биоразнообразия, эвтрофикации опасных веществ и морской деятельности, включая судоходство и рыболовство. Кроме того, План касается вопросов изменения климата, морского мусора, фармацевтических препаратов, подводного шума и нарушения морского дна. Как было отмечено на Министерской сессии, План действий ХЕЛКОМ – это не только и не сколько экологический документ, сколько

ко проработанная совместная политическая программа действий для всех стран региона.

Как показали последние оценки ХЕЛКОМ, загрязненное тяжелыми металлами, органическими загрязнителями и радиоактивными веществами Балтийское море по-прежнему находится под сильным воздействием опасных веществ. В частности, уровни ПБДЭ, ртути и цезия-137 по-прежнему высоки во всех частях моря. Кроме того, другие загрязняющие вещества, вызывающие растущую озабоченность, в частности, некоторые фармацевтические препараты, также были обнаружены почти во всех компонентах морской среды. Тем не менее из-за нехватки данных о загрязняющих веществах, вызывающих беспокойство, а также о некоторых других контролируемых веществах, используемых в качестве индикаторов, и их поступлении в морскую среду, в настоящее время ХЕЛКОМ не может получить полную картину масштабов загрязнения Балтийского моря [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для объективной оценки и прогнозирования радиационной обстановки необходимо использование современных средств измерений и сертифицированных методик, основанных на системе обеспечения качества с проведением регулярных межлабораторных испытаний, а также наличие соответствующих международных и национальных стандартов.

Однако даже при соблюдении всех этих условий результаты исследований порой трудно сопоставить из-за погрешностей систематического характера. Иногда это препятствует объединению данных в единый массив, что затрудняет их обработку и может привести к неправильным выводам.

Повышение эффективности систем обеспечения радиозэкологической безопасности требует постоянного и всестороннего анализа их состояния.

По-нашему мнению, объединенными усилиями научного сообщества, общественных организаций и профессионалов-практиков промышленных корпораций всех стран региона можно обеспечить экологическую безопасность акватории Балтийского моря.

В следующей статье мы намерены представить и обсудить материалы нашего исследования об актуальных мероприятиях и методах природопользования и реабилитации акватории Балтийского моря на основе современных разработок в радиозэкологии за рубежом и в России.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Российский журнал биологических инвазий: сайт. – URL: http://www.sevin.ru/invasjour/issues/2010_4.html.

2. Хвостова М. С. Влияние радиационно-опасных объектов военно-морского и гражданского флотов на радиационно-экологическую обстановку Северо-Запада Российской Федерации // Двойные технологии. – 2015. – № 4 (73). – С. 24–29.

3. Степанов А. В. Радиоактивное загрязнение Балтийского моря после аварии на ЧАЭС / А. В. Степанов, В. П. Тишков, Ю. А. Пантелеев [и др.] // Труды Радиового института им. В. Г. Хлопина. – 2009. – Т. XIV. – С. 156–170.

4. Конвенция по защите морской среды района Балтийского моря 1992 года // Электронный фонд нормативно-технической и нормативно-правовой информации Консорциум «Кодекс»: сайт. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1900924>.

5. Конвенция по защите Черного моря от загрязнения 1992 года. Рукопись в МИД России, 1992 г.
6. Safety Series No. 41. Objectives and Design of Environmental Monitoring Programmes for Radioactive Contaminants. Vienna: IAEA; 1975. 148 p. URL: https://gnssn.iaea.org/Superseded%20Safety%20Standards/Safety_Series_041_1975.pdf.
7. Грачев А. П. Исторические аспекты международной проблемы захоронения радиоактивных отходов в морях / А. П. Грачев, Л. С. Баева // Вестник МГТУ. – 2004. – № 3. – С. 478–484.
8. The 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection // Ann. ICRP. 1991. Vol. 21, no. 1–3. P. 1–201.
9. The 2007. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103 // Ann. ICRP. 2007. Vol. 37, no. 24. P. 1–332.
10. Anbumani S., Mohankumar M. N. Gamma radiation induced micronuclei and erythrocyte cellular abnormalities in the fish *Catla catla* // Aquat. Toxicol. 2012. Vol. 122–123. P. 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2012.06.001>.
11. Балтийское море: радиационная обстановка // Атомная энергия 2.0: сайт. – URL: <https://www.atomic-energy.ru/articles/2009/11/19/6222>.
12. Радиоактивность Балтийского моря, 1984–1991 годы. Труды ХЕЛКОМ. № 61, Хельсинки, 1995. – Санкт-Петербург: ТОО «БИОНТ», 1996.
13. HELCOM MORS Thematic Assessment 2011–2015 of Radioactive Substances in the Baltic Sea. – URL: <https://portal.helcom.fi/meetings/HOD%2052–2017–405/MeetingDocuments/3–8%20Thematic%20Assessment%20of%20Radioactive%20Substances%20in%20the%20Baltic%20Sea%202011–2015.pdf>.
14. Васюкевич Т. А. Радиоактивность воды и донных осадков Балтийского моря в июле-августе 2020 года / Т. А. Васюкевич, Л. С. Нитиевская // ТРУДЫ АТЛАНТИКО. – 2021. – Т. 5. – № 1 (11). – С. 28–36.
15. Чайковская Э. Л. Закономерности формирования радиационной обстановки на территории Приморского края / Э. Л. Чайковская, В. Л. Высоцкий, Д. В. Гичев // Атомная энергия. – 2001. – Т. 91. – Вып. 3. – С. 223–238.
16. Борисов А. В. Методы применения донного гамма-спектрометра / А. В. Борисов, Д. А. Салко // Известия ЮФУ. Технические науки. – 2006. – Т. 67. – № 12. – С. 55–59.
17. Borisov A. V., Mironenko M. V. Radioecological monitoring of sea water areas and coastal territories // Сб. науч. – техн. ст. – 2003.
18. Проект обновленного Плана Действий ХЕЛКОМ по Балтийскому морю // ХЕЛКОМ: сайт. – URL: http://helcom.ru/media/Draft%20updated%20Baltic%20Sea%20Action%20Plan_RU.pdf

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Савкина Элина Александровна – студентка 1-го курса факультета промышленных технологий лекарств Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, elina.savkina@spcru.ru

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

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

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

Перельгин Иван Владимирович – студент 2-го курса Национального государственного университета физической культуры, спорта и здоровья им. П. Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург, Россия, primass@inbox.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 03.04.2022 г., одобрена после рецензирования 17.04.2022 г., принята к публикации 29.04.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2022. Vol. 4, no. 1. P. 52-60

BIOLOGICAL SCIENCES

Review article

Approaches to radiation situation assessment and prediction in the Baltic Sea

© 2022. Elina A. Savkina¹, Lyudmila V. Sklyarova¹, Alexandra G. Podboronova^{1,2}, Mikhail V. Zharikov¹, Ivan V. Perelygin³

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

²V.G. Khlopin Radium Institute, Saint Petersburg, Russia

³Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Elina A. Savkina, elina.savkina@spcpcu.ru

ABSTRACT. The review is devoted to the analysis of scientific publications, as well as regulatory legal acts and documents in the field of radioecology and radiation situation assessment in the Baltic Sea. To date, certain areas of the Baltic Sea are classified as environmentally unfavorable in terms of a number of harmful (polluting) substances that have a negative impact on the environment, including radiation conditions.

The article deals with two main aspects of radioecology problems: international and regional (Russian) within the Baltic Sea. Potentially hazardous objects and the main radioecological problems that are relevant at this time and require scientific and practical solutions have been analyzed.

The objects of negative impact in the course of the study were taken into account generally accepted four main components with different concentrations of pollutants: water, organisms and suspended organic matter, sediments and surface film.

Having studied and analyzed the statistical data of scientific research using the methods of generalized data processing, systematization and comparative analysis, a general conclusion about modern approaches to assessing and predicting the radiation situation in the Baltic Sea has been drawn.

In our opinion, improving the efficiency of systems for ensuring radioecological safety is relevant at the present time and requires a constant and comprehensive analysis of its state, which may allow timely assessment and forecasting of the radiation situation in the Baltic Sea.

Secondly, it is necessary to combine the efforts of the scientific community, public organizations and practicing professionals of industrial corporations from all countries of the region, which will increase the level of environmental safety of the Baltic Sea.

KEYWORDS: radiation situation; IAEA; HELCOM; radioactive waste; the Baltic Sea; negative impact on the environment; environmental monitoring

REFERENCES

1. Russian Journal of Biological Invasions. URL: http://www.sevin.ru/invasjour/issues/2010_4.html /. (In Russ.).
2. Hvestova M. S. Effect of radiation-hazardous facilities of naval and civilian fleets in the radiation-ecological conditions of North-West Russia. *Dvoynye tehnologii = Dual Technology*. 2015;4(73):24–29. (In Russ.).
3. Stepanov A. V., Tishkov V. P., Panteleev Yu. A., et al. Radioaktivnoe zagryaznenie Baltiyskogo morya posle avarii na ChAES. *Trudy Radiyevogo instituta im. V. G. Khlopina*. 2009; XIV:156–170. (In Russ.).
4. Konventsiya po zashchite morskoy sredy rayona Baltiyskogo morya 1992 goda. Elektronnyy fond normativno-tekhnicheskoy i normativno-pravovoy informatsii Konsortsium “Kodeks”. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1900924>. (In Russ.).
5. Konventsiya po zashchite Chernogo morya ot zagryazneniya 1992 goda. Rukopis' v MID Rossii, 1992v. (In Russ.).
6. Safety Series No. 41. Objectives and Design of Environmental Monitoring Programmes for Radioactive Contaminants. Vienna: IAEA; 1975. 148 p. URL: https://gnsn.iaea.org/Superseded%20Safety%20Standards/Safety_Series_041_1975.pdf.
7. Grachev A. P., Baeva L. S. Istoricheskie aspekty mezh-dunarodnoy problemy zakhoroneniya radioaktivnykh otkhodov v moryakh. *Vestnik MGTU = Scientific Journal of Murmansk State Technical University*. 2004;3:478–484. (In Russ.).

8. The 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Ann. ICRP. 1991;21(1–3):1–201.
9. The 2007. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. Ann. ICRP. 2007;37(24):1–332.
10. Anbumani S., Mohankumar M. N. Gamma radiation induced micronuclei and erythrocyte cellular abnormalities in the fish *Catla catla*. *Aquat. Toxicol.* 2012;122–123:125–132. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2012.06.001>.
11. Baltiyskoe more: radiatsionnaya obstanovka. Atomnaya energiya 2.0. URL: <https://www.atomic-energy.ru/articles/2009/11/19/6222>. (In Russ.).
12. Radioaktivnost' Baltiyskogo morya, 1984–1991 gody. Trudy KhELKOM. № 61, Khel'sinki, 1995. Saint Petersburg: TOO "BIONT", 1996. (In Russ.).
13. HELCOM MORS Thematic Assessment 2011–2015 of Radioactive Substances in the Baltic Sea. – URL: <https://portal.helcom.fi/meetings/HOD%2052–2017–405/Meeting-Documents/3–8%20Thematic%20Assessment%20of%20Radioactive%20Substances%20in%20the%20Baltic%20Sea%202011–2015.pdf>.
14. Vasyukevich T. A., Nitievskaya L. S. Radioactivity of water and bottom sediments of the Baltic Sea in July–August 2020. *TRUDY ATLANTNIRO = AtlantNIRO*. 2021;5(1): 28–36. (In Russ.).
15. Chaykovskaya E. L., Vysotskiy V. L., Gichev D. V. Zakonomernosti formirovaniya radiatsionnoy obstanovki na territorii Primorskogo kraya. *Atomnaya energiya = Atomic energy*. 2001;91(3):223–238. (In Russ.).
16. Borisov A. V., Salko D. A. Metody primeneniya donnogo gamma-spektrometra / A. V. Borisov. *Izvestiya YuFU. Tekhnicheskie nauki = IZVESTIYA SFedU. ENGINEERING SCIENCES*. 2006;67(12):55–59.
17. Borisov A. V., Mironenko M. V. Radioecological monitoring of sea water areas and coastal territories. *Sb. nauch. – tekhn. st.* 2003. (In Russ.).
18. Proekt obnovlennogo Plana Deystviy HELCOM po Baltiyskomu moryu. HELCOM. URL: http://helcom.ru/media/Draft%20updated%20Baltic%20Sea%20Action%20Plan_RU.pdf.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elina A. Savkina – Student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, elina.savkina@spcpu.ru

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

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

Ivan V. Perelygin – Student, Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, Saint Petersburg, Russia, primass@inbox.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted April 03, 2022; approved after reviewing April 17, 2022; accepted for publication April 29, 2022.

Формулы Фармации. 2022. Т. 4, № 1. С. 61-69

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Обзорная статья

УДК 615-099; 593.171.4; 59.084

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf108995>

Методы биотестирования для обнаружения лекарственных средств в водной среде

© 2022. А. А. Кряжевских^{1,2}, В. И. Бардина³,
Н. А. СклЯрова¹

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

²Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр Российской академии наук», Санкт-Петербургский научно-исследовательский центр экологической безопасности (НИЦЭБ) Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку:

Анастасия Альбертовна Кряжевских, anastasiya.parfionova@spcru.ru

АННОТАЦИЯ. В статье приведены экспериментальные данные по использованию метода биотестирования для токсикологической оценки водопроводной воды с содержанием раствора антибиотика амоксициллина и раствора гормона 17 β -эстрадиола. Различные тест-организмы отличаются по своей чувствительности к токсикантам. Поэтому для повышения точности оценки токсичности растворов была применена серия биотестов с использованием разных тест-организмов из различных систематических групп: дафний (*Daphnia magna* Straus), инфузорий (*Paramecium caudatum*), водорослей (*Chlorella vulgaris* Beijer). Установлено, что из выбранных тест-культур наиболее чувствительной к раствору с антибиотиком и гормоном оказались инфузории. Влияние амоксициллина в диапазоне доз от 0,000078 мг/л до 0,000000078 мг/л способствовало развитию токсического эффекта у тест-культур в следующей последовательности в порядке убывания: инфузории>дафнии>хлорелла. При изучении токсичности воды с содержанием гормона 17 β -эстрадиола в диапазоне доз от 0,00001 мг/л до 0,00000001 мг/л чувствительность тест-объектов сложилась в следующей хронологии: инфузории>хлорелла. Дафнии (*Daphnia magna* Straus) были вовсе не восприимчивы к данному классу лекарственных средств. В связи с чем предложенные методы биотестирования для обнаружения лекарственных средств в водной среде являются перспективным направлением в оценке токсичности фармполлютантов в сточных водах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биотестирование; тест-культура; *Paramecium caudatum*; *Daphnia magna* Straus; *Chlorella vulgaris* Beijer; эстрадиол бензоат; амоксициллин; водная среда; лекарственное загрязнение; токсичность

СОКРАЩЕНИЯ:

ПДК — предельно допустимая концентрация.

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтические препараты как новые загрязняющие вещества привлекли пристальное внимание ученых во всем мире за последние два десятилетия. Они широко используются как в медицине, так и в ветеринарии и были выявлены в исследованиях различных водных сред, таких как сточные воды, поверхностные и подземные воды, а в последнее время также и в питьевой воде [1]. Такое активное использование лекарственных средств способствует их постоянному и несанкционированному попаданию в окружающую среду. Особенно много фармацевтических соединений обнаруживается в сточных водах, что в последнее время вызывает всеобщее беспокойство из-за их способности влиять на качество водоемов, экосистем и здоровье человека [2, 3]. Наибольшую опасность оказывают фармацевтические отходы, в составе которых есть антибиотики, препараты с гормональными, психотропными и наркотическими действиями и другие физиологически активные вещества [4–6].

В группу антибиотиков входят β -лактамы, макролиды, фторхинолоны, тетрациклины и сульфаниламиды, а также многие другие классы, в состав которых входит амоксициллин. Амоксициллин является одним из наиболее часто используемых лекарств, которое способно убивать или подавлять рост бактерий для борьбы с бактериальными инфекциями. В последнее время, в связи с глобальным ростом численности населения и повышением спроса на животный белок, потребление антибиотиков растет и достигло огромных объемов. Так, например, Китай, который является крупнейшим производителем, экспортером и потребителем антибиотиков во всем мире, потребляет огромное количество антибиотиков. В 2013 году общее потребление 36 отдельных антибиотиков в Китае составило 92 700 тонн, а количество антибиотиков, выделенных людьми и животными, по оценкам, составило 54 000 тонн, причем 53 800 тонн попало в окружающую среду [7]. В России на фоне пандемии COVID-19 использование антибиотиков человеком существенно выросло [8].

Как известно, антибиотики не могут быть полностью метаболлизированы человеком и животными, а также полностью удалены на очистных сооружениях [9, 10], в результате чего они попадают в окружающую среду, в частности в водную среду, как в неизменном состоянии, так и в качестве их метаболитов.

Антибиотики в сточных водах водоканалов находятся в относительно высоких концентрациях, от нескольких сотен нг/л до нескольких десятков мкг/л. Так, например, концентрации амоксицилина в притоках и стоках находятся в диапазоне 200–6,516 нг/л, что указывает на то, что он является серьезным загрязнителем окружающей среды. Среди водных видов, подверженных воздействию, выявленных к настоящему времени относятся: нецелевые бактерии (*Anabaena* и *Vibrio fischeri*), водоросли (*Isochrysis galbana* и *Pseudokirchneriella subcapitata*), ракообразные (*Daphnia magna*), рыбы (*Oryzias melastigma* и *Danio rerio*) [11]. Таким образом, токсичность антибиотиков варьируется в зависимости от тестовых организмов и типов антибиотиков. Однако виды с низким трофическим уровнем, например, цианобактерии и водоросли,

демонстрируют более высокую чувствительность к антибиотикам, чем организмы с более высоким трофическим уровнем, например, ракообразные и рыбы.

В группу стероидов входят искусственные эстрогены (17 α -этинилэстрадиол), натуральные эстрогены (эстрон, 17 β -эстрадиол, эстриол) и фитоэстрогены (изофлавоноиды, лигнаны) [12]. Гормональные препараты, а именно 17 β -эстрадиол используют для эстрогенной терапии в климактерическом периоде и при хирургической менопаузе, в том числе после овариэктомии, лучевой кастрации и т.п. Выделяются данные гормоны в виде конъюгатов или в свободной форме, в связи с чем конъюгированные стероидные эстрогены могут легко биотрансформироваться в свободные формы. Основной путь выведения конъюгатов – через глюкурониды или сульфаты с мочой. В конечном итоге они секретируются в окружающую среду [6].

В результате постоянное попадание загрязненных эстрогенами сточных вод в водоемы даже в низких концентрациях (от нг/л до мкг/л) [7] может привести к неблагоприятным последствиям для водной жизни. По результатам многочисленных исследований установлено, что наиболее часто в водных объектах встречаются эстрогены, часть которых может производиться непосредственно гидробиотой. Так, например, в исследованиях Sanderson показано, что концентрация в воде эстрогенов в диапазоне 1–10 нг/л приводит до 100% феминизации и гермафродитизму у рыб мужского пола, что существенно снижает популяцию [13].

Данные фармполлютанты по трофическим цепям, а также при употреблении загрязненной воды могут, попадая в организм человека, оказывать негативное воздействие на его здоровье [10]. Однако механизмы влияния на человека подобных соединений, поступающих из окружающей среды, малоизучены.

Учитывая обнаружение лекарственных средств и их метаболитов в различных водных системах и известные нежелательные последствия для здоровья и экологии, в 2021 году Роспотребнадзор сообщил, что в России вводятся обязательные нормативы по содержанию в питьевой воде гормонов и ряда антибиотиков. Для антибиотика амоксициллин предельно допустимая концентрация (ПДК) в воде составила 0,000078 мг/л, а для гормональных препаратов (17-альфа-этинилэстрадиол) – 0,000000035 мг/л [14].

Для их удаления из водной среды было предложено множество методов, таких как электрохимическое окисление, адсорбция, фотокатализ, мембранная filtration и химическое окисление с расширенными возможностями и многие другие методы. Тем не менее, эти методы имеют ряд недостатков, таких как высокая стоимость, сложность эксплуатации и воздействие на окружающую среду [15].

Однако установить методики для индивидуальных органических соединений, поступающих на сооружения биологической очистки городских станций аэрации, достаточно затруднено, и в таких ситуациях необходимо проведение дополнительных экспериментальных исследований с целью установления их токсичности и предупреждения торможения процессов биологической очистки.

Одним из принятых экспериментальных методов контроля токсичности является метод биотестирования. Данный метод основан на оценке степени опасности исследуемого объекта по реакции живых организмов: гибель тест-объектов (выживаемость), снижение или стимуляция интенсивности размножения, уменьшение подвижности, подавление биохимических процессов, изменение характера поведения, изменение пигментации. Информация, полученная при использовании методов биотестирования, отражает комплексное токсическое воздействие всех содержащихся в изучаемой среде токсикантов [16, 17]. Известно, что организмы обладают разной чувствительностью к токсикантам [18]. В связи с этим достоверность результатов биотестирования изучаемого объекта зависит от примененных тест-организмов и тест-функций [19, 20].

Изучалась возможность использования метода биотестирования с применением в качестве тест-организмов черенков и проростков высших растений для косвенной оценки устойчивости антибиотиков окситетрациклина, тилозина и цефтриаксона в водной среде [21]. Для экотоксикологической оценки содержания в воде тетрациклина и цефалексина использовались в качестве тест-организмов рачки дафнии и растения *Lehidium sativum* [22].

Таким образом, весьма актуальным является разработка новых методов оценки содержания антибиотиков и гормонов в водопроводной воде.

Целью нашего исследования было проведение оценки токсичности водопроводной воды (г. Санкт-Петербург) при наличии в ней антибиотика и гормона методами биотестирования для создания наиболее чувствительного набора биотестов, с помощью которых можно адекватно и в короткие сроки оценить качество питьевой воды (модельные растворы с концентрацией антибиотика и гормона близкой к ПДК).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовался амоксициллин-антибиотик группы полусинтетических пенициллинов широкого спектра действия, который представляет собой 4-гидроксильный аналог ампицилина, а также 17 β -эстрадиол, который является строгенным стероидным гормоном. С этими препаратами были приготовлены водные растворы на основе водопроводной воды.

В качестве тест-культур были использованы следующие гидробионты: дафнии, инфузории и зеленые протококковые водоросли хлорелла.

Рачки дафнии считаются одними из наиболее чувствительных тест-организмов к токсическому воздействию загрязняющих веществ. Они имеют относительно короткий жизненный цикл, процедура биотестирования с их использованием не требует специального дорогостоящего оборудования и может производиться в обычном лабораторном помещении. Критерием острой токсичности на дафниях являлась гибель более 50% особей в тестируемых пробах за 48 часов по сравнению с контролем (А, %) [23].

Установлено, что по своей чувствительности к воздействию токсичных веществ инфузории близки к чувствительности тканей человека и животных, поэтому их широко используют при биотестировании.

Метод определения токсичности водной среды основан на способности инфузорий реагировать на присутствие в водной среде веществ, представляющих опасность для их жизнедеятельности, и направленно перемещаться по градиенту концентраций (в направлении изменения концентраций) этих веществ (хемотаксическая реакция), избегая их вредного воздействия [24]. Критерием токсичности на инфузориях служит индекс токсичности (Т) – безразмерная величина, принимающая значения от 0 до 1 в соответствии со степенью токсичности анализируемой пробы. По величине индекса анализируемые пробы классифицируются по степени их токсичности на 3 группы: допустимая степень токсичности ($0,00 < T \leq 0,40$); умеренная степень токсичности ($0,40 < T \leq 0,70$); высокая степень токсичности ($T > 0,70$).

Из водорослей в качестве тест-культуры, наиболее часто применяется зеленая одноклеточная водоросль Хлорелла (*Chlorella vulgaris* Beijer), которая распространена практически повсеместно, что делает ее доступным биологическим объектом [25]. Водоросли широко используются в качестве тест-организмов [26]. Определение острой токсичности проб по изменению оптической плотности тест-культуры зеленой протококковой водоросли хлорелла (*Chlorella vulgaris* Beijer) основано на регистрации различий в оптической плотности тест-культуры водоросли хлорелла, выращенной на среде, не содержащей токсических веществ (контроль), и в тестируемых водных вытяжках (опыт), в которых эти вещества могут присутствовать [27]. Измерение оптической плотности суспензии водоросли позволяет оперативно контролировать изменение численности клеток в контрольном и опытных вариантах токсикологического эксперимента, проводимого в специализированном многоюветном культиваторе KBM-05. Критерием токсичности воды является снижение на 20% и более (подавление роста) или увеличение на 30% и более (стимуляция роста) величины оптической плотности культуры водоросли, выращиваемой в течение 22 часов световой экспозиции на тестируемой воде по сравнению с ее ростом на контрольной среде, приготовленной на дистиллированной воде. Пробы были проанализированы в ряде разбавлений, кратных десяти.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA, а полученные данные выражали в виде средних значений со стандартной ошибкой. В ходе проведения анализа использовали непараметрические методы статистики. Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексное изучение лекарственных средств (амоксицилина и 17 β -эстрадиола) позволило установить чувствительность разных методов биотестирования. В таблице 1 представлены результаты исследования выживаемости дафний в средах с различными концентрациями антибиотика и гормона.

Из данных таблицы видно, что амоксициллин вызвал гибель 93% дафний ($p < 0,05$) в растворе с концентрацией 0,000078 мг/л, что соответствовало ПДК. В растворах с концентрациями ниже установленной ПДК,

Результаты биотестирования на тест-объекте *Daphnia magna* Straus раствора амоксицилина в диапазоне доз от 0,000078 мг/л до 0,00000078 мг/л и 17 β -эстрадиола в диапазоне доз от 0,00001 мг/л до 0,00000001 мг/л

Табл. 1.

Table 1.

The results of biotesting on the *Daphnia magna* Straus test object of amoxicillin solution in the dose range from 0.000078 mg/l to 0.00000078 mg/l and 17 β -estradiol in the dose range from 0.00001 mg/l to 0.00000001 mg/l

Концентрация, мг/л	Кратность разбавления	Гибель тест-объекта, %	Токсичность
Контроль			
–	–	0,0	отсутствует
Амоксициллин			
0,000078	1 (без разбавления)	93,0*	высокая
0,0000078	1:10	0,3	отсутствует
0,00000078	1:100	0,3	отсутствует
0,000000078	1:1000	0,3	отсутствует
17 β -эстрадиол			
0,00001	1 (без разбавления)	0,0	отсутствует
0,000001	1:10	0,0	отсутствует
0,0000001	1:100	0,0	отсутствует

Примечание: * – отличия от контрольных значений статистически значимы, при $p < 0,05$

Note: the differences from the control values are statistically significant, at $p < 0.05$

гибель дафний составила менее 1%. При исследовании 17 β -эстрадиола в изучаемых растворах, так же, как и в контроле, гибели дафний не наблюдали.

Таким образом, в результате изучения токсичности с использованием представителей пресноводного зоопланктона ветвистоусых рачков дафний было выявлено, что данный тест-объект является чувствительным только в отношении антибиотиков. Поскольку даже в ПДК была обнаружена высокая токсичность дафний. В то же время гормоны не оказывают влияния на выживаемость дафний. Однако их активность в подобных растворах увеличивается. В связи с этим тест-объект не должен быть единственным.

В качестве второго теста-объекта был выбран тест с использованием представителя простейших – ресничных инфузорий. Результаты исследований представлены на рисунке 1. Анализ полученных данных по определению общей токсичности показал, что амоксициллин в концентрации 0,000078 мг/л по степени токсичности относится к 3 группе (высокая), индекс которой составил 0,75. Плотность инфузорий в исследуемом растворе

статистически значимо снизилась на 75,4% по отношению к контролю. С разбавлением концентрации в 10 раз токсичность изучаемого раствора снижается до 2 группы (индекс токсичности 0,52), а плотность тест-объекта уменьшилась в 2 раза ($68,8 \pm 9,4$ при значениях в контроле $143,1 \pm 11,7$). При 100-м разбавлении (0,00000078 мг/л) отмечали допустимую степень токсичности (1 группа), индекс которой составил 0,14.

Воздействие 17 β -эстрадиола на хематоксическую реакцию инфузорий было более токсичнее, по сравнению с действием антибиотика. Так, действие гормона в диапазоне концентраций от 0,00001 мг/л до 0,00000001 мг/л характеризуется высокой токсичностью (3 группа) с индексом 0,71–0,78. Отмечали 3–4 кратное снижение плотности тест-объекта (в концентрации 0,00001 мг/л число инфузорий составило $34,3 \pm 1,3$ против контрольных значений $143,1 \pm 11,7$ ($p < 0,05$)).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о чувствительности инфузорий к антибиотикам и гормонам даже в низких концентрациях, сопоставимых с установленными ПДК.

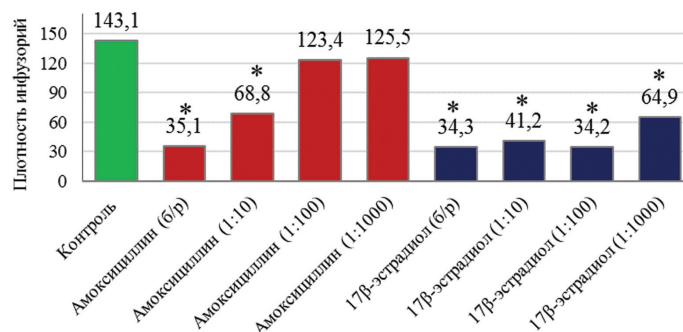


Рис. 1. Результаты изменения плотности инфузорий *Paramecium caudatum* в растворах амоксицилина в диапазоне доз от 0,000078 мг/л до 0,000000078 мг/л и 17 β -эстрадиола в диапазоне доз от 0,00001 мг/л до 0,00000001 мг/л. Примечание: *значимые отличия от фоновых значений, при $p < 0,05$

Fig. 1. The results of density changes of ciliates *Paramecium caudatum* in amoxicillin solutions in the dose range from 0.000078 mg/l to 0.000000078 mg/l and 17 β -estradiol in the dose range from 0.00001 mg/l to 0.00000001 mg/l. Note: *significant difference from the background values, at $p < 0.05$

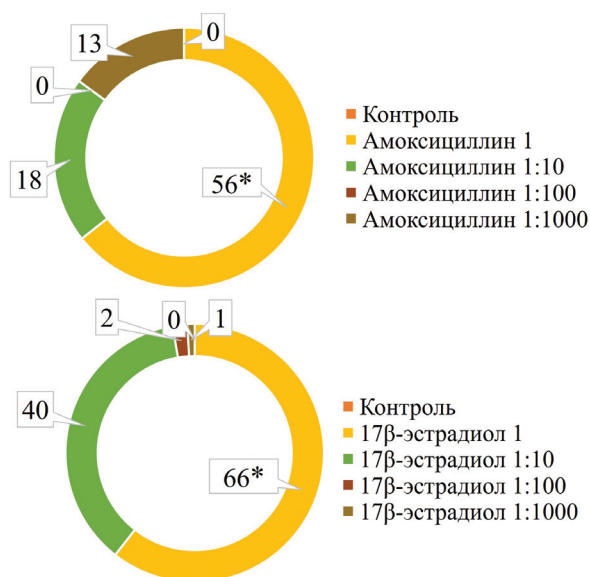


Рис. 2. Процентное изменение оптической плотности тест-объекта *Chlorella vulgaris* Beijer в растворах амоксициллина в диапазоне доз от 0,000078 мг/л до 0,000000078 мг/л (сверху) и 17β-эстрадиола в диапазоне доз от 0,00001 мг/л до 0,00000001 мг/л (снизу) по отношению к контролю. Примечание: *значимые отличия от фоновых значений, при $p < 0,05$

Fig. 2. Percentage change in the optical density of the test object *Chlorella vulgaris* Beijer in amoxicillin solutions in the dose range from 0.000078 mg/l to 0.000000078 mg/l (top) and 17β-estradiol in the dose range from 0.00001 mg/l to 0.00000001 mg/l (bottom) compared with control. Note: *significant difference from the background values, at $p < 0,05$

В следующей серии экспериментов проводили оценку токсического воздействия на водорослях хлорелла. Было выявлено, что рост хлореллы стимулировался низкими концентрациями амоксициллина (0,000078 мг/л) и 17β-эстрадиола (0,00001 мг/л) на 56% и 66% соответственно ($p < 0,05$), оказывая тем самым токсическое действие (рис. 2).

Этот эффект снижался при уменьшении концентрации исследуемых растворов. Однако 17β-эстрадиол в концентрации 0,000001 мг/л (разбавление 1:10) все еще оказывал токсическое действие. Рост хлореллы при этом увеличился на 40% по отношению к контрольным значениям. Данные результаты свидетельствуют о том, что гормоны обладают более высоким токсическим действием на зеленые водоросли, чем антибиотики. Однако амоксициллин является не менее токсичным фармполлютантом на эти таксоны, что подтверждается высоким процентом роста водорослей под их воздействием. Концентрации ниже ПДК амоксициллина (0,0000078 мг/л (кратность разбавления 1:10)) не оказывали токсического действия, что, вероятно, связано со свойствами антибиотика, таких как электрофильность, стабильность и гидрофобность.

ВЫВОДЫ

Выявлено, что используемые в биотестировании тест-организмы по своей чувствительности к раствору амоксициллина составляли следующий ряд в порядке убывания: инфузории > дафнии > хлорелла, а по чувствительности к раствору 17β-эстрадиола – инфузории > хлорелла (табл. 2).

Из представленной таблицы мы видим, что антибиотик в установленной Роспотребнадзором ПДК (0,000078 мг/л) оказывает высокую степень токсичности на все изучаемые тест-культуры. Концентрации ниже ПДК не оказывают токсического действия на такие тест-культуры, как дафнии и хлорелла. Однако инфузории со снижением концентрации амоксициллина имела дозозависимое снижение токсичности, которая в тысячекратном разбавлении снизилась до допустимой.

При изучении токсичности воды, с содержанием гормона 17β-эстрадиола, самой чувствительной тест-культурой также оказались инфузории (*Paramecium caudatum*). Токсическое действие на тест-объект хлорелла (*Chlorella vulgaris* Beijer) исчезало при концентрации раствора 17β-эстрадиол при стократном разбавлении исследуе-

Сводная таблица результатов элюатного биотестирования лекарственных средств

Табл. 2.

Table 2.

Summary table of the results of eluate biotesting of medicinal products

Лекарственное средство (разведение)	<i>Daphnia magna</i> Straus	<i>Paramecium caudatum</i>	<i>Chlorella vulgaris</i> Beijer
	Степень токсичности	Группа токсичности	Оценка токсичности
Р-р амоксициллина 0,000078 мг/л (б/р)	Острое токсическое действие	III, высокая степень токсичности	Токсическое действие на тест-объект
Р-р амоксициллина 0,0000078 мг/л (1:10)	Отсутствует	II, умеренная степень токсичности	Отсутствует
Р-р амоксициллина 0,00000078 мг/л (1:100)	Отсутствует	I, допустимая степень токсичности	Отсутствует
Р-р амоксициллина 0,000000078 мг/л (1:1000)	Отсутствует	I, допустимая степень токсичности	Отсутствует
Р-р 17β-эстрадиол 0,00001 мг/л (б/р)	Отсутствует	III, высокая степень токсичности	Токсическое действие на тест-объект
Р-р 17β-эстрадиол 0,000001 мг/л (1:10)	Отсутствует	III, высокая степень токсичности	Токсическое действие на тест-объект
Р-р 17β-эстрадиол 0,0000001 мг/л (1:100)	Отсутствует	III, высокая степень токсичности	Отсутствует
Р-р 17β-эстрадиол 0,00000001 мг/л (1:1000)	–	II, умеренная степень токсичности	Отсутствует

мого раствора (0,0000001 мг/л). Дафнии (*Daphnia magna* Straus) вовсе оказались не чувствительны к данному классу лекарственных средств.

Таким образом, наиболее чувствительной тест-культурой к антибиотикам (раствор амоксициллина) и гор-

монам (17 β -эстрадиол) являются инфузории (*Paramecium caudatum*). В связи с чем, предложенные методы биотестирования для обнаружения лекарственных средств в водной среде являются перспективным направлением в оценке токсичности фармполлютантов в сточных водах.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Баренбойм Г. М. Загрязнение природных вод лекарствами / Г. М. Баренбойм, М. А. Чиганова. – Москва: Наука, 2015. – 283 с.
2. Patel M., Kumar R., Kishor K., et al. Pharmaceuticals of emerging concern in aquatic systems: Chemistry, occurrence, effects, and removal methods // *Chemical Reviews*. 2019. Vol. 119, no.6. P. 3510–3673. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00299>.
3. Gutierrez-Macias T., Mijaylova Nacheva P., Esquivel-Sotelo A., et al. Batch Kinetic Studies of Pharmaceutical Compounds Removal Using Activated Sludge Obtained from a Membrane Bioreactor // *Water Air Soil Pollut.* 2022. Vol. 233, no. 36. <https://doi.org/10.1007/s11270-022-05508-w>.
4. Чиганова М. А. Нормативно-правовое регулирование лекарственного загрязнения окружающей среды / М. А. Чиганова // *Контроль качества продукции*. – 2017. – № 1. – С. 56–63.
5. Эльхам Э. А. Влияние фармацевтических отходов на окружающую среду и проблемы обращения с ними / Э. А. Эльхам, Т. А. Романова // *Международный научно-исследовательский журнал*. – 2021. – Т. 108. – № 6. Часть 2. – С. 15–17. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.108.6.034>.
6. Ting Y. F., Praveena S. M. Sources, mechanisms, and fate of steroid estrogens in wastewater treatment plants: a mini review // *Environ Monit Assess.* 2017. Vol. 189, no. 4. P. 178. <https://doi.org/10.1007/s10661-017-5890-x>.
7. Zhang Q. Q., Ying G. G., Pan C. G., et al. Comprehensive evaluation of antibiotics emission and fate in the river basins of China: source analysis, multimedia modeling, and linkage to bacterial resistance // *Environ Sci Technol.* 2015. Vol. 49. P. 6772–6782.
8. Карноух К. И. Анализ потребления антибактериальных средств на фоне пандемии COVID-19: уровень стационара / К. И. Карноух, Н. Б. Лазарева // *Медицинский совет*. – 2021. – № 16. – С. 118–128. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-118-128>.
9. Wang L., Chen Y., Zhao Y., et al. Toxicity of two tetracycline antibiotics on *Stentor coerules* and *Stylonychia lemnae*: potential use as toxicity indicator // *Chemosphere*. 2020. Vol. 255. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127011>.
10. Qiulian Y., Yuan G., Jian K., et al. Antibiotics: an overview on the environmental occurrence, toxicity, degradation, and removal methods // *Bioengineered*. 2021. Vol.12, no. 1. P. 7376–7416. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1974657>.
11. Scaria J., Anupama K. V., Nidheesh P. V. Tetracyclines in the environment: an overview on the occurrence, fate, toxicity, detection, removal methods, and sludge management // *Sci Total Environ.* 2021. Vol. 771. P. 145291. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145291>.
12. Касимов А. О. Система мониторинга для определения лекарственных препаратов в сточных водах / А. О. Касимов, А. Ж. Есиркепова, М. А. Хизирова [и др.] // *Инновационные, информационные и коммуникационные технологии*. – 2017. – № 1. – С. 688–693.
13. Sanderson H., Laird B., Pope L., et al. Assessment of the environmental fate and effects of ivermectin in aquatic mesocosms // *Aquat. Toxicol.* 2007. Vol. 85. P. 229–240.
14. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. №2 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 1.2.3685-21 „Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания“».
15. Bilal M., Barcelo D., Iqbal H. M. Occurrence, environmental fate, ecological issues, and redefining of endocrine disruptive estrogens in water resources // *Sci Total Environ.* 2021. Vol. 800. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149635>.
16. Мащенко З. Е. Исследование токсичности ампициллина для рачков *Daphnia magna* и сообщество активного ила / З. Е. Мащенко, Е. В. Маслова, П. Г. Мизина [и др.] // *Токсикологический вестник*. – 2018. – № 1 (148). – С. 30–34. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-1-30-34>.
17. Зарицкая Е. В. Современные альтернативные токсикологические методы исследования и перспективы их использования в практической деятельности / Е. В. Зарицкая, Е. В. Полозова, А. С. Богачева // *Гигиена и санитария*. – 2017. – Т. 96. – № 7. – С. 671–674. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-7-671-674>.
18. Terekhova V. A., Kirit W., Fedoseeva E. V., et al. Bioassay standardization issues in freshwater ecosystem assessment: test cultures and test conditions // *Knowledge and Management of Aquatic Ecosystems, EDP Sciences (France)*. 2018. No. 419 (32). P. 14. <https://doi.org/10.1051/kmae/2018015>.
19. Bardina T. V., Chugunova M. V., Kulibaba V. V., et al. Applying Bioassay Methods for Ecological Assessment of the Soils from the Brownfield Sites // *Water, Air, & Soil Pollution*. 2017. P. 228–351. <https://doi.org/10.1007/s11270-017-3521-3>.

20. Pukalchik M. A., Terekhova V. A., Karpukhin M. M., et al. Comparison of Eluate and Direct Soil Bioassay Methods of Soil Assessment in the Case of Contamination with Heavy Metals // *Eurasian soil science*. 2019. Vol. 52, no. 4. P. 464–470. <https://doi.org/10.1134/S1064229319040112>.

21. Чеснокова С. М. Оценка устойчивости антибиотиков различных групп в водной среде методом биотестирования / С. М. Чеснокова, О. В. Савельев // *Международный научно-исследовательский журнал*. – 2020. – Т. 99. – № 9. Часть 1. – С. 101–109. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.99.9.018>.

22. Guler U. A., Solmaz B. Biosorption of Tetracycline and Cephalaxin onto Surfactant-Modified Waste Biomass Using Response Surface Methodology and Ecotoxicological Assessment: Phytotoxicity and Biototoxicity Studies // *Water Air Soil Pollut.* 2022. Vol. 233, no. 4. P. 117. <https://doi.org/10.1007/s11270-022-05590-0>.

23. ПНД ФТ 14.1:2:3:4.12-06 Т 16.1:2:3:3.9-06. Методика измерений количества *Daphnia magna* Straus для определения токсичности питьевых, пресных, природных и сточных вод, водных вытяжек из грунтов, почв, осадков сточных вод, отходов производства и потребления методом прямого счета. – Москва, 2014. – 39 с.

24. ПНД ФТ 14.:2:3:4.2-98 ФР 1.39.2015.19242. Определение токсичности проб природных, питьевых, хозяйственно-питьевых, хозяйственно-бытовых сточных, очищенных сточных, сточных, талых, технологических вод экспресс-методом с применением прибора серии «Биотестер». – Санкт-Петербург, 2015. – 21 с.

25. Зарицкая Е. В. Альтернативные методы исследования при токсиколого-гигиенической оценке объектов производственной и окружающей среды / Е. В. Зарицкая, В. В. Шилов, Е. В. Полозова // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2016. – № 6. – С. 17–19.

26. Wang W., Freemark K. The use of plants for environmental monitoring and assessment // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 1995. No. 30. <https://doi.org/10.1006/eesa.1995.1033>.

27. ПНД ФТ 14.1:2:3:4.10-04 Т. 16,1:2:3:3.7-04 ФР.1.39.2015.20001. Методика измерений 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, отходов производства и потребления. – Москва, 2014. – 38 с.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Анастасия Альбертовна Кряжевских – лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации; магистрант Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, anastasiya.parfionova@spcru.ru

Виктория Ивановна Бардина – научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского центра экологической безопасности РАН – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки (НИЦЭБ РАН – СПб ФИЦ РАН), Санкт-Петербург, Россия, vicula128@mail.ru

Наталья Анатольевна Складорова – 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 03.04.2022 г., одобрена после рецензирования 17.04.2022 г., принята к публикации 30.04.2022 г.

Biotesting methods for the detection of drugs in the aquatic environment

© 2022. Anastasiya A. Kryazhevskikh^{1,2}, Victoria I. Bardina³, Nataliya A. Sklyarova¹

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

²State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

³Federal State Budgetary Scientific Institution "St. Petersburg Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences", Scientific Research Centre for Ecological Safety Russian Academy of Sciences, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Anastasiya A. Kryazhevskikh, anastasiya.parfionova@spcpcu.ru

ABSTRACT. The article presents experimental data on the use of the biotesting method for the toxicological evaluation of tap water containing the antibiotic amoxicillin solution and the hormone 17 β -estradiol solution. Test organisms differ in their sensitivity to toxicants. Therefore, a series of biotests were performed using different test organisms from various systematic groups: daphnia (*Daphnia magna* Straus), infusoria (*Paramecium caudatum*) and algae (*Chlorella vulgaris* Beijer) were used to increase the accuracy of toxicity assessment of solutions. It was found that of the selected test cultures infusoria were the most sensitive to the solution with antibiotic and hormone. The effect of amoxicillin in the dose range from 0.000078 mg/L to 0.00000078 mg/L contributed to the toxic effect of the test cultures in the following sequence in descending order: infusoria>daphnia=chlorella. In a toxicity study of water containing the hormone 17 β -estradiol in the dose range from 0.00001mg/L to 0.00000001 mg/L, the sensitivity of the test objects developed in the following chronology: infusoria>chlorella. *Daphnia* (*Daphnia magna* Straus) were not at all susceptible to this class of drugs. Therefore, the proposed biotesting methods for the detection of drugs in the aquatic environment are a promising direction in assessing the toxicity of pharmpollutants in wastewater.

KEYWORDS: biotesting; test culture; *Paramecium caudatum*; *Daphnia magna* Straus; *Chlorella vulgaris* Beijer; estradiol benzoate; amoxicillin; aquatic environment; drug contamination; toxicity

REFERENCES

1. Barenboym G. M., Chiganova M. A., eds. Zagryaznenie prirodnikh vod lekarstvami. Moscow: Nauka, 2015. 283 p. (In Russ.).
2. Patel M., Kumar R., Kishor K., et al. Pharmaceuticals of emerging concern in aquatic systems: Chemistry, occurrence, effects, and removal methods. *Chemical Reviews*. 2019;119(6):3510-3673. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00299>.
3. Gutierrez-Macias T., Mijaylova Nacheva P., Esquivel-Sotelo A., et al. Batch Kinetic Studies of Pharmaceutical Compounds Removal Using Activated Sludge Obtained from a Membrane Bioreactor. *Water Air Soil Pollut*. 2022;233(36). <https://doi.org/10.1007/s11270-022-05508-w>.
4. Chiganova M. A. Normativno-pravovoe regulirovanie lekarstvennogo zagryazneniya okruzhayushchey sredy. *Kontrol' kachestva produktsii = Production Quality Control*. 2017;(1):56-63. (In Russ.).
5. Elham E. A., Romanova T. A. Impact of pharmaceutical waste on the environment and problems of its management. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*. 2021;108(6,Pt.2):15-17. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.108.6.034>. (In Russ.).
6. Ting Y. F., Praveena S. M. Sources, mechanisms, and fate of steroid estrogens in wastewater treatment plants: a mini review. *Environ Monit Assess*. 2017;189(4):178. <https://doi.org/10.1007/s10661-017-5890-x>.
7. Zhang Q. Q., Ying G. G., Pan C. G., et al. Comprehensive evaluation of antibiotics emission and fate in the river basins of China: source analysis, multimedia modeling, and linkage to bacterial resistance. *Environ Sci Technol*. 2015;49:6772-6782.
8. Karnoukh K. I., Lazareva N. B. Analysis of the antibiotic consumption on the backdrop of the COVID-19 pandemic: hospital level. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;16:118-128. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-118-128>. (In Russ.).
9. Wang L., Chen Y., Zhao Y., et al. Toxicity of two tetracycline antibiotics on *Stentor coeruleus* and *Stylonychia lemnae*: potential use as toxicity indicator. *Chemosphere*. 2020;255. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127011>.

10. Qiulian Y., Yuan G., Jian K., et al. Antibiotics: an overview on the environmental occurrence, toxicity, degradation, and removal methods. *Bioengineered*. 2021;12(1): 7376-7416. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1974657>.
11. Scaria J., Anupama K. V., Nidheesh P. V. Tetracyclines in the environment: an overview on the occurrence, fate, toxicity, detection, removal methods, and sludge management. *Sci Total Environ*. 2021;771:145291. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145291>.
12. Kasimov A. O., Esirkepova A. Zh., Khizirova M. A., et al. Sistema monitoringa dlya opredeleniya lekarstvennykh preparatov v stochnykh vodakh. *Innovatsionnye, informat-sionnye i kommunikatsionnye tekhnologii*. 2017;1:688-693. (In Russ.).
13. Sanderson H., Laird B., Pope L., et al. Assessment of the environmental fate and effects of ivermectin in aquatic mesocosms. *Aquat. Toxicol*. 2007;85:229-240.
14. Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 28 yanvarya 2021 g. N 2 «Ob utverzhdenii sanitarnykh pravil i norm SanPiN 1.2.3685-21 «Gigienicheskie normativy i trebovaniya k obespecheniyu bezopasnosti i (ili) bezvrednosti dlya cheloveka faktorov sredy obitaniya». (In Russ.).
15. Bilal M., Barcelo D., Iqbal H. M. Occurrence, environmental fate, ecological issues, and redefining of endocrine disruptive estrogens in water resources. *Sci Total Environ*. 2021;800. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149635>.
16. Mashchenko Z. E., Maslova E. V., Mizina P. G., et al. Study of ampicillin toxicity to *Daphnia magna* crustaceans and activated silt community. *Toksikologicheskii vestnik = Toxicological Review*. 2018;1(148):30-34. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-1-30-34>. (In Russ.).
17. Zaritskaya E. V., Polozova E. V., Bogacheva A. S. Modern alternative toxicological research methods and prospects of their use in practical activities. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2017;96(7):671-674. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-7-671-674>. (In Russ.).
18. Terekhova V. A., Kirit W., Fedoseeva E. V., et al. Bioassay standardization issues in freshwater ecosystem assessment: test cultures and test conditions. *Knowledge and Management of Aquatic Ecosystems, EDP Sciences (France)*. 2018;419(32):14. <https://doi.org/10.1051/kmae/2018015>.
19. Bardina T. V., Chugunova M. V., Kulibaba V. V., et al. Applying Bioassay Methods for Ecological Assessment of the Soils from the Brownfield Sites. *Water, Air, & Soil Pollution*. 2017;228-351. <https://doi.org/10.1007/s11270-017-3521-3>.
20. Pukalchik M. A., Terekhova V. A., Karpukhin M. M., et al. Comparison of Eluate and Direct Soil Bioassay Methods of Soil Assessment in the Case of Contamination with Heavy Metals. *Eurasian soil science*. 2019;52(4):464-470. <https://doi.org/10.1134/S1064229319040112>.
21. Chesnokova S. M., Savelev O. V. Assessing the antibiotic resistance of various groups in water environment through biotesting. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*. 2020;99(9,Pt.1):101-109. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.99.9.018>. (In Russ.).
22. Guler U. A., Solmaz B. Biosorption of Tetracycline and Cephalexin onto Surfactant-Modified Waste Biomass Using Response Surface Methodology and Ecotoxicological Assessment: Phytotoxicity and Biototoxicity Studies. *Water Air Soil Pollut*. 2022;233(4):117. <https://doi.org/10.1007/s11270-022-05590-0>.
23. PND FT 14.1:2:3:4.12-06 T 16.1:2:3:3.9-06. Metodika izmereniy kolichestva *Daphnia magna* Straus dlya opredeleniya toksichnosti pit'evykh, presnykh, prirodnykh i stochnykh vod, vodnykh vytyazhek iz gruntov, pochv, osadkov stochnykh vod, otkhodov proizvodstva i potrebleniya metodom pryamogo scheta. Moscow; 2014. 39 p. (In Russ.).
24. 2016;(6):17-19. (In Russ.) PND FT 14.1:2:3:4.2-98 FR 1.39.2015.19242. Opredelenie toksichnosti prob prirodnykh, pit'evykh, khozyaystvenno-pit'evykh, khozyaystvenno-bytovykh stochnykh, ochishchennykh stochnykh, stochnykh, talykh, tekhnologicheskikh vod ekspress-metodom s primeneniem pribora serii «Biotester». Saint Petersburg; 2015. 21 p. (In Russ.).
25. Zaritskaya E. V., Shilov V. V., Polozova E. V. Alternative investigation methods in toxicologic hygienic evaluation of industrial and environmental objects. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2016;6:17-19. (In Russ.).
26. Wang W., Freemark K. The use of plants for environmental monitoring and assessment. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 1995;30. <https://doi.org/10.1006/eesa.1995.1033>.
27. PND FT 14.1:2:3:4.10-04 T.16.1:2:3:3.7-04 FR.1.39.2015.20001. Metodika izmereniy opticheskoy plotnosti kul'tury vodorosli khlorella (*Chlorella vulgaris* Beijer) dlya opredeleniya toksichnosti pit'evykh, presnykh prirodnykh i stochnykh vod, vodnykh vytyazhek iz gruntov, pochv, osadkov stochnykh vod, otkhodov proizvodstva i potrebleniya. Moscow; 2014. 38 p. (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Victoria I. Bardina – Researcher, Scientific Research Centre for Ecological Safety, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia, vicula128@mail.ru

Nataliya A. Sklyarova – Ph.D. in Engineering Sciences, Associate Professor at the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg, Russia, natalia.sklyarova@pharminnotech.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted April 03, 2022; approved after reviewing April 17, 2022;
accepted for publication April 30, 2022.

Микробиологический анализ качества водопроводной и фильтрованной воды г. Санкт-Петербурга с учетом современных требований

© 2022. О. Ю. Богданова¹, Т. Ф. Черных¹

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

Автор, ответственный за переписку:
Богданова Ольга Юрьевна, olga.bogdanova@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. В статье приведены новые требования к санитарно-микробиологическому качеству питьевой воды с обоснованием введенных показателей качества. Приведены современные требования основного нормативно-технического документа, регламентирующего качество воды – СанПиН и разъяснены возможности трактовки микробиологических показателей качества питьевой воды. Проведено исследование проб водопроводной воды по районам г. Санкт-Петербурга и питьевой водопроводной воды, дополнительно профильтрованной с помощью фильтров разной конструкции. Показано, микробиологический мониторинг питьевой воды крайне важен для оценки ее санитарно-гигиенического благополучия, поскольку микроорганизмы являются точным индикатором загрязнения среды и санитарно-эпидемиологического ее благополучия. Также с помощью микробиологического анализа было подтверждено высокое качество очистки, дезинфекции и водоподготовки питьевой воды в городе Санкт-Петербурге. Отмечено также, что использование стационарного фильтра снижает численность микроорганизмов, использование фильтра-кувшина не рекомендуется вследствие создания внутри устройства благоприятных условий для развития микроорганизмов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: питьевая вода; водопроводная вода; фильтрованная вода; микробиологическая оценка; общее микробное число; санитарно-показательные микроорганизмы

СОКРАЩЕНИЯ:

КОЕ – колониеобразующие единицы;
МАФАНМ – мезофильные аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы;
МПА – мясопептонном агаре;
ОМЧ – общее микробное число воды;
СанПиН – санитарные правила и нормы;
СПМО – выявление санитарно-показательных микроорганизмов;
СРК – сульфитредуцирующие клостридии.

ВВЕДЕНИЕ

Вода для живого населения планеты имеет жизненно важное значение, поскольку она необходима для нормального протекания биохимических и физиологических процессов в клетках и организмах. Одной из актуальных задач государства и здравоохранения во всем мире является обеспечение населения чистой доброкачественной питьевой водой, биологическая безопасность которой для потребителя является фундаментом здоровья и долголетия населения [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, с употреблением человеком воды неудовлетворительного качества связано до 80% заболеваний. При этом около 2 миллиардов человек на планете не имеют возможности воспользоваться чистой, безопасной для жизни и здоровья водой [2]. При том, что в Российской Федерации не отмечается дефицита водоисточников пресной воды, по официальным данным, порядка 50% населения вынуждено использовать для питьевых целей воду, не соответствующую гигиеническим требованиям [3]. Важно отметить, что соблюдение санитарно-гигиенических требований при организации водозабора, водоснабжения и водоотведения играет в обеспечении питьевой водой населения основную роль [4].

Мониторинг качества питьевой воды может различаться по масштабу, задачам и направлениям и, как правило, охватывает широкий диапазон параметров качества воды. Оценка качества воды в настоящее время в условиях тотального загрязнения окружающей среды отражает качество оказываемых услуг питьевого водоснабжения и обеспечения безопасности воды для населения [5]. Учитывая то, что природная пресная вода является естественной средой обитания для разнообразных групп микроорганизмов, важной частью мониторинга питьевой воды является микробиологическое исследование ее качества.

Микробиологические требования к санитарному состоянию объектов окружающей среды, в том числе воды питьевой, приведены в санитарных правилах и нормах СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» (введены в действие с 01.03.2021) [6].

Для хозяйственно-бытовых нужд чаще всего используют воду систем централизованного питьевого водоснабжения. Население обычно подвергает водопроводную воду кипячению и/или дополнительному фильтрованию с помощью различных фильтров.

В СанПиН перечислены требования к качеству питьевой воды, в числе которых содержатся требования по микробиологическим показателям:

1. Определение общего микробного числа (ОМЧ) воды.
2. Выявление санитарно-показательных микроорганизмов (СПМО).

ОМЧ питьевой воды – это количество мезофильных аэробных факультативно-анаэробных микроорганизмов (МАФАнМ), способных к образованию колониеобразующих единиц (КОЕ) на мясопептонном агаре (МПА) при 37 ± 1 °C за 24 ч при посеве 1 мл питьевой воды (требования допускают присутствие в 1 мл не более 50 КОЕ).

КОЕ – единица измерения количества микроорганизмов, показатель, характеризующий микробиологическую чистоту; оценивается по числу живых микробных клеток, содержащихся в определенном количестве (массе, объеме) исследуемой пробы по проросшим единичным колониям на плотных питательных средах. Для определения ОМЧ питьевой воды используют метод глубинного посева.

СПМО являются основными показателями качества воды систем централизованного питьевого водоснабжения, среди них по разным причинам и для определения различных пространственно-временных параметров загрязнения воды выделены следующие показатели:

Обобщенные колиформные бактерии (ОКБ) – должны отсутствовать в 100 мл воды. ОКБ – это представители порядка *Enterobacteriales* – граммотрицательные факультативно-анаэробные неспорообразующие палочковидные бактерии. К этой группе относятся представители родов *Escherichia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* и др., способные вызвать кишечные инфекции. В практике санитарно-микробиологического контроля данный показатель даёт возможность своевременно выявлять фекальное загрязнение воды, представляющее эпидемическую опасность. Кроме того, ОКБ могут рассматриваться и как индикатор герметичности и чистоты водоразводящей системы.

Бактерии *Escherichia coli* (кишечная палочка) – должны отсутствовать в 100 мл воды. Эти легко идентифицируемые в бактериологической практике бактерии выделяются из кишечника человека и животных в наибольших количествах и являются достоверным доказательством свежего фекального загрязнения воды, указывают на потенциальную эпидемическую угрозу, что требует срочного принятия противоэпидемических мер.

Энтерококки (*Enterococcus* spp.) – должны отсутствовать в 100 мл воды. Энтерококки – грамположительные, не образующие каталазу кокки немного овоидной формы, располагающиеся чаще всего в виде диплококков или коротких цепочек. В отличие от показателя ОКБ, они гораздо менее изменчивы в окружающей среде и также достоверно свидетельствуют о свежем фекальном загрязнении воды.

Эндоспоры сульфитредуцирующих клостридий (СРК) – должны отсутствовать в 20 мл воды. СРК включают *Clostridium perfringens* и *Clostridium sporogenes*, это грамположительные спорообразующие облигатно анаэробные палочковидные бактерии, способные восстанавливать сульфит натрия до сульфида, что позволяет дифференцировать этих обитателей кишечных трактов теплокровных от клостридий – естественных обитателей воды и грунтов природных водоемов. Вследствие наличия эндоспор эти бактерии значительно дольше сохраняются в окружающей среде, чем другие патогены, а при наличии в окружающей среде большого количества лабильного органического вещества способны размножаться вне макроорганизма. Определение спор СРК проводится для оценки эффективности технологии обработки питьевой воды. Обнаружение их в воде при отсутствии ОКБ указывает на давность фекального загрязнения воды.

Колифаги – бактериофаги, специфичные к *E. coli*. Они считаются индикаторами загрязнения питьевой воды

сточными водами и попадания в воду (в определённой степени) вирусов, вызывающих заболевания человека с фекально-оральным механизмом передачи. Обнаружение колифагов в воде при отсутствии ОКБ также указывает на давность фекального загрязнения воды. Колифаги должны отсутствовать в 100 мл воды.

Цисты и ооцисты патогенных простейших – должны отсутствовать в 50 л воды. Этот показатель используется для оценки степени загрязнения питьевой воды простейшими, вызывающими кишечные инфекции. К нормальной микробиоте тела человека или теплокровных животных они не относятся, однако других естественных мест обитания, кроме кишечника, не имеют. Являются показателем эпидемического неблагополучия водоисточника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование водопроводной питьевой воды на соответствие СанПиН, проводили согласно нормативному документу – Методические указания 4.2.1018-01.4.2. «Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Санитарно-микробиологический анализ питьевой воды».

Объектом исследования являлись пробы воды (водопроводной и фильтрованной). Предметом исследования являлись микробиологические показатели качества воды. Отбор проб водопроводной воды проводили в жилых квартирах пяти районов города Санкт-Петербурга в течение 2021–2022 года по сезонам года. Отбор проб фильтрованной воды проводили два раза. Исследовали воду из двух фильтров: первый фильтр кувшинного типа, второй фильтр стационарного вида, подключенный к водопроводным трубам в квартире.

Пробу воды из водопровода и воду после фильтрации отбирали в стерильные емкости с соблюдением асептических условий. Отобранную пробу маркировали и сопровождали в лабораторию с указанием места, даты, времени забора, фамилии, отбравшего пробу, и другой информации. При соблюдении всех условий срок начала исследований от момента отбора проб составлял не более 2 часов.

Для санитарно-микробиологических исследований использовали стандартизованные сухие питательные среды промышленного производства.

Определение ОМЧ проводили методом глубинного посева на МПА, посева инкубировали при температуре

37 °С в течение 24 часов. После инкубации фиксировали колонии, видимые с увеличением в 2 раза. Результаты суммировали, приводили к среднему значению.

Определение СПМО проводили методом мембранной фильтрации, основанным на фильтрации установленного объема воды через мембранные фильтры, выращивании посевов на селективной питательной среде с лактозой и последующей идентификации колоний по культуральным и биохимическим свойствам. Анализ на наличие цист простейших не проводили. Посевы на ОКБ, энтерококки, кишечную палочку и колифаги инкубировали при температуре 37 °С в течение 18–24 часов. Посевы для определения СРК инкубировали при температуре 44 °С в течение 16–18 часов. Для определения колифагов использовали музейный штамм *E. coli*, который рассеивали по поверхности агаризованной среды, после инкубирования фиксировали наличие зон лизиса (бляшки) на газоне, на питательном агаре.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В работе оценивали качество питьевой водопроводной воды в пяти точках отбора проб – из квартир разных районов города Санкт-Петербурга:

- Фрунзенский район – точка № 1;
- Московский район – точка № 2;
- Приморский район – точка № 3;
- Невский район – точка № 4;
- Калининский район – точка № 5.

Результаты микробиологического контроля водопроводной воды исследуемых точек представлены в табл. 1.

В пробах водопроводной воды показатель ОМЧ находился в пределах нормы, не превышая установленных границ. Поскольку по результатам микробиологических исследований СПМО не было обнаружено ни в одной из проб, можно утвердительно свидетельствовать о высоком качестве очистных мероприятий и качестве питьевой водопроводной воды города Санкт-Петербурга в целом.

Таким образом, показано, что питьевая водопроводная вода в исследуемых точках отбора, соответствует гигиеническим нормативам. Качество водопроводной питьевой воды можно считать удовлетворительным.

В работе была исследована вода двух фильтров, проведена санитарно-гигиеническая оценка качества воды по микробиологическим показателям.

Результаты микробиологического исследования водопроводной воды

Табл. 1.

Results of microbiological examination of tap water

Table 1.

Показатели	Норматив	Результат анализа по точкам отбора проб				
		№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5
ОМЧ	Не более 50 КОЕ в 1 мл	23±3	19±2	21±2	39±4	17±1
ОКБ	Отсутствие в 100 мл	–	–	–	–	–
<i>E. coli</i>	Отсутствие в 100 мл	–	–	–	–	–
Энтерококки	Отсутствие в 100 мл	–	–	–	–	–
СРК	Отсутствие в 20 мл	–	–	–	–	–
Колифаги	Отсутствие в 100 мл	–	–	–	–	–

Примечание: прочерк означает – «не обнаружено».

Note: the dash means “not detected”.

Микробиологические показатели фильтрованной воды
Microbiological parameters of filtered water

Табл. 2.
Table 2.

Показатели	Результат анализа по точкам отбора проб							
	Фильтр № 1				Фильтр № 2			
	Зима	Весна	Лето	Осень	Зима	Весна	Лето	Осень
ОКБ	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
Энтерококки	-	-	-	-	-	-	-	-
СРК	-	-	-	-	-	-	-	-
Колифаги	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: прочерк означает – «не обнаружено».
Note: the dash means “not detected”.

Результаты исследования фильтрованной воды на показатели СПМО показаны в табл. 2.

Таким образом, качество фильтрованной воды соответствовало нормам по показателю СПМО во все периоды года.

Результаты определения в фильтрованной воде ОМЧ представлены на рис. 1, из которого видно, что по показателю ОМЧ фильтрованная вода, полученная с помощью фильтров обоих типов, соответствовала требованиям СанПиН, однако было отмечено, что количество микроорганизмов в весенний сезон было выше, чем зимой и в летне-осенний период, что может быть обусловлено более высокой бактериальной нагрузкой и естественным увеличением микробного количества в заборной воде природного водоисточника.

Также показано, что в воде, профильтрованной с помощью стационарного фильтра, количество микроорганизмов существенно ниже, чем в воде, профильтрованной с помощью фильтра-кувшина. Полученные результаты могут быть объяснены различиями устройства фильтров. В фильтре-кувшине могут создаваться благоприятные условия для формирования бактериальных пленок, что может вызывать повышение показателя ОМЧ, поэтому использование такого типа фильтра не рекомендуется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного анализа можно отметить, что проведение лабораторного анализа питьевой воды крайне важно для оценки ее санитарно-гигиенического благополучия, поскольку микроорганизмы являются точным индикатором загрязнения среды. Также с помощью микробиологического показателя

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ластков Д. О. Состояние здоровья: экологические аспекты / Д. О. Ластков, А. В. Дубовая // Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта. – 2020. – № 1 (17). – С. 25–31. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-zdorovya-ekologicheskie-aspekty> (дата обращения: 09.06.2022).

2. Не оставляя никого в стороне: Всемирный доклад Организации Объединенных Наций о состоянии водных

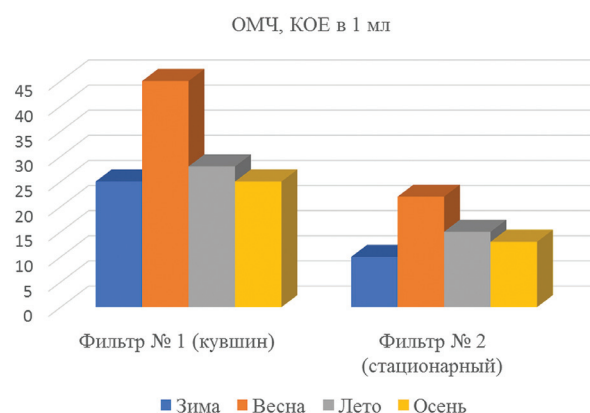


Рис. 1. ОМЧ (КОЕ/1 мл) в фильтрованной воде
Fig. 1. TMC (CFU/1 mL) in filtered water

было подтверждено высокое качество очистки, дезинфекции и водоподготовки воды в городе Санкт-Петербурге. Отмечено также высокое качество воды, полученной с помощью стационарного фильтра.

Необходимо отметить, что повышение числа бактерий в воде в весенний период может быть связано с попаданием большего количества бактерий в паводковый период. Основными причинами неоднородного качества воды по районам Санкт-Петербурга можно считать интенсивное загрязнение источников питьевого водоснабжения и вторичное загрязнение воды в изношенных водоразводящих сетях. В этой связи следует отметить, что независимый мониторинг водопроводной воды необходимо проводить регулярно для своевременной фиксации любой неблагоприятной ситуации.

ресурсов, 2019 г. // UNESDOC. Цифровая библиотека: сайт. – URL: <https://gcedclearinghouse.org/sites/default/files/resources/190083rus.pdf> (дата обращения: 09.06.2022).

3. Никонова Р. А. Проблема загрязнения и качества питьевой воды / Р. А. Никонова, Д. Р. Дрягина // Вестник магистратуры. – 2018. – № 5–4 (80). – С. 21–22. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-zagryazneniya-i-kachestva-pitievoy-vody> (дата обращения: 09.06.2022).

4. Соколов Ю. И. Риски самого ценного ресурса планеты / Ю. И. Соколов // Проблемы анализа риска. – 2020. – № 1. – С. 10–23. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/riski-samogo-tsennogo-resursa-planety> (дата обращения: 09.06.2022).

5. Рахманин Ю. А. Сравнительная оценка санитарно-эпидемиологической оценки показателей колиформных показателей качества питьевой воды / Ю. А. Рахманин, Л. В. Иванова, Т. З. Артемова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2019. – № 3. – С. 237–248. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitel'naya-otsenka-sanitarno-epidemicheskoy>

znachimosti-indikatornyh-koliformnyh-pokazateley-kachestva-pitievoy-vody-1 (дата обращения: 09.06.2022).

6. СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий».

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Богданова Ольга Юрьевна – канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры микробиологии Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, olga.bogdanova@pharminnotech.com

Черных Татьяна Федоровна – д-р фармацевт. наук, профессор, профессор кафедры микробиологии Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, odeggova.t@yandex.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 10.04.2022 г., одобрена после рецензирования 25.04.2022 г., принята к публикации 30.04.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2022. Vol. 4, no. 1. P. 70-75

BIOLOGICAL SCIENCES

Review article

Microbiological analysis of tap and filtered water quality in Saint Petersburg, taking into account modern requirements

© 2022. Olga Yu. Bogdanova¹, Tatiana F. Chernykh¹

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

Corresponding author: Olga Yu. Bogdanova, olga.bogdanova@pharminnotech.com

ABSTRACT. The article presents new requirements for the sanitary and microbiological quality of drinking water with the justification of the introduced quality indicators. The modern requirements of the main regulatory and technical document regulating water quality – SanPiN were given and the possibilities of interpretation of microbiological indicators of drinking water quality were explained. The study of samples of tap water in the districts of Saint Petersburg and drinking water, additionally filtered with filters of different designs, has been carried out. It has been shown that microbiological monitoring of drinking water is extremely important for assessing its sanitary and hygienic well-being, since microorganisms are an accurate indicator of environmental pollution. Also, with the help of microbiological analysis, the high quality of purification, disinfection and water treatment of drinking water in Saint Petersburg has been confirmed. The high quality of the water obtained with the help of a stationary filter has also been noted.

KEYWORDS: drinking water; tap water; filtered water; microbiological assessment; total microbial number; sanitary-indicative microorganisms.

REFERENCES

1. Lastkov D. O., Dubovaya A. V. State of health: ecological aspects. *Zdorov'e cheloveka, teoriya i metodika fizicheskoy kul'tury i sporta = Human health, theory and methodology of physical culture and sports*. 2020;1(17):25-31. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-zdorovya-ekologicheskie-aspekty>. (In Russ.).
2. Leaving no one aside: The United Nations World Report on the State of Water Resources, 2019. UNESCO. Digital library. URL: <https://gcedclearinghouse.org/sites/default/files/resources/190083rus.pdf>. (In Russ.).
3. Nikonova R. A., Dryagina D. R. The problem of pollution and quality of drinking water. *Vestnik magistratury = Bulletin of the Magistracy*. 2018;5-4(80):21-22. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-zagryazneniya-i-kachestva-pitievoy-vody>.
4. Sokolov Yu. I. Risks of the most valuable resource of the planet. *Problemy analiza riska = Problems of risk analysis*. 2020;1:10-23. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/riski-samogo-tsennogo-resursa-planety>. (In Russ.).
5. Rakhmanin Yu. A., Ivanova L. V., Artemova T. Z., et al. Comparative assessment of sanitary and epidemiological assessment of indicators of coliform indicators of drinking water quality. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and sanitation*. 2019;3:237-248. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitel'naya-otsenka-sanitarno-epidemicheskoy-znachimosti-indikatornyh-koliformnyh-pokazateley-kachestva-pitievoy-vody-1>. (In Russ.).
6. SanPiN 2.1.3684-21 "Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k soderzhaniyu territoriy gorodskikh i sel'skikh poseleniy, k vodnym ob'ektam, pit'evoy vode i pit'evomu vodosnabzheniyu, atmosfernomu vozdukhу, pochvam, zhi-lym pomeshcheniyam, ekspluatatsii proizvodstvennykh, obshchestvennykh pomeshcheniy, organizatsii i provedeniyu sanitarno-protivoepidemicheskikh (profilakticheskikh) meropriyatiy". (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga Yu. Bogdanova – Ph.D. in Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Microbiology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, olga.bogdanova@pharminnotech.com

Tatiana F. Chernykh – D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor, Professor of the Department of Microbiology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, odegova.t@yandex.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted April 10, 2022; approved after reviewing April 25, 2022;
accepted for publication April 30, 2022.

Экологические риски при микрозагрязнениях тетрациклином окружающей среды

© 2022. С. Г. Парамонов¹, Д. Д. Зеликова¹,
Л. В. Складова¹, И. М. Алхутова¹

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

Автор, ответственный за переписку:

Сергей Геннадьевич Парамонов, sergei.paramonov@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. В статье Обзор экологических рисков, связанных с применением тетрациклина. Микрозагрязнение тетрациклином имеет как медицинские риски, связанные с проявлением антибиотикорезистентности в бактериальных сообществах, так и экологические риски, связанные с изменениями в трансформации вещества в экосистемах и влиянием на биоразнообразие путем угнетения отдельных видов растений, животных и микроорганизмов.

Микрозагрязнения антибиотиками тетрациклинового ряда влечет за собой ряд экологических рисков. Благодаря широкому применению, распространение антибиотиков тетрациклинового ряда в окружающей среде имеет глобальные масштабы. Влияние тетрациклина наблюдается во многих объектах. Распространению тетрациклина способствует ветеринарное применение как непосредственно, так и в результате использования отходов животноводства в качестве удобрений сельскохозяйственных культур и пастбищ.

В результате исследования выявлены следующие возможные экологические последствия при микрозагрязнении тетрациклином окружающей среды:

1. Нарушение работы бактерий, входящих в бактериальный комплекс активного ила на очистных сооружениях, применяющих данную технологию, а также при компостировании и влияющих на процессы денитрификации.

2. Воздействия на почвенные микробные сообщества путем подавления ряда процессов биодegradации вещества и изменения биоразнообразия микроорганизмов.

3. Риски микрозагрязнений тетрациклином, поступающим с органическими удобрениями, растительных сообществ связаны с ингибированием ряда процессов корневого питания видоспецифичные для разных сельскохозяйственных культур.

4. Микрозагрязнения тетрациклином морских сообществ связаны в первую очередь с воздействием на продуценты – водоросли и цианобактерии, ингибируют их рост. И во вторую – на последующие цепи питания путем биоаккумуляции в тканях позвоночных.

5. Показано токсическое влияние малых доз тетрациклина из почвы на отдельные виды беспозвоночных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антибиотики; окружающая среда; продукты животноводства; микрополлютанты; тетрациклин

СОКРАЩЕНИЯ:

ТС – тетрациклин;

ОТС – окситетрациклин;

ARG – антибиотикорезистентностный ген;

ARB – антибиотикорезистентностная бактерия;

МПК – минимальная подавляющая концентрация;

МИК – минимальная ингибирующая концентрация;

НМОК – низкомолекулярные органические кислоты;

ЕС₅₀ – медианная эффективная концентрация.

ВВЕДЕНИЕ

Антибиотики и синтетические противомикробные средства нашли широкое применение в медицине и ветеринарии. В последнее время многие антибиотики были обнаружены в окружающей среде из-за их массового производства, широкого применения, но отсутствия адекватных процессов очистки. Присутствие антибиотиков и других лекарственных средств в окружающей среде привлекло внимание всего мира из-за их потенциального вреда для здоровья человека и окружающей среды [1].

В 2014 году в ходе доклада ВОЗ в Женеве была поднята проблема, касающаяся глобальной угрозы здравоохранению в виде устойчивости микроорганизмов к антибиотикам [2]. У пациентов в Европе было отмечено снижение эффективности лечения стандартными антибиотиками. По статистическим данным, 70% всех потребляемых антибиотиков приходится на животноводство, что приводит к развитию устойчивости микроорганизмов. Согласно прогнозам, к 2050 году смертность от резистентности к антибиотикам будет выше, чем смертность от рака. Потребление антибиотиков растет и достигает огромных размеров. Использование антибиотиков человеком показало рост на 65% с 2000 по 2015 год, прогнозируется, что потребление увеличится до 200% к 2030 году [3]. Также разрабатываются антибактериальные и антисептические лекарственные средства в виде наночастиц, характеризующихся увеличенной эффективностью и непредсказуемыми характеристиками биотрансформации [4, 5, 6]. Очевидно, что широкое потребление антибиотиков сопровождалось их непрерывным выделением и выбросом в окружающую среду. Антибиотики не могут быть полностью метаболизированы людьми и животными, а также не могут быть полностью удалены очистными сооружениями [7].

Тетрациклины являются одними из наиболее действенных антибиотиков, используемых как пищевые добавки, улучшающие скорость роста и эффективность усваивания корма у сельскохозяйственных видов животных. Их применение приводит к уменьшению корма, требующегося животным для достижения товарной массы, что активно используется производителями [8]. Однако нарушение режимов дозирования тетрациклинов приводит к попаданию микродоз данных препаратов в продукты животного происхождения, применяющиеся в пище у человека, а также к попаданию в окружающую среду с отходами жизнедеятельности животных.

Тетрациклин слабо метаболизируется организмом человека и животных и до 70% потребляемого попадает в окружающую среду [9].

В 2020 году Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека был опубликован доклад, содержащий данные по исследованию количества устойчивых к противомикробным препаратам изолятов, выделенных из пищевых продуктов [10]. Выявлено, что их наибольшее количество содержится в мясе птицы и составляет 50%.

Согласно нормативным актам, принятым в Евросоюзе установлены максимальные пределы содержания производных тетрациклина в наиболее распространенных продуктах питания. Предельно допустимые concentra-

ции в таких продуктах ограничены ЕС [11] и России [12], в диапазоне от 0,1 до 0,6 мг/кг, для воздушной среды [13].

По данным анализа рынка [14] за период 2017–2019 гг. потребление противобактериальных веществ в ветеринарии с продукцией российского и зарубежного производства достигло уровня свыше 538 тонн на 2019 год. Был отмечен рост потребления тетрациклина гидрохлорида на 70% (с 13579 тонн в 2017 году до 31706 тонн в 2019 году), что говорит о неконтролируемом приеме антибиотиков в области животноводства и пищевой промышленности.

Выделяют следующие медицинские риски, связанные с чрезмерным использованием антибиотиков [15]:

- повышение устойчивости к противомикробным препаратам;
- рост более тяжелых заболеваний;
- увеличение продолжительности болезни;
- повышение риска осложнений;
- повышение уровня смертности;
- увеличение расходов на здравоохранение;
- повышение риска побочных эффектов, некоторые из которых опасны для жизни;
- увеличение повторной посещаемости в связи с инфекционными заболеваниями;
- повышенная медикализация самокупирующихся инфекционных состояний.

Но, помимо медицинских, присутствие антибиотиков в окружающей среде влечет за собой экологические риски.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для описательного поперечного исследования мы систематически изучили электронные базы данных, включая PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar, с целью выявления исследований, опубликованных за последние 20 лет (до 2022 г.), в которых изучалось воздействие тетрациклина на различные объекты окружающей среды. Поиск данных проводился методом прямого запроса и доступа.

Были проанализированы научные публикации по следующим направлениям: пути поступления тетрациклина в окружающую среду, влияние на антибиотикорезистентность (ARG) к тетрациклину, воздействие на микроорганизмы и пути превращения ими химических веществ, воздействие на растения и растительные сообщества, воздействие при выращивании морепродуктов на водные организмы, воздействие на почвенных беспозвоночных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пути поступления тетрациклина в окружающую среду

Как показал обзор [16] основными источниками загрязнения антибиотиками окружающей среды является применение в сельском хозяйстве. Антибиотики поступают в окружающую среду с животноводческих ферм в виде навоза или после компостирования, в качестве органических удобрений для растениеводства, а также вместе со стоками. Поступают в водную среду путем применения в аквакультуре, при выращивании различных видов водных организмов. Кроме того, поступают на очистные сооружения с жидкими коммунальными

отходами после чего продолжают миграцию или переходят в активный ил, который также может использоваться в качестве удобрений.

В большинстве случаев антибиотики попадают в почву после внесения загрязненного навоза. Максимальная концентрация ОТС8400 нг/г была определена в почвах, обработанных навозом [17]. Продукты деградации ТС также были обнаружены в почвах с навозом в концентрациях от 3,4 нг/г до 1020 нг/г [18].

Мировое потребление антибиотиков в животноводстве оценивается в 63 151 тонну в 2010 году. Кроме того, прогнозируется увеличение доли ветеринарных антибиотиков на 67% (до 105 596 тонн) в 2030 году из-за растущего потребительского спроса на продукты животноводства [19].

Разрушение при компостировании антибиотиков различно. 64,7% обнаруженных ветеринарных антибиотиков элиминированных после компостирования в течение 171 дня. Степень удаления ТС составляла менее <63,7%. Применение продуктов компоста с остатками антибиотиков все еще может привести к загрязнению почвы, что может создать риск появления резистентности к почвенной экосистеме [20].

Прямым источником загрязнения водной среды антибиотиками является их применение в рыбоводстве и марикультуре (морской аквакультуре). Так, например, чилийские фермы по разведению морского лосося только в 2016 г. использовали 363,4 тонны антибиотиков, что может оказывать селективное давление на развитие устойчивости к антибиотикам в морской среде [21], продемонстрировали высокую распространенность (65%) устойчивых к ТС изолятов в промыслах карпа в Чехии с преобладанием устойчивости к тетрациклину и общей чувствительности к флорфениколу. Его применяют против возбудителя эритродерматита у карповых рыб, *A. veronii*, часто устойчив к различным классам антибиотиков и часто несет несколько генов вирулентности. Согласно метагеномному исследованию кишечного содержимого рыб с ферм, расположенных в Балтийском море, ARG, обнаруженные в кишечнике рыб, были такими же, как ARG, обогатившиеся в отложениях фермы, что позволяет предположить, что фекалии рыб способствуют обогащению ARG даже при отсутствии одновременного лечения антибиотиками [22].

В Китае антибиотики ТС широко используются в марикультуре [23]. Наблюдения за загрязнением воды и донных отложений остатками антибиотиков на 13 крупных участках марикультуры показали, что общие концентрации ТС находились в пределах 0,2–259,1 нг/л⁻¹ в пробах воды и в диапазоне 3,45–74,84 нг/г⁻¹ от сухой массы в пробах донных отложений [24]. Результаты показали, что антибиотики и соответствующие им ARG были широко распространены в большинстве морских отложений и присутствовали в низких концентрациях в образцах во многих приморских районах Китая [25].

Исследования в теплицах показали, что тетрациклин активно поглощается растениями, выращенными в почве с навозом, содержащим антибиотики. Тестируемыми культурами были кукуруза (*Zea mays* L.), зеленый лук (*Allium cepa* L.) и капуста (*Brassica oleracea*, группа *L. Capitata*). Все три культуры абсорбировали хлортетрациклин.

Концентрации хлортетрациклина в тканях растений были небольшими (2–17 нг/г сырого веса), но эти концентрации увеличивались с увеличением количества антибиотиков, присутствующих в навозе [26].

Резистентность к тетрациклину

Резистентность бактерий к антибиотикам (ARG) может вызывать их субингибирующие концентрации (концентрации значительно меньшие, чем МПК (минимальная подавляющая концентрация) или МИК (минимальная ингибирующая концентрация) – минимальная концентрация вещества, которая предотвращает видимый рост определенного вида бактерий). Исследования [27] показали, что даже при незначительной концентрации тетрациклина (ниже МПК) в сточных водах повышается антибиотикорезистентность ряда анаэробных бактерий.

Выявлены субингибирующие концентрации тетрациклина способны приводить к ARG для следующих видов бактерий [28]:

- *E. coli* J93 и производные штаммы – 1/20 МПК (некоторые производные штаммы приводят к потере приспособленности по сравнению с диким типом в отсутствие антибиотика).
- *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas protegens* – 1/10 МПК (изменения архитектуры генома наблюдались всего за 5 последовательных пассажей в присутствии антибиотиков суб-МИК, после 4 пассажей МИК штаммов *aome P. protegens* повышалась).
- *Salmonella enterica*, серовар Typhimurium LT2–1,5 мкг/мл. Как показал обзор [28] в результате миграции в водной среде тетрациклинов антибиотикорезистентность к ним наблюдается у бактерий в следующих объектах окружающей среды:
 - полярные морские отложения;
 - морская среда прибрежных районов Китая;
 - вода и отложения на объектах марикультуры (культивирование различных морских организмов) [24];
 - жабры и содержимое кишечника рыб, залив Консепсьон, Чили;
 - реакторы с активным илом, сточные воды и обезвоженный шлам коммунальных очистных сооружений (активный ил);
 - выход из бытовой канализации и бытовые сточные воды;
 - отложения эстуарных озер;
 - пресноводные биопленки и поверхностные воды рек;
 - кишечник рыбы в рыбном хозяйстве Финляндии при том, что антибиотики в рыбном хозяйстве не используются [22];
 - ткань селезенки карпа, Чехия (безрецептурные препараты применялись для лечения эритродерматита карпа) [21];
 - подземные воды (ближе к городским районам).

Необходимо отметить, что в окружающей среде помимо ARG также содержатся гены антибиотикорезистентности (Antibiotic Resistance Gene, ARG). В настоящее время ARG признаны новым классом антропогенных биологических поллютантов [29], которые способны накапливаться в окружающей среде и представлять угрозу для здоровья человека и экосистем.



Рис. 1. Географическое обнаружение генов устойчивости к тетрациклину в водной среде [33]

Fig. 1. Geographical representation of tetracycline resistance genes in the aquatic environment [33]

Резистентность бактерий к антибиотикам может быть достигнута при помощи различных механизмов, таких как: снижение проницаемости мембраны для антибиотиков, активное их выведение за пределы клетки (эффлюкс), их ферментативная инактивация, мутация гена, кодирующего мишень, а также продукция бактерией альтернативных мишеней и образование бактериальных биопленок [30].

По литературным данным известно, что в составе хромосом, плазмид и транспозонов микроорганизмов идентифицировано 46 tet генов, детерминирующих ARG к тетрациклину. Показано, что в их состав входят 23 гена, кодирующие белки эффлюкса, 11 генов для белков рибосомальной защиты, три гена для инактивирующего фермента и один ген с неизвестным механизмом резистентности [31, 32].

По литературным данным tet ARG были обнаружены в бактериальных изолятах водной среды, в прудах рыбноводческих хозяйств, в водоемах около сельскохозяйственных пастбищ и в том числе в микробных сообществах в системах очистных сооружений сточных вод (рис. 1). Уже более 10 лет назад было установлено наибольшее содержание ARG к тетрациклину в Европе, Северной Америке и Азии.

Важно отметить, что бактерии, обладающие резистентностью к антибиотику, имеют не только потенциал для репликации, но способность обмениваться и перенимать генетическую информацию, что является основной причиной, приводящей к распространенности ARG в окружающей среде.

Таким образом, влияние на окружающую среду ARG и ARG, проявляющееся в виде антибиотикорезистентности не только в районе применения, но и на значительном удалении от мест, где используются данные препараты. Что влечет за собой риски изменения биоразнообразия даже для регионов непосредственно не контактирующих с местами применения антибиотиков.

Взаимодействие с отдельными веществами

Способность тетрациклина образовывать прочные комплексы с Al и Fe увеличивает растворимость этих минералов. Сорбция ТС была достаточно быстрой, и равновесие достигалось через 8 часов [34]. В то же время показано, что низкомолекулярные органические кислоты (НМОК)

подавляли адсорбцию тетрациклина на частицах гематита при pH 7,0. Напротив, при pH > 5,0 электростатическое отталкивание доминирует исключительно над эффектами адсорбции-ингибирования. Результаты этого исследования показывают, что распространенные НМОК являются критическими факторами, контролирующими судьбу антибиотиков в естественной среде [35]. Окситетрациклин также подвержен поверхностному комплексообразованию с оксидами металлов почвы и алюмосиликатными краевыми участками [36].

Установлено, что комплексообразование ТС с растворенными ионами MII и CuII значительно усиливает превращение этих антибиотиков в присутствии кислорода при pH 8–9,5 и pH 4–6 соответственно. Это исследование подчеркивает, что судьба тетрациклинов в водной среде может значительно различаться из-за их сильного взаимодействия с различными металлами, присутствующими в системах [37].

Взаимодействие с микроорганизмами

Основной вклад в химические процессы в экосистемах поставляют бактерии, отвечающие за процессы разложения и превращения веществ. Таким как процессы денитрификации – восстановления нитратов до нитритов и далее до газообразных оксидов и молекулярного азота. Так, например, новой проблемой стало влияние ТС и ОТС на удаление азота на очистных сооружениях. Азот и фосфор одни из основных загрязнителей сточных вод и на очистных сооружениях основную роль в удалении этих загрязнителей отводят биологической очистке бактериями, отвечающими за процессы денитрификации, в частности анаммокса (анаэробное окисление аммония). Длительное воздействие на анаммокс-бактерии привело к снижению численности бактерий и ухудшению эффективности удаления азота в биореакторе [38]. Концентрация тетрациклина гидрохлорида 10 мг/л⁻¹ приводила к снижению активности процесса анаммокса на 60% в течение 37 дней [39], в другой работе уже при 1 мг/л⁻¹ снижение активности процесса анаммокса с 20 до 14,3 кг/Нм – 3 сут⁻¹ в течении 27 дней [40]. При исследовании ОТС 50 мг/л⁻¹ снизился на 4,5 кг/Нм – 3 сут⁻¹ [41], 1 мг/л⁻¹.

При увеличении концентрации ТС до 10 мг/л эффективность денитрификации ухудшалась, а эффективность удаления азота снижалась до 58%. Численность денитрифицирующих бактерий, таких как бактерии рода *Thauera*, уменьшилась, и постепенно стали доминировать бактерии, устойчивые к тетрациклину [42]. В исследовании [43] из трех наиболее распространенных бактериальных таксонов *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes* произошло перераспределение: процентное содержание *Actinobacteria* увеличивалось с увеличением концентрации ТС (0, 5ppb, 50ppb и 100ppm), в то время как *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* уменьшалось.

Присутствие остаточных (после применения в ветеринарии) количеств тетрациклина существенно нарушало структуру микробных сообществ и ингибировало активность почвенных микробов в отношении уреазы, кислой фосфатазы и дегидрогеназы ($p < 0,05$) [44].

Другое исследование [45] также показывает, что присутствие незначительных доз тетрациклина влияет

на скорость компостирования, ингибируя рост грибов, влияющих на нитрификацию.

В природных экосистемах также наблюдается ингибирование бактерий, влияющих на процессы денитрификации. Данные исследований [46] показывают, что планктонные бактерии могут быть очень чувствительными к тетрациклину в чрезвычайно низких концентрациях, и это серьезно влияет на продукцию микробов.

Исследование влияния антибиотиков на водородное брожение показывает, что тетрациклин может быть эффективно удален с помощью водородной ферментации, а относительно низкие дозы тетрациклина (200 мг/л) мало влияют на выработку водорода. В то время как воздействие тетрациклина может изменить водородное брожение с маслянокислотного на пропионовокислотное в зависимости от уровня тетрациклина [47].

Особое внимание уделяется почвенному микробному сообществу. Ряд исследований показывает, что в почвах, на которых производился выпас скота, наблюдаются изменения в микробном сообществе в сторону устойчивости к тетрациклину. Так в исследовании Srinivasan V, Nam NM и др. [48] показано, что из 56 видов бактерий, выделенных из почв молочной фермы, 36 (64,3%) были устойчивы к тетрациклину, а 17 (30,4%) – к стрептомицину. При этом гены устойчивости наблюдаются не независимо от частоты и регулярности применения ТС [49], даже при редком применении гены устойчивости в бактериях наблюдались в течение всего вегетационного сезона. Как показали Nejjidat A, Diaz-Reck D и др. [50] часть устойчивых к тетрациклину генов сохраняется и на заброшенных до 10 лет участках пастбищ, а также распространяется за их пределы.

Эффект подавления роста восьми антибиотиков, используемых либо в терапевтических целях, либо в качестве стимуляторов роста в интенсивном земледелии на двух видах микроводорослей, *Microcystis aeruginosa* (пресноводные цианобактерии) и *Selenastrum capricornutum* (зеленые водоросли). Токсичность (EC₅₀ значение, мг/л) ТС (0,09) [51].

Таким образом, риски, связанные с микрозагрязнением тетрациклином микробных сообществ, путем подавления ряда процессов биodeградации вещества, а значит: нарушение общеэкологических процессов превращения вещества в экосистемах, снижение эффективности очистных сооружений основанных на принципах биodeградации, снижение эффективности процессов компостирования и других направлений биотехнологии, основанных на процессах биологического разложения вещества микробными сообществами. А также изменением биоразнообразия природных сообществ микроорганизмов.

Воздействие на растения и их сообщества

Ряд видов сельскохозяйственных растений реагируют на использование различных антибиотиков, поступающих с отходами животноводства, например, задержкой прорастания и меньшим ростом биомассы, что указывает на возможное влияние на урожай сельскохозяйственных культур, удобренных навозом, содержащим ТС. Кроме того, антибиотики могут изменить состав диких видов растений в естественных сообществах

из-за различных видоспецифичных реакций с неизвестными последствиями для более высоких трофических уровней [52]. Результаты показывают, что тетрациклин значительно ингибирует удлинение корней ($p < 0,05$), что является наиболее чувствительной конечной точкой теста на фитотоксичность. Что касается отдельных видов сельскохозяйственных культур, было обнаружено, что салат-латук чувствителен к большинству антибиотиков, используемых в ветеринарии. Медианная эффективная концентрация (EC₅₀) ТС для салата-латука составила 14,4 мг/л [53].

Тетрациклин влияет на слой корневой слизи, даже в минимальной концентрации ингибирует почвенные бактерии, влияющие на процессы нитрификации, и взаимодействует с микробным сообществом почвы [54]. Как показало исследование влияние тетрациклина на сельскохозяйственные растения [55], во время сбора урожая содержание растворимого сахара в листьях рапса после применения от 0,30 до 0,90 мг/кг (–1) тетрациклина резко снижалось на 90%, в то время как содержание растворимого белка увеличивалось на 23–28% по сравнению с контролем.

На общую биомассу растений отрицательно влиял тетрациклин, особенно на корни, со снижением на 40% по сравнению с контролем. Кроме того, снижалось усвоение фосфора растением, в то время как концентрация фосфора увеличивалась на 20% из-за снижения биомассы растения. Тетрациклин, по-видимому, увеличивал концентрацию растворенного органического углерода (на 20%) в почве [44].

В тоже время тетрациклин в дозе 0,5–10 мг/л способен стимулировать прорастание семян, митотическое деление клеток и рост проростков пшеницы и не вызывает значительного увеличения активности антиоксидантных ферментов. Однако в более высоких концентрациях (10–300 мг/л⁻¹) наблюдается значительное ингибирование всех параметров, включая процент всхожести [56]. Отдельно следует указать на влияние ферригидрита (Fh), типичный оксигидроксид железа железных бляшек на поверхности корней растений, способствует ускоренной деградации ТС [57].

Таким образом, экологические риски микрозагрязнений тетрациклином, поступающим с органическими удобрениями, растительных сообществ связаны с ингибированием ряда процессов корневого питания, видоспецифичных для разных сельскохозяйственных культур.

Воздействие на водные организмы

В первую очередь токсический эффект тетрациклина воздействует на водоросли и цианобактерии, как основу пищевой цепочки. Ингибирование ТС и ОТС в микродозах наблюдается у следующих групп: *Cyanobacteria*, *Algae*, *Ciliates* в концентрациях от 3,31 до 94,4 мг/л (у инфузорий) [19]. В осадке морской аквакультуры тетрациклин был признан одним из основных источников генов устойчивости к антибиотикам. При этом гены устойчивости к тетрациклину распространялись при применении рыбной муки, при этом также было обнаружено значительное увеличение содержания мобильных генетических элементов [58].

Сообщается, что тетрациклины считаются генетически токсичными для рыб, и при этом, биоаккумулируются в тканях рыб, а также в водной среде, такой как реки и поверхностные воды [59].

Таким образом, микрозагрязнения тетрациклином морских сообществ связаны, в первую очередь, с воздействием на продуценты – водоросли и цианобактерии, ингибируя их рост. И во вторую – на последующие цепи питания, путем биоаккумулирования в тканях позвоночных.

Воздействие на беспозвоночных

Воздействие тетрациклина в нескольких поколениях дафний вызывало значительные изменения, связанные с линькой и влиянием на белок кутикулы. Исследования [60] свидетельствуют о законсервированном механизме токсичности тетрациклина, независимо от концентрации воздействия или времени. Большинство из них были связаны с общими реакциями на стресс, включая трансляцию, белковый и углеводный обмен и окислительное фосфорилирование. Также показано, что тетрациклин ингибирует митохондриальную трансляцию, и мужские репродуктивные функции могут быть особенно чувствительны к этому антибиотику. Так, например, в исследовании псевдоскорпиона *Cordylochernes scorpioides* у самцов, получавших тетрациклин, жизнеспособность сперматозоидов значительно снизилась по сравнению с контролем, и наблюдалась передача токсического эффекта необработанному второму поколению, в третьем поколении – не проявлялось [61]. Особо чувствительным считают дождевого червя с его микрофлорой, исследователи Chao H, Sun M и др. предлагают использовать его в качестве биоиндикатора антибиотиков в почве [62].

Таким образом, экологические риски микрозагрязнений тетрациклином для почвенных и водных беспозвоночных связаны с его токсическим эффектом для отдельных видов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, микрозагрязнения антибиотиками тетрациклинового ряда влекут за собой ряд экологических рисков.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Венгерович Н. Г. Стероидные гормоны и их метаболиты в воде централизованных систем питьевого водоснабжения как экополлютанты / Н. Г. Венгерович, В. В. Перелыгин // *Формулы Фармации*. – 2021. – Т. 3. № 2. – С. 66–71. <https://doi.org/10.17816/phf71495>.
2. World Health Organization (WHO). Media center. WHO's the first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. Geneva: WHO; 2014. URL: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/>.
3. Polianciuc S. I., Gurzau A. E., Kiss B., et al. Antibiotics in the environment: causes and consequences. *Med Pharm Rep*. 2020. Vol. 93. P. 231–240.

Благодаря широкому применению, распространение антибиотиков тетрациклинового ряда в окружающей среде имеет глобальные масштабы. Влияние тетрациклина наблюдается во многих объектах. В первую очередь распространению тетрациклина способствует ветеринарное применение как непосредственно, так и в результате использования отходов животноводства в качестве удобрений сельскохозяйственных культур и пастбищ.

При этом загрязнение тетрациклином имеет как медицинские риски, связанные с проявлением антибиотикорезистентности в бактериальных сообществах, так и экологические риски, связанные с изменениями в трансформации вещества в экосистемах и влиянием на биоразнообразие, путем угнетения отдельных видов растений, животных и микроорганизмов.

В результате исследования выявлены следующие экологические последствия при микрозагрязнении тетрациклином окружающей среды:

1. Связанные с нарушением работы бактерий, входящих в бактериальный комплекс активного ила на очистных сооружениях, применяющих данную технологию, а также при компостировании и влияющих на процессы денитрификации.
2. Воздействия на почвенный микробиоценоз микробных сообществ путем подавления ряда процессов биодеградации вещества и изменения биоразнообразия микроорганизмов. С одной стороны также на микроорганизмы, участвующие в процессах почвенной нитрификации, а с другой – повышая процент генов устойчивых к тетрациклину в данных микробных сообществах.
3. Риски микрозагрязнений тетрациклином, поступающим с органическими удобрениями, растительных сообществ связаны с ингибированием ряда процессов корневого питания, видоспецифичные для разных сельскохозяйственных культур.
4. Микрозагрязнения тетрациклином морских сообществ связаны, в первую очередь, с воздействием на продуценты – водоросли и цианобактерии, ингибируя их рост. И во вторую – на последующие цепи питания, путем биоаккумулирования в тканях позвоночных.
5. Показано токсическое влияние малых доз тетрациклина из почвы на отдельные виды беспозвоночных.

4. Андреев В. А. Антибактериальная активность традиционных и наноантисептиков, перспектива их абсорбции на раневых покрытиях / В. А. Андреев, В. А. Попов, А. К. Хрипунов [и др.] // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. – 2012. – № 3 (39). – С. 173–177.

5. Чепур С. В. Применение нанотехнологий в создании современных лекарственных средств и систем их направленной доставки (обзор литературы) / С. В. Чепур, М. А. Тюнин, А. А. Кузьмин [и др.] // *Военно-медицинский журнал*. – 2017. – Т. 338. – № 3. – С. 59–67.

6. Vengerovich N. G., Antonenkova E. V., Andreev V. A., et al. Application of bioactive nanomaterials in wound process // *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2011. No. 1 (33). P. 162–167.

7. Tran N. H., Chen H., Reinhard M., et al. Occurrence and removal of multiple classes of antibiotics and antimicrobial agents in biological wastewater treatment processes // *Water Res.* 2016. Vol. 104. P. 461–472.
8. Chopra I., et al. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2001. Vol. 65, no. 2. P. 232–260.
9. Daghrir R., Drogui P. Tetracycline antibiotics in the environment: a review // *Environ Chem Lett.* 2013. Vol. 11. P. 209–227.
10. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей. О Всемирной неделе правильного использования противомикробных препаратов // Роспотребнадзор: сайт. – URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=16020 (дата обращения 17.04.2022).
11. Barroso J. M. Commission regulation (EU) № 37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin // *Off. J. Eur. Union.* 2010. Vol. 1, no. 15. P. 1–72.
12. Коллегия ЕЭК. Решение коллегии ЕЭК от 13 февраля 2018 года № 28 «О максимально допустимых уровнях остатков ветеринарных лекарственных средств (фармакологически активных веществ), которые могут содержаться в переработанной пищевой продукции животного происхождения, в том числе в сырье, и методах их определения» // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации АО «Кодекс»: сайт. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/556522984> (дата обращения 17.04.2022).
13. СанПиН 1.2.3685–21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий» // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации АО «Кодекс»: сайт. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573500115> (дата обращения 17.04.2022).
14. Рынок противобактериальных ветеринарных препаратов в России в 2017–2019 годах // Сельскохозяйственное обозрение Ценовик: сайт. – URL: <https://www.tsenovik.ru/articles/veterinariya/rynok-protivobakterialnykh-veterinarykh-preparatov-v-rossii-v-2017–2019-godakh> (дата обращения 18.04.2022).
15. Llor C., Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem // *Ther Adv Drug Saf.* 2014. Vol. 5, no. 6. P. 229–241. <https://doi.org/10.1177/2042098614554919>.
16. Тимофеева С. С. Антибиотики в окружающей среде: состояние и проблемы / С. С. Тимофеева, О. С. Гудилова // XXI век. Техносферная безопасность. – 2021. – Т. 6. – № 3. – С. 251–265. <https://doi.org/10.21285/2500-1582-2021-3-251-265>.
17. Zhang H., Zhou Y., Huang Y., et al. Residues and risks of veterinary antibiotics in protected vegetable soils following application of different manures // *Chemosphere.* 2016. Vol. 152. P. 229–37. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.02.111>.
18. Sollic M., Roy-Lachapelle A., Gasser M. O., et al. Fractionation and analysis of veterinary antibiotics and their related degradation products in agricultural soils and drainage waters following swine manure amendment // *Sci Total Environ.* 2016. Vol. 543 (Part A). P. 524–535. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.11.061>.
19. Yang Q., Gao Y., Ke J., et al. Antibiotics: An overview on the environmental occurrence, toxicity, degradation, and removal methods // *Bioengineered.* 2021. Vol. 12, no. 1. P. 7376–7416. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1974657>.
20. Zhang M., He L. Y., Liu Y. S., et al. Fate of veterinary antibiotics during animal manure composting // *Sci Total Environ.* 2019. Vol. 650 (Part 1). P. 1363–1370. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.09.147>.
21. Syrova E., Kohoutova L., Dolejska M., et al. Antibiotic resistance and virulence factors in mesophilic *Aeromonas* spp. from Czech carp fisheries // *J Appl Microbiol.* 2018. Vol. 125. P. 1702–1713. <https://doi.org/10.1111/jam.14075>.
22. Muziasari W. I., Pitkänen L. K., Sørum H., et al. The resistance of farmed fish feces contributes to the enrichment of antibiotic resistance genes in sediments below Baltic sea fish farms // *Frontiers in Microbiology.* 2017. Vol. 7 (Jan). P. 2137. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.02137>.
23. Chen C. Q., Zheng L., Zhou J. L., et al. Persistence and risk of antibiotic residues and antibiotic resistance genes in major mariculture sites in Southeast China // *Sci Total Environ.* 2017. Vol. 580. P. 1175–1184. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.12.075>.
24. Gao Q., Li Y., Qi Z., et al. Diverse and abundant antibiotic resistance genes from mariculture sites of China's coastline. *Sci Total Environ.* 2018. Vol. 630. P. 117–125. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.02.122>.
25. Zhang Y., Niu Z., Zhang Y., et al. Occurrence of intracellular and extracellular antibiotic resistance genes in coastal areas of Bohai Bay (China) and the factors affecting them // *Environ Pollut.* 2018. Vol. 236. P. 126–136. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.01.033>.
26. Kumar K., Gupta S. C., Baidoo S. K., et al. Antibiotic Uptake by Plants from Soil Fertilized with Animal Manure // *J. Environ. Qual.* 2005. Vol. 34. P. 2082–2085. <https://doi.org/10.2134/jeq2005.0026>.
27. Zhang Y., Pei M., Zhang B., et al. Changes of antibiotic resistance genes and bacterial communities in the advanced biological wastewater treatment system under low selective pressure of tetracycline // *Water Res.* 2021. Vol. 207. P. 117834. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2021.117834>.

28. Amarasiri M., Sano D., Suzuki S. Understanding human health risks caused by antibiotic resistant bacteria (ARB) and antibiotic resistance genes (ARG) in water environments: Current knowledge and questions to be answered // *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*. 2020. Vol. 50, no. 19. P. 2016–2059. <https://doi.org/10.1080/106433389.2019.1692611>.
29. Hsu C., Hsu B., Ji W., et al. Antibiotic resistance pattern and gene expression of non-typhoid Salmonella in river-sheds // *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2015. Vol. 22. P. 7843–7850.
30. Sekyere J. O., Asante J. Emerging mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria and fungi: advances in the era of genomics // *Microbiology*. 2018. Vol. 13, no. 2. P. 241–262.
31. Roberts M. C., Schwarz S. Tetracycline and phenicol resistance genes and mechanisms: importance for agriculture, the environment and humans // *J. Environ. Qual.* 2016. Vol. 45, no. 2. P. 576–592.
32. Xiong W., Wang M., Dai J., et al. Application of manure containing tetracyclines slowed down the dissipation of tet resistance genes and caused changes in the composition of soil bacteria // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2018. Vol. 147. P. 455–460.
33. Zhang X. X., Zhang T., Fang H. H. Antibiotic resistance genes in water environment // *Appl Microbiol Biotechnol.* 2009. Vol. 82, no. 3. P. 397–414.
34. Cheng G. Interaction of tetracycline with aluminum and iron hydrous oxides // *Environ Sci Technol.* 2005. Vol. 39. P. 2660–2667.
35. Wei Q., Zhang Q., Chen J., et al. Adsorption behavior and mechanism of tetracycline onto hematite: Effects of low-molecular-weight organic acids // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2022. Vol. 641. P. 128546. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.128546>.
36. Carrasquillo A. J., Bruland G. L., MacKay A. A., et al. Sorption of Ciprofloxacin and Oxytetracycline Zwitterions to Soils and Soil Minerals: Influence of Compound Structure // *Environmental Science & Technology*. 2008. Vol. 42, no. 20. P. 7634–7642. <https://doi.org/10.1021/es801277y>.
37. Chen W. R., Huang C. H. Transformation of Tetracyclines Mediated by Mn(II) and Cu(II) Ions in the Presence of Oxygen // *Environmental Science & Technology*. 2009. Vol. 43, no. 2. P. 401–407. <https://doi.org/10.1021/es802295r>.
38. Gamón F., Cema G., Ziembńska-Buczyńska A. The influence of antibiotics on the anammox process – a review // *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022. Vol. 29, no. 6. P. 8074–8090. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-17733-7>.
39. Fernández I., Mosquera-Corral A., Campos J. L., et al. Operation of an Anammox SBR in the presence of two broad-spectrum antibiotics // *Process Biochem.* 2009. Vol. 44, no. 4. P. 494–498. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2009.01.001>.
40. Zhang Q. Q., Bai Y. H., Wu J., et al. Microbial community evolution and fate of antibiotic resistance genes in anammox process under oxytetracycline and sulfamethoxazole stresses // *Biores Technol.* 2019. Vol. 293. P. 122096. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.122096>.
41. Yang G. F., Zhang Q. Q., Jin R. C. Changes in the nitrogen removal performance and the properties of granular sludge in an Anammox system under oxytetracycline (OTC) stress // *Biores Technol.* 2013. Vol. 129. P. 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2012.11.022>.
42. Shu Y., Liang D. Effect of tetracycline on nitrogen removal in Moving Bed Biofilm Reactor (MBBR) System // *PLoS One*. 2022. Vol. 17, no. 1. P. e0261306. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261306>.
43. Zhang Y., Geng J., Ma H., et al. Characterization of microbial community and antibiotic resistance genes in activated sludge under tetracycline and sulfamethoxazole selection pressure // *Sci Total Environ.* 2016. Vol. 571. P. 479–486. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.07.014>.
44. Wei X., Wu S. C., Nie X. P., et al. The effects of residual tetracycline on soil enzymatic activities and plant growth // *J Environ Sci Health B.* 2009. Vol. 44, no. 5. P. 461–471. <https://doi.org/10.1080/03601230902935139>.
45. Cui H., Ou Y., Wang L., et al. Tetracycline hydrochloride-stressed succession in microbial communities during aerobic composting: Insights into bacterial and fungal structures // *Chemosphere*. 2022. Vol. 289. P. 133159. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.133159>.
46. Verma B., Roberts R. D., Headley J. V. Impacts of tetracycline on planktonic bacterial production in prairie aquatic systems // *Microb Ecol.* 2007. Vol. 54, no. 1. P. 52–55. <https://doi.org/10.1007/s00248-006-9170-5>.
47. Hou G., Hao X., Zhang R., Wang J., et al. Tetracycline removal and effect on the formation and degradation of extracellular polymeric substances and volatile fatty acids in the process of hydrogen fermentation // *Bioresour Technol.* 2016. Vol. 212. P. 20–25. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2016.03.156>.
48. Srinivasan V., Nam H. M., Sawant A. A., et al. Distribution of tetracycline and streptomycin resistance genes and class 1 integrons in Enterobacteriaceae isolated from dairy and nondairy farm soils // *Microb Ecol.* 2008. Vol. 55, no. 2. P. 184–193. <https://doi.org/10.1007/s00248-007-9266-6>.
49. Schmitt H., Stoob K., Hamscher G., et al. Tetracyclines and tetracycline resistance in agricultural soils: microcosm and field studies // *Microb Ecol.* 2006. Vol. 51, no. 3. P. 267–276. <https://doi.org/10.1007/s00248-006-9035-y>.
50. Nejdat A., Diaz-Reck D., Gelfand I., et al. Persistence and spread of tetracycline resistance genes and microbial community variations in the soil of animal corrals in a semi-arid planted forest // *FEMS Microbiol Ecol.* 2021. Vol. 97, no. 8. P. fiab106. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiab106>.
51. Halling-Sørensen B. Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming // *Chemosphere*. 2000. Vol. 40, no. 7. P. 731–739.

52. Minden V., Deloy A., Volkert A. M., et al. Antibiotics impact plant traits, even at small concentrations // *AoB PLANTS*. 2017. Vol. 9, no. 2. P. plx010, <https://doi.org/10.1093/aobpla/plx010>.

53. Pan M., Chu L. M. Phytotoxicity of veterinary antibiotics to seed germination and root elongation of crops // *Ecotoxicol Environ Saf.* 2016. Vol. 126. P. 228–237. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.12.027>.

54. Zhang M., Cai Z., Zhang G., et al. Abiotic mechanism changing tetracycline resistance in root mucus layer of floating plant: The role of antibiotic-exudate complexation // *J Hazard Mater.* 2021. Vol. 416. P. 125728. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125728>.

55. Liu J. Q., Zhuge Y. P., Cui L. N. Effects of exogenous tetracycline on rape soil enzyme activity and rape quality // *Ying Yong Sheng Tai Xue Bao*. 2009. Vol. 20, no. 4. P. 943–948.

56. Xie X., Zhou Q., Lin D., et al. Toxic effect of tetracycline exposure on growth, antioxidative and genetic indices of wheat (*Triticum aestivum* L.) // *Environ Sci Pollut Res.* 2011. Vol. 18. P. 566–575. <https://doi.org/10.1007/s11356-010-0398-8>.

57. He J., Yang C., Deng Y., et al. Mechanistic insights into the environmental fate of tetracycline affected by ferrihydrite: Adsorption versus degradation // *Science of The Total Environment*. 2022. Vol. 811. P. 152283. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152283>.

58. Han Y., Wang J., Zhao Z., et al. Combined impact of fishmeal and tetracycline on resistomes in mariculture sediment // *Environ Pollut.* 2018. Vol. 42 (Part B). P. 1711–1719. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.07.101>.

59. Yang C., Song G., Lim W. A review of the toxicity in fish exposed to antibiotics // *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2020. Vol. 237. P. 108840. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2020.108840>.

60. Kim H. Y., Asselman J., Jeong T. Y., et al. Multi-generational Effects of the Antibiotic Tetracycline on Transcriptional Responses of *Daphnia magna* and Its Relationship to Higher Levels of Biological Organizations // *Environ Sci Technol.* 2017. Vol. 51, no. 21. P. 12898–12907. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b05050>.

61. Zeh J. A., Bonilla M. M., Adrian A. J., et al. From father to son: transgenerational effect of tetracycline on sperm viability // *Sci Rep.* 2012. Vol. 2. P. 375. <https://doi.org/10.1038/srep00375>.

62. Chao H., Sun M., Ye M., et al. World within world: Intestinal bacteria combining physiological parameters to investigate the response of *Metaphire guillelmi* to tetracycline stress // *Environ Pollut.* 2020. Vol. 261. P. 114174. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114174>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергей Геннадьевич Парамонов – канд. биол. наук, доцент кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, sergei.paramonov@pharminnotech.com

Дарья Дмитриевна Зеликова – студ. 3 курса Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, darya.zelikova@spsru.ru

Людмила Валерьевна Слярова – магистрант 1 года обучения Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, sklyarova.lyudmila@spsru.ru

Инна Михайловна Алхутова – магистрант 2 года обучения Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, inna.drachkova@spsru.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 05.04.2022 г., одобрена после рецензирования 20.04.2022 г., принята к публикации 30.04.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2022. Vol. 4, no. 1. P. 76-88

ACTUAL PROBLEMS: DISCUSSION TRIBUNE

Review article

Environmental risks of the tetracycline micro pollution

© 2022. Sergey G. Paramonov¹, Daria D. Zelikova¹, Lyudmila V. Sklyarova¹,
Inna M. Alkhutova¹

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

Corresponding author: Sergey G. Paramonov, sergei.paramonov@pharminnotech.com

ABSTRACT. Review of environmental risks related to the use of tetracycline. Microcontamination with tetracycline has both medical risks associated with the manifestation of antibiotic resistance in bacterial communities, and environmental risks associated with changes in the transformation of the substance in ecosystems and the impact on biodiversity by inhibiting certain species of plants, animals and microorganisms.

Microcontamination with tetracycline antibiotics entails a number of environmental risks. Due to their widespread use, the spread of tetracycline antibiotics in the environment is global. The influence of tetracycline is observed in many objects. The distribution of tetracycline is facilitated by veterinary use, both directly and through the use of animal waste as fertilizer for crops and pastures.

As a result of the study, the following possible environmental consequences of tetracycline micropollution of the environment were revealed:

1. Violation of the work of bacteria included in the bacterial complex of activated sludge at treatment facilities using this technology, as well as during composting and affecting denitrification processes.

2. Impact on soil microbial communities by suppressing a number of biodegradation processes of the substance and changing the biodiversity of microorganisms.

3. The risks of micropollution of plant communities with tetracycline supplied with organic fertilizers were associated with the inhibition of a number of root nutrition processes, species-specific for different crops.

4. Micro-pollution of marine communities with tetracycline is associated primarily with the effect on producers – algae and cyanobacteria, inhibiting their growth, secondly, to subsequent food chains through bioaccumulation in vertebrate tissues.

5. The toxic effect of small doses of tetracycline from the soil on certain types of invertebrates was shown.

KEYWORDS: antibiotics; environment; animal products; hydropollutants; tetracycline

REFERENCES

1. Vengerovich N. G., Perelygin V. V. Steroid hormones and their metabolites in water of centralized drinking water supply systems as ecopolutants. *Formuly Farmatsii = Pharmacy Formulas*. 2021;3(2):66-71. <https://doi.org/10.17816/phf71495>. (In Russ.).
2. World Health Organization (WHO). Media center. WHO's the first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. Geneva: WHO; 2014. URL: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/>.
3. Polianciuc S. I., Gurzau A. E., Kiss B., et al. Antibiotics in the environment: causes and consequences. *Med Pharm Rep*. 2020;93:231-240.
4. Andreev V. A., Popov V. A., Hripunov A. K., et al. Antibacterial activity traditional and nanoantiseptics, prospect of their absorption on wound coatings. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2012;(39):173-177. (In Russ.).
5. Chepur S. V., Tyunin M. A., Kuzmin A. A., et al. Use of nanotechnology in the creation of modern medicines-governmental funds and their targeting systems (literature review). *Voenno-meditsinskiy zhurnal = Russian Military Medical Journal*. 2017;338(3):59-67. (In Russ.).
6. Vengerovich N. G., Antonenkova E.V., Andreev V. A., et al. Application of bioactive nanomaterials in wound process. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2011. № 1 (33). 162-167.
7. Tran N. H., Chen H., Reinhard M, et al. Occurrence and removal of multiple classes of antibiotics and antimicrobial agents in biological wastewater treatment processes. *Water Res*. 2016;104:461-472.

8. Chopra I., et al. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2001;2: 232-260.
9. Daghrir R., Drogui P. Tetracycline antibiotics in the environment: a review. *Environ Chem Lett.* 2013;11:209-227.
10. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey. O Vsemirnoy nedele pravil'nogo ispol'zovaniya protivomikrobykh preparatov // Rospotrebnadzor: sayt. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=16020. (In Russ.).
11. Barroso J. M. Commission regulation (EU) N° 37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin. *Off. J. Eur. Union.* 2010;1(15):1-72.
12. Kollegiya EEK. Reshenie kollegii EEK ot 13 fevralya 2018 goda N° 28 “O maksimal'no dopustimyykh urovnyakh ostatkov veterinarnykh lekarstvennykh sredstv (farmakologicheskii aktivnykh veshchestv), kotorye mogut sodержat'sya v nepererabotannoy pishchevoy produktsii zhivotnogo proiskhozhdeniya, v tom chisle v syr'e, i metodikakh ikh opredeleniya” // Elektronnyy fond pravovoy i normativno-tekhnicheskoy dokumentatsii AO “Kodeks”: sayt. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/556522984>. (In Russ.).
13. SanPiN 1.2.3685-21 “Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k sodержaniyu territoriy gorodskikh i sel'skikh poseleniy, k vodnym ob'ektam, pit'evoy vode i pit'evomu vodosnabzheniyu, atmosfernomu vozdukh, pochvam, zhilym pomeshcheniyam, ekspluatatsii proizvodstvennykh, obshchestvennykh pomeshcheniy, organizatsii i provedeniyu sanitarno-protivoepidemicheskikh (profilakticheskikh) meropriyatiy” // Elektronnyy fond pravovoy i normativno-tekhnicheskoy dokumentatsii AO “Kodeks”: sayt. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573500115>. (In Russ.).
14. Rynok protivobakterial'nykh veterinarnykh preparatov v Rossii v 2017–2019 godakh // Sel'skokhozyaystvennoe obozrenie Tsenovik: sayt. – URL: <https://www.tsenovik.ru/articles/veterinariya/rynok-protivobakterialnykh-veterinarnykh-preparatov-v-rossii-v-2017-2019-godakh/>. (In Russ.).
15. Llor C., Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(6):229-241. <https://doi.org/10.1177/2042098614554919>
16. Timofeeva S. S., Gudilova O. S. Antibiotics in the Environment: Status and Problems. XXI vek. Tekhnosfer-naya bezopasnost' = XXI century. Technosphere Safety. 2021;6(3):251-265. <https://doi.org/10.21285/2500-1582-2021-3-251-265>. (In Russ.).
17. Zhang H., Zhou Y., Huang Y., et al. Residues and risks of veterinary antibiotics in protected vegetable soils following application of different manures. *Chemosphere.* 2016;152:229-237. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.02.111>.
18. Sollic M., Roy-Lachapelle A., Gasser M. O., et al. Fractionation and analysis of veterinary antibiotics and their related degradation products in agricultural soils and drainage waters following swine manure amendment. *Sci Total Environ.* 2016;543(PtA):524-535. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.11.061>.
19. Yang Q., Gao Y., Ke J., et al. Antibiotics: An overview on the environmental occurrence, toxicity, degradation, and removal methods, *Bioengineered.* 2021;12(1):7376-7416. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1974657>.
20. Zhang M., He L. Y., Liu Y. S., et al. Fate of veterinary antibiotics during animal manure composting. *Sci Total Environ.* 2019;650(Pt1):1363-1370. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.09.147>.
21. Syrova E., Kohoutova L., Dolejska M., et al. Antibiotic resistance and virulence factors in mesophilic *Aeromonas* spp. from Czech carp fisheries. *J Appl Microbiol.* 2018;25: 1702-1713. <https://doi.org/10.1111/jam.14075>.
22. Muziasari W. I., Pitkänen L. K., Sørsum H., et al. The resistance of farmed fish feces contributes to the enrichment of antibiotic resistance genes in sediments below Baltic sea fish farms. *Frontiers in Microbiology.* 2017;7(Jan):2137. doi:10.3389/fmicb.2016.02137.
23. Chen C. Q., Zheng L., Zhou J. L., et al. Persistence and risk of antibiotic residues and antibiotic resistance genes in major mariculture sites in Southeast China. *Sci Total Environ.* 2017;580:1175-1184. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.12.075>.
24. Gao Q., Li Y., Qi Z., et al. Diverse and abundant antibiotic resistance genes from mariculture sites of China's coastline. *Sci Total Environ.* 2018;630:117-125. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.02.122>.
25. Zhang Y., Niu Z., Zhang Y., et al. Occurrence of intracellular and extracellular antibiotic resistance genes in coastal areas of Bohai Bay (China) and the factors affecting them. *Environ Pollut.* 2018;236:126-136. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.01.033>.
26. Kumar K., Gupta S. C., Baidoo S. K., et al. Antibiotic Uptake by Plants from Soil Fertilized with Animal Manure. *J. Environ. Qual.* 2005;34:2082-2085. <https://doi.org/10.2134/jeq2005.0026>.
27. Zhang Y., Pei M., Zhang B., et al. Changes of antibiotic resistance genes and bacterial communities in the advanced biological wastewater treatment system under low selective pressure of tetracycline. *Water Res.* 2021;207:117834. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2021.117834>.
28. Amarasinghe M., Sano D., Suzuki S. Understanding human health risks caused by antibiotic resistant bacteria (ARB) and antibiotic resistance genes (ARG) in water environments: Current knowledge and questions to be answered. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology.* 2020;50(19):2016-2059. <https://doi.org/10.1080/10643389.2019.1692611>.

29. Hsu C., Hsu B., Ji W., et al. Antibiotic resistance pattern and gene expression of non-typhoid Salmonella in riversheds. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2015;22:7843-7850.
30. Sekyere J. O., Asante J. Emerging mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria and fungi: advances in the era of genomics. *Microbiology.* 2018;13(2):241-262.
31. Roberts M. C., Schwarz S. Tetracycline and phenicol resistance genes and mechanisms: importance for agriculture, the environment and humans. *J. Environ. Qual.* 2016;4(2):576-592.
32. Xiong W., Wang M., Dai J., et al. Application of manure containing tetracyclines slowed down the dissipation of tet resistance genes and caused changes in the composition of soil bacteria. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2018;147:455-460.
33. Zhang X. X., Zhang T., Fang H. H. Antibiotic resistance genes in water environment. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2009;82(3):397-414.
34. Cheng G. Interaction of tetracycline with aluminum and iron hydrous oxides. *Environ Sci Technol.* 2005;39:2660-2667.
35. Wei Q., Zhang Q., Chen J., et al. Adsorption behavior and mechanism of tetracycline onto hematite: Effects of low-molecular-weight organic acids. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects.* 2022; 641:128546. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.128546>.
36. Carrasquillo A. J., Bruland G. L., MacKay A. A., et al. Sorption of Ciprofloxacin and Oxytetracycline Zwitterions to Soils and Soil Minerals: Influence of Compound Structure. *Environmental Science & Technology.* 2008;42(20):7634-7642. <https://doi.org/10.1021/es801277y>.
37. Chen W. R., Huang C. H. Transformation of Tetracyclines Mediated by Mn(II) and Cu(II) Ions in the Presence of Oxygen. *Environmental Science & Technology.* 2009;43(2):401-407. <https://doi.org/10.1021/es802295r>.
38. Gamorń F., Cema G., Ziembirńska-Buczyńska A. The influence of antibiotics on the anammox process – a review. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022;29(6):8074-8090. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-17733-7>.
39. Fernández I., Mosquera-Corral A., Campos J. L., et al. Operation of an Anammox SBR in the presence of two broad-spectrum antibiotics. *Process Biochem.* 2009;44(4):494-498. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2009.01.001>.
40. Zhang Q. Q., Bai Y. H., Wu J., et al. Microbial community evolution and fate of antibiotic resistance genes in anammox process under oxytetracycline and sulfamethoxazole stresses. *Biores Technol.* 2019;293:122096. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.122096>.
41. Yang G. F., Zhang Q. Q., Jin R. C. Changes in the nitrogen removal performance and the properties of granular sludge in an Anammox system under oxytetracycline (OTC) stress. *Biores Technol.* 2013;129:65-71. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2012.11.022>.
42. Shu Y., Liang D. Effect of tetracycline on nitrogen removal in Moving Bed Biofilm Reactor (MBBR) System. *PLoS One.* 2022;17(1):e0261306. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261306>.
43. Zhang Y., Geng J., Ma H., et al. Characterization of microbial community and antibiotic resistance genes in activated sludge under tetracycline and sulfamethoxazole selection pressure. *Sci Total Environ.* 2016;571:479-486. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.07.014>.
44. Wei X., Wu S. C., Nie X. P., et al. The effects of residual tetracycline on soil enzymatic activities and plant growth. *J Environ Sci Health B.* 2009;44(5):461-71. <https://doi.org/10.1080/03601230902935139>.
45. Cui H., Ou Y., Wang L., et al. Tetracycline hydrochloride-stressed succession in microbial communities during aerobic composting: Insights into bacterial and fungal structures. *Chemosphere.* 2022;289:133159. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.133159>.
46. Verma B., Roberts R. D., Headley J. V. Impacts of tetracycline on planktonic bacterial production in prairie aquatic systems. *Microb Ecol.* 2007;54(1):52-55. <https://doi.org/10.1007/s00248-006-9170-5>.
47. Hou G., Hao X., Zhang R., Wang J., et al. Tetracycline removal and effect on the formation and degradation of extracellular polymeric substances and volatile fatty acids in the process of hydrogen fermentation. *Bioresour Technol.* 2016;212:20-25. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2016.03.156>.
48. Srinivasan V., Nam H. M., Sawant A. A., et al. Distribution of tetracycline and streptomycin resistance genes and class 1 integrons in Enterobacteriaceae isolated from dairy and nondairy farm soils. *Microb Ecol.* 2008;55(2):184-193. <https://doi.org/10.1007/s00248-007-9266-6>.
49. Schmitt H., Stoob K., Hamscher G., et al. Tetracyclines and tetracycline resistance in agricultural soils: microcosm and field studies. *Microb Ecol.* 2006;51(3):267-276. <https://doi.org/10.1007/s00248-006-9035-y>.
50. Nejdat A., Diaz-Reck D., Gelfand I., et al. Persistence and spread of tetracycline resistance genes and microbial community variations in the soil of animal corrals in a semi-arid planted forest. *FEMS Microbiol Ecol.* 2021;97(8):fiab106. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiab106>.
51. Halling-Sørensen B. Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. *Chemosphere.* 2000;40(7):731-739.
52. Minden V., Deloy A., Volkert A. M., et al. Antibiotics impact plant traits, even at small concentrations. *AOB PLANTS.* 2017;9(2):plx010. <https://doi.org/10.1093/aobpla/plx010>.
53. Pan M., Chu L. M. Phytotoxicity of veterinary antibiotics to seed germination and root elongation of crops. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2016;126:228-237. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.12.027>.

54. Zhang M., Cai Z., Zhang G., et al. Abiotic mechanism changing tetracycline resistance in root mucus layer of floating plant: The role of antibiotic-exudate complexation. *J Hazard Mater.* 2021;416:125728. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125728>.

55. Liu J. Q., Zhuge Y. P., Cui L. N. Effects of exogenous tetracycline on rape soil enzyme activity and rape quality. *Ying Yong Sheng Tai Xue Bao.* 2009;20(4):943-948.

56. Xie X., Zhou Q., Lin D., et al. Toxic effect of tetracycline exposure on growth, antioxidative and genetic indices of wheat (*Triticum aestivum* L.). *Environ Sci Pollut Res.* 2011;18:566-575. <https://doi.org/10.1007/s11356-010-0398-8>.

57. He J., Yang C., Deng Y., et al. Mechanistic insights into the environmental fate of tetracycline affected by ferrihydrite: Adsorption versus degradation. *Science of The Total Environment.* 2022;811:152283. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152283>.

58. Han Y., Wang J., Zhao Z., et al. Combined impact of fishmeal and tetracycline on resistomes in mariculture sedi-

ment. *Environ Pollut.* 2018;242(PtB):1711-1719. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.07.101>.

59. Yang C., Song G., Lim W. A review of the toxicity in fish exposed to antibiotics. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2020;237:108840. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2020.108840>.

60. Kim H. Y., Asselman J., Jeong T. Y., et al. Multigenerational Effects of the Antibiotic Tetracycline on Transcriptional Responses of *Daphnia magna* and Its Relationship to Higher Levels of Biological Organizations. *Environ Sci Technol.* 2017;51(21):12898-12907. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b05050>.

61. Zeh J. A., Bonilla M. M., Adrian A. J., et al. From father to son: transgenerational effect of tetracycline on sperm viability. *Sci Rep.* 2012;2:375. <https://doi.org/10.1038/srep00375>.

62. Chao H., Sun M., Ye M., et al. World within world: Intestinal bacteria combining physiological parameters to investigate the response of *Metaphire guillelmi* to tetracycline stress. *Environ Pollut.* 2020;261:114174. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114174>.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Sergey G. Paramonov – Ph.D. in Biological Sciences, Associate Professor at the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, sergei.paramonov@pharminnotech.com

Daria D. Zelikova – Student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, darya.zelikova@spcpu.ru

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

Inna M. Alkhutova – Master Student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, inna.drachkova@spcpu.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted April 05, 2022; approved after reviewing April 20, 2022; accepted for publication April 30, 2022.



неиссякаемый источник
идеального дезинфектанта

СОВ-М

САНИТАРНЫЕ СТАНЦИИ ОЗОНИРОВАНИЯ ВОДЫ

**Микробиологическая чистота
внутренней поверхности бутылки**

– залог сохранности молочного продукта
на протяжении установленного срока реализации.

Минимальное использование консервантов или
отказ от них невозможны без должной дезинфекции
тары перед расфасовкой продукта.



ТРИОТЕХНИКА

5 признаков идеального дезинфектанта для молочной бутылки

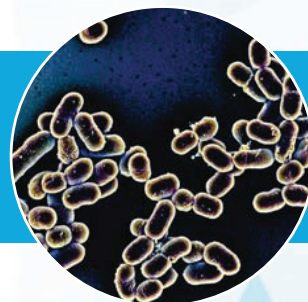
1. Уничтожает все известные виды микроорганизмов
2. Не требует споласкивания после окончания обработки и не портит вкуса продукта
3. Не повреждает обрабатываемые поверхности
4. Безопасен в обращении
5. Безопасен для окружающей среды

Озонированная вода – идеальный дезинфектант

Вода с остаточной концентрацией озона – озонированная вода – отвечает всем указанным требованиям и является мощным дезинфектантом полного спектра антимикробного действия.

Озон – трехатомный кислород, газ с резким запахом, сильный окислитель и дезинфектант. В природе нет микроорганизмов, стойких к воздействию озона. Озон образуется в среде барьерного разряда при пропускании через него кислорода и после растворения в воде в течение нескольких десятков минут превращается в кислород. **1 мг/л озона в водном растворе эквивалентен 50 мг/л активного хлора.**

***ListeriaMonocytogenes** - возбудитель листериоза -уничтожается на 99,999% озонированной водой с концентрацией 0,4-0,8 мг/л менее, чем за 30 с (по данным TheJournal Of Food Science, 2000, источник: <https://www.ozonesolutions.com/info/listeria-inactivation-with-ozone>)*



Санитарная станция озонирования воды

Санитарная станция озонирования воды COB-M насыщает воду озоном и подает на вход бутылкомоечной машины. В зависимости от модели станции до 6000 л/ч сильнейшего дезинфицирующего раствора с концентрацией озона до 5 мг/л доступно простым нажатием кнопки.



Используйте преимущества озонированной воды

- Озонированную воду не надо закупать – она экономит ваши средства.
- Озонированную воду не надо экономить – она подходит для решения разнообразных задач дезинфекции – тары, емкостного оборудования, трубопроводов и блоков розлива, полов и сливных трапов – излюбленных мест колоний микроорганизмов. Количество дезинфектанта и продолжительность обработки вы выбираете сами.
- Озонированную воду не требуется смывать – наоборот, используйте ее во всех применениях, где требуется споласкивание чистой водой, в том числе заключительное, без опасений изменить вкус продукта.
- Озонированную воду не требуется нейтрализовывать – озон быстро распадается, не причиняя ущерба окружающей среде и биологическим сооружениям очистки стоков.
- При регулярном использовании озонированной воды происходит дезодорация и оздоровление воздушной среды – озон нейтрализует неприятные запахи.

Состав оборудования

ГЕНЕРАТОР ОЗОНА:

- керамическая ячейка с высокочастотным модулем питания и воздушным охлаждением;
- встроенный кислородный концентратор с безмасляным компрессором.

БЛОК РАСТВОРЕНИЯ ОЗОНА:

- насос в озоностойком исполнении;
- эжектор;
- статический миксер;
- редуктор давления;
- сепаратор избытка газовой фазы;
- блок контрольных манометров;
- трубопроводы из ПВХ, арматура из нержавеющей стали;
- собрано на раме из нержавеющей стали.



Технические характеристики

МОДЕЛЬ	COB-M/06K-Ц/0	COB-M/10K-Ц/0	COB-M/15K-Ц/0	COB-M/30K-Ц/0
Производительность по воде с рабочей концентрацией остаточного озона, л/ч	100 – 1000	100 – 2000	100 – 3000	100 – 6000
Рабочая концентрация озона в воде, мг/л	2 – 5	2 – 5	2 – 5	2 – 5
Давление воды на входе, бар	2 – 4	2 – 4	2 – 4	2 – 4
Давление воды на выходе, бар	2 – 4	2 – 4	2 – 4	2 – 4
Время выхода на рабочий режим, мин.	<1	<1	<1	<1
Напряжение питания, потребляемая мощность	380 В, 50 Гц, 1,4 кВт	380 В, 50 Гц, 1,5 кВт	380 В, 50 Гц, 1,8 кВт	380 В, 50 Гц, 3,3 кВт
Присоединительные размеры	Вход и выход воды – внутренняя резьба G $\frac{3}{4}$ "	Вход и выход воды – внутренняя резьба G1"	Вход и выход воды – внутренняя резьба G1 $\frac{1}{4}$ "	Вход и выход воды – внутренняя резьба G1 $\frac{1}{2}$ "
Габариты, ШхГхВ, мм	600×600×1300	600×600×1300	600×600×1300	600×800×1500

Типовая схема подключения



Популярность дезинфекции озонированной водой на линиях розлива молочной продукции растет. Уже более 120 молочных предприятий по России и ближнему зарубежью успешно применяют санитарные станции озонирования СОВ-М в схеме подачи воды на споласкивание бутылок.

С 2001 г. производственная компания «ТРИОТЕХНИКА» осуществляет производство и поставки озонаторного оборудования для решения задач обеззараживания воды и санитарии пищевого производства – компактные озоновые установки, генераторы озона, насосы, эжекторы, статические смесители, контактные колонны, системы газоотделения, каталитические деструкторы озона, системы контроля содержания озона в воде и в воздушной среде.

Гарантийное обслуживание и ремонт техники, склад запасных частей, поставки комплектующих от ведущих мировых производителей. Квалифицированный персонал. Индивидуальный подход к каждому заказчику.



ООО «Производственная компания «ТРИОТЕХНИКА»,
г. Санкт-Петербург, ул. Решетникова, дом 15, литер А, помещение 66-Н, офис 302
тел/факс (812)321-6648, 371-8107
info@waterline.ru

<https://www.waterline.ru>
<https://shop.waterline.ru>



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



Игорь Наркевич. Продолжение следует...

© 2022. А. О. Волгушева¹, С. А. Воробьева¹, В. В. Перелыгин¹, Н. А. Завершинская¹

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

Автор, ответственный за переписку:

Светлана Александровна Воробьева, svetlana.vorobieva@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. Этот очерк посвящен пятидесяти пятилетию замечательного человека, профессору, ректору Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Игорю Анатольевичу Наркевичу. В статье описаны малоизвестные факты из личной жизни и творческого пути Наркевича И. А. Размещены фотографии из его личного архива, которые ранее не публиковались. Материалы, приведенные в очерке, по-нашему мнению, не претендуют на полное жизнеописание Наркевича И. А., но несут биографический характер и несомненно послужат дополнительной информацией об этой творческой многогранной личности.

В очерке последовательно от ученика средней школы до ректора университета приводятся достижения Наркевича И. А. в учебе, научной и организационной деятельности.

Авторы уверены, что этот жизненный пример будет полезен для обучающихся и будущих руководителей организаций фармацевтической отрасли в достижении творческих и научных целей в своей трудовой деятельности.

В очерке также собраны материалы о тех направлениях и методах модернизации фармацевтического образования, которые реализуются под руководством Наркевича И. А.; использованы архивные материалы, научные и публицистические статьи, отчеты о работе структурных подразделений СПХФУ, выполняемых ими проектах и внешних грантах, а также записи личных бесед.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Игорь Анатольевич Наркевич; ректор; жизненный и творческий путь; организация фармацевтического дела; фармацевтическое образование; история развития отечественной фармации; архивные материалы

СОКРАЩЕНИЯ:

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

СПХФИ – ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический институт;

СПХФА – ФГБОУ ВО Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия;

СПХФУ – ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Минздрава России.

ВВЕДЕНИЕ

Кажется, заниматься фармацевтикой ему было предопределено самой Судьбой. Хотя после окончания школы перед золотым медалистом открывались самые широкие перспективы: от танкового училища до исторического факультета. К счастью для всех, фармация преобладала.

29 октября 2021 года ректору Санкт-Петербургского государственного фармацевтического университета Игорю Анатольевичу Наркевичу исполнилось 55 лет. Двенадцать из них он руководит старейшим и ведущим фармацевтическим вузом России. Доктор фармацевтических и кандидат военных наук, профессор, специалист в вопросах организации фармацевтического дела, он сумел за это время вывести СПХФУ на новый уровень развития. Это и современные эффективные подходы к управлению содержанием высшего и дополнительного профессионального образования. Открытие новых направлений обучения. Внедрение современных образовательных технологий, креативных моделей подготовки кадров. Выстраивание системы взаимодействия с отечественными и зарубежными фармацевтическими компаниями. Это и многое другое позволило вузу получить статус федеральной инновационной площадки в сфере высшего и дополнительного профессионального образования. Игорь Анатольевич Наркевич достойно продолжает дела своих предшественников, оставивших глубокий след в истории развития отечественной фармации.

Современная динамично развивающаяся, высокотехнологичная химико-фармацевтическая отрасль предъявляет новые требования к высшей школе. Федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» нацеливает вузы на подготовку кадров для перехода на инновационную модель развития.

Руководить процессом перехода на новые рельсы Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета выпало на долю его нынешнего ректора И. А. Наркевича. Успешно формируется новый образ современного российского фармацевта. Совершенствуется и становится более адекватной современным вызовам система высшего фармацевтического образования. Открываются новые направления обучения. Внедряются новые образовательные технологии. Организуется взаимодействие с отечественными и зарубежными фармацевтическими компаниями и организациями.

Опыт СПХФИ и его руководителя будет полезен для тех, кто занят организацией современной системы подготовки кадров, и не только в фармацевтической отрасли. В очерке собраны материалы о жизненном и творческом пути И. А. Наркевича, тех направлениях и методах модернизации фармацевтического обучения, которые реализуются под его руководством.

В данном очерке использовались архивные документы, научные и публицистические статьи, отчеты о работе структурных подразделений СПХФУ, выполняемых вузом проектах и внешних грантах, а также материалы личного общения с И. А. Наркевичем.

СТАНОВЛЕНИЕ

Родился Игорь Наркевич 29 октября 1966 года в Витебске, хотя родным городом считает Гомель. Дело в том, что его мать, Варвара Михайловна, в тот момент как раз заканчивала фармацевтический факультет Витебского государственного медицинского института. Соответственно, ребенок ее и родился в институтском роддоме.

Жила же семья Наркевичей в Гомеле. Отец, Анатолий Анатольевич, работал инженером на «Гомсельмаше». Дед, танкист времен войны, был железнодорожником. А вот по женской линии все так или иначе оказались связаны с будущей профессией И. А. Наркевича. Мать – фармацевт, одна бабушка – санитарка, вторая – лаборант химии в школе.

Как вспоминает Игорь Анатольевич, он вырос в аптеке. Когда был маленьким и болел, мать брала его с собой на работу. Так что специфическая аптечная атмосфера была для него знакомой и привычной.

Гомель был в то время, так сказать, «военно-фармацевтической столицей Союза Советских Социалистических Республик (СССР)». В нем располагался Центральный медицинский склад (в/ч 48653) [1], с которого обеспечивались медикаментами все группы советских войск в Восточной Европе. Кроме того, был большой окружной склад, госпиталь... Так что для коренного гомельчанина фармацевтика вообще была делом понятным.

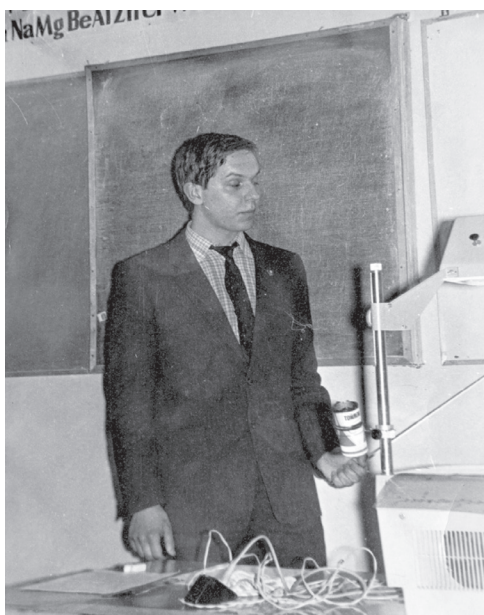
Правда, вопрос о том, кем быть, решил не сразу. Отличнику Игорю Наркевичу нравились различные вещи: от карьеры танкиста до истории. Можно было бы пойти и по стопам отца, стать инженером. Как он сам вспоминает, вопрос о технической специальности решился в отрицательном смысле сам по себе. В восьмом классе ребятам нужно было на черчении изобразить водопроводный кран. Отец взял Игоря с собой на завод. «Четыре дня в непрерывном грохоте прессов, изготавливающих мосты для комбайнов, – и вопрос был решен в пользу аптеки», – шутит теперь Игорь Анатольевич.

После школы золотой медалист Игорь Наркевич легко поступил в 1983 г. в Витебский государственный медицинский институт, на тот же фармацевтический факультет, который закончила его мама. Семья осталась в Гомеле, и началась самостоятельная жизнь.

Витебский государственный медицинский институт (сегодня – Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет) открыт был 1 ноября 1934 года. Фармацевтический факультет при нем существовал с 1959 г., и был единственным в Белоруссии подобным учебным заведением [2].

Игорь с самого начала проявил себя как общественник. Занимался во многих кружках. Стал старостой курса, а потом секретарем комсомольского бюро факультета. Это помогало и в повседневной жизни. Например, помогло с первого курса получить место в общежитии.

Учился на сплошные «отлично». Начал заниматься наукой. В то время его специализацией была химия, а точнее – органический синтез. Научным руководителем выступала выпускник Ленинградского химико-фармацевтического института Лидия Дмитриевна Студенникова.



Школьные годы



Студенческие годы

Витебский медицинский тогда был одним из опорных вузов для набора молодых людей на Военно-медицинский факультет при Томском медицинском институте. Это высшее военное учебное заведение было создано 1 июня 1965 года. Его слушатели считались военнослужащими и носили курсантские погоны. С 1970 года в Томске велась подготовка военных провизоров. В 1975 году там была образована кафедра организации военно-медицинского снабжения и фармации. Многочисленные исследования кафедры направлены были на повышение качества медицинского снабжения Вооруженных сил страны, а также на создание и внедрение в практику новых лекарственных средств [3].

Поэтому на третьем курсе студентам витебского фармакологического факультета предлагали записаться в Вооруженные силы и перевестись для продолжения обучения в Томск. Быть военным, – в Союзе Советских Социалистических Республик это было престижно. Да и, что скрывать, выгодно с точки зрения зарплаты: после вуза можно было получать сразу раза в два больше. Для мужчины, будущего кормильца семьи – очень весомый аргумент. И Игорь Наркевич надел погоны.

На факультете военных провизоров собралось человек восемьдесят молодых людей со всех концов страны, от Львова до Хабаровска.

Набирал молодых людей в Витебске преподаватель томского вуза, известный фармацевт полковник Анатолий Константинович Нежувака. В то время он работал над диссертацией на тему поиска новых противогрибковых препаратов. Талантливому молодому студенту Игорю Наркевичу А. К. Нежувака предложил принять участие в своих исследованиях. Проводили опыты на морских свинках: заражали их грибом, лечили, кормили, фиксировали результаты опытов... Итогом стала первая (в соавторстве с руководителем) научная работа.

Томский институт Игорь Наркевич закончил в 1988 г. с красным дипломом и золотой медалью. То есть, за пять лет обучения не имел ни одной четверки.

Получил назначение в Белорусский военный округ. Там его определили начальником аптеки 2-й отдельной гвардейской танковой бригады. Отслужил год, но... начались очередные сокращения армии. В 1989 г. И. А. Наркевича перевели работать начальником отдела окружного медицинского склада в родной Гомель.

Для военного медика (в том числе, и военного провизора) одним из возможных векторов дальнейшего развития его карьеры было поступление в адъюнктуру Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в Ленинграде. Кафедра фармации была создана в тогдашней Медико-хирургической академии еще в 1808 г., а с 1943 г. в уже Военно-медицинской академии существовала кафедра медицинского снабжения, на которой решались вопросы медицинского снабжения войск, организации обеспечения медицинским имуществом в мирное и военное время, нормирования медицинского имущества, разрабатывались комплекты медицинского имущества [4].

Молодой лейтенант медицинской службы Игорь Наркевич решился. Подал документы на кафедру военно-медицинского снабжения и фармации, сдал экзамены и был зачислен в адъюнктуру. Так он оказался в городе на Неве, с которым с тех пор не расстается.

В 1993 г. И. А. Наркевич закончил адъюнктуру по кафедре военно-медицинского снабжения и фармации ВМА им. С. М. Кирова и защитил кандидатскую по теме «Моделирование и повышение эффективности обеспечения медицинским имуществом воздушной армии фронтового назначения в операциях». Защита проходила в Военной академии тыла и транспорта (сегодня – Военная орденов Кутузова и Ленина академия материально-технического обеспечения им. генерала армии А. В. Хрулева).



Лабораторные занятия



Курсант Витебского государственного медицинского института

После окончания адъюнктуры И. А. Наркевич остался в ВМА. Прошел путь от преподавателя до профессора кафедры. Преподавать приходилось как курсантам своей кафедры, так и офицерам командного факультета, ординаторам, тем, кто приезжал на повышение квалификации. Получилось так, что И. А. Наркевич обучал многих своих однокурсников по Томскому медицинскому институту, которые выбрали другой путь и поступили теперь на командный факультет академии.

Было много самых разнообразных занятий, включая полевые (в учебном центре в Красном Селе и частях Ленинградского военного округа Министерства обороны). Доцент Наркевич отвечал за методическое обеспечение и подготовку всех факультетов военных врачей и участвовал в приеме выпускных экзаменов на факультете военных врачей для ВВС.

Продолжал заниматься той же научной темой. Как раз в это время на кафедре решался ряд проблем по организации медицинского снабжения на основе широкого использования в Вооруженных Силах средств вычислительной техники и математических методов [4]. Освоил язык программирования GPSS. Старался всегда соответствовать требованиям времени в отношении технических и технологических навыков работы. В 2001 году успешно защитил в Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии диссертацию на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности «Технология лекарств и организация фармацевтического дела». Ученое звание присвоено в 2011 году.

В 2004 г. И. А. Наркевич назначен начальником отдела медицинского снабжения Военно-медицинской академии. Пять лет занимался тем, что обеспечивал ведущий военно-медицинский вуз страны всем необходимым для профильной работы. Приходилось решать самые сложные управленческие и снабженческие задачи.

В ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

Тем временем в стране началась разработка и реализация Государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы. Президент и правительство поставили задачу создать в России инновационную фармацевтическую и медицинскую промышленность мирового уровня. А для этого необходимо было решить проблемы и кадрового обеспечения. Новая фармация требовала и новых специалистов. Нужно было разработать новые образовательные программы для высших и средних специальных учебных заведений, программы послевузовского профессионального и дополнительного профессионального образования, соответствующие практикумы по современным технологиям производства лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения.

Одновременно для разработки и производства инновационных препаратов требовалось создание инновационных внедренческих центров, включающих научно-исследовательскую и образовательную базу, центры трансфера технологий [5].

Одним из важнейших элементов инфраструктуры подготовки кадров, создания и внедрения научных разработок в производство являлась Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия. Старейшее в стране учебное учреждение высшего образования, готовящее кадры для фармации, в тот момент настойчиво нуждалось в обновлении материально-технической базы, совершенствовании программ обучения, введении новых направлений обучения и научной работы.

В этих условиях в администрации Санкт-Петербурга решили предложить перспективному и еще молодому для руководителя И. А. Наркевичу перейти на работу в СПХФА. В 2009 г. он назначен проректором по менеджменту качества. С 20 апреля 2010 года по настоящее время исполняет обязанности ректора СПХФУ.

Ситуация в тот момент была сложной. Через две недели вузу предстояло пройти государственную аккредитацию. Работы было много, но, благодаря энтузиазму сотрудников академии, ее удалось сделать вовремя и качественно. Аккредитация была получена.

Теперь предстояло заняться совершенствованием работы СПХФА. И первая задача, которая стояла перед новым ректором – это решение вопросов материально-технического обеспечения. При поддержке администрации города и федеральных министерств удалось попасть в Федеральную целевую программу и получить средства на ремонт здания и оснащение современным оборудованием. Для вуза с вековой историей, чей главный корпус отнесен к объектам культурного наследия, это была серьезнейшая помощь.

Появление современного оборудования подняло на новый уровень научные исследования в вузе. Они начали активно развиваться по многим направлениям.

Сегодня Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет (так именуется вуз с 2018 г.) под руководством И. А. Наркевича активно участвует в разработке и научном обосновании региональных моделей лекарственного обеспечения, социально-экономических механизмов стимулирования развития фармацевтических предприятий, организации высокотехнологичных отраслевых кластеров как перспективного направления развития отрасли [6–9].

К наиболее значимым проектам в области лекарственного обеспечения, выполняемых вузом по заказу Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, относятся доклинические исследования инновационных лекарственных средств. Например, таких, которые обладают антиоксидантным и антиишемическим действием на миокард, противогрибковой активностью, нейропротекторным или антистеатозным действием.

С участием финских партнеров реализуется проект фитофармацевтической платформы. Его цель – поиск и разработка активных фармацевтических и пищевых субстанций растительного происхождения. Этот проект открывает широкие потенциальные возможности для возрождения в России лекарственного растениеводства и развития индустрии натуральных профилактиче-

ских лекарственных средств и БАД, растительных персонализированных средств коррекции [10, 11].

Создан центр по разработке инновационных лекарственных средств и фармацевтических технологий, который включает лабораторию органического синтеза, центр экспериментальной фармакологии, центр контроля качества лекарств, центр трансфера технологий, лабораторию аддитивных технологий, а также GMP-тренинг-центр. В реализации последнего проекта серьезную поддержку оказала компания Eli Lilly, крупный производитель инсулина.

НА ПУТЯХ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОБРАЗОВАНИЯ

Совершенствуется и система образования. Образовательный контент строится с учетом сбалансированности фундаментального образования и практико-ориентированного подхода [12]. Образовательных программ среднего и высшего профессионального образования сегодня более 40, программ дополнительного профессионального образования – около 60.

Факультет промышленной технологии был разделен на два направления: биотехнология и химическая технология.

В десятки раз выросло количество иностранных обучающихся. Их число (более 600) практически вернулось к тому, которое было в 80-е годы. Это не только работало на престиж вуза, но и создало определенную финансовую безопасность.

Один из секретов успеха сегодняшнего СПХФУ – успешное выстраивание работы с ведущими отечественными и зарубежными производителями лекарственных средств. Не секрет, что промышленники не спешат устанавливать тесные связи с образовательными учреждениями, часто считая свои затраты на поддержку образования в нынешних условиях не эффективными. Даже желающих взять студентов на практику далеко не всегда удается найти.

При этом СПХФУ в качестве базы для практики своих студентов сегодня может использовать более 150 аптек и около 40 предприятий фармотрасли.

Как удается этого достигнуть? По словам И. А. Наркевича, на ранней стадии модернизации вуза в гости приехала делегация иностранных специалистов. Руководитель ее, представитель одной из очень крупных компаний, сказал: «Первое, что нужно сделать – это научиться понимать потенциального работодателя».

В вузе стали следовать этой политике. Постарались понять не то, чего они сами хотят добиться от производителей, а то, что те хотели бы получить от образовательного учреждения.

Аптечные сети хотели бы, чтобы больше внимания было уделено среднему профессиональному образованию? Пожалуй, с 1 февраля 2012 г. структурным подразделением вуза стал Фармацевтический техникум.

Раньше (а во многих вузах и сегодня) взаимоотношения с промышленными предприятиями строились так: вы нам дайте денег, а мы тогда вас допустим до своих студентов. Химико-фармацевтический университет убрал все барьеры, выразил готовность общаться без предварительных условий.



Открытие центра маркировки лекарственных препаратов

Например, переформатировали конференцию «Молодая фармация». Раньше это была чисто студенческая конференция. Теперь на ней работы молодых людей стали оценивать не столько преподаватели, сколько представители бизнеса. Одновременно, предприятия получили возможность напрямую договариваться с заинтересовавшими их студентами и аспирантами о дальнейшем сотрудничестве.

Университет показал ряду крупных компаний, что способен выполнять совместные проекты. До недавнего времени успешно реализовывался совместный проект с компанией Pfizer («Больше, чем образование»). Идут совместные образовательные проекты с компанией Novartis. Три научно-образовательных центра открыты и работают при регулярной поддержке индустриальных партнеров СПХФУ:

1. С компанией BIOCAD – в области технологии рекомбинантных белков.

2. С Санкт-Петербургским научно-исследовательским институтом вакцин и сывороток – в области иммунобиотехнологии.

3. С компаниями BIOCAD и Sartorius – в области молекулярных и клеточных технологий.

«Надо понимать, что фармацевтическая отрасль по своей структуре – это не «Газпром» и не «Роснефть». Ее предприятия не могут сформировать заказ на подготовку сразу 100–200 специалистов, – поясняет свою позицию И. А. Наркевич. – Средний завод – 300–400 человек. В год ему нужно 3–5 новых сотрудников. Из-за такого количества людей никто не будет выстраивать систему целевой подготовки. Но при этом бюджет образования формируется из налогов как граждан, так и юридических лиц. И обе стороны имеют одинаковое право доступа к результатам нашей работы – к нашим выпускникам. Наше дело – такой доступ им обеспечить».

Поэтому в СПХФУ предлагают компаниям другой вариант сотрудничества. Бизнесу дают возможность устанавливать контакты со студентами уже курса со второго. *«Для нас самое важное, чтобы наш студент мог осознанно выбрать для себя свое будущее. И выбирать осознанно, понимая, что это за работа», –* говорит ректор.

Представителей предприятий стали включать в государственную аттестационную комиссию раньше, чем решение об обязательном включении работодателей в ГЭК было принято Министерством образования РФ [13]. Нередко предприятия дают отработавшему у них практику студенту задание, на основании которого он и пишет диплом.

На основе запросов фарминдустрии открыты новые направления обучения. В 2021 году ими стали магистерские программы «Уполномоченное лицо по качеству», «Экологические риски в организациях фармацевтической отрасли». Ранее стартовали бакалаврские программы «Медицинская и фармацевтическая химия», «Товароведение медицинских изделий и фармацевтических товаров», магистерская программа «Биомедицина и биоинженерия», и другие.

Все это дало возможность усовершенствовать систему подготовки, переподготовки и повышения квалификации специалистов, необходимых для предприятий северо-западного фармацевтического кластера и фарминдустрии в целом [14, 11]. Неудивительно, что за 2010–2021 годы в СПХФУ произошли существенные изменения, позволившие ему занять прочное место среди вузов-лидеров и войти в ТОП-100 самых лучших российских высших учебных заведений [15].

Основная миссия СПХФУ – дать обучающимся необходимые для профессионального роста знания, умения и навыки – остается неизменной вне зависимости от времени. Одним из каналов трансляции новых научных знаний и передового профессионального опыта выступает научно-практический журнал «Формулы Фармации», бессменным Председателем Редакционного Совета которого является Игорь Анатольевич.

На страницах издания в рубриках «Фармацевтические и медико-биологические науки», «Фармацевтическая образовательная деятельность», в редакционных статьях плодотворно реализуется взаимодействие с Диссертационным советом на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»



Научная конференция



Рабочие будни

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научные работы, публикуемые в журнале, автоматически индексируются в ряде международных баз данных.

Уровень научно-исследовательской активности в университете предусматривает следующие группы: инновационной активности, научных достижений и инновационной инфраструктуры.

Используя возможности и формат журнала, активно повышаются показатели научных достижений как авторов нашего издания, так и обучающихся и преподавателей университета.

Стратегические подходы к совершенствованию издания «Формулы Фармации» подтверждает приверженность Наркевича И. А. к предоставлению своим уважаемым читателям экспертной и консультационной поддержки научно-практического информационного обеспечения образовательной деятельности в вузах, и, несомненно, вносит дополнительный вклад в развитие глобального научного сообщества [16].

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ишутин О. С. Знаменательные, юбилейные и памятные даты в истории белорусской военной медицины и военно-медицинского образования на 2021 год / О. С. Ишутин // Военная медицина. – 2021. – № 1 (58). – С. 143–149.
2. История ВГМУ // Витебский государственный медицинский институт: сайт. – URL: <https://www.vsmu.by/about-vsmu/history.html> (дата обращения: 13.02.2022).
3. Томский военно-медицинский институт // Wikipedia: сайт. – URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/Томский_военно-медицинский_институт (дата обращения: 13.02.2022).
4. Кафедра военно-медицинского снабжения и фармации. История кафедры // Военно-медицинская академия им. Кирова: сайт. – URL: <https://www.vmeda.spb.ru/istkvmsf.html> (дата обращения: 13.02.2022).
5. Государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы // Минпромторг России: сайт. – URL: https://minpromtorg.gov.ru/common/upload/files/docs/MinProm_02.06.14.pdf (дата обращения: 13.02.2022).
6. Ковалева К. А. Анализ федеральных программ льготного лекарственного обеспечения населения / К. А. Ковалева, И. А. Наркевич, О. Д. Немятых [и др.] // Ремедиум. – 2019. – № 3. – С. 54–58. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-federalnyh-programm-lgotnogo-lekarstvennogo-obespecheniya-naseleniya> (дата обращения: 13.02.2022). <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-01-02-54-58>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, за последние 12 лет под руководством И. А. Наркевича СПХФУ удалось, в условиях перехода фармацевтической отрасли России на инновационную модель развития, успешно осуществить комплекс мер по модернизации системы высшего фармацевтического образования. Выполняя сформировавшийся социальный запрос на кадровое обеспечение новой российской фармации, университет стал федеральной инновационной площадкой в сфере высшего образования [17] и занял лидерские позиции среди отечественных вузов отрасли.

За вклад в развитие отечественной науки и высшего образования И. А. Наркевич удостоен медали «За заслуги перед Отечеством», почетных знаков «Отличник здравоохранения» и «Лауреат премии Правительства Санкт-Петербурга», почетных грамот и благодарностей Минобрнауки и Министерства здравоохранения РФ, Губернатора и Законодательного собрания Санкт-Петербурга, Комитета по науке и высшей школы и Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга.

И. А. Наркевича проявил себя как крупный реформатор отечественной системы фармацевтического образования и достойный продолжатель великих замыслов своих предшественников, таких как А. С. Гинзберг, М. Х. Бергольц, Н. В. Кошкин, Н. П. Елинов и другие [18–21].

7. Наркевич И. А. Анализ российского рынка антибактериальных препаратов для педиатрии / И. А. Наркевич, О. Д. Немятых, Д. М. Медведева [и др.] // Ремедиум. – 2019. – № 10. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-rossiyskogo-rynka-antibakterialnyh-preparatov-dlya-pediatrici> (дата обращения: 13.02.2022).

8. Медведева Д. М. Анализ доступности лекарственных препаратов для детей, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи / Д. М. Медведева, И. А. Наркевич, О. Д. Немятых // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2021. – Т. 14. – № 2. – С. 167–179. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-dostupnosti-lekarstvennyh-preparatov-dlya-detey-nuzhdayuschisya-v-palliativnoy-meditsinskoj-pomoschi> (дата обращения: 13.02.2022).

9. Алтайская Е. Игорь Наркевич: «Текущая ситуация с простыми условиями труда» / Е. Алтайская // Катрен-Стиль: онлайн-журнал для фармацевтов и медицинских работников. – 2021. – № 209. – URL: https://www.katrenstyle.ru/expert_interview/igor_narkevich_v_trudnye_vremena_zhizni_farmatsiev_budushchee (дата обращения: 13.02.2022).

10. Наркевич И. А. Анализ российского рынка биологически активных добавок, содержащих панкреатин / И. А. Наркевич, О. Д. Немятых, И. И. Басакина [и др.] // Ремедиум. – 2021. – № 3. – С. 44–49. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-3-44-49>.

11. Наркевич И. А. Перспективная научно-техническая платформа развития бизнеса и науки на евразий-

ском экономическом пространстве / И. А. Наркевич, В. Г. Лужанин, М. Н. Повыдыш // Большое евразийское партнерство: прошлое, настоящее, будущее: избранные труды X Евразийского научного форума: коллективная монография. – Т. 1. – Санкт-Петербург: Университет при МПА ЕвразЭС, 2018. – 424 с.

12. Наркевич И. Эксперт пришел в вуз / И. Наркевич // Российская газета. – 2019. – № 154 (7912). – URL: <https://rg.ru/2019/07/16/obrazovanie-v-farindustrii-dolzno-byt-blizhe-k-zadacham-proizvodstva.html> (дата обращения: 13.02.2022).

13. Порядок проведения государственной итоговой аттестации по образовательным программам высшего образования – программам бакалавриата, программам специалитета и программам магистратуры (утв. приказом Министерства образования и науки РФ от 29 июня 2015 г. № 636), п. 26 // Портал ГАРАНТ.РУ. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71045690/> (дата обращения: 13.02.2022).

14. Наркевич И. А. Опыт первичной аккредитации специалистов здравоохранения с высшим фармацевтическим образованием (на примере ФГБОУ во СПХФУ Минздрава России) / И. А. Наркевич, Ю. М. Ладутко, О. Д. Немытых // Вестник фармации. – 2019. – № 4 (86). – С. 22–26.

15. Черепанова Ю. Рейтинг лучших университетов России 2021 по версии Forbes / Ю. Черепанова // Forbes Education. – URL: <https://education.forbes.ru/authors/rating-vuzov-2021> (дата обращения: 13.02.2022).

16. Наркевич И. А. От редакции / И. А. Наркевич, В. В. Перелыгин // Формулы Фармации. – 2021. – Т. 3. – № 1. – С. 8–9.

17. Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 25.12.2020 № 1580 «Об утверждении перечня организаций, отнесенных к федеральным инновационным площадкам, составляющим инновационную инфраструктуру в сфере высшего образования и соответствующего дополнительного профессионального образования» (Зарегистрирован 03.02.2021 № 62355).

18. Наркевич И. А. Моисей Ефимович Бергольц: первый ректор возрожденного института / И. А. Наркевич, С. В. Степанов, Ю. Ю. Звягин [и др.] // Формулы Фармации. – 2020. – Т. 2. – № 1. – С. 92–97. <https://doi.org/10.17816/phf21265>.

19. Наркевич И. А. Николай Васильевич Кошкин: директор, при котором вуз снова стал химико-фармацевтическим / И. А. Наркевич, С. В. Степанов, А. О. Волгушева [и др.] // Формулы Фармации. – 2021. – Т. 3. – № 2. – С. 100–107. <https://doi.org/10.17816/phf71447>.

20. Наркевич И. А. Виктор Николаевич Иванов: директор Ленинградского химико-фармацевтического института в 50-е годы XX века / И. А. Наркевич, С. В. Степанов, Ю. Ю. Звягин [и др.] // Формулы Фармации. – 2021. – Т. 3. – № 3. – С. 86–91. <https://doi.org/10.17816/phf90778>.

21. Воробьева С. А. Дискурсивная деятельность А. С. Гинзберга по реформе системы высшего фармацевтического образования в России начала XX века / С. А. Воробьева, Н. А. Завершинская, С. В. Степанов // Педагогика. Вопросы теории и практики. – 2021. – Т. 6. – № 3. – С. 368–375. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diskursivnaya-deyatelnost-a-s-ginzberga-po-reforme-sistemy-vysshego-farmatsevticheskogo-obrazovaniya-v-rossii-nachala-hh-veka> (дата обращения: 28.03.2022). <https://doi.org/10.30853/ped210068>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Светлана Александровна Воробьева – д-р филос. наук, доцент, заведующая кафедрой социально-гуманитарных наук Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, svetlana.vorobieva@pharminnotech.com

Алла Олеговна Волгушева – канд. ист. наук, доцент кафедры социально-гуманитарных дисциплин Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, alla.volgusheva@pharminnotech.com

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

Наталья Александровна Завершинская – канд. филос. наук, доцент кафедры социально-гуманитарных дисциплин Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, nataliya.zavershinskaya@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 15.10.2021 г., одобрена после рецензирования 15.01.2022 г., принята к публикации 20.04.2022 г.

Igor Narkevich. To be continued...

© 2022. Svetlana A. Vorobeva¹, Alla O. Volgusheva¹,
Vladimir V. Perelygin¹, Natalia A. Zakonchinskaya¹

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

Corresponding author: Svetlana A. Vorobeva, svetlana.vorobieva@pharminnotech.com

ABSTRACT. The article is dedicated to the fifty-fifth birthday of a remarkable person, Professor, Rector of the Saint Petersburg Chemical and Pharmaceutical University Igor Anatolyevich Narkevich. Little-known facts about his personal life and career have been outlined. Photos from his personal archive, previously unpublished, have been posted in the article. The materials presented, in our opinion, do not claim to be a complete biography of I. A. Narkevich. It is of a biographical nature and will undoubtedly serve as additional information about this creative multifaceted personality.

In the article, the achievements of I. A. Narkevich in studies, scientific and organizational activities successively from a secondary school student to the Rector of the university have been described.

The authors are confident that this life example will be useful for students and future leaders of organizations in the pharmaceutical industry in achieving creative and scientific goals in their work.

The article also contains materials on the directions and methods of modernization of pharmaceutical education implemented under the leadership of I. A. Narkevich, archive materials, scientific and journalistic articles, reports on the work of the structural units of the SPCPU, their projects and external grants, as well as records of personal conversations.

KEYWORDS: Igor Anatolyevich Narkevich; rector; life and career; organization of the pharmaceutical business; pharmaceutical education; history of the development of domestic pharmacy; archive material

REFERENCES

1. Ishutin O. S. Znamenatel'nye, yubileynye i pamyatnye daty v istorii belorusskoy voennoy meditsiny i voenno-meditsinskogo obrazovaniya na 2021 god. *Voennaya meditsina*. 2021;1(58):143-149. (In Russ.).
2. Istoriya VGMU. Vitebskiy gosudarstvennyy meditsinskiy institut. URL: <https://www.vsmu.by/about-vsmu/history.html>. (In Russ.).
3. Tomskiy voenno-meditsinskiy institut. Wikipedia. https://ru.wikipedia.org/wiki/Tomskiy_voenno-meditsinskiy_institut. (In Russ.).
4. Kafedra voenno-meditsinskogo snabzheniya i farmatsii. Istoriya kafedry. S. M. Kirov Military Medical Academy. URL: <https://www.vmeda.spb.ru/istkvmsf.html>. (In Russ.).
5. Gosudarstvennaya programma "Razvitie farmatsevticheskoy i meditsinskoy promyshlennosti" na 2013-2020 gody. The Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation. URL: https://minpromtorg.gov.ru/common/upload/files/docs/MinProm_02.06.14.pdf. (In Russ.).
6. Kovaleva K. A., Narkevich I. A., Nemyatykh O. D., et al. Analiz federal'nykh programm l'gotnogo lekarstvennogo obespecheniya naseleniya. *Remedium*. 2019;3:54-58. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-federalnyh-programm-lgotnogo-lekarstvennogo-obespecheniya-naseleniya>. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-01-02-54-58>. (In Russ.).
7. Narkevich I. A., Nemyatykh O. D., Medvedeva D. M., et al. Analysis of the Russian paediatric antibacterial market. *Remedium*. 2019;10. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-rossiyskogo-rynka-antibakterialnyh-preparatov-dlya-pediatrii>. (In Russ.).
8. Medvedeva D. M., Narkevich I. A., Nemyatykh O. D. Analysis of the availability and affordability of pharmaceuticals for children in need of palliative care. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(2):167-179. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-dostupnosti-lekarstvennyh-preparatov-dlya-detey-nuzhdayuschih-sya-v-palliativnoy-meditsinskoy-pomoschi>. (In Russ.).
9. Altayskaya E. Igor' Narkevich: "Tekuchest' kadrov svyazana s neprostymi usloviyami truda. *Katren-Stil': on-layn-zhurnal dlya farmatsevtov i meditsinskikh rabotnikov*.

2021;209. URL: https://www.katrenstyle.ru/expert_interview/igor_narkevich_v_trudnye_vremena_za_farmatsiey_budushchee. (In Russ.).

10. Narkevich I. A., Nemyatykh O. D., Basakina I. I., et al. Russian marketing analysis of biologically active additives with pancreatic enzyme. *Remedium*. 2021;3:44-49. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-3-44-49>. (In Russ.).

11. Narkevich I. A., Luzhanin V. G., Povydysh M. N., eds. Perspective scientific and technical platform for business and science development in the Eurasian economic space. THE GREAT EURASIAN PARTNERSHIP: PAST, PRESENT, FUTURE. Selected works of X Eurasian scientific forum: monograph. Vol. 1. Saint Petersburg: University under the Inter-Parliamentary Assembly of EurAsEC; 2018. 424 p. (In Russ.).

12. Narkevich I. Ekspert prishel v vuz. Rossiyskaya gazeta. 2019;154(7912). URL: <https://rg.ru/2019/07/16/obrazovanie-v-farmindustrii-dolzno-byt-blizhe-k-zadacham-proizvodstva.html>. (In Russ.).

13. Poryadok provedeniya gosudarstvennoy itogovoy attestatsii po obrazovatel'nyim programmam vysshego obrazovaniya - programmam bakalavriata, programmam spetsialiteta i programmam magistratury (utv. prikazom Ministerstva obrazovaniya i nauki RF ot 29 iyunya 2015 g. № 636), p. 26. Portal GARANT.RU. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71045690/>. (In Russ.).

14. Narkevich I. A., Ladutko Yu. M., Nemyatykh O. D. Opyt pervichnoy akkreditatsii spetsialistov zdravookhraneniya s vysshim farmatsevticheskim obrazovaniem (na primere FGBOU VO SPKhFU Minzdrava Rossii). *Vestnik farmatsii*. 2019;4(86):22-26. (In Russ.).

15. Cherepanova Yu. Reyting luchshikh universitetov Rossii 2021 po versii Forbes. Forbes Education. URL: <https://education.forbes.ru/authors/rating-vuzov-2021>. (In Russ.).

16. Narkevich I. A., Pereygin V. V. From the Editor. *Formuly Farmatsii = Pharmacy Formulas*. 2021;3(1):8-9. (In Russ.).

17. Prikaz Ministerstva nauki i vysshego obrazovaniya Rossiyskoy Federatsii ot 25.12.2020 № 1580 "Ob utverzhdenii perechnya organizatsiy, otnesennykh k federal'nyim innovatsionnym ploshchadkam, sostavlyayushchim innovatsionnyuyu infrastrukturu v sfere vysshego obrazovaniya i sootvetstvuyushchego dopolnitel'nogo professional'nogo obrazovaniya" (Zaregistrirovano 03.02.2021 № 62355). (In Russ.).

18. Narkevich I. A., Stepanov S. V., Zvyagin Yu. Yu., et al. Moisei Khaimovich Bergolts: first rector of the revived institute. *Formuly Farmatsii = Pharmacy Formulas*. 2020;2(1):92-97. <https://doi.org/10.17816/phf21265>. (In Russ.).

19. Narkevich I. A., Stepanov S. V., Volgusheva A. O., et al. Director Nikolai Vasilyevich Koshkin: the Institute has become Chemical and Pharmaceutical again. *Formuly Farmatsii = Pharmacy Formulas*. 2021;3(2):100-107. <https://doi.org/10.17816/phf71447>. (In Russ.).

20. Narkevich I. A., Stepanov S. V., Zvyagin Yu. Yu., et al. Viktor Nikolaevich Ivanov: the Director of the Leningrad Institute of Chemistry and Pharmacy in the 1950s. *Formuly Farmatsii = Pharmacy Formulas*. 2021;3(3):86-91. <https://doi.org/10.17816/phf90778>. (In Russ.).

21. Vorobeveva S. A., Zavershinskaya N. A., Stepanov S. V. A. S. Ginzberg's Discursive Activity on Reforming Higher Pharmaceutical Education System in Russia in the Early XX Century. *Voprosy teorii i praktiki = Pedagogy. Theory & Practice*. 2021;6(3):368-375. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diskursivnaya-deyatelnost-a-s-ginzberga-po-reforme-sistemy-vysshego-farmatsevticheskogo-obrazovaniya-v-rossii-nachala-hh-veka>. <https://doi.org/10.30853/ped210068>. (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Svetlana A. Vorobeveva – D.Sc. in Philosophy, Associate Professor, Head of the Department of Social and Humanitarian Disciplines, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, svetlana.vorobieva@pharminnotech.com

Alla O. Volgusheva – Ph.D. in Historical Sciences, Associate Professor of the Department of Social and Humanitarian disciplines, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, alla.volgusheva@pharminnotech.com

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

Natalia A. Zakonchinskaya – Ph.D. in Philosophy, Associate Professor of the Department of Social and Humanitarian disciplines, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, nataliya.zavershinskaya@pharminnotech.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted October 15, 2021; approved after reviewing January 15, 2022; accepted for publication April 20, 2022.

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. Редколлегия Журнала, возглавляемой главным редактором, принадлежат исключительные права отбора и/или отклонения материалов, направляемых в редакцию Журнала с целью их публикации. Рукопись (материальный носитель), направляемая Автором в Редакцию Журнала, возврату не подлежит. Редакция Журнала в переписку по вопросам отклонения Статьи Редколлекцией Журнала не вступает;

- временно приостановить оказание Автору услуг по Соглашению по техническим, технологическим или иным причинам, препятствующим оказанию услуг, на время устранения таких причин;

- вносить изменения в Оферту в установленном Офертой порядке – приостановить оказание услуг по Соглашению в одностороннем внесудебном порядке в случаях:

а) если Статья не соответствует тематике Журнала (или какой-либо его части), либо представленный материал недостаточен для самостоятельной публикации, либо оформление Статьи не отвечает предъявляемым требованиям;

б) нарушения Автором иных обязательств, принятых в соответствии с Офертой.

5.6. Во всех случаях, не оговоренных и не предусмотренных в настоящем Соглашении, Стороны обязаны руководствоваться действующим законодательством Российской Федерации.

[...]

7. Порядок изменения и расторжения Соглашения

7.1. Издатель вправе в одностороннем порядке изменять условия настоящего Соглашения, предварительно, не менее чем за 10 (десять) календарных дней до вступления в силу соответствующих изменений, известив об этом Автора через сайт Журнала или путем направления извещения посредством электронной почты на адрес электронной почты Автора,

указанный в Заявке Автора. Изменения вступают в силу с даты, указанной в соответствующем извещении.

7.2. В случае несогласия Автора с изменениями условий настоящего Соглашения Автор вправе направить Издателю письменное уведомление об отказе от настоящего Соглашения путем загрузки уведомления в сетевую электронную систему приема статей на рассмотрение, размещенную в соответствующем разделе сайта Журнала в сети Интернет или направления уведомления на официальный адрес электронной почты Редакции Журнала, указанный на сайте Журнала «Формулы Фармации» в сети Интернет.

7.3. Настоящее Соглашение может быть расторгнуто досрочно:

- по соглашению Сторон в любое время;

- по иным основаниям, предусмотренным настоящим Соглашением.

7.4. Автор вправе в одностороннем порядке отказаться от исполнения настоящего Соглашения, направив Издателю соответствующее уведомление в письменной форме не менее чем за 60 (шестьдесят) календарных дней до предполагаемой даты публикации статьи Автора в Журнале.

7.5. Прекращение срока действия Соглашения по любому основанию не освобождает Стороны от ответственности за нарушения условий Соглашения, возникшие в течение срока его действия.

8. Ответственность

8.1. За неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по Соглашению Стороны несут ответственность в соответствии с действующим законодательством РФ.

8.2. Все сведения, предоставленные Автором, должны быть достоверными. Автор отвечает за достоверность и полноту передаваемых им Издателю сведений. При использовании недостоверных сведений, полученных от Автора, Издатель не несет ответственности за негативные последствия, вызванные его действиями на основании предоставленных недостоверных сведений.

8.3. Автор самостоятельно несет всю ответственность за соблюдение требований законодательства РФ о рекламе, о защите авторских и смежных прав, об охране товарных знаков и знаков обслуживания, о защите прав потребителей.

8.4. Издатель не несет никакой ответственности по Соглашению:

- а) за какие-либо действия, являющиеся прямым или косвенным результатом действий Автора;

- б) за какие-либо убытки Автора вне зависимости от того, мог ли Издатель предвидеть возможность таких убытков или нет.

8.5. Издатель освобождается от ответственности за нарушение условий Соглашения, если такое нарушение вызвано действием обстоятельств непреодолимой силы (форс-мажор), включая действия органов государственной власти (в т.ч. принятие правовых актов), пожар, наводнение, землетрясение, другие стихийные бедствия, отсутствие электроэнергии и/или сбои работы 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 зависящее 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.

Выходные данные

Наименование СМИ	Формулы Фармации	Pharmacy Formulas
Свидетельство о регистрации	ПИ № ФС 77-76969	
Дата регистрации	11 октября 2019 г.	11.10.2019
Территория распространения:	Российская Федерация, зарубежные страны	Russian Federation, foreign countries
Языки	Русский, английский, китайский	RU, ENG, CHI
Учредители	ООО «Эко-Вектор» ООО «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды»	“Eco-Vector” LLC “North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House”
Издатель	ООО «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды»	“North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House”
Главный редактор	Владимир Перелыгин Тел.: 8(812) 499-39-00 (доб. 4231) E-mail: Info-formulas@mail.ru	Vladimir Perelygin
Заместитель главного редактора – научный редактор	Николай Ефимов Тел.: + 7(921) 910-68-15 E-mail: Info-formulas@mail.ru	Nikolai Efimov
Заместитель главного редактора – научный редактор	Александр Тюкавин Тел.: 8(812) 499-39-00 (доб. 4111) E-mail: atuukavin@mail.ru	Aleksandr Tyukavin
Заместитель главного редактора – научный редактор	Сергей Холодкевич Тел.: +7(911)227-39-48 E-mail: kholodkevich@mail.ru	Sergey Kholodkevich
Заведующий редакцией	Михаил Жариков Тел.: +7(905) 235-18-67 E-mail:Info-formulas@mail.ru	Mikhail Zharikov
Художественный редактор	Дарья Доброва	Daria Dobrova
Технический редактор	Людмила Склярова	Lyudmila Sklyarova
Технический редактор	Иван Перелыгин	Ivan Perelygin
Дизайнер-верстальщик	Владимир Еленин	Vladimir Elenin
Корректор	Олеся Макарова	Olesya Makarova
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. Сабировская, 37www.l-print.spb.ru	Подписано в печать 28.04.2022 Заказ 13

Мнение редакции может не совпадать с мнениями авторов публикуемых материалов.