



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

Научно-практический журнал
Scientific and practical journal

ФОРМУЛЫ АРМАЦИИ Pharmacy Formulas

Том
Volume

4

№
Number

2

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 (Rosпотребнадзор); researchers, medical and pharmaceutical workers of organizations and institutions of the Ministry of Health of the Russian Federation; experts of Russian Academy of Sciences (RAS) scientific organizations and other environmental security researchers.

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

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

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

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

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

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

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

Publisher resources

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

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



ОТ РЕДАКЦИИ FROM THE EDITOR

Глубокоуважаемые коллеги!

В рамках Научно-практического форума Охрана окружающей среды в очном формате 28 июня 2022 года прошла Всероссийская Научно-практическая конференция на тему: «Охрана окружающей среды. Актуальные аспекты водоснабжения и водоотведения для организаций фармацевтической отрасли».

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.

Вещества, для которых нормативом установлено «отсутствие», формально должны включаться в обязательный перечень веществ для контроля о оценки необходимости включения в программы постоянного производственного контроля.

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 уровне 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 уделялось вопросам использования воды в организациях – производителях лекарственных средств фармацевтической отрасли с применением химических и биотехнологий с учетом требований PIC/S и GMP.

Заслуженное внимание привлекло 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 априорной воды на биофармацевтических предприятиях; микробиологический анализ качества водопроводной и фильтрованной воды Санкт-Петербурга; обеспечение продовольственной безопасности при использовании антимикробных ветеринарных препаратов в сельском хозяйстве; антибиотики в объектах аквакультуры и влияние их на окружающую среду и другие.

Материалы конференции «Охрана окружающей среды. Актуальные аспекты водоснабжения и водоотведения для организаций фармацевтической отрасли» опубликованы отдельным научным изданием в формате препринта к текущим выпускам нашего издания. В данном выпуске «Формулы Фармации» мы оформили и разместили наиболее актуальные статьи участников форума, которые были отобраны по итогам Конференции.

Исходя из Решения конференции, учитывая актуальность ее темы и проявленный научный интерес к выступлениям и докладам 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.



Владимир Перелыгин
Главный редактор
Vladimir Perelygin
Editor-in-Chief

Dear colleagues!

Within the Scientific-Practical Forum on Environmental Protection in offline format, on June 28, 2022, a nation-wide Scientific and Practical Conference was held on the topic: “Environmental protection. Actual aspects of water supply and sanitation for pharmaceutical industry organizations”.

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 SanPiN1.2.3685-21 “Hygienic standards and requirements for ensuring the safety and (or) harmlessness of environmental factors for humans habitation” and Sanitary Rules And Norms SanPiN2.1.3684-21 “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.

Substances for which the standard establishes “absence” should formally be included in the mandatory list of substances to control and assess the need for inclusion in programs for continuous production control.

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.

The discussion on the results of theoretical and experimental scientific research on the following topics attracted the deserved attention: 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.

Materials of the conference “Environmental Protection. Actual aspects of water supply and sanitation for pharmaceutical industry organizations” are published in a separate scientific print in the format of a preprint for the current editions of our journal. In this edition of “Pharmacy Formulas” we have designed and posted the most relevant articles of the forum participants, which were selected based on the results of the Conference.

Based on the Decision of the Conference, taking into account the relevance of its theme and the demonstrated scientific interest in the presentations and reports, we intend to develop and implement the program of the new conference on chemistry, physics and biology of water in order to improve interuniversity and interbranch scientific and educational relations in November this year.

ФОРМУЛЫ ФАРМАЦИИ

Дата регистрации 11.10.2019
года

Территория распространения – Российская Федерация, зарубежные страны

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

PHARMACY FORMULAS

Date of registration 11.10.2019

Distribution Territory – Russia, foreign countries

EDITORIAL COUNCIL

Chairman:

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

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

ФОРМУЛЫ ФАРМАЦИИ

Дата регистрации 11.10.2019 года Территория распространения – Российская Федерация, зарубежные страны

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

PHARMACY FORMULAS

Date of registration 11.10.2019

Distribution Territory – Russia, foreign countries

EDITORIAL BOARD

- **Aleksei I. Balashov**, D.Sc. in Economics, Associate Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Natalia N. Baurova**, Ph.D. in Psychological Sciences (St. Petersburg, Russia)
- **Wolf V. Bergoltz**, Ph.D. in Biology (Rochester, USA)
- **Nikolai G. Vengerovich**, Doctor of Medicine (MD) (St. Petersburg, Russia)
- **Alexander V. Vodovatov**, Ph.D. in Biology (St. Petersburg, Russia)
- **Svetlana A. Vorobeva**, D.Sc. in Philosophy, Associate Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Valery A. Galyнкин**, 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

Evaluation of the effect of *Cassia fistula* L. extracts on the muscle contraction intensity using an *ex vivo* model

K. R. Ranadive, J. N. Vijayrao, J. N. Pradnya, V. V. Perelygin, M. V. Zharikov, I. V. Zmitrovich, G. Sanjay

10

Оценка влияния экстрактов *Cassia fistula* L. на интенсивность мышечных сокращений с использованием *ex vivo* модели

К. Ранадив, Н. Джагтап, П. Джагтап, В. В. Перельгин, М. В. Жариков, И. В. Змитрович, Г. Санджай

Нарушения ритма и проводимости сердца при острых отравлениях кардиотоксическими веществами

Е. Г. Кручинин, В. А. Мясников, М. А. Тюнин, А. А. Ельцов, Н. С. Юдина, И. В. Перельгин

20

Cardiac arrhythmias and conduction disorders in acute poisoning with cardiotoxic substances

E. G. Kruchinin, V. A. Myasnikov, M. A. Tyunin, A. A. Eltsov, N. S. Yudina, I. V. Perelygin

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

BIOMEDICAL SCIENCES

Курение и рак легкого (клинико-эпидемиологическое исследование)

В. М. Мерабишвили, Ю. П. Юркова

36

Smoking and lung cancer (clinical and epidemiological study)

V. M. Merabishvili, Yu. P. Yurkova

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

BIOLOGICAL SCIENCES

Мониторинг безопасности кормов растительного происхождения по содержанию экотоксикантов

Т. В. Калюжная, Д. А. Орлова

44

Monitoring of the safety of plant-based feed by the content of ecotoxicants

T. V. Kalyuzhnaya, D. A. Orlova

Обеспечение продовольственной безопасности при использовании антимикробных ветеринарных препаратов в сельском хозяйстве

Д. А. Орлова, Т. В. Калюжная

51

Ensuring food safety in use antimicrobial veterinary drugs in agriculture

D. A. Orlova, T. V. Kalyuzhnaya

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ: ДИСКУССИОННАЯ ТРИБУНА

ACTUAL PROBLEMS: DISCUSSION TRIBUNE

Молекулярные механизмы транспорта веществ через гематоэнцефалический барьер как мишени для фармакологического воздействия. Часть 1. Структурно-функциональная организация ГЭБ

А. Н. Трофимов, М. В. Литвинова,
А. П. Шварц, В. В. Кошеверова,
А. А. Лебедев, Н. А. Арсениев, А. И. Тюкавин



Molecular mechanisms of molecular transfer across the blood-brain barrier as a target for pharmacological action. Part 1. Structure, function and pathology of the BBB

A. N. Trofimov, M. V. Litvinova,
A. P. Schwarz, V. V. Kosheverova,
A. A. Lebedev, N. A. Arseniev, A. I. Tyukavin

НАСЛЕДИЕ

HERITAGE

Игорь Наркевич. Продолжение следует...

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



Igor Narkevich. To be continued...

S. A. Vorobeva, A. O. Volgusheva,
V. V. PereLygin, N. A. Zakonchinskaya

Evaluation of the effect of *Cassia fistula* L. extracts on the muscle contraction intensity using an *ex vivo* model

©2022. Kiran R. Ranadive¹, Jagtap N. Vijayrao², Jagtap N. Pradnya³, Vladimir V. Pereygin⁴, Mikhail V. Zharikov⁴, Ivan V. Zmitrovich⁵, Gaikwad D. Sanjay⁶

¹Department of Botany, Annasaheb Magar Mahavidyalaya College, Hadapsar, India

²Department of Chemistry, Waghira College, Saswad, India

³Department of Pharmacology, SGRS P.D.E.A. College of Pharmacy, Saswad, India

⁴Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia

⁵Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

⁶Department of Chemistry, College of Arts, Commerce and Science, Vagoli, Pune, India

Corresponding author: Kiran R. Ranadive, ranadive.kiran@gmail.com

ABSTRACT. *Cassia fistula* L. is a *Fabaceae* representative that has long been used in traditional medicine. The purpose of this study is to evaluate the effect of *Cassia fistula* L. herbal extracts in the form of solutions of a certain concentration on the smooth muscles of the intestine of the animal. The design of the experiment involved the identification of raw materials, their drying, grinding, extraction of soluble fractions, purification of aqueous, ethereal (diethyl ether) and ethanol extracts and their testing on the tissues of the ileum of the domestic chicken (*Gallus gallus domesticus* L.) extracted *ex vivo*.

The ethereal, alcoholic and aqueous extracts of *Cassia fistula* L. fruits showed to exhibit high relaxation activity compared to the control relaxation stimulants, whereas the leaf extracts showed a more modest relaxing activity. A similar situation was observed in testing extracts of young shoots, with aqueous extracts showing even more modest results, while alcohol and ethanol extracts of young shoots performed better than the corresponding leaf extracts, and the most modest results in terms of a dose sufficient for a physiological response was demonstrated by root extracts.

The initial assessment of the activity of *Cassia fistula* L. extracts makes it possible to identify as the most promising for further chemical study the pools of substances concentrated in the ethanol fruits extract exhibiting the minimum effective dose, in the ether extracts of fruits and bark demonstrating the shortest reaction time, and in the aqueous extracts of young shoots and cortex showing the highest percentage increase in the activity compared to the control.

KEYWORDS: *Cassia fistula* L.; biologically active substances; medicines; plant raw material; aqueous extracts of the plant; ileum of domestic chicken; traditional medicine; chamber for isolated tissues

ABBREVIATIONS:

GABA – gamma-aminobutyric acid; ITB – isolated tissue bath; Collad. – Louis Théodore Frederic Colladon, 1792–1862; DC. – Augustin Pyramus de Candolle, 1778–1841; G. Don – George Don, 1798–1856; Kunth – Carl Sigismund Kunth, 1788–1850; L. – Carl Linnaeus, 1707–1778; Pers. – Christiaan Hendrik Persoon, 1761–1836; Roxb. – William Roxburgh, 1751–1815; Willd. – Carl Ludwig von Willdenow, 1765–1812; BAS – biologically active substances.

INTRODUCTION

Cassia fistula L. is a dicotyledonous plant belonging to the Fabaceae family that [1], has long been used in traditional medicine [2–7]. This plant has been known for a long time, as a result of which many synonyms have accumulated in the botanical literature (*Bactrylobium fistula* Willd., *Cassia bonplandiana* DC., *C. excelsa* Kunth, *C. fistuloides* Collad., *C. rhombifolia* Roxb., *Cathartocarpus excelsus* G. Don, *C. fistula* Pers., *C. fistuloides* (Collad.) G. Don, *C. rhombifolius*, G. Don).

This species is native to India but is also cultivated in many tropical and subtropical countries. It grows under warm and dry climates, on well-drained soils, and distributed throughout subtropical deciduous forests. The tree originates from India, but is distributed in many tropical and subtropical areas such as Andaman Islands, Angola, Antigua Barbuda, Argentina, Australia, Bangladesh, Barbados, Belize, Bhutan, Brazil, Brunei, Cambodia, Cayman Islands, China, Colombia, Costa Rica, Cuba, Dominican Republic, East Timor, El Salvador, Ethiopia, Fiji, French Guiana, Grenada, Guadeloupe, Guatemala, Guyana, Haiti, Hawaii, India, Indonesia, Iran, Iraq, Java, Kalimantan, Kenya, Laccadive Islands, Laos, Lesser Sunda Island, Malawi, Malaysia, Malaysia, Maldives, Martinique, Mexico, Moluccas, Myanmar, Nepal, Nicaragua, Niue, Pakistan, Panama, Papua New Guinea, Peru, Philippines, Puerto Rico, Rodriguez, Ryukyu Is, Sev. Marianas, Seychelles, Singapore, South Africa, Sri Lanka, St. Lucia, St. Vincent, Sulawesi, Sumatra, Suriname, Taiwan, Tanzania, Thailand, Tonga, Uganda, United States, Venezuela, Vietnam, Zimbabwe [8].

Cassia fistula L. is a medium-sized tree up to 15 m high, without thorns; its crown is sparse and small; leaves are alternate, paired pinnate, 15–40 cm long, with an axis of 10–30 cm, without glandules, with a bare petiole up to 10 cm long. The color of the leaves is dark-green with a shiny upper side and an opaque matte lower side. Flowering goes from spring to summer. Flowers with yellow petals, linear or caudate bracts, drooping, 3 to 5 cm in diameter with thin pedicels 6 cm long; form hanging axillary not very branched clusters from 20 to 40 cm long; each bunch bears from 15 to 60 flowers. The fruit is a cylindrical bean, hanging and hairless, 20–60 cm long and 2 cm wide, rounded at the ends, dark brown or black when ripe. Fruit ripening is slow, from December to March. Each legume may contain no less than 40 and no more than 100 seeds. Seeds are obovate or ellipsoidal, 7 to 10 mm long, 6 to 7 mm wide, smooth, reddish-brown, surrounded by sweetish mucus of dark color and dense consistency [9,10].

Medicinal products from flowers, fruits and seeds of this plant have a pronounced antifungal, antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory, antitumor, hepatoprotective, and hypoglycemic effect [11, 12]. Medicinal raw materials of *Cassia fistula* L. are used in traditional medicine for tumors of the intestines, endocrine system, throat, liver, burns, constipation, convulsions, diarrhea, dysuria, epilepsy, leprosy, skin and venereal diseases [13–15].

The purpose of the present study is to evaluate an effect of *Cassia fistula* L. raw material extracts in the form of solutions of a certain concentration on chicken ileum tissue in order to identify their physiological activity.

An experiment design meant identification of the plant raw material, its drying, grinding, extraction of soluble fractions, purification of aqueous, ethereal and ethanol extracts and their testing on the tissues of the ileum of domestic chicken extracted *ex vivo*.

Further, the reaction of the experimental tissue to the effect of extracts and control relaxation stimulants was determined.

For the present research, the material of *Gallus gallus* L. (Indian chicken, banking chicken, or domestic chicken, hereinafter referred to as “*Gallus gallus domesticus* L.”) was selected.

Experimental studies were performed on animals pre-approved by the Institutional Animal Ethics Committee (Ref: SGRS/IAEC/05-2017-2018).

In the course of the study, we obtained qualitative and quantitative results on the contraction of smooth muscles in the tissues of the ileum of the chicken, which allowed us to evaluate the effect of exposure to aqueous extracts of *Cassia fistula* L. materials and determine the prognosis of the pharmacological profile of the drug.

MATERIAL AND METHODS

Plant raw material

Plant raw material of *Cassia fistula* L. was collected in several districts of the Pune district (Tamini, Mulshi, Cantonment Board, Pashan, Chandani, Chowk, Tamini Ghat) in different seasons of the year. Identification was carried out at the Botany Department of the Agarkar Research Institute (ARI), Pune. Various parts of the plant were collected in separate plastic bags. The collection was carried out as follows: the bark was cut with a knife and a mallet; leaves of all sizes were separated from the stem; fruits were collected fully ripe and intact.

Drying of plant raw material

Drying of plant raw material was carried out first in a natural way in the air in the shade, and then in the sun. After this primary treatment, drying was carried out using an infrared lamp continuously for 7–8 days. The completely dried samples were then ground into powder using a mixer or a mortar and pestle.

Grinding of plant raw material

The particle size of the dried leaves was reduced first by manual grinding and then placed in a mortar and pestle to grind into a fine powder. The fruits were immediately crushed in a mortar. Before grinding into a fine powder, the seeds present in the fruits were separated (because no seed extracts were used in the experiment). The bark particle size was reduced with mortar and pestle. Dried young shoots were first crushed with a mortar and pestle, and then using a mixer.

The crushed powder of different parts of plants was packaged for storage in separate plastic containers with markings containing data on the place of collection and drying temperature.

Weighing samples for extraction

The extraction was carried out in flasks containing 250 ml of the extracting agent. The weight of crushed leaves

was 15 g, fruits – 50 g, bark – 40 g, young shoots – 27 g. Weights of the above samples were subsequently used for extraction.

Extraction

The extraction was performed using a Soxhlet extractor using various solvents (diethyl ether, ethanol and water) which were collected in a 250 ml beaker [16, 17].

Separation and purification

Ethanol, water, and diethyl ether extracts obtained from samples of various parts of *Cassia fistula* L. were purified by evaporating the solvents to dryness for 40–45 min on a water bath at the temperature of 100 °C to obtain purified powders. [17].

Experiments in the isolated tissue bath (ITB)

An *ex vivo* isolated preparation of chicken ileum has been used for a long time in India for testing biologically active substances. Its advantage is the absence of damage to the life of experimental animals [18]. This method reveals the responses provided by many different receptors to the effects of various extracts.

Tissue and organs placed in the ITB were oxygenated with carbogen and stored in Ringer’s solution with lactic acid. The studied extracts and control specimens were injected directly into the chamber at a temperature of 37 °C.

The contact time was maintained in accordance with the standard protocols. A five-minute time cycle was observed, i.e. 30 s baseline recording, 90 s contact (drug response) and subsequent 3 washes at 1 min intervals [19, 20].

ITB was equipped with its own sensor and precise positioning device for quick adjustment and measurement based on an analog-to-digital converter. Extraction of signals and recording of input data were carried out in real time. The obtained data were processed and analyzed. When analyzing the results, the dynamics of the indicators of the contractile activity of the intestinal segments was evaluated in comparison with the background values.

Based on the tissue responses to the extracts impact, the dose-response curves were built, which made it possible to primarily estimate the activity of the extracts and determine its pharmacological profile.

RESULTS AND DISCUSSION

Chicken ileum tissue was used to study neuromuscular (smooth muscle) stimulation by *Cassia fistula* L. extracts. Solutions of various extracts (volume 250 ml) and control relax-stimulators of neuromuscular contacts (caffeine, diazepam) were introduced into the ITB, and the increment in the length of the intestinal segment placed in the ITB was measured during induced relaxation of smooth muscles.

Neuromuscular tissue responses varied depending on the drug dose (Table 1) and exposure time (Fig. 1). At the

Administered doses of *Cassia fistula* L. extracts and control neuromuscular stimulators associated with physiological response
 Табл. 1.
 Введенные дозы экстрактов *Cassia fistula* L. и контрольных стимуляторов нервно-мышечных контактов, сопряженные с физиологическим ответом

Extracts origin	Substances, ml				
	Control		Ether extract	Ethanol extract	Aqueous extract
	Caffeine	Diazepam			
Fruits	167	88	141	28	160
	160	78	145	30	155
	155	75	142	25	165
	170	90	140	30	161
	171	85	142	31	162
	155	85	142	28	160
Leaves	167	88	59	115	232
	160	78	60	117	225
	155	75	61	115	230
	170	90	58	113	225
	171	85	59	116	230
	155	85	59	115	228
Young shoots	167	88	90	71	330
	160	78	102	65	300
	155	75	100	62	332
	170	90	92	68	328
	171	85	94	63	327
	155	85	98	70	325
Roots	167	88	81	254	315
	160	98	82	260	318
	155	75	80	277	320
	170	90	79	264	329
	171	85	77	270	324
	155	85	76	268	326

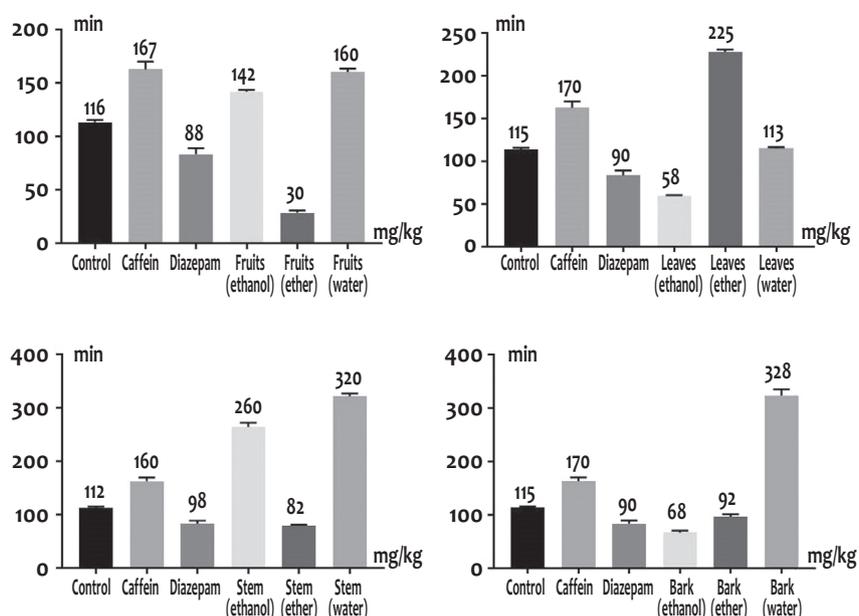


Fig. 1. Physiological response time corresponding to the optimal value of the effective dose of extracts

Рис. 1. Время физиологического ответа, соответствующее оптимальному значению эффективной дозы экстрактов

same time, extracts of raw materials obtained from various parts of the plant also demonstrated different biological activity. Ether, ethanol and aqueous extracts of the fruits showed a generally high relaxing activity in comparison with control relaxation stimulants – their dose sufficient for a physiological response varied from 28 ml (ethanol extract) to 165 ml (aqueous extract), while the minimum for a physiological response dose of caffeine was 155 ml, and diazepam – 75 ml. Leaves extracts exhibited a more modest relaxing activity compared to control stimulants (the effective dose range was 58–232 ml), and aqueous extracts were already inferior in activity to control stimulants (the dose varied from 225 to 232 ml). A similar situation was observed during testing of extracts of young shoots, with aqueous extracts showing even more modest results (effective dose ranged from 325–330 ml), while alcohol and ethanol extracts of young shoots performed better than the corresponding leaf extracts and limits. The effective dose variations are limited here to 62–102 ml. The most modest results in terms of a dose sufficient for a physiological response were demonstrated by root extracts: the effective dose of aqueous extracts varied within 315–329 ml, ethanol – 254–277 ml, and ethereal – 76–82 ml. The ethanol extract of *Cassia fistula* L. fruits (25–31 ml) showed the best result in relation to the effective dose.

The reaction of the experimental tissue to the action of extracts and control relaxation stimulants did not manifest itself immediately, but after a certain time (Fig. 1), usually within 1–4 hours. At the same time, the best results (i.e., the shortest reaction time) were again shown by the ether extracts of fruit and bark, under the influence of which a physiological response was obtained in less than 1 hour.

The ethanol extracts from fruit, leaves, shoots, and bark, although they had a lower effective dose (Table 1), showed rather significant exposure time, exceeding that demonstrated by the control drugs – caffeine and diazepam.

Perhaps, even more significant than effective dose and exposure time is the strength of the physiological response. The Figure 2 shows the protocol of the experiment, which makes it possible to evaluate the magnitude of elongation of the intestinal segment in response to the influence of both control relax stimulants and the tested extracts of *Cassia fistula* L.

The most significant responses, i. e. an increase in length by 20 mm, was recorded when the tissue was exposed to an aqueous fruit extract. The ether and ethanol extracts of the leaves, the ether extract of the fruits, the ether and ethanol extracts of the shoots also had a high activity.

In Table 2, the results of the study of the dose-effect relationship are presented for each type of extract in order of increasing force of the reaction of the experimental tissue. This allows us to identify the most promising extracts for further study: aqueous, ethanol and ether extracts of fruits and alcoholic and ether extracts of leaves.

One more parameter should be considered, namely the increase in the biological activity of extracts in comparison with the control (solvent without a pool of extracted substances). It allows one to evaluate the immobilizing ability of a pool of metabolites with any given solvent and should also be taken into account when selecting the most promising compositions for in-depth biochemical and biomedical research. These data are presented in Table 3 and Figure 3.

By this parameter, it is possible to distinguish aqueous extracts of young shoots and bark, which indirectly may indicate a noticeable content of hydrophilic glucans in this raw material as well as an ethanol extract of young shoots.

The control substance diazepam (7-chloro-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one) was selected by us as a muscle relaxant and GABA receptor agonist that promotes myocytes relaxation and brake signaling in autonomic nervous system. Caffeine (1,3,7-trimethyl-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione), acting on the calcium channels

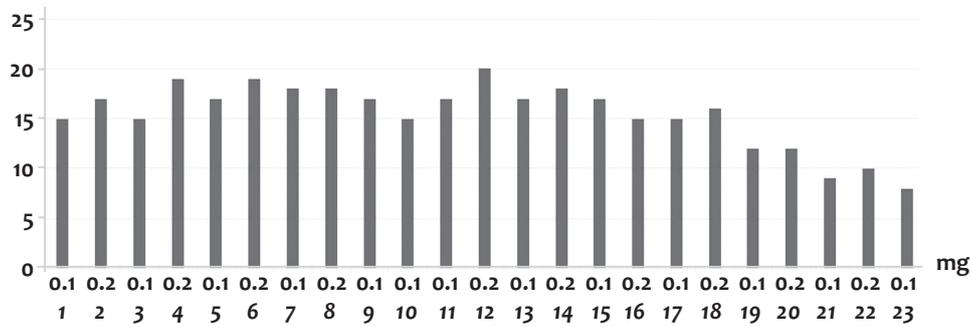


Fig. 2. Dependence of amplitude of muscle relaxation (mm) on the dose of control preparations and extracts of *Cassia fistula* L. (mg), namely, aqueous (abbreviation A in the legend), ethanol (EN) and ether (E) ones of various parts of the plant, namely, fruits (abbreviation F in the legend), leaves (L), shoots (S), bark (B): 1 – EL; 2 – EL; 3 – AL; 4 – ENL; 5 – ENL; 6 – EF; 7 – EF; 8 – ENF; 9 – ENF; 10 – AF; 11 – AF; 12 – ES; 13 – ES; 14 – ENS; 15 – ENS; 16 – AS; 17 – AS; 18 – EB; 19 – EB; 20 – AB; 21 – AB; 22 – ENB; 23 – ENB

Рис. 2. Зависимость величины мышечного расслабления (мм) от дозы контрольных препаратов и экстрактов *Cassia fistula* L. (mg) – водного (аббревиатура А в легенде), этанолового (EN) и эфирного (E) различных частей растения – плодов (аббревиатура F в легенде), листьев (L), побегов (S), коры (B): 1 – EL; 2 – EL; 3 – AL; 4 – ENL; 5 – ENL; 6 – EF; 7 – EF; 8 – ENF; 9 – ENF; 10 – AF; 11 – AF; 12 – ES; 13 – ES; 14 – ENS; 15 – ENS; 16 – AS; 17 – AS; 18 – EB; 19 – EB; 20 – AB; 21 – AB; 22 – ENB; 23 – ENB

Table 2. Extracts of *Cassia fistula* L., grouped in order of increasing strength of the physiological response

Табл. 2. Экстракты *Cassia fistula* L., сгруппированные в порядке возрастания силы физиологического ответа

Extract	Drug dose	Elongation at relaxation (mm)
Bark (ethanol)	0.1 mg	8
Bark (aqueous)	0.1 mg	9
Bark (aqueous)	0.2 mg	10
Bark (ethanol)	0.2 mg	10
Bark (ether)	0.1 mg	12
Bark (ether)	0.2 mg	12
Leaves (ether)	0.1 mg	15
Leaves (aqueous)	0.1 mg	15
Shoots (ethanol)	0.2 mg	15
Shoots (aqueous)	0.1 mg	15
Shoots (aqueous)	0.2 mg	16
Shoots (ether)	0.2 mg	17
Shoots (ethanol)	0.1 mg	17
Fruits (ethanol)	0.1 mg	17
Fruits (aqueous)	0.1 mg	17
Shoots (ether)	0.1 mg	17
Shoots (ethanol)	0.1 mg	17
Fruits (ether)	0.1 mg	18
Fruits (ether)	0.2 mg	18
Shoots (ether)	0.2 mg	18
Leaves (ether)	0.2 mg	19
Leaves (ethanol)	0.2 mg	19
Fruits (aqueous)	0.2 mg	20

Table 3. Comparative activity of *Cassia fistula* L. extracts (% increase in activity compared to control)

Табл. 3. Сравнительная активность экстрактов *Cassia fistula* L. (% приращения активности в сравнении с контролем)

Extracts	%
Fruits (aqueous)	10
Leaves (aqueous)	15
Shoots (ethanol)	17
Bark (aqueous)	21
Shoots (aqueous)	21

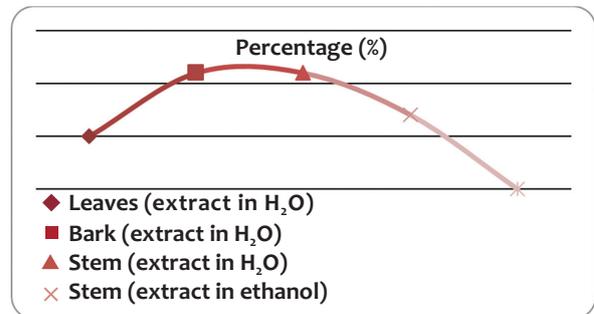


Fig. 3. Graph of the activity of extracts of *Cassia fistula* L. (% increase in activity compared to the control)

Рис. 3. График активности экстрактов *Cassia fistula* L. (% приращения активности в сравнении с контролем)

of myocytes and endotheliocytes, also promotes muscle relaxation.

In our experiments, a pronounced muscle relaxant effect, and in some cases exceeding that of diazepam and caffeine, was found in extracts of *Cassia fistula* L. Until the extracted substances are fractionated and identified, we can limit ourselves to the following assumption.

It is known that extracts of *Cassia fistula* L. have a prominent proapoptotic activity towards malignant epithelia (cancer) rather than nervous or muscular tissues, and it has been experimentally shown that apoptosis trig-

gered by these extracts proceeds along a mitochondria-dependent pathway [21, 22]. This suggests that the main targets of bioactive substances pools extracted from *Cassia fistula* L. can be growth factor receptors associated with cell survival reactions rather than receptors associated with the maintenance of the membrane potential. Many ramified glucans with their plastic structure often act as growth factor receptor antagonists, making them insensitive to paracrine signaling. To verify this assumption, a proper chemical study of the extracts of *Cassia fistula* L. is necessary.

The primary estimation of the activity of *Cassia fistula* L. extracts carried out here allows us to single out as the most promising for further study 1) ethanol extract of fruits, showing the minimum effective dose, 2) ether extracts of fruits and bark, showing the shortest reaction time, and 3) aqueous extracts of young shoots and cortex showing the highest percentage increase in activity in comparison with the control.

CONCLUSIONS

1. The dicotyledonous plant *Cassia fistula* L., widely used in traditional medicine, has recently attracted the attention of pharmacologists, and in the present work, in the course of experiments on muscle tissue, a primary assessment of aqueous, ethanol and ether extracts of this plant was carried out.

2. The ether, ethanol and aqueous extracts of *Cassia fistula* L. fruits showed generally high relaxation activity in comparison with the control relaxation stimulants, leaves extracts showed more modest relaxation activity, a similar situation was observed during testing extracts of young shoots, and aqueous extracts showed even more modest results, while the ether and ethanol extracts of young shoots performed better than the corresponding leaves extracts, and the root extracts showed the most modest results in terms of a dose sufficient for a physiological response.

3. The shortest time preceding the physiological response of the experimental tissue was shown by ether extracts of fruits and bark, under the influence of which the physiological response was obtained in less than 1 hour; ethanol extracts of fruits, leaves, shoots and bark show a rather significant exposure time, exceeding that demonstrated by the control drugs caffeine and diazepam.

REFERENCES

1. Legume Phylogeny Working Group (LPWG), Andrella G. C., Atahuachi Burgos M., Bagnatori Sartori A. L., Balan A., Bandyopadhyay S., Barbosa Pinto R., Barrett R. L., Boatwright J. S., Borges L. M., Broich S. L., Brullo S., Bruneau A., Cardinal-McTeague W., Cardoso D., Castro Silva I. C., Cervantes A., Choo L. M., Clarke R., et al. (2022). The World Checklist of Vascular Plants (WCVP): Fabaceae. In O. Bánki, Y. Roskov, M. Döring, G. Ower, L. Vandepitte, D. Hobern, D. Remsen, P. Schalk, R. E. DeWalt, M. Keping, J. Miller, T. Orrell, R. Aalbu, R. Adlard, E. M. Adriaenssens, C. Aedo, E. Aesch, N. Akkari, S. Alexander, et al., Catalogue of Life Checklist (2022.v2). The Royal Botanic Gardens, Kew. <https://doi.org/10.48580/dfq8-4rh>

2. Introduction to phytoremediation, national risk management research laboratory office of research and development, U.S. Environmental Protection Agency: Cincinnati, Ohio; 2000.

3. Indian herbal pharmacopoeia revised new edition, Indian Drug Manufacturers Association Mumbai; 2002.

4. Ayurvedic pharmacopoeia of India, Pt 1, V. 5. Government of India Publication: New Delhi; 2001.

4. The highest percentage increase in the activity compared to the control was given by the aqueous extracts of young shoots and bark, which indirectly may indicate a noticeable content of hydrophilic glucans in this raw material, and also by the ethanol extract of young shoots.

5. The primary estimation of the activity of *Cassia fistula* L. extracts allows us to identify as the most promising for further chemical study the pools of substances concentrated in the ethanol extract of fruits, which exhibits the minimum effective dose, in ether extracts of fruits and bark, which demonstrate the shortest reaction time, and in aqueous extracts of young shoots and bark, demonstrating the highest percentage increase in activity in comparison with the control.

6. The mechanism of action of *Cassia fistula* L. extracts will become clear after metabolomic profiling of the corresponding raw material, but taking into account the already discovered proapoptotic and antiproliferative activity of *Cassia* extracts, the active BAS of this plant should be considered as nonspecific muscle relaxants aimed at the growth and survival receptors rather than at the receptors of inhibitory mediators and membrane depolarization. A sufficient fraction of biologically active substances of *Cassia fistula* L. is likely to be composed of hydrophilic glucans and heteroglycans.

Acknowledgements

The authors are thankful to Principal Dr. Nitin Ghorpade, A.M. Mahavidyalaya, Hadapsar, Principal Dr. Chavan., SGRS College of Pharmacy, for their kind permission to conduct the experiments for this research work. First of all, we would like to thank the Head of the Department of Chemistry for his valuable guidance. Above all, thanks to Miss. Bhagyashree Vyapari and Miss. Prachali Chavan for their real assistance in the experimental work in the laboratory.

5. The wealth of India, first supplement series (Raw materials) National Institute of Science Communication and Information Resources; 2007.

6. Mondal Phenolic constituents and traditional uses of *Cassia* (Fabaceae) plants: an update J. Org. Biomol. Chem., 3 (2014), pp. 93–141 (Accessed 10 September 2021). [Online]. Available <<https://docplayer.net/92001323-Phenolic-constituents-and-traditional-uses-of-cassia-fabaceae-plants-an-update.html>>

7. Bhalerao S. A., Kelkar T. S. Traditional medicinal uses, phytochemical profile and pharmacological activities of *Cassia fistula* Linn. International Research Journal of Biological Sciences. 2012; 1(5): 79–84.

8. Roskov Y., Zarucchi J., Novoselova M., Bisby F. (eds). ILDIS World Database of Legumes (version 12, May 2014). In: Roskov Y., Ower G., Orrell T., Nicolson D., Bailly N., Kirk P. M., Bourgoin T., DeWalt R. E., Decock W., Nieukerken E. van, Zarucchi J., Penev L., eds. Species 2000 and ITIS Catalogue of Life, 2019 Annual Checklist. Digital resource at www.catalogueoflife.org/annual-checklist/2019. Species 2000: Naturalis, Leiden; 2019.

9. Tropics. 2019. Cassia L fistula. Retrieved from: tropicos.org
10. Life catalog: 2019 Annual Checklist. Species details: Cassia fistula L. Retrieved from: catalogueoflife.org
11. Mwangi R. W., Macharia J. M., Wagara I. N., Bence R. L. The medicinal properties of Cassia fistula L: A review. *Biomed Pharmacother.* 2021 Dec;144:112240. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112240>. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34601194.
12. Nagpal M. A., Nagpal N., Rahar S., Shah G., Swami G., Kapoor R., and others. Phytochemical investigation of methanolic extract of Cassia fistula leaves, *J. Pharmacogn.* 2011; 3 (26), 61–69. <https://doi.org/10.5530/pj.2011.26.11>.
13. Ajay K. K., Satish S., Ibrahim S., Hedge K. Therapeutic uses of Cassia fistula: Review. *International Journal of Pharmacology and Chemical Research.* 2017; 3(1): 38–43.
14. Guzman L., Taron A., Núñez A. Seed powder Cassia fistula as a natural coagulant in the treatment of raw water. *Biotechnology in the Agricultural and Agroindustrial Sector.* 2015. 13 (2): 123–29.
15. Jung H. A., Ali M. Y., Choi J. S. Promising inhibitory effects of anthraquinones, naphthopyrone, and naphthalene glycosides, from Cassia obtusifolia on α -glucosidase and human protein tyrosine phosphatases 1B, *Molecules* 22 (1) (2017) 28–43, <https://doi.org/10.3390/molecules22010028>
16. Soxhlet F. Die gewichtsanalytische Bestimmung des Milchfettes. *Dinglers Polytechnisches Journal.* 1879; 232: 461–65.
17. Jensen W. B. The Origin of the Soxhlet extractor. *Journal of Chemical Education.* 2007. <https://doi.org/10.1021/ED084P1913>.
18. Jain G., Bodakse S. H., Namdev K., Rajput M.S., Mishra S. Development of an ex vivo model for pharmacological experimentation on isolated tissue preparation. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research.* 2012; 3(3): 176–81. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.101013>.
19. Kulkarni SK. *Handbook of Experimental Pharmacology.* Delhi: Vallabh Prakashan; 2012.
20. Ranadive K.R., Jagtap N.V., Jagtap P.N., Zmitrovich I.V., Perelygin V.V. Investigating the effects of Inonotus rickii extracts on the muscle contraction intensity // *Pharmacy Formulas.* – 2021. – Vol. 3. – N. 1. – P. 92–96. <https://doi.org/10.17816/phf63224>
21. Kaur S., Kumar A., Thakur S., et al. Antioxidant, antiproliferative and apoptosis-inducing efficacy of fractions from Cassia fistula L. leaves. *Antioxidants (Basel).* 2020; 9(3): 173. <https://doi.org/10.3390/antiox9020173>
22. Kaur S., Pandit K., Chandel M., et al. Antiproliferative and apoptogenic effects of Cassia fistula L. n-hexane fraction against human cervical cancer (HeLa) cells. *Environmental Science and Pollution Research.* 2020;27:32017–033. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08916-9>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Kiran Ramchandra Ranadive – M.Sc., Ph.D., Associate Professor, P.D.E.A.'s Annasaheb Magar Mahavidyalaya, Mahadevnagar, Hadapsar, India, ranadive.kiran@gmail.com

Jagtap Neeta Vijayrao – M. Sci. and M. Phil., Assistant Professor, Department of Chemistry, P.D.E.A.'s Waghire College Saswad, Taluka-Purandar, District-Pune, India, neetuvj7@gmail.com

Jagtap Nilesh Pradnya – M. Pharm., Assistant Professor, Department of Pharmacology, P.D.E.A.'s SGRS College of Pharmacy, Saswad, Taluka-Purandar, District-Pune, India, pnj1511@gmail.com

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

Mikhail V. Zharikov – Master's Degree Student of the Department of Industrial Ecology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia, zharikov.mihail@pharminnotech.com

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

Gaikwad D. Sanjay – M. Pharmacology, Associate Professor, Department of Chemistry, College of Arts, Commerce and Science, Vagoli, Pune, India, ranadive.kiran@gmail.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted June 15, 2022; approved after reviewing June 29, 2022; accepted for publication July 30, 2022.

Формулы Фармации. 2022. Т. 4, № 2. С. 10-19

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Экспериментальная статья

УДК 582.736: 616.006

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf112225>

Оценка влияния экстрактов *Cassia fistula* L. на интенсивность мышечных сокращений с использованием *ex vivo* модели

©2022. К. Р. Ранадив¹, Н. В. Джагтап², П. Н. Джагтап³, В. В. Перельгин⁴, М. В. Жариков⁴, И. В. Змитрович⁵, Г. Д. Санджай⁶

¹Кафедра ботаники, Колледж Аннасахеб Магар Махавидьялая, Хадапсар, Индия

²Кафедра химии, Колледж Уэгхира, Сасвад, Индия

³Кафедра фармакологии, Фармацевтический колледж SGRS P.D.E.A., Сасвад, Индия

⁴Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

⁵Ботанический институт им. В. Л. Комарова РАН, Санкт-Петербург, Россия

⁶Кафедра химии, Колледж искусств, торговли и науки, Ваголи, Пуна, Индия

Автор, ответственный за переписку: Ранадив Киран, ranadive.kiran@gmail.com

АННОТАЦИЯ. Кассия дудчатая (*Cassia fistula* L.) – растение из семейства бобовых (*Fabaceae*), издавна используемое в традиционной медицине. Целью настоящего исследования является оценка воздействия экстрактов растительного сырья *Cassia fistula* L. в виде специальных химических растворов определенной концентрации на гладкую мускулатуру кишечника животного.

Дизайн эксперимента предполагал идентификацию растительного сырья, его сушку, измельчение, экстрагирование растворимых фракций, очистку водного, эфирного и этанолового экстрактов и их испытание на тканях подвздошной кишки курицы домашней, извлеченных *ex vivo*.

Далее определялась реакция экспериментальной ткани на воздействие экстрактов и контрольных релакс-стимуляторов.

Для исследований отбирался материал кур вида *Gallus gallus* L. (*Gallus gallus domesticus* L.) (курица индийская, или банкивская, или домашняя).

Было показано, что эфирный, этаноловый и водный экстракты плодов *Cassia fistula* L. проявляли в целом высокую релаксирующую активность в сравнении с контрольными релакс-стимуляторами, экстракты листьев проявляли более скромную релаксирующую активность, подобная ситуация наблюдалась в ходе тестирования экстрактов молодых побегов, причем водные экстракты показали еще более скромные результаты, в то время как спиртовой и этаноловый экстракты молодых побегов проявили себя лучше, чем соответствующие экстракты листьев, а наиболее скромные результаты с точки зрения дозы, достаточной для физиологического ответа, продемонстрировали экстракты корней.

Проведенная первичная оценка активности экстрактов *Cassia fistula* L. позволяет выделить в качестве наиболее перспективных для дальнейшего химического изучения пулы веществ, концентрирующихся в этаноловом экстракте плодов, проявляющем минимальную эффективную дозу, в эфирных экстрактах плодов и коры, демонстрирующих наименьшее время реакции и в водных экстрактах молодых побегов и коры, демонстрирующих наивысший процент приращения активности в сравнении с контролем.

В ходе исследования мы получили качественные и количественные результаты по сокращению гладкой мускулатуры в тканях подвздошной кишки курицы, что позволило нам оценить эффект воздействия водных экстрактов материалов *Cassia fistula* L. и определить прогноз фармакологического профиля лекарственного средства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кассия дудчатая (*Cassia fistula* L.); биологически активные вещества; лекарственные средства; растительное сырье; водные экстракты растений; подвздошная кишка курицы домашней; традиционная медицина; камера для изолированных тканей

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Legume Phylogeny Working Group (LPWG), Andrela G. C., Atahuachi Burgos M., Bagnatori Sartori A. L., Balan A., Bandyopadhyay S., Barbosa Pinto R., Barrett R. L., Boat-

wright J. S., Borges L. M., Broich S. L., Brullo S., Bruneau A., Cardinal-McTeague W., Cardoso D., Castro Silva I. C., Cervantes A., Choo L. M., Clarke R., et al. (2022). The World

Checklist of Vascular Plants (WCVP): Fabaceae. In O. Bánki, Y. Roskov, M. Döring, G. Ower, L. Vandepitte, D. Hobern, D. Remsen, P. Schalk, R. E. DeWalt, M. Keping, J. Miller, T. Orrell, R. Aalbu, R. Adlard, E. M. Adriaenssens, C. Aedo, E. Aesch, N. Akkari, S. Alexander, et al., Catalogue of Life Checklist (2022. v2). The Royal Botanic Gardens, Kew. <https://doi.org/10.48580/dfq8-4rh>

2. Introduction to phytoremediation, national risk management research laboratory office of research and development, U.S. Environmental Protection Agency: Cincinnati, Ohio; 2000.

3. Indian herbal pharmacopoeia revised new edition, Indian Drug Manufacturers Association Mumbai; 2002.

4. Ayurvedic pharmacopoeia of India, Pt 1, V. 5. Government of India Publication: New Delhi; 2001.

5. The wealth of India, first supplement series (Raw materials) National Institute of Science Communication and Information Resources; 2007.

6. Mondal Phenolic constituents and traditional uses of Cassia (Fabaceae) plants: an update J. Org. Biomol. Chem., 3 (2014), pp. 93-141 (Accessed 10 September 2021). [Online]. Available <<https://docplayer.net/92001323-Phenolic-constituents-and-traditional-uses-of-cassia-fabaceae-plants-an-update.html>>

7. Bhalerao S. A., Kelkar T. S. Traditional medicinal uses, phytochemical profile and pharmacological activities of Cassia fistula Linn. International Research Journal of Biological Sciences. 2012; 1(5): 79–84.

8. Roskov Y., Zarucchi J., Novoselova M., Bisby F. (eds). ILDIS World Database of Legumes (version 12, May 2014). In: Roskov Y., Ower G., Orrell T., Nicolson D., Bailly N., Kirk P. M., Bourgoin T., DeWalt R. E., Decock W., Nieukerken E. van, Zarucchi J., Penev L., eds. Species 2000 and ITIS Catalogue of Life, 2019 Annual Checklist. Digital resource at www.catalogueoflife.org/annual-checklist/2019. Species 2000: Naturalis, Leiden; 2019.

9. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. [Internet]. 2022 [cited September 11, 2022]. Available from: <https://tropicos.org>

10. Life catalog: 2019 Annual Checklist. Species details: Cassia fistula L. 2022 [cited September 11, 2022]. Available from: catalogueoflife.org

11. Mwangi R. W., Macharia J. M., Wagara I. N., Bence R. L. The medicinal properties of Cassia fistula L: A review. Biomed Pharmacother. 2021 Dec;144:112240. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112240>. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34601194.

12. Nagpal M. A., Nagpal N., Rahar S., Shah G., Swami G., Kapoor R., and others. Phytochemical investigation of methanolic extract of Cassia fistula leaves, J. Pharmacogn. 2011; 3 (26), 61–69. <https://doi.org/10.5530/pj.2011.26.11>.

13. Ajay K. K., Satish S., Ibrahim S., Hedge K. Therapeutic uses of Cassia fistula: Review. International Journal of Pharmacology and Chemical Research. 2017; 3(1): 38–43.

14. Guzman L., Taron A., Núñez A. Seed powder Cassia fistula as a natural coagulant in the treatment of raw water. Biotechnology in the Agricultural and Agroindustrial Sector. 2015. 13 (2):123–29.

15. Jung H. A., Ali M. Y., Choi J. S. Promising inhibitory effects of anthraquinones, naphthopyrone, and naphthalene glycosides, from Cassia obtusifolia on α -glucosidase and human protein tyrosine phosphatases 1B, Molecules 22 (1) (2017) 28–43, <https://doi.org/10.3390/molecules22010028>

16. Soxhlet F. Die gewichtsanalytische Bestimmung des Milchfettes. Dinglers Polytechnisches Journal. 1879;232: 461–65.

17. Jensen W. B. The Origin of the Soxhlet extractor. Journal of Chemical Education. 2007. <https://doi.org/10.1021/ED084P1913>.

18. Jain G., Bodakse S. H., Namdev K., Rajput M. S., Mishra S. Development of an ex vivo model for pharmacological experimentation on isolated tissue preparation. Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research. 2012; 3(3):176–81. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.101013>.

19. Kulkarni SK. Handbook of Experimental Pharmacology. Delhi: Vallabh Prakashan; 2012.

20. Ranadive K. R., Jagtap N. V., Jagtap P. N., Zmitrovich I. V., Perelygin V. V. Investigating the effects of Inonotus rickii extracts on the muscle contraction intensity // Pharmacy Formulas. – 2021. – Vol. 3. – N. 1. – P. 92–96. doi: 10.17816/phf63224. (in Russ.).

21. Kaur S., Kumar A., Thakur S., et al. Antioxidant, antiproliferative and apoptosis-inducing efficacy of fractions from Cassia fistula L. leaves. Antioxidants (Basel). 2020;9(3): 173. <https://doi.org/10.3390/antiox9020173>

22. Kaur S., Pandit K., Chandel M., et al. Antiproliferative and apoptogenic effects of Cassia fistula L. n-hexane fraction against human cervical cancer (HeLa) cells. Environmental Science and Pollution Research. 2020;27:32017–033. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08916-9>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Киран Рамчандра Ранадив – магистр, доктор философии, доцент, колледж Аннасахеб Магар Махавидьялая, Махадевнагар, Хадапсар, Индия, ranadive.kiran@gmail.com

Неета Виджайрао Джагтап – магистр, ассистент, химический факультет колледжа Вагхира, Сасвад, Талука-Пурандар, округ Пуна, Индия; e-mail: neetuvj7@gmail.com

Прадья Нилеш Джагтап – магистр фармакологии, доцент, кафедра фармакологии фармацевтического колледжа SGRS P.D.E.A., Сасвад, Талука-Пурандар, округ Пуна, Индия, pnj1511@gmail.com

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

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

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

Гайквад Санджай – магистр фармакологии, доцент, Кафедра химии, Колледж искусств, торговли и науки, Ваголи, Пуна, Индия, ranadive.kiran@gmail.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 15.06.2022 г., одобрена после рецензирования 29.06.2022 г., принята к публикации 30.07.2022 г.

Нарушения ритма и проводимости сердца при острых отравлениях кардиотоксическими веществами

© 2022. Е. Г. Кручинин¹, В. А. Мясников¹, М. А. Тюнин¹, А. А. Ельцов¹,
Н. С. Юдина¹, И. В. Перельгин²

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

²Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П. Ф. Лесгафта,
Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Кручинин Евгений Геннадьевич, Kruchinin81John@yandex.ru

АННОТАЦИЯ. Наше исследование посвящено проблеме отравлений кардиотоксическими веществами. Актуальность исследования подтверждена в ходе анализа материалов литературных источников о том, что в последние десятилетия отравления кардиотоксическими веществами в ходе оказания медицинской помощи пациентам стали основной причиной преждевременной смертности во всем мире.

В настоящее время в структуре отравлений выделяют несколько классов соединений как медицинского, так и немедицинского назначения, обладающих кардиотоксическим действием. Структура острых отравлений сильно различается в различных регионах, особенно между развитыми и развивающимися странами, а также в городской и сельской местности и зависит от социально-экономического статуса, культурных обычаев, промышленного и сельскохозяйственного развития в регионе.

Данные, полученные в ходе исследования показали, что токсическое действие различных представителей класса кардиотоксикантов включают прямое (действие на сердце, сосуды или нервную систему) и опосредованное действие яда, связанное с различными метаболическими нарушениями (гипоксия, ацидоз, электролитные расстройства), а тяжесть состояния пострадавших определяют urgentные токсические аритмии, которые усугубляют течение токсического процесса и чаще всего приводят к внезапной смерти, что подтверждает актуальность исследования механизмов токсических нарушений ритма и проводимости.

Целью настоящего исследования стало изучение особенностей нарушений ритма и проводимости при отравлениях веществами кардиотропного действия.

В ходе исследования решены следующие научные задачи: установлены изменения электрокардиографической картины и механизмы кардиотоксического действия веществ, наиболее часто встречающихся в структуре отравлений, обобщены сведения об их токсических дозах (концентрациях).

По-нашему мнению, знание структуры отравлений, топической симптоматики, механизмов формирования их эффектов является залогом своевременного выполнения мероприятий по оказанию медицинской помощи пострадавшим.

Результаты проведенного исследования могут иметь практическое значение для алгоритма и объема определения мер различных видов медицинской помощи при отравлениях кардиотоксическими веществами медицинского и немедицинского назначения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острые отравления; медицинская помощь; кардиотоксическое действие; нарушение ритма и проводимости; кардиотоксические вещества медицинского и немедицинского назначения; трициклические антидепрессанты; нейролептики; барбитураты; фосфорорганические соединения; сердечные гликозиды; алкалоиды; антиаритмические препараты; адреноблокаторы; хлорированные углеводороды; вещества прижигающего действия

СОКРАЩЕНИЯ:

ТАД – трициклические антидепрессанты; ФОС – фосфорорганические соединения; СГ – сердечные гликозиды; ДХЭ – дихлорэтан; ХУ – хлорированные углеводороды; ГАМК – γ-аминомасляная кислота; MAO – моноаминоксидаза; АТФ – аденозинтрифосфат; ЦНС – центральная нервная система; ЧСС – частота сердечных сокращений; Na⁺ – ион натрия; K⁺ – ион калия; Ca²⁺ – ион кальция; Mg²⁺ – ион магния; ЭКГ – электрокардиография; P – зубец P; PQ (PR) – интервал PQ (PR); QT – интервал QT; QRS – комплекс QRS; ST – сегмент ST; T – зубец T; U – зубец U; ПД – потенциал действия; РП – рефрактерный период; СА-узел – синоаурикулярный узел; АВ-узел – атриовентрикулярный узел; АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада.

ВВЕДЕНИЕ

Острые химические отравления представляют собой общемировую проблему. В последние десятилетия они стали основной причиной преждевременной смертности во всем мире. Структура острых отравлений сильно различается в различных регионах, особенно между развитыми и развивающимися странами, а также в городской и сельской местности и зависит от социально-экономического статуса, культурных обычаев, промышленного и сельскохозяйственного развития в регионе [1, 2].

Так, например, по данным Управления Роспотребнадзора в Республике Марий Эл, группа болезней «травмы, отравления и некоторые другие последствия внешних причин» на протяжении десяти лет занимает второе место в структуре общей заболеваемости и третье – смертности населения Республики Марий Эл, составляя в 2016 году 10717,3 и 165,4 случаев на 100 тыс. населения, соответственно. При невысокой доле в структуре данной группы острых отравлений химической этиологии (в зависимости от года 0,3–1,2%) летальные исходы при них составляли 14–20,4% от всех случаев последствий внешних причин [3].

Основными причинами отравлений являются бытовые (ошибочный прием, передозировки лекарственных средств) и привычные (токсикомании и наркомании), однако велика доля и суицидальных случаев.

По данным Ю. Н. Остапенко и соавторов [4], Б. А. Курляндского [5] в Российской Федерации острая химическая травма является ведущим неинфекционным заболеванием, приводящим к преждевременной смерти [6]. Важно отметить, что в настоящее время система специализированной медицинской помощи при острых отравлениях охватывает не более 50% населения [7].

В структуре отравлений выделяют несколько классов соединений как медицинского, так и немедицинского назначения, обладающих кардиотоксическим действием. Одним из кардиотоксических эффектов веществ является нарушение ритма и проводимости сердца. К таким соединениям относят некоторые медикаменты (трициклические антидепрессанты, сердечные гликозиды, антиаритмические препараты, нейролептики, барбитураты, β -адреноблокаторы, α -адреномиметики) [8], ряд растительных алкалоидов (вератрин, аконитин), фосфорорганические соединения [9], вещества прижигающего действия (уксусная кислота) и некоторые другие [10, 11].

Тяжелые токсические аритмии, вызванные указанными классами соединений, усугубляют течение токсического процесса и чаще всего приводят к внезапной смерти, что подтверждает актуальность исследования механизмов токсических нарушений ритма и проводимости [11, 12].

Несмотря на достижения современной медицины, проблема отравлений кардиотоксическими веществами среди населения остается актуальной. Знание структуры отравлений, топической симптоматики, механизмов формирования их эффектов является залогом своевременного выполнения мероприятий по оказанию медицинской помощи пострадавшим.

Целью настоящего исследования стало изучение особенностей нарушений ритма и проводимости при отравлениях веществами кардиотропного действия.

В ходе исследования решены следующие научные задачи: установлены изменения электрокардиографической картины и механизмы кардиотоксического действия веществ, наиболее часто встречающихся в структуре отравлений, обобщены сведения об их токсических дозах (концентрациях).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наше теоретическое исследование основано на практическом анализе эмпирических данных документов и научных работ по медико-биологическому и фармацевтическому направлениям, посвященных нарушениям ритма и проводимости сердца при острых отравлениях кардиотоксическими веществами.

Структурно-функциональный анализ авторами применялся при изучении, опубликованных в цифровых онлайн-ресурсах реферативных и полнотекстовых баз с материалами результатов лечебно-диагностической работы; инфографики и научных статей.

Авторы также использовали классические методы статистического анализа накопленного опыта исследований данной темы: ретроспективный, хронологический, историко-сравнительный, метод актуализации, метод системного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании представлены изменения электрокардиографической картины и механизмы кардиотоксического действия веществ, наиболее часто встречающихся в структуре отравлений.

Трициклические антидепрессанты (ТАД). Антидепрессанты по частоте назначения и использования в медицинской практике среди всех психотропных лекарств в мире занимают второе место после транквилизаторов [13], что обусловлено большой распространенностью депрессий и субдепрессий у населения во всех развитых странах. Несмотря на сравнительно обширный арсенал антидепрессантов, большинство из них, к сожалению, не отвечает современным требованиям к эффективности и особенно к безопасности в условиях клинического применения. Известно, что отравления антидепрессантами протекают крайне тяжело и в ряде случаев могут привести к смертельным исходам. Наибольшей токсичностью обладают трициклические антидепрессанты и классические ингибиторы моноаминоксидазы (МАО). ТАД имеют очень малую широту терапевтического действия, что делает их чрезвычайно опасным классом веществ, отравления которым характеризуются высокой летальностью – до 26% случаев. ТАД вызывают кардиотоксический эффект у человека в дозе более 10 мг/кг. Доза равная 35 мг/кг расценивается как средняя смертельная, а 50 мг/кг – абсолютно смертельная [11]. Наиболее характерными ЭКГ-признаками кардиотоксического действия данного класса препаратов считают удлинение интервалов PQ (PR), QT, расширение комплекса QRS, блокада ножек пучка Гиса, неспецифические изменения зубца P [13]. Так, например, считается, что расширенный более 100 мс комплекс QRS свидетельствует о высокой концентрации amitriptилина в крови (>1мг/л) [11, 14].

У больных с легкой степенью отравления нарушения ритма характеризуются синусовой тахикардией, но в ряде случаев регистрируется брадикардия и чередующиеся тахи-брадиритмы. При отравлениях антидепрессантами средней и тяжелой степени описывают предсердные и узловые пароксизмальные тахикардии, в том числе с аберрантными желудочковыми комплексами, трепетание и фибрилляцию предсердий, преждевременные желудочковые комплексы, желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков, идиовентрикулярный ритм, АВ-блокады различных степеней и нарушение внутрижелудочковой проводимости [13].

Основные проявления токсического действия на миокард выражены на протяжении первых 12 часов, но могут развиваться в течение первых 6 суток после отравления [13].

Механизм кардиотоксического действия ТАД связан с блокированием быстрых натриевых каналов возбудимых мембран, в связи с чем снижается максимальная скорость деполяризации и замедляется проводимость в фазу О потенциала действия (ПД) [15].

В желудочках ТАД уменьшают длительность ПД и укорачивают рефрактерный период (РП) желудочковых кардиомиоцитов, подавляют возбудимость волокон Пуркинье и частоту их спонтанной активности, не влияя на потенциал покоя [11]. В предсердиях ТАД, наоборот, увеличивают длительность ПД и РП [16].

Существует мнение, что ТАД ингибируют Ca^{2+} -активируемые калиевые каналы [15]. Помимо этого, описано подавление ТАД синтеза АТФ, активности транспортных Na^{+} , K^{+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} -зависимых АТФаз, разобщение окислительного фосфорилирования и изменение липидной части клеточных мембран. Однако токсическое поражение сердца не связывают с этими механизмами. Установлено, что кардиотоксическое действие ТАД, и, в частности, амитриптилина является следствием как блокирования обратного захвата нейротрансмиттеров в пресинаптических окончаниях ЦНС, так и блокады α -адренергических рецепторов, а также антихолин- и антигистаминергических механизмов [11].

Фосфорорганические соединения (ФОС: карбофос, хлорофос и др.). В силу особенностей механизмов действия также могут быть рассмотрены в качестве веществ кардиотоксического действия. Группа имеет высокую частоту отравлений и представлена карбофосом и хлорофосом.

Принято считать, что наиболее патогномичными ЭКГ-признаками токсического поражения сердца ФОС являются удлинение P, PQ, QT, смещение книзу сегмента ST, уменьшение, уплощение и инверсия зубца T [17]. Показано, что при отравлении ФОС нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы носят двухфазный характер. Первый этап токсического процесса проявляется синусовой тахикардией и нарушением проводимости в сердце. Данные нарушения, вероятно, обусловлены непосредственным воздействием ФОС на структуры продолговатого мозга, симпатические ганглии, хеморецепторы каротидных зон и мозговое вещество надпочечников [18]. Относительно быстрое истощение надпочечников и возникающая адаптация организма, а также нарастание мускариноподобных эффектов приводит

к замедлению ЧСС. В ряде случаев в этот момент может развиваться токсигенный коллапс и остановка сердца. Во второй стадии токсического процесса отмечается брадикардия, частичная или полная АВ-блокада. Важно отметить, что брадикардия создает благоприятные условия для проявления активности патологических очагов возбуждения [17]. Помимо этого, в течение первых 15 дней после отравления возможно внезапное появление различных аритмий (желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, фибрилляции желудочков) [19].

Патогенез нарушения ритма и проводимости при отравлении ФОС весьма многообразен и окончательно не изучен. Считается, что токсическое действие ФОС обусловлено перевозбуждением M- и H-холинорецепторов ЦНС и вегетативных ганглиев, вследствие ингибирования ацетилхолинэстеразы, которое приводит к дезинтеграции регулярной функции; прямым или опосредованным действием яда на проводящую систему сердца; а также повышением содержания в крови и миокарде катехоламинов. Указанные выше патологические реакции в большей или меньшей степени приводят к нарушению функций ионных каналов, тем самым уменьшая или повышая возбудимость соответствующих мембран [17, 20].

Описаны также предсердные холинчувствительные каналы, которые открываются в присутствии M-холиномиметика, что обеспечивает эффект уменьшения ЧСС, подобный тому, который характерен при раздражении блуждающего нерва [21].

Ряд авторов указывает, что аритмии, вызванные токсическим воздействием, формируются вторично вокруг образовавшихся гипоксических, некротических и дистрофических участков миокарда по механизму *re-entry* [17].

Учитывая вышеизложенное, механизм аритмогенного действия ФОС может явиться следствием выраженной гиперкатехолаемии и возбуждения постсинаптических H-холинорецепторов в ганглиях на первом этапе развития токсического процесса и нарастающего перевозбуждения M-холинэргических структур и формирования путей *re-entry* вокруг очагов дистрофии на втором.

Сердечные гликозиды (СГ). Среди препаратов группы СГ всесторонне, как причина дигиталисной интоксикации, изучен дигоксин. Показано, что кардиотоксический эффект возникает при его концентрации в крови 2 нг/мл и выше [22], а при сопутствующей сердечной патологии обозначенный порог может существенно снижаться. Так, например, у больных с острым инфарктом миокарда дигиталисная интоксикация может наблюдаться при концентрации дигоксина в плазме 0,48 нг/мл [23].

Принято считать, что ЭКГ-признаками кардиального действия сердечных гликозидов являются урежение ЧСС, увеличение интервала PQ (PR), увеличение интервала RR, укорочение интервала QT, депрессия сегмента ST [24]. Однако по мнению М. С. Кушаковского, эти признаки не стоит относить к токсической дигитализации. Он считает, что её проявления начинаются тогда, когда к перечисленным признакам присоединяются различные аритмии и блокады [23].

Важно отметить, что нарушения ритма и проводимости при гликозидной интоксикации многообразны и зачастую являются основными признаками отравления, а в 60–65% случаев единственными [25]. Установлено, что наиболее часто регистрируют желудочковую экстрасистолию, включая аллоритмию по типу би- и тригеминии, АВ-узловые блокады I степени. Однако для желудочковых экстрасистол характерен ряд особенностей: полиморфность и монотопность [23]. Аллоритмии рядом авторов рассматриваются, как патогномоничные ЭКГ-признаки отравлений СГ [26]. Не редки ускоренные АВ-ритмы, предсердная пароксизмальная тахикардия с АВ-блокадой II степени, описанная В. Lown и S. Levine в 1958 г. как «тахикардия дигиталисной интоксикации» и двунаправленная (неверетенообразная) желудочковая тахикардия с чередующимися аберрациями по левой и правой ножке пучка Гиса. Последнюю также считают патогномоничным для этих отравлений нарушением ритма сердца [23].

Патогенетические особенности СГ определяются их особенностью, связываясь с Na^+/K^+ -АТФазой, блокировать ее, вследствие чего возрастает внутриклеточная концентрация Na^+ , которая в свою очередь приводит к активации работы Na^+/H^+ - и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменников. Также активируется выход в цитоплазму внутриклеточного кальция из саркоплазматического ретикуляма [27].

С повышенным уровнем Ca^{2+} связывают большинство тяжелых нарушений ритма, вызванных токсическим действием СГ. Электрофизиологический механизм их развития имеет триггерную основу и связан с усилением задержанных постдеполяризаций [28]. Экспериментально доказано, что увеличение амплитуды задержанных постдеполяризаций происходит тогда, когда в клетках повышается концентрация Ca^{2+} . Медленный входящий кальциевый ток не втянут непосредственно в процесс кардиотоксического действия. Задержанные постдеполяризации генерируются транзитным входящим током, переносимым ионами Na^+ и частично K^+ , но регулируемым внутриклеточной концентрацией Ca^{2+} , на которую влияет входение ионов Ca^{2+} [23].

Принципиально иным путем формирования дигиталисных аритмий является механизм *re-entry*. Кардиотоксический эффект развивается поскольку дигитализация обеспечивает для этого все необходимые электрофизиологические предпосылки: замедление проводимости, укорочение периода рефрактерности, одностороннюю блокаду одного из каналов *re-entry* [29]. Такие условия наиболее часто формируются в расширенном, гипертрофированном, перегруженном миокарде. Показано, что свойственные дигитализации нарушения проводимости, в частности в СА- и АВ-узле, связаны как с прямым воздействием гликозида, так и со стимуляцией блуждающего нерва [23].

Механизм кардиогенной гибели реализуется через фибрилляцию желудочков. В её основе лежит циркуляция возбуждения в множественных десинхронизированных петлях *micro-re-entry* [27], образование которых связано с неравномерностью и неполнотой реполяризации в различных участках миокарда, дисперсией рефрактерности и замедлением проводимости [23].

Аконитин. Старейшим из известных токсинов алкалоидной структуры, обладающий кардиотоксическим действием, является аконитин. Белый кристаллический порошок, получаемый из многолетних травянистых ядовитых растений рода *Aconitum* семейства Лютиковые (*Ranunculaceae*), широко распространенных во многих регионах мира [11].

Аконит доступен для населения и широко используется при лечении патологии суставов и, по некоторым данным, злокачественных опухолей [30]. Важно отметить, что аконит является чрезвычайно токсичным веществом и может служить причиной тяжелых отравлений в малых дозах. Отравления токсином крайне трудно диагностируются [30]. Известно, что кардиотоксическое действие аконита каракольского при пероральном регистрируется уже в дозе 5 мг/кг [11].

При отравлении аконитином в ЭКГ-картине наблюдаются урежение ЧСС, увеличение интервала PQ (PR), RR, укорочение интервала QT [31].

Нарушения ритма и проводимости характеризуются полиморфизмом и предсталины желудочковой экстрасистолией, желудочковой тахикардией, фибрилляцией желудочков, СА- и АВ-блокадами. Смерть наступает при сохранившемся сознании от паралича дыхания и фибрилляции желудочков [31].

Механизм токсического действия аконитина частично схож с таковым при интоксикации СГ и основан на связывании его молекулы с натриевыми каналами возбуждаемых тканей, увеличивая время их открытого состояния, что приводит к вхождению значительного количества избыточных ионов натрия в цитозоль. Повышение их концентрации сопровождается увеличением входа ионов кальция за счет системы обмена $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы и кальциевых каналов L-типа, что обуславливает короткий инотропный эффект. Далее с нарастанием уровня внутриклеточного Ca^{2+} повышается локальная триггерная активность, что приводит к возникновению сердечных аритмий [32]. Электрофизиологический механизм индукции аритмии связан с отсроченной постдеполяризацией и ранней деполяризацией [30].

В 1975 году индийским ученым Б. В. Телангом экспериментальным путем было также доказано, что механизм аконитиновой аритмии сердца также связан с возбуждением центральных адренорецепторов на дне четвертого мозгового желудочка [32].

Аритмогенное действие аконитина также частично связано с его холинолитическим (антихолинергическим) эффектом на *n. vagus* [30]. Так, повышение концентрации Ca^{2+} в нейронах стимулирует высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель, повышая активность блуждающего нерва, что приводит к развитию отрицательного хроно- и дромотропного эффекта [33].

Вератридин. Наиболее распространёнными среди отравлений ядовитыми растениями являются интоксикации алкалоидами вератрина, содержащимися в черемиче (*Veratrum album*, *Veratrum lobelianum* Bernh). По данным ряда официальных источников, наиболее частыми причинами отравлений явились: употребление черемичной воды или настойки с целью алкогольного опьянения, водного отвара корней «Кукольника (лекарственного)», препарата «Калми». Установлено, что кардиотоксическая

доза спиртовой настойки черемицы – 30 г, водной – 150 г [34, 35], при этом концентрация вератридина в крови при смертельных отравлениях определяется в диапазоне от 0,17 до 0,4 мкг/л [11].

Электрокардиографически токсическое действие вератридина проявляется урежением ЧСС, увеличением интервалов PQ (PR), RR и укорочением интервала QT. В структуре нарушения ритма и проводимости доминируют синусовая брадикардия, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, СА- и АВ-блокады [11].

Механизм токсического действия вератридина реализуется через открытие натриевых каналов, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации Na^+ и затем Ca^{2+} . Показано, что при повышении скорости входа Na^+ в клетку под действием вератридина в 5 раз, начальная скорость поступления Ca^{2+} увеличивается в 25 раз [11]. Также алкалоиды вератрина блокируют медленные потенциал-зависимые кальциевые каналы в том же диапазоне концентраций, в котором они активируют натриевые каналы [36]. Кроме того, токсические хронотропные эффекты вератридина реализуются через вегетативную нервную систему. Существует мнение, что вератридин действует на центры блуждающего нерва в продолговатом мозге [37].

Антиаритмические препараты. Проаритмогенные эффекты свойственны в разной степени практически всем противоаритмическим средствам [23]. Механизм проаритмогенного действия антиаритмических препаратов мало изучен. Учитывая, что аритмогенный эффект препаратов чаще проявляется у больных с тяжелыми аритмиями и нарушенной функцией левого желудочка, можно полагать, что имеют значение, с одной стороны, структурные изменения миокарда и наличие на этом фоне его электрической нестабильности, а с другой стороны, определенные фармакологические и электрофизиологические свойства самих препаратов [38]. Другими факторами, способствующими проаритмическому эффекту, являются ишемия миокарда, метаболические изменения и катехоламины (роль триггера), а также такие свойства антиаритмических препаратов, как нарушения ими проводимости и рефрактерности миокарда, что приводит к усилению механизма re-entry и, следовательно, к появлению либо усилению соответствующих аритмий. Факторами, предрасполагающими к проаритмическому эффекту, можно также считать нарушения электролитного тока в ионных каналах, изменение рН в миокарде, изменение тонуса вегетативной нервной системы [28].

К противоаритмическим препаратам I класса относят разные по структуре и группам соединения, блокирующие Na^+ -каналы клеточной мембраны, тормозящие скорость начальной деполяризации клеток с быстрым электрическим ответом [23]. Приведем в качестве примера кардиотоксические эффекты наиболее известных антиаритмических препаратов различных групп.

Препарат IA-класса – хинидин, даже при правильном назначении у 1–10% вызывает проаритмогенное действие. Эти эффекты проявляются при его концентрации в плазме крови более 7 мг/л [23] и представлены такими нарушениями ритма и проводимости как двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия, фибрил-

ляция желудочков, блокады ножек пучка Гиса, дистальные АВ-блокады, угнетение функции синусового узла у больных с синдромом слабости синусового узла [39].

Хининовые нарушения ритма и проводимости регистрируются на фоне расширенного комплекса QRS и удлиненного более чем на 25% от должного QT. Также регистрируют расширение зубца P, удлинение PQ, уплощение зубца T, смещение книзу ST и увеличение зубца U [23].

Препарат IB-класса – лидокаин по сравнению с препаратами смежных подклассов проаритмогенное действие оказывает. При интоксикации, возникающей при концентрации препарата в крови более 5 мг/мл, на первый план выходят повреждения ЦНС. Высокие дозы замедляют проведение в системе Гиса-Пуркинье. Описаны редкие случаи дистальной АВ-блокады [23], брадикардии и остановки синусового узла [28].

Препарат IC-класса – флекаинид обладает выраженными аритмогенными свойствами. Аритмогенные эффекты флеканида регистрируются у 2,2–9% больных, особенно после инфаркта миокарда. Токсическое действие препарата проявляется на ЭКГ удлинением интервала PQ, QT, уширением комплекса QRS, развитием полиморфной желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков [40, 23], брадикардии, временной или стойкой остановки синусового узла, желудочковой асистолии [28].

Механизм проаритмогенного действия препаратов подкласса IA основан на торможении Na^+ -тока (фазы 0 и 3 ПД), в связи с чем замедляется проводимость в предсердиях и желудочках, увеличивается ЭРП и интервал QT [28, 23].

Препараты подкласса IB слабее вышеописанных воздействуют на фазу 0 ПД. Укорочение периода реполяризации и всего ПД связывают с блокированием входящего Na^+ -тока в фазе 2, в связи с чем сокращаются фазы рефрактерности и интервал QT. Препараты подкласса IC, наоборот, резко угнетают фазу 0 ПД, слабо влияют на реполяризацию и длительность ПД. Даже в низких концентрациях препараты этого класса значительно замедляют проводимость, однако рефрактерность и продолжительность QT изменяются мало. Проаритмогенное действие, в частности способность вызывать приступы устойчивой полиморфной желудочковой тахикардии, возрастает от лидокаина к хинидину и флекаиниду [28, 23]. Полиморфная желудочковая тахикардия достаточно часто переходит в фибрилляцию желудочков и заканчивается гибелью больного [38].

Острые отравления противоаритмическими препаратами класса II – блокаторами β-адренорецепторов (пропранолол, атенолол, метопролол) ассоциируются с брадикардией [28]. Частота сердечного ритма 38 ударов в мин с приступами Моргани-Эдемса-Стокса описана даже при терапевтическом назначении пропранолола [41]. В токсических концентрациях данный класс препаратов способен вызывать и усугублять существующие СА- и АВ-блокады [39].

В токсических дозах β-блокаторы снижают максимальную скорость деполяризации, понижают амплитуду ПД и укорачивают его продолжительность за счет фазы 2, особенно, если автоматизм клеток СА-узла и других водителей ритма усилен под воздействием катехоламинов. Активность препаратов основана на их фундаментальном свойстве – блокаде β-адренорецепторов [23].

Среди противоаритмических препаратов класса III выраженным аритмогенным действием обладают так называемые «чистые» препараты. К ним относятся дофетилид, нибентан, d-соталол. ЭКГ-признаками токсического действия нибентана являются снижение амплитуды зубца Т и появление дополнительной волны до окончания формирования зубца Т (на вершине и нисходящем колене). Вызываемое этими препаратами удлинение интервала QT является причиной аритмогенных эффектов, в частности возникновения полиморфной желудочковой тахикардии [23, 29].

«Чистые» препараты увеличивают ПД желудочковых и предсердных клеток за счет увеличения продолжительности фаз 2 и 3 реполяризации. Замедление процесса реполяризации связывают с блокированием K^+ -тока, играющего ключевую роль в осуществлении реполяризации [23].

При острых отравлениях блокаторами кальциевых каналов – противоаритмическими препаратами класса IV, в частности верапамилом, наблюдают брадикардию, узловой ритм, полную атриовентрикулярную блокаду, атриовентрикулярную диссоциацию [42]. Частота возникновения аритмогенных эффектов при лечении больных ими составляет 3,7% [23].

При массивных передозировках пиковая концентрация препарата в плазме составляет соответственно 2,2–2,7 мкг/мл [43].

Механизм токсического действия блокаторов Ca^{2+} -каналов связан с их способностью блокировать медленные Ca^{2+} , Ca^{2+} - Na^+ и Na^+ -каналы. Благодаря этому данный класс препаратов тормозит максимальную скорость деполаризации фазы 0 и его амплитуду клеток с медленным электрическим ответом. К их числу относятся клетки СА- и АВ-узла, а также поврежденные клетки миокарда и волокна Пуркинье [23, 44].

Барбитураты. Острые отравления барбитуратами достаточно часто встречаются в структуре современной токсикологической патологии [45]. Так, среди контингента больных, поступающих в специализированные центры по лечению острых отравлений, удельный вес лиц с отравлениями психофармакологическими соединениями, в том числе производными барбитуровой кислоты, составляет не менее 20–25%, на их долю приходится 3% всех летальных исходов. При тяжелых отравлениях барбитуратами с развитием коматозного состояния уровень летальности увеличивается до 15% даже в условиях применения современных методов интенсивной терапии [46].

Наиболее типичными изменениями ЭКГ при отравлении веществами данной группы являются синусовая тахикардия, увеличение электрической систолы, изменения конечной части желудочкового комплекса (снижение ST ниже изолинии, негативация зубца Т). Указанные изменения отражают дистрофические процессы в миокарде, наиболее часто отмечаются в глубоком коматозном состоянии, имеют динамический характер и полностью обратимы в случае выздоровления больных [47].

Токсическое действие барбитуратов обусловлено ГАМК-миметическим механизмом. Препараты этого класса взаимодействуют с аллостерическим участком ГАМКбензодиазепинбарбитуратного рецепторного комплекса и повышают аффинитет ГАМК к ГАМК-рецепторам.

Это приводит к более длительному открыванию в нейрональных мембранах каналов для ионов хлора и увеличению их поступления в клетку. При этом тормозной эффект ГАМК усиливается [48].

Вещества прижигающего действия. Острые отравления веществами прижигающего действия остаются проблемой, имеющей медицинское, социальное и экономическое значение. Согласно данным ретроспективного анализа причинами острых отравлений жидкостями прижигающего действия в 69% случаев является их случайное употребление, суицидальные отравления составили 31% [45]. Среди соединений, обладающих подобным действием, кислоты являются причиной почти 80% острых отравлений, причем доля отравлений органическими кислотами и, прежде всего, уксусной в России составляет 70–77% [49], а, например, в республике Беларусь колеблется в диапазоне 20,1–51,9% [45]. Хотя в последние годы наметилась тенденция к уменьшению числа отравлений этим ядом, все равно, удельный вес отравлений уксусной кислотой даже в общей структуре отравлений достаточно велик и колеблется от 8 до 10% [50, 51].

При отравлениях уксусной кислотой в первые сутки наблюдают ишемические изменения на ЭКГ в виде депрессии или элевации сегмента ST и отрицательного зубца Т [52]. Нарушения ритма и проводимости представлены пароксизмальными наджелудочковыми нарушениями ритма, в том числе пароксизмальными тахикардиями и пароксизмами фибрилляций предсердий, аллоритмированными, политопными, парными экстрасистолами, пробежками желудочковой тахикардии. Регистрируют такие нарушения проводимости как АВ-блокады 1–2 степени, СА-блокады 2 степени. Достаточно часто присутствуют комбинированные нарушения ритма и проводимости. [52, 53]. Следует отметить, что у всех больных с ишемическими изменениями на ЭКГ регистрирую те или иные нарушения ритма [52]. Признаки ишемии миокарда и нарушения ритма характеризуются наличием морфологического субстрата в виде его дистрофических и некробиотических изменений, преимущественно левого желудочка, и патоморфологических признаков электрической нестабильности [54].

Острое отравление уксусной кислотой сопровождается выраженным болевым синдромом и массивной плазмопотерей, что приводит к развитию экзотоксического шока [55]. Ввиду чего значительные гемодинамические изменения и нарушения микроциркуляции приводят к серьезным метаболическим сдвигам в миокарде, что может лежать в основе развития сердечных аритмий [55]. Ряд авторов рассматривают отравление уксусной кислотой как проявление тяжелого стресса, сопровождающееся выраженной симпатикотонией [55, 47]. Известно, что катехоламины усиливают липолиз, способствуя повышению уровня свободных жирных кислот сыворотки крови и интенсификации процессов пероксидации [55], а в условиях сопутствующих гипоксии, стресса и электролитных изменений происходит нарушение утилизации свободных жирных кислот миокардом и реализуется их возможное дегенеративное действие на мембраны кардиомиоцитов. Кроме того, токсическое воздействие свободных жирных кислот, продуктов липопероксидации крови, симпатотония приводят

к снижению порога возбуждения кардиомиоцитов и накоплению Ca^{2+} , которые играют важную роль в регуляции расслабления и сокращения миокарда. Известно, что при перегрузке клетки кальцием происходит разобщение между клетками и поддерживается механизм re-entry, который обуславливает патогенез сердечных аритмий [56]. Высокое содержание в крови свободных жирных кислот и продуктов перекисного окисления липидов также приводит к модулированию АТФ-зависимых K^+ -каналов и активации АТФ-независимых K^+ -каналов, что способствует накоплению K^+ в межклеточном пространстве и укорочению длительности потенциала действия. И, наконец, может происходить непосредственная стимуляция симпатической активности автономной кардиальной нервной системы, вызывающая электрическую нестабильность миокарда. Указанные механизмы, возможно, и лежат в основе развития сердечных аритмий у больных с острым отравлением уксусной кислотой [53].

Хлорированные углеводороды (ДХЭ: дихлорэтан). Отравления дихлорэтаном носят, как правило, характер бытовых, случайных или намеренных с целью опьянения, но иногда встречаются и суицидальные попытки [18]. Среди отравлений хлорированными углеводородами (ХУ) первое место занимают острые интоксикации, связанные, в основном, с пероральным приемом этих веществ в качестве суррогатов алкоголя, а в ряде случаев с суицидной целью. Ингаляционные и перкутаные отравления составляют всего 5% [57]. Смертельная доза при пероральном пути поступления составляет 50 мл [58]. По данным литературы ДХЭ способен вызывать токсические эффекты при концентрации в воздухе 0,30,6 мг/л и времени экспозиции 2–3 ч, смертельной считают концентрацию 1,25–2,75 мг/л и более [57]. Острые отравления 1,1-дихлорэтаном встречаются чаще других отравлений ХУ и отличаются высокой летальностью, достигающей 100% [58].

Электрокардиографическая картина токсического действия дихлорэтана представлена неспецифическими изменениями фазы реполяризации: снижение сегмента S-T, сглаженный или двухфазный зубец T в стандартных и грудных отведениях [57].

Нарушения ритма в виде желудочковых тахикардий и фибрилляции желудочков носят опосредованный характер и возникают вторично на фоне гипоксических, дистрофических и некробиотических изменений миокарда [6]. Некоторые авторы считают, что ХУ также обладают прямым кардиотоксическим действием, что может определять причину внезапной смерти вследствие фибрилляции желудочков [57].

ХУ обладают неспецифическим и специфическим (электролитным) действием. Неспецифическое действие дихлорэтана обусловлено действием целой молекулы вещества и реализуется благодаря его липофильным свойствам, что приводит к снижению сократительной способности миокарда и гемолизу [57].

Причиной расстройства сердечной деятельности может быть не только прямое токсическое действие, но и повышение чувствительности к адреналину и норадреналину [57].

Специфическое (электролитное) действие ядов связано с токсификацией (летальным распадом) исходных

соединений в процессе биотрансформации с образованием более токсичных водорастворимых продуктов. Так, в процессе дехлорирования дихлорэтана образуется 1-хлорэтанол, который при участии алкоголь- и альдегиддегидрогеназы окисляется до хлорацетоальдегида и монохлоруксусной кислоты [6].

Токсичные метаболиты диэтиламина путем алкилирования и стимуляции перекисного окисления липидов повреждают плазматические и внутриклеточные мембраны и запускают, судя по всему, кальциевый механизм гибели клеток. Внутриклеточное накопление кальция блокирует митохондриальное окислительное фосфорилирование, лабилизирует лизосомальные мембраны, активирует находящиеся в лизосомах эндопротеазы, обладающие аутопротолитическими свойствами. Следствием этих изменений, а также расстройств липидного обмена (увеличение количества липидов, поступающих в клетку и угнетение их выведения), являются дистрофические (преимущественно жировая дистрофия) и некротические поражения клеток [6, 58]. Эти изменения, в свою очередь, являются субстратом для зарождения патологических ритмов [23].

Клофелин. По данным ЦЛОО НИИ СП им. Н. В. Склифосовского за 2011 год удельный вес отравлений клофелином составил 1,4%, а гибель – 4,6% в структуре отравлений лекарственными препаратами [59]. Считают, что токсический уровень клофелина в крови – более 2 мкг/л [11]. Однако ряд авторов утверждает, что кардиодепрессивное действие проявляется уже при концентрации 1 мкг/л [60].

Электрокардиографическими признаками токсического действия клофелина считают увеличение продолжительности интервала PQ и уширение комплекса QRS [6, 61]. Среди нарушений ритма наиболее характерна синусовая брадикардия [61]. Однако в дополнение к изложенному некоторые авторы описывают появление желудочковых экстрасистол и синдрома ранней реполяризации желудочков [11]. Нарушения проведения представлены атриовентрикулярными и синоаурикулярными, вплоть до остановки синусового узла, блокадами [11].

Эффекты воздействия клофелина на сердечно-сосудистую систему в большей степени опосредованы действием через нервную систему. Большинство авторов связывают их с центральной и периферической стимуляцией α_2 -адренорецепторов [61, 62]. Считают, что вызванная клофелином брадикардия и нарушения проводимости – результат повышения вагусной эфферентной активности [61].

Кардиотоксическое действие характеризуется дозовой зависимостью. Так, при моделировании прямого действия клофелина на волокна предсердия лягушки обнаружено увеличение длительности ПД и подавление на 20–50% входящего калиевого тока при дозе клофелина 0,01–0,1 мкмоль. В дозе 0,1–10 мкмоль клофелин урежал спонтанные сокращения изолированных предсердий морских свинок. Это действие связывают с удлинением фазы реполяризации ПД за счет задержки повышения K^+ -проницаемости [61]. Считается, что клофелин повышает мембранную проницаемость для K^+ через постсинаптические α_2 -адренорецепторы мембран кардиомиоцитов. Шведскими исследователями выяв-

лено, что, повышая проницаемость для Ca^{2+} , клофелин снижает длительность ПД и вход ионов кальция в клетку, в результате подавляется синтез АТФ. Клофелин снижает автоматизм изолированных волокон Пуркинье, угнетая максимальную скорость нарастания фазы 0 и удлиняя продолжительность ПД, причем это действие не ослабляется блокаторами α_1 - и α_2 -адренорецепторов [11].

Нейролептики. Отравления нейролептиками прочно занимают 34-е место среди отравлений лекарственными средствами, а в психиатрической практике их доля достигает 15–20%. В настоящее время число случаев передозировки и отравлений лекарственными средствами этой группы продолжает расти [63].

В структуре отравлений лекарственными веществами группа нейролептиков представлена азалептином (от 40 до 60%), трифтазином (10–20%) и галоперидолом (5–8%). Реже встречаются отравления сонапаксом, хлорпротиксеном, амиазином, в единичных случаях – тизерцином, зипрасидоном, флупентиксолом, солианом, rispолептом. Токсические эффекты при применении азалептина возникают при концентрации в крови 0,6–1,3 мкг/мл [15].

Кардиотоксическое действие проявляется расширением комплекса QRS и удлинением интервала QT вследствие блокады натриевых и калиевых каналов (более характерно для сонапакса, зипрасидона, амиазина). Удлинение интервала QT в свою очередь повышает риск возникновения пируэтной тахикардии. Холинолитический синдром, возникающий вследствие блокады центральных и периферических М-холинорецепторов

клинически проявляется синусовой тахикардией (более характерно для азалептина, кветиапина, локсапина, сонапакса) [64]. Хочется отметить, что несмотря на атропиноподобное действие амиазина, отравление препаратом сопровождается гиперсаливацией и бронхореей, причина которых остается не до конца объяснимой [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши материалы, полученные в ходе исследования, подтвердили то, что при отравлении кардиотоксическими веществами особую опасность вызывает развитие urgentных нарушений ритма и проводимости. Вещества данного класса чрезвычайно разнообразны по видовому, химическому составу и механизму кардиотоксических эффектов. Механизмы их проаритмогенного действия неоднородны и до конца не изучены. Они включают прямое (действие на сердце, сосуды или нервную систему) и опосредованное действие яда, связанное с различными метаболическими нарушениями (гипоксия, ацидоз, электролитные расстройства).

ЭКГ мониторинг пострадавших при отравлении как известными, так и неизвестными ядами должен быть обязательным исследованием и начинаться как можно раньше в связи со скоростью ургентных аритмий.

По-нашему мнению, результаты, проведенного исследования могут иметь практическое значение для алгоритма и объема определения мер различных видов медицинской помощи при отравлениях веществами исследуемых классов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Вергун О. М. Острые отравления лекарственными средствами: проблема, причины, профилактика / О. М. Вергун, Н. Д. Яранцева, Л. Н. Боровикова // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: Сборник рецензируемых научных работ / Под редакцией А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2017. – С. 213–219.
2. Сведения о структуре, свойствах и токсичности веществ: сайт – URL: <https://toxnet.nlm.nih.gov> (дата обращения: 10.06.2022)
3. Лоскутов Д. В. Динамика острых отравлений химической этиологии в республике Марий Эл / Д. В. Лоскутов, Р. Я. Хамитова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 8. – С. 40–44.
4. Остапенко Ю. Н. Проблемы стандартизации стационарной медицинской помощи в клинической токсикологии / Ю. Н. Остапенко, Н. Н. Литвинов, П. Г. Рожков [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 6. – С. 11–14.
5. Курляндский Б. А. Профилактическая токсикология: проблемы, задачи, перспективы / Б. А. Курляндский // Токсикологический вестник. – 2010. – № 3(102). – С. 11–12.
6. Медицинская токсикология. Национальное руководство / Под ред. акад. РАМН Е. А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 923 с.
7. Остапенко Ю. Н. Современное состояние эпидемиологии острых химических отравлений и токсикологической помощи населению / Ю. Н. Остапенко, Н. Н. Литвинов, П. Г. Рожков [и др.] // Токсикологический вестник. – 2010. – № 3(102). – С. 34–36.
8. Венгерович Н. Г. Изучение безопасности комбинации фентанила и дексметомидина на экспериментальной модели сердечной недостаточности / Н. Г. Венгерович, М. А. Юдин, М. С. Вахвиянен [и др.] // Токсикологический вестник. – 2017. – № 4(145). – С. 8–12. – DOI 10.36946/0869-7922-2017-4-8-12.
9. Тюнин М. А. Особенности действия ингаляционных холинолитиков и 2-адреномиметиков на динамику параметров внешнего дыхания у крыс при отравлении фосфорорганическими соединениями / М. А. Тюнин, Н. Г. Венгерович, А. М. Сарана [и др.] // Токсикологический вестник. – 2014. – № 2(125). – С. 16–21.
10. Delk C. Electrocardiographic abnormalities associated with poisoning / C. Delk, C. P. Holstege, W. J. Brady // Am. J. Emerg. Med. – 2007. – V. 25, № 6. – p. 672–687.

11. Брусин К. М. Токсическое поражение сердца при острых отравлениях химической этиологии: Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.00.20 / Уральская государственная медицинская академия МЗ РФ. – Екатеринбург, 2003. – 269 с.
12. Яковлев О. А. Неспецифические мишени коррекции воспаления легких, вызванного аэрозолями повреждающих факторов различной природы / О. А. Яковлев, М. А. Юдин, С. В. Чепур [и др.] // Успехи современной биологии. – 2022. – Т. 142. – № 4. – С. 390–403.
13. Дроговоз С. М. Антидепрессанты в фокусе лекарственной токсикологии / С. М. Дроговоз, В. Д. Лукьянчук, Б. С. Шейман // Медицина неотложных состояний. – 2014. – № 2 (57) – с. 90–94.
14. Суворов А. В. Особенности нарушения ритма и проводимости сердца при острых отравлениях кардиотоксическими веществами / А. В. Суворов, Я. В. Кауров, М. А. Суворов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2014. – № 3. – С. 26–30.
15. Кравченко И. В. Суицидальные отравления психотропными препаратами / И. В. Кравченко // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 4. – 51–53.
16. Nilius B. Electrophysiological effects of tricyclic antidepressant desipramine on mammalian myocardium / B. Nilius // Biomed. Biochem. – 1984. – V. 43, № 7. – p. 1005–1016.
17. Yurumez Y. Electrocardiographic findings of acute organophosphate poisoning / Y. Yurumez, Y. Yavuz, H. Saglam, P. Durukan // J. Emerg. Med. – 2009. – V. 36, № 1. – p. 39–42.
18. Башарин В. А. Токсикология пульмонотоксикантов: Учебное пособие на русском языке / В. А. Башарин, С. В. Чепур, П. Г. Толкач [и др.]. – Санкт-Петербург: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург», 2021. – 88 с. – ISBN978–5–93356–234–4.
19. Haberkorn M. Clinical course and analytical data of nineteen organophosphate intoxication / M. Haberkorn, N. Feldenhauer, L. Meyer // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2001. – V. 39, N 3. – p. 257.
20. Блинова Т. А. Нарушения центральной гемодинамики и деятельности сердца при тяжелых отравлениях хлорофосом / Т. А. Блинова // Всесоюзн. учред. конференция по токсикологии (Тезисы, доклады). – М. – 1980. – 217 с.
21. Евсеев В. Н. Поражение сердца при интоксикации хлорофосом / В. Н. Евсеев, З. В. Кузина // Сердечная недостаточность и аритмии при ишемической болезни сердца и некоторых других заболеваниях. – 1978. – № 5. – с. 104–105.
22. Moffett S. B. Serum digoxin concentrations and clinical signs and symptoms of digoxin toxicity in the paediatric population. / S. B. Moffett, A. Garner, T. Zapata // Cardiology in the Young. – 2016. – V. 26. – p. 493–498.
23. Аритмии сердца. Расстройство сердечного ритма и проводимости. Руководство для врачей. Четвертое издание, испр. и доп. / М. С. Кушаковский, Ю. Н. Гришкин – СПб.: Фолиант, 2017. – 720 с.
24. Tripathi S. Management of plant cardiac glycoside poisoning / S. Tripathi, U. Hariharan, J. Doval // Research and Opinion in Anesthesia & Intensive Care. – 2017. – V. 4, № 2. – p. 90–92
25. Stucky M. A. Digoxin: its role in contemporary medicine / M. A. Stucky, Z. D. Goldberger // Postgrad. Med. J. – 2015. – V. 91, № 1079. – p. 514–518.
26. Hauptman P. J. Digitalis. / J. P. Hauptman, R. A. Kelly // Circulation. – 1999. – V. 99. – p. 1265–1270.
27. Великова В. Д. Острые отравления сердечными гликозидами / В. Д. Великова, В. В. Шилов, М. А. Михальчук. – СПб.: Издательский дом СПб МАПО, 2002. – 39 с.
28. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В. И. Метелица. – Третье издание, переработанное и дополненное. М.: Мед. информ. агенство (МИА), 2005 г. – 1536 с.
29. Rosen M. R. Mechanisms for arrhythmias / M. R. Rosen // Am. J. Cardiol. – 1988. – V.15, № 61. – p. 2A-8A.
30. Шефер Т. Н. Отравление аконитом / Т. Н. Шефер // Вестник Клинической больницы. – 2011. – № 51. – с 86–87.
31. Birtanov Y. Acute aconite poisonings: a review of 219 cases / Y. Birtanov, G. Toibaeva, A. Birtanov // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2000. – V. 38, N5. – P. 579.
32. Алдашев А. А. Акониты (фармакология, токсикология и применение) / А. А. Алдашев. – Фрунзе: Издательство «Илим», 1979. – 204 с.
33. Kimura I. Aconitine, a main component of aconite, increases spontaneous acetylcholine release from the frontal cerebral cortex of freely moving rats / I. Kimura, M. Takada, H. Nojima // Biol. Pharm. Bull. – 1996. – V. 19, № 11. – p. 1440–1442.
34. Зобнин Ю. В. Отравление алкалоидами вератрина по данным Иркутского токсикологического центра / Ю. В. Зобнин, Б. М. Любимов, А. Ф. Малых [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2006 г. – № 7. – с. 91–93.
35. Филюшина А. А. Отравление кукольным / А. А. Филюшина // Вестник Клинической больницы. – 2011. – № 51. – с. 85–86.
36. Сперелакис Н. Физиология и патофизиология сердца в 2-х т. – 2-е изд., исправл / Н. Сперелакис – М.: Медицина, 1990. – Т. 1. – 654 с, Т. 2. – 688 с.
37. Бобков Ю. Г. Роль афферентной импульсации в механизме вегетативных реакций, вызываемых аконитом и вератрином / Ю. Г. Бобков // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1968. – Т. 66, № 9. – с. 55–59.

38. Бокерия Л. А. Новые предикторы внезапной сердечной смерти / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, Т. С. Базарсадаева // *Аналы аритмологии*. – 2009. – № 4. – с. 41–49.
39. Мандела В. Аритмии сердца: Механизмы, диагностика, лечение / В. Мандела. – В 3-х томах. – М., 1996. – 84, 298, 328 с.
40. Smith A. An electrocardiographic series of flecainide toxicity / A. Smith, G. Gerasimon // *Indian Pacing Electrophysiol J.* – 2018. – V. 28. – p. S0972–6292.
41. Morocco A. P. Propranolol-induced symptomatic bradycardia after initiation of fluoxamine therapy / A. P. Morocco, R. G. Hendrickson // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 2001. – V. 39, N5. – p. 490.
42. Place R. Hyperinsulin therapy in the treatment of verapamil overdose / R. Place, A. Carlson, J. Leiken // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 2000. – V. 38, № 5. – p. 576–577.
43. Kivisto K. T. Pharmacokinetics of verapamil in overdose / K. T. Kivisto, P. J. Neuvonen, L. Tarssanen // *Human and experim. toxicol.* – 1997. – V. 16, Iss. 1. – p. 35–37.
44. Miranda C. H. Cardiac rhythm disturbances associated with amlodipine acute intoxication / C. H. Miranda, L. Xavier, F. Fiorante // *Cardiovasc. Toxicol.* – 2012. – V. 12, № 4. – p. 359–362.
45. Прошина Ю. А. Оценка научного ландшафта в области токсикологии отравляющих веществ за период 2000–2019 гг. методом картографирования наукометрической и библиометрической информации / Ю. А. Прошина, Н. Г. Венгерович, И. М. Иванов, А. С. Никифоров // *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. – 2020. – Т. 21. – С. 679–703.
46. Грибова Н. Г. Экспериментальное исследование дезинтоксикационной эффективности инфузионной озонотерапии при острых отравлениях барбитуратами / Н. Г. Грибова, А. А. Лаврентьев, Г. Н. Суходолова [и др.] // *Медицина критических состояний. Токсикология*. – 2010. – № 2. – с. 20–23.
47. Острые отравления: Руководство для врачей / Е. А. Лужников, Л. Г. Костомарова. – М.: Медицина, 2000. – 434 с.
48. Борисевич С. Н. Лабораторная диагностика отравлений барбитуратами / С. Н. Борисевич, О. М. Вергун, А. А. Шмигельский // *Здравоохранение*. – 2011. – № 4. – с. 52–55.
49. Авхименко М. М. Об острых отравлениях химическими веществами прижигающего действия / М. М. Авхименко, Н. В. Третьяков, С. В. Трифонов [и др.] // *Медицина катастроф*. – 2009. – № 3. – с. 51–54.
50. Егоров В. М. Особенности нарушений центральной гемодинамики у больных с отравлением уксусной кислотой в токсигенный период химической травмы / В. М. Егоров, А. А. Реутов, В. А. Аксёнов // *Уральский медицинский журнал. Токсикология*. – 2010. – № 9 (74). – с. 124–126.
51. Сачек М. М. Острые отравления веществами разъедающего действия / М. М. Сачек, А. Б. Дыбаль, А. А. Кугач // *Вестник фармации*. – 2006. – № 4(34). – с. 43–51.
52. Соколова Н. А. Сердечные аритмии и кардиогемодинамические нарушения у больных с острым отравлением уксусной кислотой / Н. А. Соколова, Ю. А. Витковский, А. В. Говорин // *Сибирский медицинский журнал*. – 2013. – № 7. – с. 53–56.
53. Соколова Н. А. Роль некоторых метаболических нарушений в развитии сердечных аритмий у больных с острым отравлением уксусной кислотой / Н. А. Соколова, Ю. А. Витковский, А. В. Говорин [и др.] // *Сибирский медицинский журнал*. – 2010. – № 8. – с. 20–23.
54. Чарторижская Н. Н. Патоморфологические особенности поражения сердечно-сосудистой системы у больных с острым отравлением уксусной кислотой / Н. Н. Чарторижская, Н. А. Соколова, А. М. Гаспарян // *Забайкальский медицинский вестник*. – 2011. – № 1. – с. 94–99.
55. Шашкова О. Н. Стресс и отравление прижигающими ядами / Под редакцией С. И. Колесникова. – Иркутск: РИО НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, 2009. – 256 с.
56. Цветкова М. В. Роль неэтерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / М. В. Цветкова, В. Н. Хирманов, Н. Н. Зыбина // *Артериальная гипертензия*. – 2010. – № 1. – с. 93–103.
57. Внутренние болезни. Военно-полевая терапия: Учебное пособие / Под ред. проф. А. Л. Ракова и проф. А. Е. Сосюкина. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. – 384 с.
58. Каштанова И. С. Острое отравление дихлорэтаном (клинические наблюдения) / И. С. Каштанова, Д. П. Лось, И. Н. Федотова // *Трудный пациент*. – 2014. – № 6. – Т. 12. – с. 48–52.
59. Мельников, Е. С. Химико-токсикологический анализ гипотензивных лекарственных средств при острых отравлениях: диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Е. С. Мельников. – Москва, 2016. – 112 с.
60. Frisk-Holmberg M. Clinical pharmacology of clonidine / M. Frisk-Holmberg // *Chest*. – 1983. – Vol. 83, № 2. – p. 395–397.
61. Лужников Е. А. Острые отравления клофелином / Е. А. Лужников, В. Г. Сенцов, Г. Н. Суходолова. – Екатеринбург.: УГМА, 1998. – 187с.
62. Колесниченко Л. Р. Клинические особенности отравления клофелином у больных пожилого и старческого возраста / Л. Р. Колесниченко, В. Г. Сенцов, Н. С. Давыдова [и др.] // *Уральский медицинский журнал. Токсикология*. – 2011. – № 11 (89). – с. 71–74.
63. Калёкин Р. А. Возможность первичной диагностики острых отравлений нейролептиками амисульпридом,

сульпиридом и тиапридом по клиническим признакам / Р. А. Калёкин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2 (131). – с. 98–100.

64. Парфенов В. Е. Острые отравления лекарственными средствами группы Т 43.0-Т 43.9 (антидепрессантами, нейрореплетиками, психостимулирующими и нормотимическими препаратами). Пособие для врачей / под. ред. профессора В. Е. Парфенова / ГБУ «Санкт-Петербургский

НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ. – СПб, 2018. – 72 с.

65. Великова В. Д. Острые отравления азалапентином: перспективы лечения / В. Д. Великова, А. В. Федоров // Скорая медицинская помощь. – 2006. – № 2. – с. 64–65.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кручинин Евгений Геннадьевич – канд. мед. наук, начальник научно-исследовательского испытательного отдела научно-исследовательского испытательного центра Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, Kruchinin81John@yandex.ru

Мясников Вадим Александрович – канд. мед. наук, начальник научно-исследовательского испытательного центра Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, Varsukvad@mail.ru

Тюнин Михаил Александрович – канд. мед. наук, заместитель начальника научно-исследовательского испытательного центра Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, Tuynin84@yandex.ru

Ельцов Анатолий Анатольевич – научный сотрудник научно-исследовательского испытательного отдела научно-исследовательского испытательного центра Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, Chedry93@gmail.com

Юдина Надежда Сергеевна – научный сотрудник научно-исследовательского испытательного отдела научно-исследовательского испытательного центра Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, Electrolyzer@yandex.ru

Перельгин Иван Владимирович – студент 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 10.07.2022 г., одобрена после рецензирования 15.07.2022 г., принята к публикации 30.07.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2022. Vol. 4, no. 2. P. 20-34

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Review article

Cardiac arrhythmias and conduction disorders in acute poisoning with cardiotoxic substances

©2022. Evgeniy G. Kruchinin¹, Vadim A. Myasnikov¹, Mikhail A. Tyunin¹,
Anatoly A. Eltsov¹, Nadezhda S. Yudina¹, Ivan V. Pereygin²

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

²Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Evgeniy G. Kruchinin, Kruchinin81John@yandex.ru

ABSTRACT. The study is devoted to the problems of poisoning by cardiotoxic diseases.

The relevance of the study was confirmed by the analysis of literature containing the following information: during recent decades poisoning with cardiotoxic substances while providing medical care to patients has become the main cause of premature death worldwide.

Currently, in a number of cases of poisoning several classes of compounds for medical and non-medical purposes with cardiotoxic effects can be found. The pattern of acute poisonings is highly dependent on different regions, especially in developed and developing countries, as well as in urban and coastal areas, and it also depends on socio-economic status, cultural practices, industrial and agricultural development in industry.

The results obtained during the study show that the toxic effects of various classes of cardiotoxicants include direct (effects on the heart, blood vessels or nervous system) and indirect effects of the poison associated with the presence of metabolic disorders (hypoxia, acidosis, electrolyte disorders), and the severity of the manifestation of the condition determination of urgent toxic arrhythmias, which worsen the course of the toxic process and most often lead to a sudden death, which is an actual study of mechanisms of toxic rhythm and conduction disorders.

The purpose of this study was to study the features of rhythm and conduction in case of cardiotoxic poisoning.

In the course of the study the following scientific tasks were solved: changes in the electrocardiographic pattern and manifestations of cardiotoxic action, which were broadly found in the structure of poisoning, were established, and information about their toxic doses (concentrations) was summarized.

In our opinion, the knowledge of signs of poisoning, topical symptoms, mechanisms of formation of their effects is the key to the implementation of measures to provide medical care.

The results of the study include practical significance for the analysis and definition of various types of medical care in case of poisoning with cardiotoxic diseases of non-medical purposes.

KEYWORDS: acute poisoning; health care; cardiotoxic action; rhythm and conduction disorder; cardiotoxic substances for medical and non-medical purposes; tricyclic antidepressants, neuroleptics, barbiturates; organophosphorus compounds; cardiac glycosides; alkaloids; antiarrhythmic drugs; blockers; chlorinated hydrocarbons; caustics

REFERENCES

1. Vergun O. M. Acute drug poisoning: problem, causes, prevention / O. M. Vergun, N. D. Yarantseva, L. N. Borovikova // BSMU at the forefront of medical science and practice: Collection of peer-reviewed scientific papers / Under edited by A. V. Sikorsky, O. K. Doronina. – Minsk: Belarusian State Medical University, 2017. – S. 213–219. (In Russ.).
2. Information about the properties, properties and toxicity of diseases: website – URL: <https://toxnet.nlm.nih.gov> (In Russ.).

3. Loskutov D. V. Dynamics of acute poisoning of chemical etiology in the Republic of Mari El / D. V. Loskutov, R. Ya. Khamitova // *International Journal of Applied and Fundamental Research*. – 2018. – No. 8. – P. 40–44. (In Russ.).
4. Problems of standardization of inpatient care in clinical toxicology / Yu. N. Ostapenko, N. N. Litvinov, P. G. Rozhkov [et al.] // *Anesthesiology and resuscitation*. – 2008. – No. 6. – S. 11–14. (In Russ.).
5. Kurlyandsky B. A. Preventive toxicology: problems, tasks, prospects / B. A. Kurlyandsky // *Toxicological Bulletin*. – 2010. – No. 3 (102). – S. 11–12. (In Russ.).
6. Medical toxicology. National leadership / Ed. acad. RAMS E. A. Luzhnikova M.: GEOTAR-Media, 2012. – 923 p. (In Russ.).
7. The current state of the epidemiology of acute chemical poisoning and toxicological care for the population / Yu. N. Ostapenko, N. N. Litvinov, P. G. Rozhkov [et al.] // *Toxicological Bulletin*. – 2010. – No. 3 (102). – S. 34–36. (In Russ.).
8. Studying the safety of a combination of fentanyl and dexmedetomidine in an experimental model of heart failure / N. G. Vengerovich, M. A. Yudin, M. S. Vakhviyainen [et al.] // *Toxicological Bulletin*. – 2017. – No. 4 (145). – P. 8–12. – DOI 10.36946/0869-7922-2017-4-8-12. (In Russ.).
9. Features of the action of inhaled anticholinergics and 2-agonists on the dynamics of external respiration parameters in rats in case of poisoning with organophosphorus compounds / M. A. Tyunin, N. G. Vengerovich, A. M. Sarana [et al.] // *Toxicological Bulletin*. – 2014. – No. 2 (125). – S. 16–21. (In Russ.).
10. Delk C. Electrocardiographic abnormalities associated with poisoning / C. Delk, C. P. Holstege, W. J. Brady // *Am. J. Emerg. Med.* – 2007. – V. 25, No. 6. – p. 672–687. (In Russ.).
11. Brusin K. M. Toxic heart damage in acute poisoning of chemical etiology: Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences: 14.00.20 / Ural State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. – Yekaterinburg, 2003. – 269 p. (In Russ.).
12. Nonspecific targets for the correction of lung inflammation caused by aerosols of damaging factors of various nature / O. A. Yakovlev, M. A. Yudin, S. V. Chepur [et al.] // *Advances in Modern Biology*. – 2022. – T. 142. – No. 4. – S. 390–403. – DOI 10.31857/S004213242204010X. (In Russ.).
13. Drogovoz S. M. Antidepressants in the focus of drug toxicology / S. M. Drogovoz, V. D. Lukyanchuk, B. S. Sheiman // *Emergency Medicine*. – 2014. – No. 2 (57). – S. 90 // 94. (In Russ.).
14. Suvorov A. V., Kaurov Ya. V., Suvorov M. A. Peculiarities of arrhythmias and conduction of the heart in acute poisoning with cardiotoxic substances. *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine*. – 2014. – No. 3. – S. 26–30. (In Russ.).
15. Kravchenko I. V. Suicidal poisoning with psychotropic drugs / I. V. Kravchenko // *Pacific Medical Journal*. – 2008. – No. 4 (34). – S. 51–53. (In Russ.).
16. Nillius B. Electrophysiological effects of tricyclic antidepressant desipramine on mammalian myocardium / B. Nillius // *Biomed. Biochem.* – 1984. – V. 43, No. 7. – p. 1005–1016. (In Russ.).
17. Yurumez Y. Electrocardiographic findings of acute organophosphate poisoning / Y. Yurumez, Y. Yavuz, H. Soglam, P. Durukan // *J. Emerg. Med.* – 2009. – V. 36, No. 1. – p. 39–42. (In Russ.).
18. Toxicology of pulmonotoxicants: Textbook in Russian / V. A. Basharin, S. V. Chepur, P. G. Tolkach [and others]. – St. Petersburg: LLC "Publishing house" Levsha. St. Petersburg», 2021. – 88 p. – ISBN 978-5-93356-234-4. (In Russ.).
19. Haberkorn M. Clinical course and analytical data of nineteen organophosphate intoxication / M. Haberkorn, N. Feldenhauer, L. Meyer // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 2001. – V. 39, N 3. – p. 257. (In Russ.).
20. Blinova T. A. Violations of central hemodynamics and heart activity in severe chlorophos poisoning / T. A. Blinova // *Vsesoyuzn. founding Conference on toxicology (Theses, reports)*. – M. – 1980. – 217 p. (In Russ.).
21. Evseev V. N. Heart failure with chlorophos intoxication / V. N. Evseev, Z. V. Kuzina // *Heart failure and arrhythmias in ischemic heart disease and some other diseases*. – 1978. – No. 5. – pp. 104–105. (In Russ.).
22. Moffett S. B. Serum digoxin concentrations and clinical signs and symptoms of digoxin toxicity in the paediatric population. / S. B. Moffett, A. Garner, T. Zapata // *Cardiology in the Young*. – 2016. – V. 26. – p. 493–498.
23. Aritmii serdtsa. Rasstroistvo serdechnogo ritma i provodimosti. Rukovodstvo dlya vrachei. Chetvertoe izdanie, ispr. i dop. / M. S. Kushakovskii, Yu. N. Grishkin – SPb.: Foliant, 2017. – 720 c. (In Russ.).
24. Tripathi S. Management of plant cardiac glycoside poisoning / S. Tripathi, U. Hariharan, J. Doval // *Research and Opinion in Anesthesia & Intensive Care*. – 2017. – V. 4, No. 2. – p. 90–92.
25. Stucky M. A. Digoxin: its role in contemporary medicine / M. A. Stucky, Z. D. Goldberger // *Postgrad. Med. J.* – 2015. – V. 91, No. 1079. – p. 514–518.
26. Hauptman P. J. Digitalis. / J. P. Hauptman, R. A. Kelly // *Circulation*. – 1999. – V. 99. – p. 1265–1270.
27. Velikova V. D. Acute poisoning with cardiac glycosides. / V. D. Velikova, V.V. Shilov, M.A. Mikhailchuk. – St. Petersburg: Publishing House SPb MAPO, 2002. – 39 p. (In Russ.).
28. Metelitsa V. I. Handbook of clinical pharmacology of cardiovascular drugs / V. I. Metelitsa; V. I. Metelitsa. – 3rd ed.,

- revised. and additional. – Moscow: Med. inform. agency (MIA), 2005. – 1536 – ISBN 5-89481-320-4. (In Russ.).
29. Rosen M. R. Mechanisms for arrhythmias / M. R. Rosen // *Am. J. Cardiol.* – 1988. – V. 15, No. 61. – p. 2A–8A.
30. Schaefer T. N. Poisoning with aconite / T. N. Schaefer // *Bulletin of the Clinical Hospital.* – 2011. – No. 51. – from 86–87. (In Russ.).
31. Birtanov Y. Acute aconite poisonings: a review of 219 cases / Y. Birtanov, G. Toibaeva, A. Birtanov // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 2000. – V. 38, N 5. – P. 579.
32. Aldashev A. A. Aconites (pharmacology, toxicology and application) / A. A. Aldashev. – Frunze: Publishing house “Ilim”, 1979. – 204 p. (In Russ.).
33. Kimura I. Aconitine, a main component of aconite, increases spontaneous acetylcholine release from the frontal cerebral cortex of freely moving rats / I. Kimura, M. Takada, H. Nojima // *Biol. Pharm. Bull.* – 1996. – V. 19, No. 11. – p. 1440–1442. (In Russ.).
34. Veratrin alkaloid poisoning according to the Irkutsk toxicological center / Yu. V. Zobnin, B. M. Lyubimov, A. F. Malykh [et al.] // *Siberian Medical Journal (Irkutsk).* – 2006. – T. 65. – No. 7. – S. 91–93. – EDN OZJZHJ. (In Russ.).
35. Filyushina A. A. Poisoning by a puppeteer / A. A. Filyushina // *Bulletin of the Clinical Hospital.* – 2011. – No. 51. – pp. 85–86. (In Russ.).
36. Sperelakis N. Physiology and pathophysiology of the heart in 2 vols. – 2nd ed., corrected / N. Sperelakis – M.: Medicine, 1990. – Vol. 1. – 654 p., Vol. 2. – 688 p. (In Russ.).
37. Bobkov Yu. G. The role of afferent impulses in the mechanism of vegetative reactions caused by aconitine and veratrin / Yu. G. Bobkov // *Byul. experim. biol. and med.* – 1968. – vol. 66, No. 9. – pp. 55–59. (In Russ.).
38. Bokeria L. A. New predictors of sudden cardiac death / L. A. Bokeria, O. L. Bokeria, T. S. Bazarsadaeva // *Annals of Arrhythmology.* – 2009. – T. 6. – No. 4. – S. 41–49. (In Russ.).
39. Mandela V. Cardiac Arrhythmias: Mechanisms, diagnosis, treatment / V. Mandela. – In 3 volumes. – M., 1996. – 84, 298, 328 p. (In Russ.).
40. Smith A. An electrocardiographic series of flecainide toxicity / A. Smith, G. Gerasimon // *Indian Pacing Electro-physiol J.* – 2018. – V. 28. – p. S0972–6292.
41. Morocco A. P. Propranolol-induced symptomatic bradycardia after initiation of fluoxetine therapy / A. P. Morocco, R. G. Hendrickson // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 2001. – V. 39, N 5. – p. 490.
42. Place R. Hyperinsulin therapy in the treatment of verapamil overdose / R. Place, A. Carlson, J. Leiken // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 2000. – V. 38, No. 5. – p. 576–577.
43. Kivisto K. T. Pharmacokinetics of verapamil in overdose / K. T. Kivisto, P. J. Neuvonen, L. Tarssanen // *Human and experim. toxicol.* – 1997. – V. 16, Iss. 1. – p. 35–37.
44. Miranda C. H. Cardiac rhythm disturbances associated with amlodipine acute intoxication / C. H. Miranda, L. Xavier, F. Fiorante // *Cardiovasc. Toxicol.* – 2012. – V. 12, No. 4. – p. 359–362.
45. Assessment of the scientific landscape in the field of toxicology of toxic substances for the period 2000–2019. method of mapping scientometric and bibliometric information / Yu. A. Proshina, N. G. Vengerovich, I. M. Ivanov, A. S. Nikiforov // *Medline.ru. Russian biomedical journal.* – 2020. – T. 21. – S. 679–703. – EDN BZUULW. (In Russ.).
46. Gribova N. G., Lavrentiev A. A., Sukhodolova G. N. Experimental study of the detoxification effectiveness of infusion ozone therapy in acute barbiturate poisoning // *Medicine of critical conditions.* – 2010. – No. 2. – S. 20–23. (In Russ.).
47. Acute poisoning: A guide for doctors / E. A. Luzhnikov, L. G. Kostomarov. – M.: Medicine, 2000. – 434 p. (In Russ.).
48. Borisevich S. N. Laboratory diagnosis of acute barbiturate poisoning / S. N. Borisevich, O. M. Vergun, A. A. Shmigelsky // *Healthcare (Minsk).* – 2011. – No. 4. – S. 52–55. (In Russ.).
49. On acute poisoning with cauterizing chemicals / M. M. Avkhimenko, N. V. Tretyakov, S. V. Trifonov [et al.] // *Disaster Medicine.* – 2009. – No. 3 (67). – S. 51–54. (In Russ.).
50. Egorov V. M., Reutov A. A., Aksenov V. A. Peculiarities of central hemodynamic disturbances in patients with acetic acid poisoning during the toxicogenic period of chemical trauma // *Ural Medical Journal.* – 2010. – No. 9 (74). – S. 124–126. (In Russ.).
51. Sachek M. M. Acute poisoning with corrosive substances / M. M. Sachek, A. B. Dybal, A. A. Kugach // *Bulletin of Pharmacy.* – 2006. – No. 4 (34). – S. 43–51. (In Russ.).
52. Sokolova N. A. Cardiac arrhythmias and cardiohemodynamic disorders in patients with acute acetic acid poisoning / N. A. Sokolova, Yu. A. Vitkovsky, A. V. Govorin // *Siberian Medical Journal (Irkutsk).* – 2013. – T. 122. – No. 7. – S. 53–56. (In Russ.).
53. The role of some metabolic disorders in the development of cardiac arrhythmias in patients with acute acetic acid poisoning / N. A. Sokolova, Yu. A. Vitkovsky, A. V. Govorin, E. V. Boyko // *Siberian Medical Journal (Irkutsk).* – 2010. – T. 99. – No. 8. – S. 20–23. (In Russ.).
54. Chartorizhskaya N. N. Pathomorphological features of the lesion of the cardiovascular system in patients with acute poisoning with acetic acid / N. N. Chartorizhskaya, N. A. Sokolova, A. M. Gasparyan // *Transbaikal Medical Bulletin.* – 2011. – No. 1. – P. 94–99. (In Russ.).

55. Stress and poisoning with cauterizing poisons: [monograph] / O. N. Shashkova [et al.]; edited by S. I. Kolebnikov; GOU VPO "Irkutsk State Med. un-t of the Federal Agency for Health and Social Development" [and others]. – Irkutsk: NC RVH VSNTS SB RAMS, 2009. – 255 p.: ill., Table.; 21 cm.; ISBN 978-5-98277-098-1. (In Russ.).
56. Tsvetkova M. V. The role of non-esterified fatty acids in the pathogenesis of cardiovascular diseases / M. V. Tsvetkova, V. N. Khirmanov, N. N. Zybina // Arterial hypertension. – 2010. – T. 16. – No. 1. – P. 93–103. – EDN MBCULN. (In Russ.).
57. Internal diseases. Military field therapy: A textbook / Edited by prof. A. L. Rakov and prof. A. E. Sosyukin. – St. Petersburg: LLC «FOLIANT Publishing House», 2003. – 384 p. (In Russ.).
58. Kashtanova I. S. Acute poisoning with dichloroethane (clinical observations) / I. S. Kashtanova, D. P. Los, I. N. Fedotova // Difficult patient. – 2014. – T. 12. – No. 6. – S. 48–52. (In Russ.).
59. Melnikov E.S. Chemical and toxicological analysis of antihypertensive drugs in acute poisoning: dissertation for the degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences / E.S. Melnikov. – Moscow, 2016. – 112 p. (In Russ.).
60. Frisk-Holmberg M. Clinical pharmacology of clonidine / M. Frisk-Holmberg // Chest. – 1983. – Vol. 83, No. 2. – p. 395–397. (In Russ.).
61. Luzhnikov E. A. Acute poisoning with clonidine / E. A. Luzhnikov, V. G. Sentsov, G. N. Sukhodolova. – Yekaterinburg.: UGMA, 1998. – 187s. (In Russ.).
62. Clinical features of clonidine poisoning in elderly and senile patients / L. R. Kolesnichenko, V. G. Sentsov, N. S. Davydova, A. A. Masterkov // Ural Medical Journal. – 2011. – No. 11 (89). – S. 71–74. (In Russ.).
63. Kalekin R. A. The possibility of primary diagnosis of acute poisoning with neuroleptics amisulpride, sulpiride and tiapride by clinical signs / R. A. Kalekin // Kuban Scientific Medical Bulletin. – 2012. – No. 2 (131). – S. 98–100. (In Russ.).
64. Parfenov V. E. Acute poisoning with drugs of the T43.0–T43.9 group (antidepressants, neuroleptics, psychostimulating and normotimic drugs). A manual for doctors. / edited by Professor V. E. Parfenov / GBU "St. Petersburg Institute of Ambulance named after I.I. Janelidze", FSBI "Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency", FSBI VO "Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation. – St. Petersburg, 2018. – 72 p. (In Russ.).
65. Velikova V. D. Acute poisoning with azaleptin: prospects for treatment / V. D. Velikova, A. V. Fedorov // Ambulance. – 2006. – T. 7. – No. 2. – S. 64–65. (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Evgeniy G. Kruchinin – Ph.D. in Medicine, Head of the Research Testing Department of the Research Testing Center of the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, Kruchinin81John@yandex.ru

Vadim A. Myasnikov – Ph.D. in Medicine, Head of the Research and Testing Center of the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, Barsukvad@mail.ru

Mikhail A. Tyunin – Ph.D. in Medicine, Deputy Head of the Research and Testing Center of the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, Tuynin84@yandex.ru

Anatoly A. Eltsov – Researcher of the Research Testing Department of the Research Testing Center of the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, Chedry93@gmail.com

Nadezhda S. Yudina – Researcher of the Research Testing Department of the Research Testing Center of the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia, Electrolyzer@yandex.ru

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 July 10, 2022; approved after reviewing July 15, 2022; accepted for publication July 30, 2022.

Курение и рак легкого (клинико-эпидемиологическое исследование)

©2022. Ю. П. Юркова¹, В. М. Мерабишвили¹

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

Автор, ответственный за переписку:

Юлия Петровна Юркова, yurkova@niioncologii.ru

АННОТАЦИЯ. Табачный дым – один из опасных экзогенных факторов, способствующих возникновению хронических неинфекционных заболеваний и в первую очередь злокачественных опухолей.

Цель исследования. На основе созданного в ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Петрова» (НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова) госпитального ракового регистра проанализировать различия удельных весов риска воздействия фактора курения на пролеченных в стационаре онкологических больных с различной онкопатологией. На популяционном уровне рассмотреть динамику заболеваемости и смертности населения России, Северо-Западного федерального округа (СЗФО) и Санкт-Петербурга больных раком легкого, с учетом влияния пандемии коронавируса.

Материалом исследования является созданная база данных (БД) госпитального и популяционного ракового регистра, работающих по международным стандартам и статистические справочники Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена (МНИОИ им. П. А. Герцена) и НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, анкетирование больных в стационаре.

Полученные результаты. Из 47356 пациентов, леченных в центре, 9201 или 19,4% злоупотребляли курением. Наибольший процент курящих выявлен среди больных раком гортани (С32) – 66,67%, пищевода (С15) – 53,20% и легкого (С33,34) – 51,08. Наименьший удельный вес курящих среди пациентов с диагнозом рак тела матки (С54) – 8,8% и молочная железа (С50) – 10,1%. Установлено, что 52,01% курящих выкуривали более половины до одной пачки сигарет в день.

Выводы. Таким образом, проведенное исследование доказало прямую связь фактора курения на развитие ЗНО. Установлено, что более 50% больных РЛ являются курильщиками. Доля курящих больных по другим нозологиям существенно меньше, за исключением ЗНО гортани (С32) и ЗНО пищевода (С15). Нами также был отмечен рост числа курящих женщин как в целом по всей группе больных, так и в группе больных с диагнозом РЛ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: курение; рак легкого; злокачественное новообразование; госпитальный раковый регистр; раковый регистр; анкетный метод; популяционный раковый регистр

СОКРАЩЕНИЯ:

БД – база данных; ВМП – высокотехнологичная медицинская помощь, оплачиваемая из средств федерального бюджета; ГРР – госпитальный раковый регистр; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; ЗНО – злокачественное новообразование; МИС – медицинская информационная система; ПРР – популяционный раковый регистр; РЛ – рак легкого; РФ – Российская Федерация; СЗФО – Северо-Западный федеральный округ; ТК – табакокурение.

ВВЕДЕНИЕ

В России курят 49% мужчин и 14% женщин. Курение является основной причиной хронических неинфекционных заболеваний, смертность от которых в России составляет 75–80% от общей смертности. Среди предполагаемых причин смертность от курения занимает 1-е место [1].

Россия вошла в пятерку стран, которые несут самые большие потери из-за высокой заболеваемости и смертности населения, обусловленной табакокурением [2].

Опросы, проведенные в 2004 и 2016 гг., свидетельствуют о снижении распространенности курения в России.

В 2009 году курили 39,4% взрослого населения, в 2016 – 30,9% (50,9% мужчин и 14,3% женщин), в 2019 – 29% [3–5].

Особое влияние на развитие ЗНО курение оказывает на развитие рака легкого, полости рта и глотки, гортани, мочевого пузыря, шейки матки [1].

Проблеме изучения влияния курения на здоровье населения посвящено огромное число исследований, особенно изучению риска возникновения злокачественных новообразований (ЗНО).

В 1992 году нами (В. М. Мерабишвили) был создан в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова первый в России госпитальный раковый регистр (ГРР), работающий по международным стандартам, а в 1993 популяционный раковый регистр (ПРР) [6]. В настоящее время база данных ГРР в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова составляет более 278 тыс. записей о госпитализациях более 108 тыс. больных. Для изучения поставленной цели были отобраны записи по госпитализациям, закончившимся с 2013 по 2021 гг. (128 904 госпитализации) 47 356 человек.

По данным Росстата, продажа табачной продукции в РФ уменьшается, так количество сигарет/папирос, купленное населением в 2020 г., составило 221,2 млрд штук, а в 2011 г. – 375,06 млрд штук [7, 8]. Несмотря на снижение числа выкуриваемых сигарет за 10 лет, Россия остается в группе стран с высокой распространенностью табакокурения (ТК). Табачный дым – это один из наиболее часто встречающихся экзогенных факторов канцерогенеза. Он провоцирует более трети всех ЗНО. Опасным считается как активное, так и пассивное курение, и даже при отказе курильщика от этой привычки он имеет более высокий риск заболеть. За счет повреждающего действия на ДНК и большого процента курящих, он становится одним из факторов, занимающих первое место в процессе онкогенеза в особенности РЛ.

Число курильщиков в России составляет 33–35 млн человек. Российский табачный рынок – четвертый в мире по объему представляемой продукции. Ведущие корпорации: Philip Morris, Japan Tobacco, British American Tobacco, Imperial Tobacco заработали в России в 2020 году 939 млрд рублей. [9]

Из БД ГРР и медицинской информационной системы (МИС) для изучения связи ТК и различных форм ЗНО ретроспективно нами были проанализированы данные 47 356 человек, получавших лечение в стационаре ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» с 2013 по 2021 годы, существенного изменения коечного фонда клиники за данный период не было.

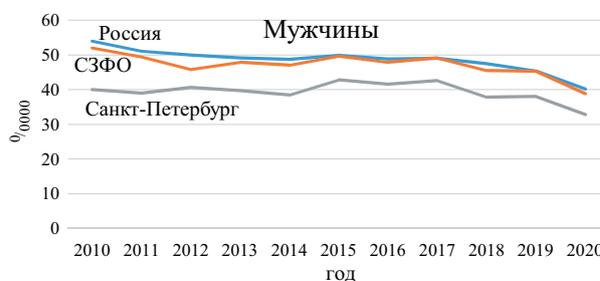


Рис. 1. Динамика заболеваемости раком легкого (С33,34) в России, СЗФО РФ и Санкт-Петербурге (Стандартизованные показатели Мужчины)

Fig. 1. Trends in lung cancer (C33.34) incidence in Russia, the Northwestern Federal District of the Russian Federation and Saint Petersburg (Standardized indicators, Males)



Рис. 2. Динамика заболеваемости раком легкого (С33,34) в России, СЗФО РФ и Санкт-Петербурге (Стандартизованные показатели Женщины)

Fig. 2. Trends in lung cancer (C33.34) incidence in Russia, the Northwestern Federal District of the Russian Federation and Saint Petersburg (Standardized indicators, Females)

Материалом для проведения ретроспективного анализа послужили истории болезней, на основании которых формировались анкеты, учитывался диагноз ЗНО, пол, возраст, стаж курения, количество выкуриваемых сигарет и тип табачных изделий. Каждый больной учитывался однократно в первый год лечения в стационаре.

Параллельно нами изучена динамика заболеваемости от РЛ в целом по России, в СЗФО РФ и в Санкт-Петербурге отдельно для мужского и женского населения (рис. 1, 2) [10].

Совершенно очевидно, что со снижением продаж табачной продукции снижается и показатель заболеваемости среди основных потребителей табака – мужчин, среди женского населения отмечается подъем стандартизованных показателей заболеваемости РЛ. Показатели смертности населения от РЛ снижаются среди мужского и женского населения [10].

Рассмотрим более детально отношение к курению среди пациентов нашего центра. Распределение курящих больных по диагнозу представлено в таблице 1. Больные с диагнозом РЛ из всех курящих пациентов составили 13,69% и заняли 1 место среди больных с другими диагнозами, несмотря на то, что общее число больных с РЛ, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, занимает 4 место и составляет 5,2% (табл. 1).

Табл. 1.

Распределение больных, пролеченных в стационаре НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова с 2013 по 2021 гг., по нозологиям

Table 1.

Nosological distribution of patients treated in the N.N. Petrov National Medical Research Center (NMRC) of Oncology hospital from 2013 to 2021

ЗНО	МКБ-10	Число больных	Кол-во курящих										% курящих
			2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Итого	
трахеи и легкого	C33, C34	2 496	110	129	81	122	125	198	186	153	171	1275	51,08
молочной железы	C50	8 328	74	93	75	101	93	116	77	113	99	841	10,10
предстательной железы	C61	2 847	25	47	45	49	44	52	78	86	98	524	18,41
шейки матки	C53	2 144	47	56	73	47	55	35	37	33	42	425	19,82
мочевого пузыря	C67	1 119	23	25	36	25	60	51	59	43	65	387	34,58
желудка	C16	1 805	29	36	37	59	47	57	68	56	52	441	24,43
почки	C64	1 544	23	27	29	35	36	38	39	40	69	336	21,76
пищевода	C15	641	26	48	35	38	37	43	43	40	31	341	53,20
кожи	C44	1 737	14	21	34	39	36	23	31	31	40	269	15,49
меланома	C43	1 952	18	30	39	35	32	27	36	37	46	300	15,37
прямой кишки	C20	1 505	15	30	22	23	39	50	55	41	40	315	20,93
матки	C54	2 625	19	22	33	27	27	29	23	34	17	231	8,80
гортани	C32	309	21	23	26	20	34	20	25	24	13	206	66,67
ободочной кишки	C18	1 605	8	21	26	30	27	28	48	21	34	243	15,14
мягких тканей	C49	887	24	23	18	17	22	21	22	20	24	191	21,53
яичников	C56	1 676	15	21	20	17	27	19	26	18	12	175	10,44
другие		14 136	310	402	407	215	251	265	209	256	386	2701	19,10
Итого		47 356	801	1 054	1 036	899	992	1 072	1 062	1 046	1 239	9 201	19,43

Из общего числа больных, получавших стационарное лечение в указанный период, записи о курении были обнаружены у 9 201 человека, что составляет 19,43%.

За период с 2013 по 2021 годы отмечается рост количества пациентов-курильщиков с диагнозом РЛ.

Методом корреляционного анализа было показано, что для пациентов с диагнозом РЛ имеется статистиче-

ски достоверная корреляция между годом установления диагноза и количеством курящих ($r=0,72$; $p=0,028$), а методом регрессионного анализа было показано, что количество курящих пациентов статистически достоверно увеличилось с 2013 по 2021 годы ($b=0,72$; $p=0,029$), чего не наблюдается для других локализаций ($r=0,59$; $p=0,095$) (рис. 3).

Как видно исходя из данных, представленных на рисунке 3, результатом регрессионного анализа является прямая, отражающая рост количества курильщиков в период с 2012 по 2021 годы, в среднем на 10 человек каждый год. В диапазон между нижней и верхней границами 95% доверительного интервала для уравнения линейной регрессии попадают практически все точки, что свидетельствует о сильной положительной корреляции ($r=0,72$; $p=0,028$). Таким образом, полученное уравнение зависимости количества курильщиков от года позволяет сделать прогноз относительно количества курильщиков в будущем.

Общее число курящих мужчин составило 5469, что составляет 47,59% мужской группы исследования, для женщин число курящих составило 3 732 – 14,0%. Доля курящих мужчин из общего числа мужской группы за 9 лет наблюдения увеличилась с 41,37% до 49,39%, доля курящих женщин уменьшилась с 16,57% до 12,69%. Распределение курящих и не курящих больных по годам представлено в таблице 2.

При оценке динамики % курящих к общему числу госпитализированных имеет значительные колебания и находится в пределах от 16,98% в 2016 году до 23,35% в 2014 году.



Рис. 3. Результаты регрессионного анализа больных РЛ с 2013 по 2021 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова».

Примечание: ДИ – доверительный интервал

Fig. 3. Regression analysis results of lung cancer patients from 2013 to 2021 at the N.N. Petrov NMRC of Oncology. Note: CI – confidence interval

Методом ковариационного анализа (ANCOVA) была оценена динамика количества курящих пациентов в регрессионной модели, учитывали год установления диагноза и пол. Полученная модель характеризуется высокой степенью предсказательности (коэффициент детерминации $r^2=0,92, p<0,01$). В период с 2013 по 2021 годы наблюдается рост количества курильщиков ($p=0,01$), который обусловлен ростом числа мужчин курильщиков ($p<0,01$) (рис. 4).

При анализе структуры ТК больных с 2013 по 2021 гг. доля мужчин среди всех курящих больных раком легкого (С33, С34) находилась в диапазоне от 90% до 81%, пищевода (С15) от 83% в 2015 году до 94% в 2021 году, при раке мочевого пузыря (С67) от 71% в 2014 году до 100% в 2016 году, в 2021 году она составила 91%, при раке гортани (С32) доля курящих мужчин была от 100% до 84%.

По нозологиям с наибольшим% курящих больных было проанализировано изменение их частоты внутри каждой группы по полу с 2013 по 2021 годы (табл. 3).

На фоне общего роста числа курильщиков среди больных РЛ, за анализируемый период нами отмечено увеличение доли курящих женщин с 17% в 2013 году до 24% в 2021 году, в 2018 году их доля среди всех женщин с раком легкого (С33, С34) была максимальная – 31%, доля ТК мужчин также увеличилась с 54% до 66%. При раке мочевого пузыря (С67) частота курящих женщин за анализируемый период снизилась с 33% до 18%,

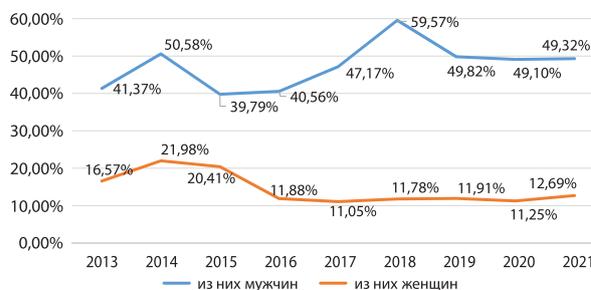


Рис. 4. Доля курильщиков с распределением по полу и первому году лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова»
Fig. 4. Percentage of smokers by sex and first year of treatment at the N.N. Petrov NMRC of Oncology

а мужчин увеличилась с 35% до 50%. При раке пищевода (С15) процент ТК мужчин с 2013 по 2021 гг. увеличился на 18% от общей группы мужчин с данным диагнозом. При раке гортани (С32) ТК женщин за 9 лет наблюдения было всего 9 (в 2015, 2016, 2020 и 2021 гг.) человек из 28, поэтому четкой зависимости выявить не удалось.

В публикациях отмечена связь числа выкуриваемых сигарет в день и стажа курения с пропорциональным увеличением риска развития ЗНО [11]. При оценке распределения пациентов курильщиков по стажу курения было выявлено, что более 80% пациентов по всем нозологиям

Табл. 2.
Распределение больных, пролеченных в стационаре НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова с 2013 по 2021 гг., по полу и группам курения (курящий/не курящий)

Table 2.
Distribution of patients treated in the N.N. Petrov NMRC of Oncology hospital from 2013 to 2021, by sex and smoking habits (smoker/non-smoker)

Первый год госпитализации	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Общее число
% курящих к общему числу больных	19.33	23.35	20.91	16.98	17.58	20.16	19.37	18.49	19.51	19.43
Число курящих	801	1054	1036	899	992	1072	1062	1046	1239	9201
- из них мужчин	412	519	485	533	624	713	704	684	795	5469
- из них женщин	389	535	551	366	368	359	358	362	444	3732
Число не курящих	3343	3460	3918	4394	4652	4245	4420	4611	5112	38155
- из них мужчин	996	1026	1219	1314	1323	1197	1413	1393	1612	11493
- из них женщин	2347	2434	2699	3080	3329	3048	3007	3218	3500	26662
Число больных	4144	4514	4954	5293	5644	5317	5482	5657	6351	47356

Табл. 3.
Частота распределения табакокурящих больных в первый год госпитализации по годам и полу (С32, С15, С33,34 и С67)

Table 3.
Frequency distribution of smoking patients, in the first year of hospitalization and by sex (С32, С15, С33,34 and С67)

МКБ-10	% курящих от всей группы больных по данному МКБ-10	Пол	Изменение частоты ТК больных по полу									Общие данные по группе курящих больных
			2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
С32	66.67%	М	55%	64%	77%	72%	77%	58%	79%	66%	81%	70%
		Ж	0%	0%	33%	100%	0%	0%	0%	60%	50%	
С15	53.20%	М	51%	75%	67%	58%	50%	91%	68%	71%	69%	66%
		Ж	18%	40%	23%	32%	23%	33%	43%	22%	8%	
С33, С34	51.08%	М	54%	60%	37%	50%	57%	77%	66%	68%	66%	60%
		Ж	17%	23%	10%	11%	7%	31%	25%	22%	24%	
С67	34.58%	М	35%	24%	48%	26%	40%	38%	35%	37%	50%	37%
		Ж	33%	19%	18%	0%	10%	18%	23%	28%	18%	

Распределение анкетированных курящих больных по количеству выкуриваемых табачных изделий

Табл. 4.

Table 4.

Distribution of surveyed smoking patients by the number of tobacco products smoked

Количество выкуриваемых сигарет	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Итого
0,5 пачки в день и менее	148	188	200	196	206	162	150	149	206	1605
более 0,5 и до 1 пачки в день	237	281	258	270	255	307	289	270	286	2453
2 и более пачек в день	64	68	64	64	93	79	81	72	67	652
Итого	449	537	522	530	554	548	520	491	559	4710

составляют больные со стажем курения 10 и более лет, при этом доля пациентов со стажем курения более 10 лет существенно не изменилась за период с 2013 по 2021 гг. Если в 2013 году она составила 85,0%, то в 2021 г. – 87,3% ($p=0,24$ по критерию Хи-квадрат).

У 4710 больных при анализе стационарных карт удалось установить количество выкуриваемых сигарет, 52,02% человек из этой группы выкуривают более половины и до одной пачки в день (табл. 4).

По употребляемым табачным изделиям сигареты занимают более 95%.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Заридзе Д. Г. Профилактика ассоциированных с курением форм рака: концепция снижения вреда / Д. Г. Заридзе, А. Ф. Мукерия // Практическая онкология. – 2020. – Т. 21. – № 3. – С. 197–229. <https://doi.org/10.31917/2103197>.
2. The Tobacco Atlas / eds. Drope J., Silluger N., Caln Z., et al. Atlanta: American cancer society and vital strategies, 2018. 58 p.
3. Здоровый образ жизни: мониторинг // ВЦИОМ: сайт. – URL: <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/zdorovyy-obraz-zhizni-monitoring> (дата обращения: 25.05.2022).
4. Сахарова Г. М. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака в Российской Федерации: GATS2009 и GATS2016 / Г. М. Сахарова, Н. С. Антонов, О. О. Салагай // Наркология. – 2017. – Т. 16. – № 7. – С. 8–12.
5. Сахарова Г. М. Мониторинг распространенности потребления табака в Российской Федерации: Глобальный опрос взрослого населения в 2009 и 2016 гг. / Г. М. Сахарова, Н. С. Антонов, О. О. Салагай // Медицина. – 2017. – № 2. – С. 64–72.
6. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета,

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа анкет больных, проходящих стационарное лечение в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова с 2013 по 2021 гг., было установлено, что более 50% больных РЛ являются курильщиками. Доля курящих больных по другим нозологиям существенно меньше, за исключением ЗНО гортани (С32) и ЗНО пищевода (С15). 52% ТК больных выкуривают более половины пачки сигарет в день. Нами также был отмечен рост числа курящих женщин как в целом по всей группе больных, так и в группе больных с диагнозом РЛ.

выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый / В. М. Мерабишвили; под редакцией профессора А. М. Беляева, профессора А. М. Щербакова. – Санкт-Петербург: Т 8 Издательские технологии, 2020. – 236 с.

7. Федеральная служба государственной статистики: сайт. – URL: <https://rosstat.gov.ru/> (дата обращения: 20.05.2022).
8. Курение и рынок сигарет в России // Zdrav.Expert: сайт. – URL: <https://zdrav.expert/index.php> (дата обращения: 20.05.2022).
9. Перекрест В. Табачные компании покидают Россию медленно и печально: что теперь будет с сигаретами и ценами на них / В. Перекрест // Комсомольская правда. – 2022. – URL: <https://www.kp.ru/daily/27393/4588532> (дата обращения: 20.05.2022).
10. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / Под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2021. – 252 с.
11. Doll R., Peto R., Boreham J., et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors // Br. Med. J. 2004. Vol. 328, no. 7455. P. 1519–1528. <https://doi.org/10.1136/bmj.38142.554479.AE>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Юлия Петровна Юркова – врач-статистик, отдел организации и контроля качества медицинской помощи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, yurkova@niioncologii.ru

Вахтанг Михайлович Мерабишвили – д-р мед. наук, профессор, руководитель научной лаборатории онкологической статистики Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 16.06.2022 г., одобрена после рецензирования 30.06.2022 г., принята к публикации 20.07.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2022. Vol. 4, no. 2. P. 36-42

BIOMEDICAL SCIENCES

Original article

Smoking and lung cancer (clinical and epidemiological study)

©2022. Yulia P. Yurkova¹, Vakhtang M. Merabishvili¹¹N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Yulia P. Yurkova, yurkova@nioncologii.ru

ABSTRACT. Tobacco smoke is one of the dangerous exogenous factors contributing to the emergence of chronic non-communicable diseases and, first of all, malignant tumors.

Aim. On the basis of the hospital cancer registry created at the N.N. Petrov National Medical Research Center (NMRC) of Oncology, to analyze the differences in the specific weights of the risk of exposure to the smoking factor on cancer patients treated in the hospital with various oncopathologies. At the population level, to consider the dynamics of morbidity and mortality of the population of Russia, the North-western Federal District (NWFD) and Saint Petersburg of lung cancer patients considering the impact of the coronavirus pandemic.

The material of the study is the created database (DB) of the hospital and population cancer registry, working according to international standards and statistical reference books of the P. A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology and the N. N. Petrov NMRC of Oncology, questioning of patients in the hospital.

Results. Of the 47,356 patients treated at the center, 9201 or 19.4% abused smoking. The highest percentage of smokers was found among patients with laryngeal cancer (C32) – 66.67%, esophageal cancer (C15) – 53.20% and lung cancer (C33,34) – 51.08. The lowest proportion of smokers among patients diagnosed with uterine body cancer (C54) – 8.8% and breast (C50) – 10.1%. It was found that 52.01% of smokers smoked more than half, up to one pack of cigarettes a day.

Conclusion. Thus, the study has proved a direct link between the smoking factor and the development of malignant tumors. It has been found that more than 50% of patients with lung cancer are smokers. The proportion of smoking patients for other nosologies is significantly less, with the exception of laryngeal (C32) and esophageal (C15) cancer. An increase in the number of women who smoke both in the whole group of patients and in the group of patients diagnosed with lung cancer has also been noted.

KEYWORDS: smoking; lung cancer; malignant neoplasm; hospital cancer registry; cancer registry; questionnaire method; population cancer registry.

REFERENCES

1. Zaridze D. G., Mukeria A. F. Prevention of smoking-associated forms of cancer: harm reduction concept. *Prakticheskaya onkologiya = Practical oncology*. 2020;21(3): 197-229. <https://doi.org/10.31917/2103197>. (In Russ.).
2. Drope J., Silluger N., Caln Z., et al., eds. The Tobacco Atlas. Atlanta: American cancer society and vital strategies; 2018. 58 p.
3. Zdorovyj obraz zhizni: monitoring. WCIOM. URL: <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/zdorovyj-obraz-zhizni-monitoring>. (In Russ.).
4. Sakharova G. M., Antonov N. S., Salagay O. O. Global survey of the adult population on tobacco consumption in the Russian Federation: GATS 2009 and GATS 2016. *Narkologiya = Narcology*. 2017;16(7):8-12. (In Russ.).
5. Sakharova G. M., Antonov N. S., Salagay O. O. Monitoring the prevalence of tobacco consumption in the Russian Federation: global adult tobacco surveys in 2009 and 2016. *Medsitsina = Medicine*. 2017;(2):64-72. (In Russ.).
6. Merabishvili V. M., Belyaev A. M., Shcherbakov A. M., eds. Malignant tumors in the NorthWest 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.).

7. Federal State Statistics Service. URL: <https://rosstat.gov.ru/>. (In Russ.).
8. Kurenie i rynek sigaret v Rossii. Zdrav.Expert. URL: <https://zdrav.expert/index.php>. (In Russ.).
9. Perekrest V. Tabachnye kompanii pokidayut Rossiyu medlenno i pechal'no: chto teper' budet s sigaretami i tsenami na nikh. Komsomolskaya Pravda. 2022. URL: <https://www.kp.ru/daily/27393/4588532>. (In Russ.).
10. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O., eds. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. 252 p. (In Russ.).
11. Doll R., Peto R., Boreham J., et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *Br. Med. J.* 2004;328(7455):1519-1528. <https://doi.org/10.1136/bmj.38142.554479.AE>.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Yulia P. Yurkova – doctor statistician, Department of organization and quality control of medical care, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, yurkova@niioncologii.ru

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

The authors declare that there is no conflict of interest.

The article was submitted June 16, 2021; approved after reviewing June 30, 2022; accepted for publication July 20, 2022.

Мониторинг безопасности кормов растительного происхождения по содержанию экотоксикантов

©2022. Т. В. Калюжная¹, Д. А. Орлова¹

¹Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины Министерства сельского хозяйства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Тамара Васильевна Калюжная, kalyuzhnaya.t.v@mail.ru

АННОТАЦИЯ. В настоящее время вопросы безопасности кормов растительного происхождения по содержанию экотоксикантов остаются актуальными и непосредственно связаны с интенсификацией агропромышленного комплекса и с обеспечением продовольственной безопасности страны. Так, при оценке возможности использования растительных кормов огромное значение уделяется мониторингу, сроки и периодичность которого устанавливается в законодательном порядке, по содержанию таких экотоксикантов как токсичные элементы, пестициды, без(а)пирен, радионуклиды, микотоксины, полихлорированные бифенилы, диоксины и дибензофураны. В нормативных документах, регулирующих количественное содержание этих веществ, определены предельно-допустимые концентрации (ПДК), превышение которых при осуществлении анализа проб растительных кормов не допустимо. Законодательством Российской Федерации предусмотрен порядок действия в случае обнаружения в исследуемых пробах превышения установленных уровней содержания экотоксикантов.

Превышение концентрации тех или иных токсикантов в воде, почве или растениях свидетельствует о загрязнении, вызванном как естественными процессами, так и хозяйственной деятельностью человека. Основными факторами, вызывающими загрязнение сельскохозяйственных территорий экотоксикантами являются техногенные факторы, такие как атмосферные выбросы промышленных предприятий, применение удобрений, полигоны твердых бытовых отходов, ядохимикаты, отходы транспорта.

Накопление экотоксикантов в кормах растительного происхождения определяет необходимость регулярного контроля за их содержанием, а на загрязнённых территориях – применения системы агротехнических и агрохимических мероприятий по их детоксикации. Основная опасность экотоксикантов заключается в их поступлении в организм человека и животных через продукты питания, в том числе растительного происхождения, и аккумулятивной способности. В связи с этим вопросы, связанные с изучением содержания экотоксикантов в кормах и растениях сельскохозяйственных угодий, оценка степени загрязнения агроэкосистем обладают значимостью и актуальностью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: корма; экотоксиканты; тяжёлые металлы; ветеринарно-санитарная экспертиза; микотоксины; пестициды; радионуклиды; бенз(а)пирен

ВВЕДЕНИЕ

Интенсивное развитие агропромышленного комплекса, промышленности и использование природных ресурсов закономерно привели к распространению экологически опасных элементов, что способствовало загрязнению почв сельскохозяйственных территорий и кормовых экосистем.

Основными источниками загрязнения сельскохозяйственных территорий экотоксикантами являются атмосферные выбросы промышленных предприятий, применение удобрений, полигоны твердых бытовых отходов, ядохимикаты, отходы транспорта. Так же на уровень концентрации экотоксикантов влияют и природные факторы, например состав почв, количество органического вещества, формы соединения металлов, процессы миграции в почвенно-грунтовой среде и другое.

При оценке безопасности кормов растительного происхождения определяют содержание таких экотоксикантов как токсичные элементы, микотоксины, бензапирен, пестициды, радионуклиды, полихлорированные бифенилы, диоксины и дибензофураны. Согласно требованиям действующих нормативных документов в кормах растительного происхождения нормируются такие токсичные элементы как свинец, кадмий, ртуть и мышьяк. Из природных экотоксикантов-микотоксинов определяют содержание афлатоксина В₁, сумму афлатоксинов В₁, В₂, G₁, G₂, дезоксиниваленола, Т-2 токсина, фумонизина, охратоксина А и зеараленона, из пестицидов – альфа-, бета-, гамма-изомеры гексахлорциклогексана, дихлордифенил трихлорметилметан и его метаболиты, гексахлорбензол; ртутьорганические пестициды; 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота, ее соли и эфиры, а из радионуклидов – цезий 137 и стронций 90.

Нормативно-правовая база обеспечения безопасности кормов в отношении экотоксикантов позволяет на высоком уровне определить их содержание с помощью арбитражных методов, изложенных в ГОСТах и методических указаниях. В отношении определения токсичных элементов широко используется метод атомно-абсорбционной спектроскопии [1]. Для определения концентрации радионуклидов применяют метод гамма-спектрометрии, а для определения пестицидов, микотоксинов, бензапирена, и других экотоксикантов – хроматографические методы, такие как газовая, тонкослойная и высокоэффективная жидкостная хроматография.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы провели литературный обзор научных трудов за последние 20 лет, используя ресурсы поисковых систем eLIBRARY, Scopus по вышеуказанным ключевым словам. Для проведения анализа литературных источников мы использовали статьи, содержащие научные и экспериментальные данные по вопросам, касающимся содержания экотоксикантов в растительных кормах и их влияния на животных и человека.

Экотоксиканты могут оказывать как прямое, так и косвенное действие на растительные и животные организмы. Прямое действие связано с поражением за счет повышенного содержания загрязняющих веществ в атмосферном воздухе, а косвенное – за счет изменения характеристик почвы и характера питания растений.

Действие экотоксикантов на растения и животных зависит от ряда факторов, таких как вид и концентрации действующих веществ, время их воздействия, восприимчивости к загрязнителям, возраст и других. Опасность этих веществ заключается в способности накапливаться в организме животного и вызывать различные патологии, поражая мочевыделительную, кровяную, пищеварительную и нервную системы, в целом задерживают рост и развитие сельскохозяйственных животных, снижают резистентность, продуктивность и увеличивают риск обнаружения токсикантов в сельскохозяйственной продукции животного происхождения [2–4].

По токсичности для животных кадмий относят ко второму классу опасности. Основное его действие связано с нарушением синтеза белков и ферментативных процессов. Отмечается так же и его эмбриотоксическое действие. У человека при отравлении кадмием развивается болезнь «Итай-Итай», впервые установленная в Японии в префектуре Тояма в 1946 году. Одним из основных симптомов этой болезни является очень сильная боль в костях, суставах и позвоночнике, гипотония и гипотрофия мышц, патологические переломы и деформации костей [5].

Свинец, попав в организм, вызывает потерю 80% воды и калия, нарушает окислительное фосфорилирование в клетках головного мозга, а являясь тиоловым ядом накапливается в печени, костях, селезенке, почках и других органах. У лактирующих животных происходит выделение свинца с молоком.

Свинец, у человека вызывает психотропное, нейротоксическое и гемолитическое действия [6, 7].

Ртуть в организме животного вызывает нарушение обмена веществ и дегенеративные процессы в паренхиматозных органах. Особенно сильно поражаются те органы, через которые ртуть выводится из организма, или в которых она депонируется – это печень, почки и железы. В зависимости от степени отравления отмечаются паралитические явления со стороны центральной нервной системы и сердца. Ртуть способна проникать через плацентарный барьер, проявляя эмбриотоксическое и тератогенное действие. Соединения ртути обладают гонадотоксическим действием. У человека ртуть вызывает болезнь Минамата, которая впервые обнаружена в Японии, в городе Минамата в 1956 году. Симптомы этой болезни включают нарушение моторики, парестезию в конечностях, ухудшение внятности речи, ослабление зрения и слуха, а в тяжелых случаях – паралич и нарушение сознания, завершающиеся летальным исходом [8].

Мышьяк относится к протоплазматическим ядам и, попав в организм животного, поражает эндотелий кровеносных сосудов, почек и других паренхиматозных органов, вызывает блокаду сульфгидрильных групп окислительных ферментов. Наибольшее накопление яда отмечается в паренхиматозных органах, главным образом в печени. Меньше всех откладывается в мышцах и костях (при хроническом отравлении). Особенно большое количество мышьяка можно обнаружить в шерсти отравившегося животного. У лактирующих животных мышьяк выделяется с молоком [6, 9].

Пестициды вызывают нарушение функции центральной нервной системы, окислительно-восстановительных

процессов, липидного обмена и поражение паренхиматозных органов [10].

При различных микотоксикозах наблюдаются поражение центральной нервной системы – желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, мочеполовой системы. Попадая в организм человека, микотоксины проявляют токсическое действие, влияя на обменные процессы. Некоторые микотоксины обладают канцерогенным действием, например, афлатоксин [11].

Бенз(а)пирен является химическим канцерогеном, опасным для человека даже в малой концентрации, так как обладает свойством биоаккумуляции. Будучи химически сравнительно устойчивым, бенз(а)пирен может мигрировать, в результате чего многие объекты окружающей среды становятся его вторичными источниками. В организм бенз(а)пирен может поступать через кожу, органы дыхания, пищеварительный тракт и трансплацентарным путём. Он оказывает мутагенное действие и вызывает злокачественные опухоли [12–14].

Диоксиноподобные полихлорированные бифенилы способны к длительному накоплению в жировой ткани. Опасность заключается, прежде всего, в том, что они являются мощными факторами подавления иммунитета, провоцируют развитие рака, поражений печени, почек, нервной системы, кожи.

У человека диоксиноподобные полихлорированные бифенилы вызывают болезнь Юшо, впервые зарегистрированную в Японии в 1968 году, а попадая в организм плода и ребёнка, они способствуют развитию врождённого уродства и таких детских патологий как отставание в развитии, снижение иммунитета, поражение цветков – болезнь Юй-Чэн, обнаруженную в Тайвани в 1979 году [15].

Диоксины и дибензфураны являются кумулятивными ядами и относятся к группе опасных веществ, обладающих мутагенным, иммунодепрессантным, канцерогенным, тератогенным и эмбриотоксическим действием.

Диоксины, подавляя иммунитет, воздействуют на процессы деления клеток, провоцируют развитие онкологических заболеваний. Влияют на работу эндокринных желез, репродуктивную функцию, резко замедляя половое созревание и нередко приводя к бесплодию [16].

Стронций-90 при попадании в организм накапливается в костной ткани, костном мозге, органах кроветворения, а цезий-137 – в мышцах. Эти изотопы в организме приводят к остановке роста и деления клеток, повреждают нормальные биохимические циклы, вызывают нарушение структурных связей ДНК, разрушают генетический код [17].

Содержание токсичных элементов в готовых кормах, комбикормах для продуктивных животных зависит от содержания их в растительном сырье, используемом для производства готовой кормовой продукции [3, 18].

Распределение свинца в растениях неравномерно. Максимальная концентрация отмечается в корнях и минимальная – в запасующих и репродуктивных органах. Наибольшее количество свинца регистрируется в соломе злаковых культур.

Кадмий легко поглощается растениями. Большая его часть аккумулируется в корневой системе, а в сте-

блях, листьях и других надземных частях обнаруживаются более низкие концентрации. Содержание кадмия в сельскохозяйственных растениях варьирует в очень широких пределах, зависящих от биологических особенностей вида, сорта и находится приблизительно на одинаковом уровне.

Ртуть, попадая в растение, в большей степени до 95% от общего количества аккумулируется в корнях. Через поверхность листьев в растения способны проникать пары свободной ртути и летучие органические соединения металла. Среднее ее содержание в зерне кукурузы и сои находится приблизительно на одинаковом уровне, тогда как в зерне озимой пшеницы ртути в 3,5 раза больше.

Устойчивость растений к соединениям мышьяка различна. У культурных видов, по сравнению с дикорастущими, она, как правило, меньше. Мышьяк может перемещаться в растениях, поскольку его наличие отмечается и в репродуктивных органах. Среднее содержание мышьяка в кукурузе и сое приблизительно на одном уровне, а в зерне озимой пшеницы и ячменя – немного больше.

Проблема микотоксинов приобрела глобальный характер в связи с нарушением экологического равновесия. В продукции растениеводства микотоксины могут образовываться из-за погоды, при которой она выращивалась. Чаще всего превышение микотоксинов встречается в зерновой группе, если агрокультуры произрастали или были убраны при неблагоприятных метеорологических условиях, вывозились с поля поздней осенью. Причем зачастую микотоксины встречаются и в своевременно убранном зерне, если оно было недостаточно просушено или неправильно хранилось.

Чаще всего микотоксины обнаруживают в кукурузе и продуктах переработки зерновых, таких как отруби, несколько реже – в пшенице и белковом сырье растительного происхождения, таких как шрот, жмыхи [19].

Пестициды попадают в растения в результате всасывания через корни и/или поступления через листья. Накопление пестицидов происходит в различных частях растений неодинаково. В очень большом количестве пестициды накапливаются в корнеплодах и клубнях. Метаболизм проходит в клетках с разной скоростью в зависимости от вида, возраста растения, свойств пестицида. Токсическое действие протекает на клеточном уровне и выражается в нарушении пестицидами жизненно важных процессов, таких как фотосинтез, посредством разрушения клеточных структур [20].

С июня 2021 года Россельхознадзор осуществляет государственный контроль в области безопасного обращения пестицидов и агрохимикатов. В частности, контролируется применения химических средств защиты растений при производстве сельскохозяйственной продукции. С 1 июля 2022 года введена в эксплуатацию Федеральная государственная информационная система прослеживаемости пестицидов и агрохимикатов ФГИС «Сатурн», позволяющая эффективно противодействовать ввозу в страну некачественных и контрафактных препаратов и получать оперативную информацию о применении химических средств защиты растений на конкретном земельном участке [21].

Процент обнаружения остаточных количеств пестицидов в зерновых культурах составляет ежегодно менее 1%, от общего количества исследованных проб.

При исследовании накопления бенз(а)пирена в злаковых культурах установлено, что наибольшая концентрация токсина наблюдается в корневой части. Бенз(а)пирен в почве разрушается за четыре года и после этого растения перестают его накапливать, и их токсичность для человека снижается [22].

В растения переходят только порядка 30% диоксиноподобных полихлорированных бифенилов, содержащихся в почве. Коэффициенты биоаккумуляции колеблются в диапазоне от 0,23 до 0,34. При этом наблюдается в основном корневое загрязнение. В надземные части полихлорированные бифенилы поступают из воздуха, источником вторичного загрязнения которого является загрязненная почва [23].

Основная часть диоксинов и дибензфуранов аккумулируется в корневых системах растений, и только 10% – в наземных частях [22].

На накопление радионуклидов в растениях оказывают влияние состав почвы и биологические особенности растений. В порядке убывания коэффициентов перехода цезия-137, зерновые культуры можно расположить следующим образом: люпин, горох, вика, рапс, овес, просо, ячмень, пшеница, озимая рожь. В наибольшей степени стронций-90 накапливает яровой рапс, за ним следуют люпин, горох, вика, ячмень, яровая пшеница, овес, озимая пшеница и озимая рожь. Как цезий, так

и стронций сильнее накапливаются в соломе злаков и гораздо меньше переходят в зерно. Установлено, что в зерне радионуклиды распределяются неравномерно: максимальная концентрация наблюдается в кроющих чешуях и оболочках, минимальная – в эндосперме. Поэтому механическое удаление кроющих чешуй и оболочек при производстве крупы может снижать содержание радионуклидов в конечном продукте в 10–20 раз. В то же время при отсевании зерна, пшеницы, ржи, ячменя, гречихи, пшеница коэффициент очистки составляет 1,5–2, при отмывании проточной водой – 1,5–3,0, при переработке на хлеб и крупу – 1,2–2,5, при переработке на спирт – 1000 [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с этим, возникает необходимость в мониторинге состояния сельскохозяйственных территорий, угроз и кормовой базы для объективной оценки их загрязнений экотоксикантами и дальнейшего использования. Для решения данной проблемы необходима оперативная, достоверная и точная информация об уровне загрязнения агроэкоосферы токсичными веществами с учетом коэффициентов накопления этих элементов в кормовых культурах сельскохозяйственных территорий. Выявленные уровни концентрации различных экотоксикантов можно использовать для картирования и создания базы по экологическому мониторингу, а также для разработки стратегий рационального использования сельскохозяйственных территорий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Атомно-эмиссионная спектрометрия и микроволновая минерализация как комплексный инструментальный подход для определения содержания свинца в растениях и продукции растениеводства / В. А. Литвинский, Е. А. Гришина, В. В. Носиков, Л. О. Сушкова // Плодородие. – 2018. – № 6(105). – С. 58–62. – DOI 10.25680/S19948603.2018.105.19. – EDN YPOOOL.

2. Казанцева Е. С. Циркуляция тяжелых металлов в пищевых цепях и способы определения экологического баланса содержания тяжелых металлов / Е. С. Казанцева, М. Н. Смирнов // Молодежь и наука. – 2019. – № 3. – С. 2. – EDN SXJPIQ.

3. Калужная Т. В. Анализ токсикологической безопасности кормов методом атомно-абсорбционной спектроскопии / Т. В. Калужная, Д. А. Орлова // Международный вестник ветеринарии. – 2022. – № 2. – С. 69–73. – DOI 10.52419/issn2072–2419.2022.2.69. – EDN DJNEMU.

4. Фрумин Г. Т. Экологическая токсикология (экоотоксикология). Курс лекций. – СПб.: РГГМУ, 2013. – 179 с.

5. Исследование биологической аккумуляции тяжелых металлов / Е. И. Алексеева, Н. А. Лушников, Т. Л. Лещук, Н. В. Шипунова // Кормление сельскохозяйственных животных и кормопроизводство. – 2015. – № 1. – С. 41–47.

6. Епифанова И. Э. Поступление ртути, свинца и мышьяка с кормами и их накопление в организме крупного

рогатого скота и овец / И. Э. Епифанова, В. Г. Епимахов // Бюллетень науки и практики. – 2019. – Т. 5. – № 3. – С. 173–186. – DOI 10.33619/2414–2948/40/23.

7. Опасность хронических отравлений свинцом для здоровья населения / Г. В. Шестова, Г. А. Ливанов, Ю. Н. Остапенко [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2012. – № 4(42). – С. 65–76. – EDN SMFXKV.

8. Арефьева А. С. Современные представления о влиянии соединений ртути на клеточном и системном уровне (обзор) / А. С. Арефьева, В. В. Барыгина, О. В. Зацепина // Экология человека. – 2010. – № 8. – С. 35–41. – EDN MSRZVB.

9. Субханкулова Э. Мышьяк в теле человека / Э. Субханкулова // Norwegian Journal of Development of the International Science. – 2021. – № 53–1. – С. 6–10. – EDN APYYWT.

10. О влиянии ксенобиотиков на нервную систему (обзор) / А. П. Ермагамбетова, Г. Б. Кабдрахманова, К. Е. Козбагаров [и др.] // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2011. – № 3(15). – С. 22–24. – EDN VYTSOD.

11. Ахмадышин Р. А. Микотоксины – контаминанты кормов / Р. А. Ахмадышин, А. В. Канарский, З. А. Канарская // Вестник Казанского технологического университета. – 2007. – № 2. – С. 88–103. – EDN IJVVNJ.

12. Aygün S. F., Kabadayi F. Determination of benzo[a]pyrene in charcoal grilled meat samples by HPLC with fluorescence detection. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2005 Dec; 56(8):581–5. PMID1 6638662
13. Kazerouni N., Sinha R., Hsu C. H., Greenberg A., Rothman N. Analysis of 200 food items for benzo[a]pyrene and estimation of its intake in an epidemiologic study. *Food and Chemical Toxicology* 2002; 40(1):133. doi: 10.1016/S0278-6915 (00)00158-7
14. Lee B. M., Shim G. A. Dietary exposure estimation of benzo[a]pyrene and cancer risk assessment. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*. 2007 Aug; 70 (15–16):1391–4. PMID17654259
15. Каримов Р. Р. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты эритроцитов, костного мозга, сыворотки крови и печени при интоксикации полихлорированными бифенилами / Р. Р. Каримов, И. Р. Габдуллаева, О. В. Самоходова, А. Ф. Каюмова // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2015. – № 10 (6 (60)). – С. 44–48. – EDN VTKMBV.
16. Хисматуллина З. Н. Заболевания, связанные с воздействием химических факторов окружающей среды / З. Н. Хисматуллина // *Вестник Казанского технологического университета*. – 2013. – Т. 16. – № 20. – С. 170–178. – EDN RFUTXZ.
17. Гладков С. А. Последствия поступления в организм отдельных радионуклидов / С. А. Гладков, А. И. Болдинов, Е. А. Попов // *Современные технологии обеспечения гражданской обороны и ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций*. – 2011. – № 1(2). – С. 111–113. – EDN WJHVOL.
18. Селюкова С. В. Тяжелые металлы в агроценозах // *Достижения науки и техники АПК*. 2020. № 8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tyazhelye-metally-v-agrotsenozah> (дата обращения: 27.05.2022).
19. Природные загрязнители кормов. В чем опасность кормовых компонентов с микотоксинами. Текст: электронный // *Агроинвестор: официальный сайт*. – 2022. – URL: <https://www.agroinvestor.ru/technologies/article/35569-prirodnye-zagryazniteli-kormov-v-chem-opasnost-kormovykh-komponentov-s-mikotoksinami?ysclid=170lw3vua6249545951> (дата обращения: 28.05.2022).
20. Волгина Т. Н. Пути распространения пестицидов в объектах окружающей среды / Т. Н. Волгина, В. Т. Новиков, Д. В. Ругцова // *Региональные проблемы*. – 2010. – Т. 13. – № 1. – С. 76–81. – EDN TPXRUP.
21. С 29 июня Россельхознадзор будет осуществлять государственный контроль в области безопасного обращения пестицидов и агрохимикатов. Текст: электронный // *Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору: официальный сайт*. – 2022. – URL: <https://fsvps.gov.ru/ru/fsvps/news/42692.html?ysclid=170mow1afq863136281> (дата обращения: 28.05.2022).
22. Сушкова С. Н. Полициклические ароматические углеводороды в системе почва-донные отложения техногенно загрязненных почв / С. Н. Сушкова, И. Г. Дерябкина, Е. М. Антоненко // *Ломоносов-2018: Тезисы докладов XXV Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Москва, 09–13 апреля 2018 года / Составитель Л. А. Поздняков*. – Москва: ООО «МАКС Пресс», 2018. – С. 177–178. – EDN ZCECOL.
23. Баева Ю. И. Оценка миграционной способности полихлорированных бифенилов в системах «почва-растение» и «почва-дождевые черви» / Ю. И. Баева, Н. А. Черных // *Гигиена и санитария*. – 2016. – Т. 95. – № 4. – С. 336–339. – DOI 10.18821/0016-9900-2016-95-4-336-339. – EDN TUREPR.
24. Ефремов И. В. Особенности миграции радионуклидов цезия-137 и стронция-90 в системе почва-растение / И. В. Ефремов, Н. Н. Рахимова, Е. Л. Янчук // *Вестник Оренбургского государственного университета*. – 2005. – № 12(50). – С. 42–46. – EDN JVGQBD.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тамара Васильевна Калюжная – канд. вет. наук., доцент кафедры ветеринарно-санитарной экспертизы Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия, kalyuzhnaya.t.v@mail.ru

Диана Александровна Орлова – канд. вет. наук., доцент кафедры ветеринарно-санитарной экспертизы Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия, diana_ae@mail.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 01.06.2022 г., одобрена после рецензирования 20.06.2022 г., принята к публикации 28.06.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2022. Vol. 4, no. 2. P. 44-50

BIOLOGICAL SCIENCES

Review article

Monitoring of the safety of plant-based feed by the content of ecotoxigants

©2022. Tamara V. Kalyuzhnaya¹, Diana A. Orlova¹¹St. Petersburg State University of Veterinary Medicine Ministry of Agriculture of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Tamara V. Kalyuzhnaya, kalyuzhnaya.t.v@mail.ru

ABSTRACT. Currently, the issues of the safety of plant-based feed in terms of the content of ecotoxigants remain relevant and are directly related to the intensification of the agro-industrial complex and ensuring the food security of the country. Thus, when assessing the possibility of using plant feeds, great importance is paid to monitoring, the timing and frequency of which is established by law, on the content of such ecotoxigants as toxic elements, pesticides, pyrene-free, radionuclides, mycotoxins, polychlorinated befinyls, dioxins and dibenzofurans. The regulatory documents regulating the quantitative content of these substances define the maximum permissible concentrations (MPC), the excess of which is not permissible when analyzing samples of plant feeds. The legislation of the Russian Federation provides for the procedure of action in case of detection of excess of the established levels of ecotoxigants in the studied samples. Exceeding the concentration of certain toxicants in water, soil or plants indicates pollution caused by both natural processes and human economic activity.

The main factors causing pollution of agricultural territories with ecotoxigants are technogenic factors, such as atmospheric emissions of industrial enterprises, the use of fertilizers, landfills of solid household waste, pesticides, transport waste.

The accumulation of ecotoxigants in plant-based feeds determines the need for regular monitoring of their content, and in contaminated areas - the use of a system of agrotechnical and agrochemical measures to detoxify them. The main danger of ecotoxigants lies in their entry into the human body and animals through food, including plant origin, and accumulative capacity. In this regard, issues related to the study of the content of ecotoxigants in feed and plants of agricultural lands, assessment of the degree of pollution of agroecosystems have significance and relevance.

KEYWORDS: feed; ecotoxigants; heavy metals; veterinary and sanitary expertise; mycotoxins; pesticides; radionuclides; benz(a)pyrene

REFERENCES

1. Atomic emission spectrometry and microwave mineralization as a complex instrumental approach to determine the lead content in plants and crop production / V. A. Litvinsky E. A. Grishina, V. V. Nosikov, L. O. Sushkova // Fertility. – 2018. – No. 6 (105). – S. 58-62. – DOI 10.25680/S19948603.2018.105.19. – EDN YPOOOL. (in Russ).
2. Kazantseva E. S. Circulation of heavy metals in food chains and ways to determine the ecological balance of heavy metals content / E. S. Kazantseva, M. N. Smirnov // Youth and Science. – 2019. – No. 3. – P. 2. – EDN SXJPIQ. (in Russ).
3. Kalyuzhnaya T. V. Analysis of feed toxicological safety by atomic absorption spectroscopy / T. V. Kalyuzhnaya, D. A. Orlova // International Veterinary Bulletin. – 2022. – No. 2. – S. 69-73. – DOI 10.52419/issn2072-2419.2022.2.69. – EDN DJNEMU. (in Russ).
4. Frumin, G. T. Environmental toxicology (ecotoxicology). A course of lectures. – St. Petersburg: RSHMU Publishers, 2013. – 179 pp. (in Russ).
5. Study of the biological accumulation of heavy metals / E. I. Alekseeva, N. A. Lushnikov, T. L. Leshchuk, N. V. Shipunova // Feeding farm animals and fodder production. – 2015. – No. 1. – P. 41-47. – EDN TCUOC. (in Russ).
6. Epifanova I. E. Intake of mercury, lead and arsenic with feed and their accumulation in the body of cattle and sheep / I. E. Epifanova, V. G. Epimakhov // Bulletin of Science and Practice. – 2019. – V. 5. – No. 3. – S. 173-186. – DOI 10.33619/2414-2948/40/23. – EDN ZAARCH. (in Russ).
7. The danger of chronic lead poisoning for public health / G. V. Shestova, G. A. Livanov, Yu. N. Ostapenko [et al.] // Medicine of extreme situations. – 2012. – No. 4 (42). – S. 65-76. – EDN SMFXKV. (in Russ).

8. Aref'eva A. S., Barygina V. V., Zatsepina O. V. Modern ideas about the effect of mercury compounds on the cellular and systemic level (review) // *Human Ecology*. - 2010. - No. 8. - P. 35-41. - EDN MSRZVB. (in Russ).
9. Subkhankulova E. Arsenic in the human body / E. Subkhankulova // *Norwegian Journal of Development of the International Science*. - 2021. - No. 53-1. - P. 6-10. - EDN APYYWT. (in Russ).
10. On the influence of xenobiotics on the nervous system (review) / A. P. Ermagambetova, G. B. Kabdrakhmanova, K. E. Kozbagarov [et al.] // *Bulletin of the Almaty State Institute for the Improvement of Doctors*. - 2011. - No. 3 (15). - S. 22-24. - EDN VYTSOD. (in Russ).
11. Akhmadysheva R. A. Mycotoxins - feed contaminants / R. A. Akhmadysheva, A. V. Kanarsky, Z. A. Kanarskaya // *Bulletin of the Kazan Technological University*. - 2007. - No. 2. - S. 88-103. - EDN IJVYNJ. (in Russ).
12. Aygün S. F., Kabadayi F. Determination of benzo[a]pyrene in charcoal grilled meat samples by HPLC with fluorescence detection. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2005 Dec; 56(8):581-5. PMID 16638662
13. Kazerouni N., Sinha R., Hsu C. H., Greenberg A., Rothman N. Analysis of 200 food items for benzo[a]pyrene and estimation of its intake in an epidemiologic study. *Food and Chemical Toxicology* 2002; 40(1):133. doi: 10.1016/S0278-6915(00)00158-7
14. Lee B. M., Shim G. A. Dietary exposure estimation of benzo[a]pyrene and cancer risk assessment. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*. 2007 Aug; 70(15-16):1391-4. PMID 17654259
15. The state of lipid peroxidation and antioxidant protection of erythrocytes, bone marrow, blood serum and liver during intoxication with polychlorinated biphenyls / R. R. Karimov, I. R. Gabdulkhakova, O. V. Samokhodova, A. F. Kayumova // *Medical Bulletin of Bashkortostan*. - 2015. - T. 10. - No. 6. - S. 44-48. - EDN VTKMBV. (in Russ).
16. Khismatullina Z. N. Diseases associated with exposure to environmental chemical factors / Z. N. Khismatullina // *Bulletin of the Kazan Technological University*. - 2013. - T. 16. - No. 20. - S. 170-178. - EDN RFUTXZ. (in Russ).
17. Gladkov S. A. Consequences of intake of individual radionuclides into the body / S. A. Gladkov, A. I. Boldinov, E. A. Popov // *Modern technologies for civil defense and elimination of consequences of emergency situations*. - 2011. - No. 1(2). - S. 111-113. - EDN WJHVOL. (in Russ).
18. Selyukova S. V. HEAVY METALS IN AGRICULTURAL CENOSIS // *Achievements of Science and Technology of the APK*. 2020. No. 8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tyazhelye-metally-v-agrotsenozah>. (in Russ).
19. Natural feed pollutants. What is the danger of feed components with mycotoxins? Text: electronic // *Agroinvestor: official website*. - 2022. - URL: <https://www.agroinvestor.ru/technologies/article/35569-prirodnye-zagryaznitel-kormov-v-chem-opasnost-kormovoykh-komponentov-s-mikotoksinami?ysclid=l70lw3vua6249545951>. (in Russ).
20. Volgina T. N. Ways of distribution of pesticides in environmental objects / T. N. Volgina, V. T. Novikov, D. V. Reguzova // *Regional problems*. - 2010. - T. 13. - No. 1. - S. 76-81. - EDN TPXRUP. (in Russ).
21. Since June 29, the Rosselkhoznadzor will exercise state control in the field of safe handling of pesticides and agrochemicals. Text: electronic // *Federal Service for Veterinary and Phytosanitary Surveillance: official website*. - 2022. - URL: <https://fsvps.gov.ru/ru/fsvps/news/42692.html?ysclid=l70mow1afq863136281>. (in Russ).
22. Sushkova S. N. Polycyclic aromatic hydrocarbons in the system soil-bottom sediments of technogenically polluted soils / S. N. Sushkova, I. G. Deryabkina, E. M. Antonenko // *Lomonosov-2018: Abstracts of the XXV International Scientific Conference of Students, graduate students and young scientists, Moscow, April 09-13, 2018* / Compiled by L. A. Pozdnyakov. - Moscow: LLC «MAKS Press», 2018. - P. 177-178. - EDN ZCECOL. (in Russ).
23. Baeva Yu. I. Evaluation of the migratory ability of polychlorinated biphenyls in the systems «soil-plant» and «soil-earthworms» / Yu. I. Baeva, N. A. Chernykh // *Hygiene and Sanitation*. - 2016. - T. 95. - No. 4. - S. 336-339. - DOI 10.18821/0016-9900-2016-95-4-336-339. - EDN TUREPR. (in Russ).
24. Efremov I. V. Peculiarities of migration of cesium-137 and strontium-90 radionuclides in the soil-plant system / I. V. Efremov, N. N. Rakhimova, E. L. Yanchuk // *Bulletin of the Orenburg State University*. - 2005. - No. 12(50). - S. 42-46. - EDN JVG0BD. (in Russ).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tamara V. Kalyuzhnaya – Ph.D. in Veterinary Sciences, Associate Professor of the Department of Veterinary and Sanitary Expertise of the St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, St. Petersburg, Russia, Saint Petersburg, Russia, kalyuzhnaya.t.v@mail.ru

Diana A. Orlova – Ph.D. in Veterinary Sciences, Associate Professor of the Department of Veterinary and Sanitary Expertise of the St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, St. Petersburg, Russia, Saint Petersburg, Russia, diana_ae@mail.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted June 01, 2022; approved after reviewing June 20, 2022; accepted for publication June 28, 2022.

Формулы Фармации. 2022. Т. 4, № 2. С. 51-58

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Обзорная статья

УДК 63:338.439.6.001.25:615.28

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf110798>

Обеспечение продовольственной безопасности при использовании антимикробных ветеринарных препаратов в сельском хозяйстве

©2022. Д. А. Орлова¹, Т. В. Калюжная¹¹Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины Министерства сельского хозяйства Российской Федерации, Санкт-Петербург, РоссияАвтор, ответственный за переписку: Диана Александровна Орлова, diana_ae@mail.ru

АННОТАЦИЯ. В настоящее время на мировом уровне остро стоит проблема антибиотикорезистентности. В результате бессистемного и бесконтрольного поступления антимикробных препаратов в организм людей патогенные и условно-патогенные микроорганизмы приобретают устойчивость к действию лекарственных препаратов, и терапия оказывается неэффективной. Антибиотикорезистентность развивается в результате несоблюдения курса лечения, дозировки препаратов, а также при поступлении в организм антибиотиков, остаточные количества которых циркулируют во внешней среде, обнаруживаются в продуктах питания. Огромное значение при этом имеет применение антимикробных препаратов в сельском хозяйстве. В 2017 году вступило в силу Распоряжение Правительства Российской Федерации №2045-р «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года и плана мероприятий по ее реализации», в соответствии с которым была разработана программа СКМП – система контроля антимикробных препаратов. Данная программа в настоящее время реализуется в рамках добровольной сертификации и предусматривает достижение терапевтической эффективности антибиотикотерапии; уменьшение объемов применения антибиотиков; отказ от бессистемного и бесконтрольного применения антибиотиков для профилактики, стимуляции роста и продуктивности; получение сырья животного происхождения и продукции не содержащих остаточных количеств антимикробных препаратов; обеспечение продовольственной безопасности.

Высокую роль в системе контроля антимикробных препаратов играет цифровизация при обращении на территории РФ пищевой продукции, что позволяет осуществлять контроль товарооборота «от фермы к столу» и свести на нет случаи обращения небезопасной контрафактной продукции, а регистрация производителей в электронных системах и присвоение уникальной цифровой маркировки продукции обяжет производителей выполнять требования нормативно-технической документации, в том числе при применении лекарственных препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антимикробные препараты; антибиотикорезистентность; СКМП – система контроля антимикробных препаратов; ФГИС «Меркурий»; «Честный ЗНАК»; цифровая маркировка; государственный ветеринарный надзор; пищевые продукты; безопасность

ВВЕДЕНИЕ

Высока роль и значение применения антимикробных препаратов в медицине и ветеринарии. Современная фарминдустрия производит колоссальный ассортимент антибиотиков: производные пенициллина, тетрациклины, цефалоспорины, макролиды, карбапенемы, аминогликозиды и др. Широкий спектр действия антибиотиков в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов позволяет применять их как для лечения инфекционных болезней человека и животных, так и с профилактической целью, например, при оперативных вмешательствах, профилактике внутрибольничных инфекций. Однако бессистемное и бесконтрольное попадание антимикробных препаратов в организм людей приводит к снижению эффективности антимикробной терапии, развитию дисбактериоза и возникновению аллергических реакций [1–4].

Интенсивное развитие животноводства и птицеводства, увеличение численности поголовья и плотности посадки, механизация производственных процессов, сокращение длительности производственных циклов неизбежно создают повышенную стрессовую нагрузку, и, тем самым, снижают естественную резистентность сельскохозяйственных животных и птицы. Несмотря на активное применение специфической профилактики болезней различной этиологии в ветеринарии, до настоящего времени не решена проблема высокой доли падежа молодняка сельскохозяйственных животных и птицы. Нарушение технологии содержания и кормления приводит к возникновению таких патологических состояний как диспепсия, бронхопневмония и других болезней, требующих применения антимикробных средств. В результате в сельском хозяйстве сформировалась система профилактического применения антибиотиков, что предотвращает развитие условно-патогенной микрофлоры, способствует росту и повышению продуктивности животных и птицы [5, 6].

Однако в последние десятилетия применение антибиотиков в медицине и ветеринарии настолько возросло, что в определенный момент стало бесконтрольным и привело к появлению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, то есть антимикробные препараты стали терять свою эффективность [1, 7–9]. Особенно активно развивается устойчивость к действию лекарственных веществ таких микроорганизмов как *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Burkholderia cepacia*, *Clostridium perfringens*, *Streptococcus pyogenes*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis* [2, 10, 11].

Кроме того, во внимание следует принять циркуляцию антибиотиков в природе. Так, применяемые в ветеринарии некоторые антимикробные препараты, в неизменном остаточном виде обнаруживаются в продуктах животноводства: мясе, молоке, яйце [12–14]. Часть из них выделяется животными во внешнюю среду с мочой и фекалиями, проникает в почву, грунтовые воды, растительность, в том числе продукты питания и корма для животных, а также губительно действует на естественную микрофлору почвы, изменяя ее свойства [15–17].

Следует также помнить, что промышленная переработка животноводческого сырья не инактивирует антимикробные препараты. Так при пастеризации молока доля их остаточного количества 80–100%, при кипячении – 90–95%, сквашивании – 90–100%, изготовление вареных колбас – 89–93%, замораживание мяса 77–79%, что представляет не только опасность для здоровья людей, но и влечет экономические потери из-за нарушения течения производственных процессов при изготовлении продуктов посредством закваски [18]. Группой Всемирного банка был произведен анализ и прогноз состояния мировой экономики на 2017–2050 годы в условиях развития проблемы антибиотикорезистентности: ВВП ежегодно до 2050 года будет снижаться на 1,1%, в условиях сильного воздействия – на 3,8%, а в странах с низким уровнем доходов – более чем на 5%; будет иметь место выраженный рост крайней нищеты, в условиях крайней нищеты к 2050 году окажется примерно 28,3 миллиона человек; объем реального экспорта сократится на 1,1% – 3,8%; рост расходов на здравоохранение к 2050 году может варьироваться от \$300 млрд до более чем \$1 трлн в год; снижение мирового производства животноводческой продукции на 2,6% – 7,5% [19].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами был проведен анализ нормативно-правовых актов, научных публикаций отечественных и зарубежных авторов, обзорных материалов из открытых источников за последние 10 лет по вопросам проблемы антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, применения антимикробных препаратов в ветеринарии, методах контроля их в животноводческом и растительном пищевом сырье, а также роли государственной цифровой системы контроля в обеспечении продовольственной безопасности.

В 2016 году была принята Резолюция A/RES/71/3 Генеральной Ассамблеи ООН по проблеме устойчивости к противомикробным препаратам (5 октября 2016 года), поддержанная такими авторитетными международными организациями как Всемирная организация здравоохранения, Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций и Всемирная организация здравоохранения животных и передана на рассмотрение и исполнение на уровень государств-членов ООН.

В Евросоюзе с 2022 года ограничат использование антибиотиков в животноводстве. Европарламент одобрил закон, согласно которому ужесточаются правила использования антибиотиков в животноводстве стран Евросоюза и производителям молока и мяса в ЕС запрещено использование антибиотиков для роста показателей отрасли животноводства, а также в профилактических целях. Использовать антибиотики в животноводстве можно будет только при операциях или на индивидуальной основе. Новый закон также запрещает использование в ветеринарной медицине антибиотиков, применяемых для лечения людей.

В нашей стране в настоящее время контроль применения антимикробных препаратов в ветеринарии

и требования к остаточным количествам левомицетина, тетрацилина, окситетрацилина, хлортетрацилина, стрептомицина, пенициллина регламентируются Техническим регламентом Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», а также техническими регламентами в отношении молока и молочной продукции, мяса и мясной продукции, рыбы и рыбной продукции.

Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии 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 методиках их определения», регламентирует требования к 72 лекарственным препаратам. Однако в документе отсутствуют антибиотики, применяемые в медицине, например из группы карбапенемов – имепенем, меропенем, а на некоторые препараты из утвержденного перечня отсутствуют методики определения их остаточных количеств.

Кроме того, проблемы контроля остаточного количества антимикробных препаратов связаны с методами их выявления в продовольственном сырье и продуктах питания. Стандартизированный метод определения остаточного содержания антибиотиков с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором», который отличается высокой стоимостью оборудования, длительностью исполнения, трудоемкой пробоподготовкой, требует специальных профессиональных навыков и большого количества реактивов, в том числе импортных. Менее трудоемкий метод иммуноферментного анализа с хемилюминесцентной детекцией с использованием технологии биочипов, оборудование для анализа отличается высокой стоимостью, однако метод позволяет одновременно определять остаточное количество более чем 50 лекарственных препаратов. Наибольшую популярность, особенно на молочных фермах и в производственных лабораториях заслуживает метод иммуноферментного анализа с использованием так называемых «тест-полосок», однако в настоящее время промышленностью выпускаются тесты для одновременного определения наличия малочисленной группы антибиотиков: бета-лактамного типа, тетрациклиновой группы, левомицетина и стрептомицина [20].

В свою очередь Российская Федерация не оставила без внимания международные документы по вопросам применения антибиотиков в медицине и ветеринарии и в 2017 году вступило в силу Распоряжение Правительства Российской Федерации № 2045-р «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года и плана мероприятий по ее реализации», в соответствии с которым была разработана программа СКМП – система контроля антимикробных препаратов, автором и руководителем которой является Щепеткина С. В. Данная программа в настоящее

время реализуется в рамках добровольной сертификации и предусматривает достижение терапевтической эффективности антибиотикотерапии; снижение затрат на лечение; уменьшение объемов применения антибиотиков; отказ от бессистемного и бесконтрольного применения антибиотиков для профилактики, стимуляции роста и продуктивности; получение сырья животного происхождения и продукции не содержащих остаточных количеств антимикробных препаратов; обеспечение продовольственной безопасности. Так производители животноводческого сырья и продуктов питания, выполняющие требования СКМП повышают свою конкурентоспособность и вызывают большее доверие потребителей [21, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мероприятия по снижению циркуляции антимикробных препаратов и обеспечению безопасности животноводческой продукции предусматривают проведение антибиотикотерапии при условии определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам; соблюдение дозировки, способа введения и длительности применения антибиотиков в соответствии с инструкцией; мониторинг и ретроспективную диагностику устойчивости микроорганизмов в хозяйстве; назначение антимикробных препаратов с учетом природной устойчивости микроорганизмов; мониторинг и контроль кормового сырья на содержание остаточных количеств антибиотиков; соблюдение сроков выведения препарата из организма животного с целью недопущения попадания лекарственных веществ в животноводческое сырье; применение альтернативных кормовым антибиотикам препаратов – органические кислоты, пробиотики, пребиотики; запрет на использование в ветеринарии антибиотиков, предназначенных для медицинских целей [22–25].

Высокую роль в системе контроля антимикробных препаратов играет цифровизация при обращении на территории РФ пищевой продукции. В отношении сырья животного происхождения работает федеральная государственная информационная система «Меркурий». Контроль обращения переработанной продукции осуществляется в национальной системе цифровой маркировки и прослеживания продукции «Честный ЗНАК», обязательным условием которого является маркировка каждой единицы потребительской упаковки в формате Data Matrix [13, 26–28]. Объединение данных систем позволит осуществлять контроль товарооборота «от фермы к столу» и свести на нет случаи обращения небезопасной контрафактной продукции, а регистрация производителей в системе «Честный ЗНАК» и присвоение уникальной цифровой маркировки обяжет производителей выполнять требования нормативно-технической документации, в том числе при применении лекарственных препаратов [29–32].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Dhingra S., Rahman N. A. A., Peile E., Rahman M., Sartelli M., Hassali M. A., Haque M. (2020). Microbial resistance movements: An overview of global public health threats posed by antimicrobial resistance, and how best to counter. *Frontiers in Public Health*, 8 doi: 10.3389/fpubh.2020.535668.
2. MacKinnon M. C., Sargeant J. M., Pearl D. L., Reid-Smith R. J., Carson C. A., Parmley E. J., & McEwen S. A. (2020). Evaluation of the health and healthcare system burden due to antimicrobial-resistant escherichia coli infections in humans: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 9(1) doi: 10.1186/s13756-020-00863-x.
3. Ramirez J., Guarner F., Bustos Fernandez L., Maruy A., Sdepanian V. L., & Cohen H. (2020). Antibiotics as major disruptors of gut microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10 doi: 10.3389/fcimb.2020.572912.
4. Максимова П. Е. Влияние на организм человека остатков антибиотиков в продуктах питания / П. Е. Максимова, С. В. Иванов // Научный электронный журнал Меридиан. – 2020. – № 9(43). – С. 120–122. – EDN BSGQYM.
5. Mann A., Nehra K., Rana J. S., & Dahiya T. (2021). Antibiotic resistance in agriculture: Perspectives on upcoming strategies to overcome upsurge in resistance. *Current Research in Microbial Sciences*, 2 doi: 10.1016/j.crmicr.2021.100030.
6. Nowakiewicz A., Zięba P., Gnat S., & Matuszewski Ł. (2020). Last call for replacement of antimicrobials in animal production: Modern challenges, opportunities, and potential solutions. *Antibiotics*, 9(12), 1–21. doi: 10.3390/antibiotics9120883.
7. Изучение антибиотикорезистентности сальмонелл, выделенных от животных и из пищевых продуктов животного происхождения на территории Российской Федерации / О. Н. Виткова, О. Е. Иванова, С. Б. Базарбаев, В. И. Белоусов // Ветеринария Кубани. – 2015. – № 2. – С. 11–15. – EDN TPPJDX.
8. Короткевич Ю. В. Антибиотикорезистентность микроорганизмов, загрязняющих пищевые продукты / Ю. В. Короткевич, Н. Р. Ефимочкина, С. А. Шевелева // Современные технологии продуктов питания: сборник научных статей материалы 2-й Международной научно-практической конференции, Курск, 03–04 декабря 2015 года / Ответственный редактор Горохов А. А. – Курск: Закрытое акционерное общество «Университетская книга», 2015. – С. 78–81. – EDN VAHZNX
9. Тонко О. В. Влияние остаточных количеств антибиотиков на возникновение устойчивости у бактерий / О. В. Тонко // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензируемый ежегодный сборник научных трудов / Министерство здравоохранения Республики Беларусь; Белорусский государственный медицинский университет. – Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2020. – С. 348–355. – EDN WFBQOV.
10. Jian Z., Zeng L., Xu T., Sun S., Yan S., Yang L., Dou T. (2021). Antibiotic resistance genes in bacteria: Occurrence, spread, and control. *Journal of Basic Microbiology*, 61(12), 1049–1070. doi: 10.1002/jobm.202100201.
11. Абрамчук Д. Д. Распространенность резистентных к антимикробным препаратам микроорганизмов на пищевых производствах / Д. Д. Абрамчук, Н. Д. Коломиец, О. В. Тонко // Сахаровские чтения 2018 года: экологические проблемы XXI века: материалы 18-й международной научной конференции: в 3 частях, Минск, 17–18 мая 2018 года / под редакцией С. А. Маскевича, С. С. Позняка. – Минск: Информационно-вычислительный центр Министерства финансов Республики Беларусь, 2018. – С. 7–8. – EDN XVHTNZ.
12. Барг А. О. Информирование населения о рисках остаточного количества антибиотиков в пищевых продуктах / А. О. Барг, Н. А. Лебедева-Несевря // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Пермь, 16–18 мая 2018 года / Под ред. А. Ю. Поповой, Н. В. Зайцевой. – Пермь: Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 2018. – С. 265–270. – EDN ХТАEGD.
13. Подволоцкая А. Б. Современные аспекты биобезопасности товарооборота продуктов питания и сырья животного происхождения / А. Б. Подволоцкая, О. М. Сон // Трансграничные рынки товаров и услуг: проблемы исследования: Сборник материалов (Электронный ресурс), Владивосток, 01–02 ноября 2017 года. – Владивосток: Дальневосточный федеральный университет, 2017. – С. 442–446. – EDN YJKUYK.
14. Щепеткина С. В. Антибиотики в молоке: запретить нельзя нормировать / С. В. Щепеткина // Молочная промышленность. – 2019. – № 10. – С. 29–33. – EDN JJVSQC.
15. Coates J., Bostick K. J., Jones B. A., Caston N., & Ayalew M. (2022). What is the impact of aminoglycoside exposure on soil and plant root-associated microbiota? A systematic review protocol. *Environmental Evidence*, 11(1) doi: 10.1186/s13750-022-00274-y.
16. Samreen Ahmad I., Malak H. A., & Abulreesh H. H. (2021). Environmental antimicrobial resistance and its drivers: A potential threat to public health. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 27, 101–111. doi: 10.1016/j.jgar.2021.08.001.
17. РИСК распространения антибиотикорезистентности через объекты окружающей среды и продукты питания (обзорная статья) / Н. С. Антропова, О. В. Ушакова, М. А. Водянова, О. Н. Савостикова // *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. – 2020. – № 4. – С. 36–51. – EDN EQYXXJ.
18. Кальницкая О. И. Ветеринарно-санитарный контроль остаточных количеств антибиотиков в сырье и продуктах животного происхождения: специальность 16.00.06: диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Кальницкая Оксана Ивановна. – Москва, 2008. – 343 с. – EDN QDZBMR.

19. Онищенко Г. Г. Новые аспекты оценки безопасности и контаминации пищи антибиотиками тетрациклинового ряда в свете гармонизации гигиенических нормативов санитарного законодательства России и Таможенного союза с международными стандартами / Г. Г. Онищенко, С. А. Шевелева, С. А. Хотимченко // Вопросы питания. – 2012. – Т. 81. – № 5. – С. 4–12. – EDN PJQZGD.

20. Доби́на Е. А. Современные методы определения остаточных количеств антибиотиков в пищевых продуктах / Е. А. Доби́на, Д. Р. Баранова // Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации: сборник статей LV Международной научно-практической конференции, Пенза, 15 апреля 2022 года. – Пенза: Наука и Просвещение (ИП Гуляев Г.Ю.), 2022. – С. 155–161. – EDN TBAXGJ.

21. Щепеткина С. В. Антибиотики в молоке: запретить нельзя нормировать / С. В. Щепеткина // Молочная промышленность. – 2019. – № 11. – С. 20–22. – EDN IWAWWO.

22. Щепеткина С. В. Антибиотики в птицеводстве: запретить нельзя нормировать / С. В. Щепеткина // Эффективное животноводство. – 2019. – № 4(152). – С. 80–84. – DOI 10.24411/9999-007A-2019-1039. – EDN NJHHJC.

23. Шевелева С. А. Современные аспекты контроля антибиотикостойчивости микробных загрязнителей пищи с учетом особенностей оценки связанного с ней риска здоровью. Часть 1 / С. А. Шевелева, Ю. В. Смотри́на, И. Б. Быкова // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 58–71. – DOI 10.21668/health.risk/2022.1.06. – EDN YAJVRU.

24. Щепеткина С. В. Организация системы контроля инфекционных болезней, применения антимикробных препаратов и выпуска безопасной продукции птицеводства / С. В. Щепеткина, В. В. Пономаренко // Мировое и российское птицеводство: состояние, динамика развития, инновационные перспективы: Материалы XX Международной конференции, Сергиев Посад, 08–10 октября 2020 года / Российское отделение Всемирной научной ассоциации по птицеводству, НП «Научный центр по птицеводству». – Сергиев Посад: Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства, 2020. – С. 697–700. – EDN AVHREJ.

25. Щепеткина С. В. Современные принципы антибиотикотерапии в ветеринарии / С. В. Щепеткина // Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии: Материалы V Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов, Санкт-Петербург, 22–24 мая 2019 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная ака-

демия ветеринарной медицины, 2019. – С. 230–232. – EDN ILECPP.

26. Антонова З. А. Система маркировки товаров честный знак как метод обеспечения безопасности национальной экономики / З. А. Антонова, Е. В. Моисеева // Интернаука. – 2019. – № 19–3(101). – С. 34–36. – EDN CVYSSM.

27. Лонцих П. А. Внедрение информационных систем прослеживаемости пищевой продукции как инструмент повышения безопасности и качества / П. А. Лонцих, В. А. Демина // Качество. Инновации. Образование. – 2021. – № 4(174). – С. 36–41. – DOI 10.31145/1999-513x-2021-4-36-41. – EDN UENLGG.

28. Позднякова Н. А. Электронная ветеринарная сертификация, как механизм ветеринарного контроля / Н. А. Позднякова, Н. А. Лушников // Сборник материалов Всероссийской (национальной) научно-практической конференции, посвященной 15-летию со дня образования института биотехнологии и ветеринарной медицины «актуальные вопросы развития аграрной науки», Тюмень, 12 октября 2021 года. – Тюмень: Государственный аграрный университет Северного Зауралья, 2021. – С. 316–321. – EDN UZTRWM.

29. Рождественская Л. Н. Повышение качества пищевых продуктов на основе прослеживаемости / Л. Н. Рождественская, Л. П. Липатова // Пищевая промышленность. – 2017. – № 11. – С. 64–68. – EDN ZSREAP.

30. Чернуха И. М. Информационные системы идентификации и прослеживаемости животных и продуктов животного происхождения / И. М. Чернуха, О. А. Кузнецова, М. А. Никитина // Все о мясе. – 2017. – № 4. – С. 12–16. – EDN ZDQJEN.

31. Шейн Я. Система «Честный знак» как гарантия качества приобретаемой продукции / Я. Шейн, У. Продченко, К. В. Пономарева // Роль технического регулирования и стандартизации в эпоху цифровой экономики: сборник статей участников III Международной научно-практической конференции молодых ученых, Екатеринбург, 25 ноября 2021 года. – Екатеринбург: Издательский дом «Ажур», 2021. – С. 239–242. – EDN EKICSB.

32. Юрманова Е. А. Эффективность и специфика использования ГИС МТ «честный знак» в борьбе с незаконным оборотом товаров / Е. А. Юрманова, К. В. Беспалова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Экономика и право. – 2021. – № 5. – С. 83–89. – DOI 10.37882/2223-2974.2021.05.39. – EDN UAHQBQ.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Диана Александровна Орлова – канд. вет. наук., доцент кафедры ветеринарно-санитарной экспертизы Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия, diana_ae@mail.ru

Тамара Васильевна Калюжная – канд. вет. наук., доцент кафедры ветеринарно-санитарной экспертизы Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия, kalyuzhnaya.t.v@mail.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 01.06.2022 г., одобрена после рецензирования 20.06.2022 г., принята к публикации 28.06.2022 г.

Ensuring food safety in use antimicrobial veterinary drugs in agriculture

©2022. Diana A. Orlova¹, Tamara V. Kalyuzhnaya¹

¹St. Petersburg State University of Veterinary Medicine Ministry of Agriculture of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Diana A. Orlova, diana_ae@mail.ru

ABSTRACT. Currently, the problem of antibiotic resistance is acute at the world level. As a result of un-systematic and uncontrolled intake of antimicrobial drugs into the human body, pathogenic and opportunistic microorganisms acquire resistance to the action of drugs, and therapy is ineffective. Antibiotic resistance develops as a result of non-compliance with the course of treatment, dosage of drugs, as well as when antibiotics enter the body, residual amounts of which circulate in the external environment and are found in food. The use of antimicrobial agents in agriculture is of great importance. In 2017, Decree of the Government of the Russian Federation No. 2045-r "On approval of the Strategy for preventing the spread of antimicrobial resistance in the Russian Federation for the period up to 2030 and the action plan for its implementation" came into force, in accordance with which the SCAMP program was developed - a system for monitoring antimicrobial drugs. This program is currently being implemented within the framework of voluntary certification and provides for the achievement of the therapeutic efficacy of antibiotic therapy; reduction in the use of antibiotics; rejection of unsystematic and uncontrolled use of antibiotics for prevention, stimulation of growth and productivity; obtaining raw materials of animal origin and products that do not contain residual amounts of antimicrobial drugs; ensuring food security. A high role in the control system of antimicrobial drugs is played by digitalization in the circulation of food products on the territory of the Russian Federation, which makes it possible to control the turnover "from farm to table" and to nullify the cases of circulation of unsafe counterfeit products, and the registration of manufacturers in electronic systems and the assignment of a unique digital labeling of products will oblige manufacturers to comply with the requirements of regulatory and technical documentation, including when using medicines.

KEYWORDS: Antimicrobial drugs; antibiotic resistance; SCAMP – antimicrobial drug control system; FSIS «Mercury»; «Chestny ZNAK»; digital marking; state veterinary supervision; food products; safety

REFERENCES

1. Dhingra S., Rahman N. A. A., Peile E., Rahman M., Sartelli M., Hassali M. A., Haque M. (2020). Microbial resistance movements: An overview of global public health threats posed by antimicrobial resistance, and how best to counter. *Frontiers in Public Health*, 8 doi: 10.3389/fpubh.2020.535668.
2. MacKinnon M. C., Sargeant J. M., Pearl D. L., Reid-Smith R. J., Carson C. A., Parmley E. J., & McEwen S. A. (2020). Evaluation of the health and healthcare system burden due to antimicrobial-resistant *Escherichia coli* infections in humans: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 9(1) doi: 10.1186/s13756-020-00863-x.
3. Ramirez J., Guarner F., Bustos Fernandez L., Maruy A., Sdepanian V.L. and Cohen H. (2020) Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 10:572912. doi:10.3389/fcimb.2020.572912.
4. Maksimova P. E. Effect of antibiotic residues in food products on the human body / P. E. Maksimova, S. V. Ivanov // *Scientific electronic journal Meridian*. – 2020. – No. 9(43). – S. 120-122. – EDN BSGQYM. (in Russ).
5. Mann A., Nehra K., Rana J. S., & Dahiya T. (2021). Antibiotic resistance in agriculture: Perspectives on upcoming strategies to overcome upsurge in resistance. *Current Research in Microbial Sciences*, 2 doi: 10.1016/j.crmicr.2021.100030.
6. Nowakiewicz A., Zięba P., Gnat S., & Matuszewski Ł. (2020). Last call for replacement of antimicrobials in animal production: Modern challenges, opportunities, and poten-

tial solutions. *Antibiotics*, 9(12), 1-21. doi:10.3390/antibiotics9120883.

7. Vitkova O. N., Ivanova O. E., Bazarbaev S. B., Belousov V. I. Study of antibiotic resistance of *Salmonella* isolated from animals and food products of animal origin on the territory of the Russian Federation // *Veterinary of Kuban*. – 2015. – No. 2. – P. 11–15. – EDN TPPJDX. (in Russ).

8. Korotkevich Yu. V. Antibiotic resistance of microorganisms that pollute food / Yu. V. Korotkevich, N. R. Efimochkina, S. A. Sheveleva // *Modern food technologies: collection of scientific articles materials of the 2nd International Scientific and Practical Conference, Kursk, December 03–04, 2015 / Editor-in-chief Gorokhov A. A.* – EDN VAHZNX. (in Russ).

9. Tonko O. V. Influence of residual amounts of antibiotics on the emergence of resistance in bacteria / O. V. Tonko // *Belarusian State Medical University at the forefront of medical science and practice: peer-reviewed annual collection of scientific papers / Ministry of Health of the Republic of Belarus; Belarusian State Medical University*. – Minsk: Belarusian State Medical University, 2020. – S. 348-355. – EDN WFBQOV. (in Russ).

10. Jian Z., Zeng L., Xu T., Sun S., Yan S., Yang L., Dou T. (2021). Antibiotic resistance genes in bacteria: Occurrence, spread, and control. *Journal of Basic Microbiology*, 61(12), 1049-1070. doi:10.1002/jobm.202100201.

11. Abramchuk D. D. The prevalence of microorganisms resistant to antimicrobial drugs in food production / D. D. Abramchuk, N. D. Kolomiets, O. V. Tonko // *Sakharov readings 2018: environmental problems of the XXI century: materials of the 18th international scientific conference: in 3 parts, Minsk, May 17–18, 2018 / edited by S.A. Maskevich, S.S. Pozniak*. – Minsk: Information and Computing Center of the Ministry of Finance of the Republic of Belarus, 2018. – P. 7-8. – EDN XVHTNZ. (in Russ).

12. Barg A. O. Informing the public about the risks of residual amounts of antibiotics in food products / A. O. Barg, N. A. Lebedeva-Nesevrya // *Topical issues of risk analysis in ensuring sanitary and epidemiological welfare of the population and protecting consumer rights: Materials VIII All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation, Perm, May 16–18, 2018 / Ed. A. Yu. Popova, N. V. Zaitseva*. – Perm: Federal Budgetary Institution of Science “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”, 2018. – P. 265-270. – EDN XTAEGD. (in Russ).

13. Podvolotskaya A. B. Modern aspects of biosafety of trade turnover of food products and raw materials of animal origin / A. B. Podvolotskaya, O. M. Son // *Cross-border markets for goods and services: research problems : Collection of materials (Electronic resource), Vladivostok, 01–November 02, 2017*. – Vladivostok: Far Eastern Federal University, 2017. – P. 442-446. – EDN YJKUYK. (in Russ).

14. Shchepetkina S. V. Antibiotics in milk: it is impossible to ban rationing / S. V. Shchepetkina // *Dairy industry*. – 2019. – No. 10. – S. 29-33. – EDN JJVSQC. (in Russ).

15. Coates J., Bostick K. J., Jones B. A., Caston N., & Ayalew M. (2022). What is the impact of aminoglycoside exposure on soil and plant root-associated microbiota? A systematic review protocol. *Environmental Evidence*, 11(1) doi: 10.1186/s13750-022-00274-y. (in Russ).

16. Samreen, Ahmad I., Malak H. A., & Abulreesh H. H. (2021). Environmental antimicrobial resistance and its drivers: A potential threat to public health. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 27, 101-111. doi: 10.1016/j.jgar.2021.08.001.

17. Antropova N. S., Ushakova O. V., Vodyanova M. A., Savostikova O. N. RISK of the spread of antibiotic resistance through environmental objects and food (review article) // *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. – 2020. – No. 4. – P. 36-51. – EDN EQYXXJ. (in Russ).

18. Kalnitskaya O. I. Veterinary and sanitary control of residual quantities of antibiotics in raw materials and products of animal origin : specialty 16.00.06 : dissertation for the degree of doctor of veterinary sciences / Kalnitskaya Oksana Ivanovna. – Moscow, 2008. – 343 p. – EDN QDZBMR. (in Russ).

19. Onishchenko G. G. New aspects of assessing the safety and contamination of food with tetracycline antibiotics in the light of harmonization of hygienic standards of the sanitary legislation of Russia and the Customs Union with international standards / G. G. Onishchenko, S. A. Sheveleva, S. A. Khotimchenko // *Nutrition issues*. – 2012. – T. 81. – No. 5. – S. 4-12. – EDN PJQZGD. (in Russ).

20. Dobina E. A. Modern methods for determining residual amounts of antibiotics in food products / E. A. Dobina, D. R. Baranova // *Fundamental and applied scientific research: current issues, achievements and innovations : collection of articles LV International Scientific and Practical Conference, Penza, April 15, 2022*. – Penza: Science and Education (IP Gulyaev G.Yu.), 2022. – pp. 155-161. – EDN TBAXGJ. (in Russ).

21. Shchepetkina S. V. Antibiotics in milk: it is impossible to ban rationing / S. V. Shchepetkina // *Dairy industry*. – 2019. – No. 10. – S. 29-33. – EDN JJVSQC. (in Russ).

22. Shchepetkina S. V. Antibiotics in poultry farming: it is impossible to ban rationing / S. V. Shchepetkina // *Effective animal husbandry*. – 2019. – No. 4 (152). – S. 80-84. – DOI 10.24411/9999-007A-2019-1039. – EDN NJHHJC. (in Russ).

23. Sheveleva S. A. Modern aspects of the control of antibiotic resistance of microbial food contaminants, taking into account the peculiarities of assessing the associated health risk. Part 1 / S. A. Sheveleva, Yu. V. Smotrina, I. B. Bykova // *Health risk analysis*. – 2022. – No. 1. – S. 58-71. – DOI 10.21668/health.risk/2022.1.06. – EDN YAJVRU. (in Russ).

24. Schepetkina S. V. Organization of the system for controlling infectious diseases, the use of antimicrobial drugs and the release of safe poultry products / S. V. Schepetkina, V. V. Ponomarenko // *World and Russian poultry farming: state, development dynamics, innovative prospects: Materials of the XX International conference, Sergiev Posad*,

October 08–10, 2020 / Russian branch of the World Scientific Association for Poultry, NP “Scientific Center for Poultry”. – Sergiev Posad: All-Russian Research and Technological Institute of Poultry, 2020. – P. 697-700. – EDN AVHREJ. (in Russ).

25. Schepetkina S. V. Modern principles of antibiotic therapy in veterinary medicine / S. V. Schepetkina // Effective and safe drugs in veterinary medicine: Proceedings of the V-th International Congress of Veterinary Pharmacologists and Toxicologists, St. Petersburg, May 22–24, 2019. – St. Petersburg: St. Petersburg State Academy of Veterinary Medicine, 2019. – S. 230-232. – EDN ILECPP. (in Russ).

26. Antonova Z. A. The system of marking goods with an honest sign as a method of ensuring the security of the national economy / Z. A. Antonova, E. V. Moiseeva // *Inter-nauka*. – 2019. – No. 19-3 (101). – S. 34-36. – EDN CVYSSM. (in Russ).

27. Lontsikh P. A. Implementation of food traceability information systems as a tool for improving safety and quality / P. A. Lontsikh, V. A. Demina // *Quality. Innovation. Education*. – 2021. – No. 4 (174). – S. 36-41. – DOI 10.31145/1999-513x-2021-4-36-41. – EDN UENLGG. (in Russ).

28. Pozdnyakova N. A. Electronic veterinary certification as a mechanism for veterinary control / N. A. Pozdnyakova, N. A. Lushnikov // Collection of materials of the All-Russian (national) scientific and practical conference dedicated to the 15th anniversary of the establishment of the Institute

of Biotechnology and Veterinary Medicine “Topical issues of the development of agricultural science”, Tyumen, October 12, 2021. – Tyumen: State Agrarian University of the Northern Trans-Urals, 2021. – P. 316-321. – EDN UZTRWM. (in Russ).

29. Rozhdestvenskaya L. N. Improving the quality of food products based on traceability / L. N. Rozhdestvenskaya, L. P. Lipatova // *Food industry*. – 2017. – No. 11. – P. 64-68. – EDN ZSREAP. (in Russ).

30. Chernukha I. M. Information systems for the identification and traceability of animals and animal products / I. M. Chernukha, O. A. Kuznetsova, M. A. Nikitina // *All about meat*. – 2017. – No. 4. – S. 12-16. – EDN ZDQJEH. (in Russ).

31. Shane Ya. The “Honest Sign” system as a guarantee of the quality of purchased products / Ya. Shane, U. Proshchenko, K. V. Ponomareva // *The role of technical regulation and standardization in the digital economy era: a collection of articles by participants of the III International Scientific and Practical Conference of Young Scientists*, Yekaterinburg, November 25, 2021. – Yekaterinburg: Azhur Publishing House, 2021. – pp. 239-242. – EDN EKICSB. (in Russ).

32. Yurmanova E. A. Efficiency and specifics of using GIS MT “honest sign” in the fight against illegal circulation of goods / E. A. Yurmanova, K. V. Bespalova // *Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice. Series: Economics and Law*. – 2021. – No. 5. – P. 83-89. – DOI 10.37882/2223-2974.2021.05.39. – EDN UAHQBQ. (in Russ).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Diana A. Orlova – Ph.D. in Veterinary Sciences, Associate Professor of the Department of Veterinary and Sanitary Expertise of the St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, St. Petersburg, Russia, Saint Petersburg, Russia, diana_ae@mail.ru

Tamara V. Kalyuzhnaya – Ph.D. in Veterinary Sciences, Associate Professor of the Department of Veterinary and Sanitary Expertise of the St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, St. Petersburg, Russia, Saint Petersburg, Russia, kalyuzhnaya.t.v@mail.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted June 01, 2022; approved after reviewing June 20, 2022; accepted for publication June 28, 2022.

Молекулярные механизмы транспорта веществ через гематоэнцефалический барьер как мишени для фармакологического воздействия

Часть 1. Структурно-функциональная организация ГЭБ

©2022. А. Н. Трофимов^{1,2}, М. В. Литвинова^{1,3}, А. П. Шварц⁴, В. В. Кошеверова⁵,
А. А. Лебедев³, Н. А. Арсениев¹, А. И. Тюкавин¹

¹Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²Лаборатория нейробиологии интегративных функций мозга, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

³Лаборатория общей фармакологии, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

⁴Лаборатория молекулярных механизмов нейронных взаимодействий, ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

⁵Лаборатория динамики внутриклеточных мембран, ФГБУН Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия
Автор, ответственный за переписку: Александр Николаевич Трофимов, aleksandr.trofimov@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. Биологические барьеры играют ключевую роль в поддержании целостности и функционирования организма на всех уровнях его организации. На клеточном уровне барьерная функция опосредована гидрофобными свойствами цитоплазматической мембраны, благодаря которым осуществляется избирательная проницаемость плазмолеммы для различных веществ в зависимости от их физико-химических свойств. От тканевого и до организменного уровней функции барьеров осуществляют межклеточные белковые комплексы плазматической мембраны. Они образуют парацеллюлярные диффузионные барьеры, разделяющие внутренние и внешние жидкостные среды и обеспечивающие условия для развития и функционирования органов. Избирательный транспорт веществ через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) является одним из ведущих механизмов поддержания гомеостаза и функционирования головного мозга. Нарушение функции ГЭБ наблюдается при различных видах патологии ЦНС и системных аутоиммунных заболеваниях. В обзоре отражены основные этапы развития ГЭБ в эмбриогенезе, а также представлены современные данные об морфофункциональных особенностях организации ГЭБ, включая молекулярные механизмы, опосредующие барьерную функцию за счет комплексного участия клеток сосудистой стенки церебральных микрососудов, а также экспрессии генов ферментных комплексов, активных и пассивных механизмов транспорта веществ через ГЭБ. Высокая транспортная избирательность ГЭБ является актуальной проблемой для доставки лекарственных препаратов в головной мозг. Вместе с тем не менее важным является совершенствование принципов фармакотерапии и коррекции нарушенных функций ГЭБ при различных видах патологии нервной и других систем организма. Настоящий обзор ставит целью донести до разработчиков современных таргетных препаратов новые сведения о молекулярно-генетических механизмах транспорта веществ через ГЭБ, а также привлечь внимание специалистов в области прецизионной медицины к проблеме нарушений барьерной функции сосудов головного мозга при неврологических и других заболеваниях современного человека.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гематоэнцефалический барьер; механизмы массопереноса через ГЭБ; центральная нервная система; фармакотерапия; прецизионная медицина; тромбоцитарный фактор роста

СОКРАЩЕНИЯ:

АТФ – аденозинтрифосфат; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; НГВЕ – нейроглиоваскулярная единица; ЦНС – центральная нервная система; ABC (ATP-binding cassette) – АТФ-связывающая кассета; JAM (junction adhesion molecule) – молекула адгезии контакта; Mdr1 (multidrug resistance 1) – белок множественной лекарственной устойчивости; PDGF (platelet-derived growth factor) – тромбоцитарный фактор роста; Pgp (P-glycoprotein) – гликопротеин P; SLC (solute carrier) – переносчик растворенных веществ; TGF- β (transforming growth factor- β) – трансформирующий фактор роста; VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов; ZO (zonula occludens) – семейство белков плотных контактов.

1. ВВЕДЕНИЕ

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) отделяет системный кровоток от ЦНС и строго контролирует молекулярный и клеточный транспорт между кровью и мозгом. Площадь поверхности ГЭБ составляет около 10–20 м², что, для сравнения, примерно в 10–15 раз больше площади кожного покрова. Функции ГЭБ способствуют поддержанию стабильной среды, необходимой для функционирования нейронов и клеток окружения [1]. Элементы ГЭБ обеспечивают поступление в мозг необходимых нутриентов и удаление продуктов обмена в кровотоке, а также изоляцию мозга от потенциально токсичных циркулирующих в кровяном русле веществ и от проникновения иммунных клеток и патогенов. Кроме того, ГЭБ регулирует интенсивность мозгового кровотока в зависимости от функциональной активности нейронов. В настоящее время регуляция функции сосудистой системы мозга в целом и ГЭБ в частности привлекает внимание исследователей в контексте изучения механизмов нейрпатологии и разработки высокоэффективных фармпрепаратов центрального действия [2].

Барьерная функция ГЭБ обеспечивается как клеточными, так и субклеточными ее компонентами. Микроциркуляторное русло ЦНС имеет уникальные свойства, которые являются основой для обеспечения избирательности транспортировки веществ между кровью и головным мозгом. Капилляры ЦНС имеют непрерывную базальную мембрану, на которой располагаются клетки эндотелия, соединенные между собой тесными контактами, что препятствует проникновению через стенку капилляров макромолекул. Кроме этого, структура ГЭБ включает в себя дополнительные регуляторные элементы (клетки различного генеза и макромолекулярные комплексы), которые увеличивают избирательность барьера. В области ГЭБ эти элементы вступают в тесное взаимодействие и функционируют как единое целое. Такое тесное функциональное взаимодействие между элементами ГЭБ привело к формированию концепции «нейроваскулярной» [3], или «нейроглиоваскулярной единицы» (НГВЕ) [4].

К основным механизмам, обеспечивающим избирательность переноса веществ через ГЭБ, относятся: (1) плотные контакты между эндотелиоцитами капилляров; (2) метаболический, или ферментативный, барьер, формирующийся за счёт деятельности вспомогательных клеток, окружающих капилляры (обеспечивает расщепление веществ, тем или иным способом проникших через слой эндотелиоцитов); (3) транспортеры выведения (эффлюкса), обеспечивающие активное выведение молекул из ткани в кровь.

Понимание механизмов работы этих барьерных систем представляет большой интерес для разработки фармпрепаратов, способных преодолевать ГЭБ.

2. СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ГЭБ

Основными клеточными компонентами ГЭБ являются клетки эндотелия микрососудов, перicyты и астроциты [5]. На субклеточном уровне реализация барьерной функции обеспечивается, прежде всего, контактами эндотелиальных клеток и внеклеточным матриксом (ба-

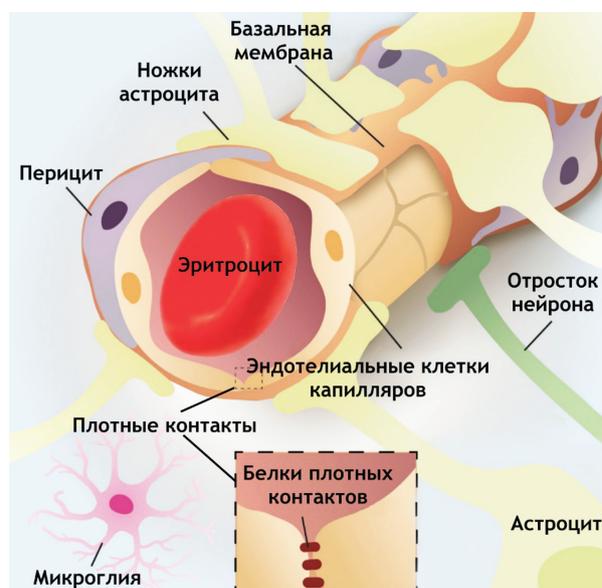


Рис. 1. Основные компоненты гематоэнцефалического барьера (по [6])

Fig. 1. Main components of the blood-brain barrier (BBB) (adapted from [6])

зальная мембрана на базальной поверхности и слой гликокаликса на апикальной поверхности эндотелиоцитов) (рис. 1).

Эндотелиальные клетки ГЭБ, лежащие на базальной мембране, соединены между собой плотными контактами. Плотные контакты эндотелиальных клеток, играющие ключевую роль в обеспечении избирательного массопереноса между кровотоком и ЦНС, не позволяют проникать веществам между клетками, парацеллюлярно. Плотные контакты эндотелиоцитов ЦНС имеют особенный состав и структуру, по сравнению с другими тканями, что способствует надёжному ограничению парацеллюлярного, межклеточного тока жидкости. Между эндотелиоцитами также располагаются адгезивные контакты, которые обеспечивают целостность барьерообразующих эпителиальных тканей.

2.1. Эндотелий

Капилляры ЦНС образованы непрерывным нефенестрированным эндотелием – его базальная мембрана непрерывна и отсутствуют промежутки (фенестры) между цитоплазмой. Капилляры плотно окружены перicyтами. Эндотелиоциты сосудов мозга обладают рядом уникальных особенностей, которые способствуют строгой регуляции движения ионов, молекул и клеток между кровью и мозгом. Эндотелиоциты микрососудистого русла ЦНС на треть тоньше эндотелиоцитов мышечной ткани. Эндотелиоциты ЦНС соединены между собой плотными контактами. Плотные контакты образованы специальными белками: клаудинами и окклюдинами. Они укрепляют соединение с цитозольной стороны. Вспомогательные белки (ZO, цингулин и др.) способствуют закреплению специальных белков на структурах цитоскелета. Для эндотелиоцитов ЦНС характерен очень низкий уровень транскитоza, что способствует резкому ограничению трансцеллюлярного везикулярного

транспорта растворимых веществ через ГЭБ. Основной транспорт водорастворимых молекул через эндотелий сосудов ЦНС осуществляется за счёт специфических систем клеточного транспорта – он регулируется набором переносчиков, расположенных на люменальной (обращенной к просвету сосуда) и аблюменальной (обращенной к мозговой паренхиме) поверхности мембраны эндотелиоцитов. Эндотелиоциты ЦНС также отличаются низкой плотностью молекул адгезии лейкоцитов, что ограничивает способность иммунных клеток проникать в ЦНС. Для люменальной поверхности эндотелиоцитов характерна более высокая плотность молекул гликокаликса по сравнению с другими тканями, что снижает доступ крупных молекул из кровотока к поверхности эндотелиальных клеток.

2.2. Перициты

Эндотелиоциты окружены перицитами – одной из разновидностей муральных клеток – сократительных клеток, способных изменять просвет сосуда. На всем протяжении сосудистой сети организма перициты покрывают микрососуды (капилляры, вены, артериолы), в то время как более крупные сосуды кровяного русла окружают гладкомышечные клетки – другая разновидность муральных клеток. Перициты имеют длинные отростки, которые могут покрывать сразу несколько эндотелиоцитов. Перициты лежат на базальной мембране со стороны, обращенной к нервной ткани. Таким образом, плазматические мембраны перицитов и эндотелиальных клеток оказываются разделенными общей базальной мембраной, которую перициты синтезируют наряду с эндотелиоцитами. Перициты могут образовывать контакты с эндотелиоцитами в тех участках, где базальная мембрана прерывается. Перициты участвуют в регуляции ангиогенеза, ремоделирования и тонуса сосудов (в том числе, в ответ на изменение мозговой активности). Плотность перицитов в ЦНС намного выше, чем в других тканях.

Сосуды ЦНС окружены двумя базальными мембранами: внутренней базальной мембраной сосуда, продуцируемой эндотелиоцитами и перицитами, и внешней паренхимальной базальной мембраной, продуцируемой отростками астроцитов, охватывающих сосуд. Эти базальные мембраны состоят из различных секретируемых молекул, включая коллагены IV типа, ламинин, нидоген, протеогликаны сульфата гепарина и другие гликопротеины. Сосудистые и паренхиматозные базальные мембраны имеют различный состав, например, первый содержит ламинины $\alpha 4$ и $\alpha 5$, тогда как последний содержит ламинины $\alpha 1$ и $\alpha 2$. Эти базальные мембраны обеспечивают якорь для многих сигнальных процессов в сосудистой сети и дополнительный барьер для доступа молекул и клеток к нервной ткани. Разрушение этих базальных мембран матричной металлопротеиназой является важным компонентом дисфункции ГЭБ и лейкоцитарной инфильтрации, которая наблюдается при многих неврологических расстройствах.

2.3. Астроциты

Астроциты контактируют частью отростков с отростками нервных клеток в мозговой паренхиме, а другими

своими отростками с кровеносными сосудами. Окончания отростков астроцитов практически полностью охватывают поверхность стенки сосуда. Таким образом, астроциты обеспечивают связь нервных клеток и сосудистого русла, играя важную роль в регуляции кровотока в ответ на изменения активности нейронов за счёт влияния на тонус сосудов – путём запуска сокращения/расслабления перицитов. Астроциты осуществляют доступ питательных веществ к нейронам и удаление продуктов обмена.

2.4. Другие клеточные элементы

Микроглиальные клетки в НГВЕ выступают в качестве первого рубежа защиты от проникновения патогенов в ЦНС [7]. Клетки микроглии являются основными продуцентами про-воспалительных молекул в ЦНС, что при их активации обеспечивает развитие нейровоспаления – важного защитного механизма, направленного на уничтожение и удаление патогена. Микроглия и астроциты, работая совместно, усиливают иммунный ответ за счёт их синергии.

Олигодендроциты, ещё один тип глиальных клеток, образуют богатую жирами многослойную миелиновую оболочку, покрывающую аксоны нейронов и ускоряющую проведение нервных импульсов.

2.5. Клеточные контакты, обеспечивающие целостность и изоляционную функцию ГЭБ

2.5.1. Плотные контакты

Эндотелиоциты соединены между собой плотными контактами (tight junctions, TJ). Этот тип межклеточных контактов обеспечивает соединение между мембранами соседних клеток за счёт трансмембранных белков, заякоренных с помощью цитоплазматических адаптерных белков с цитоскелетом клетки. В области плотных контактов расстояние между мембранами клеток сужается (рис. 2). Плотные контакты расположены на латеральной поверхности эндотелиоцитов ближе к апикальной части клеток, они опоясывают клетки эндотелия, дополнительно способствуя их поляризации: они ограничивают проникновение водорастворимых молекул из сосудистого русла, а также ограничивают диффузию мембранных белков между апикальной и базолатеральной поверхностью мембраны эндотелиоцита. В образовании плотных контактов участвуют трансмембранные белки трёх классов: окклюдины, клаудины и молекулы адгезии контактов (JAM – junction adhesion molecule).

Клаудины – семейство из 27 трансмембранных белков массой 20–30 кДа. Клаудины четырежды пересекают мембрану и имеют 2 внеклеточные и одну внутриклеточную петлю. Состав длинной внеклеточной петли, содержащей заряженные аминокислотные остатки, влияет на тканеспецифичную ионную селективность межклеточных контактов, а короткая отвечает за соединение молекулы с клаудинами соседней клетки.

Окклюдин – трансмембранный белок массой около 60 кДа. Внеклеточные домены окклюдина на поверхности соседних клеток участвуют в гомотипических взаимодействиях, обеспечивая клеточный контакт, а внеклеточные взаимодействуют со множеством

внутриклеточных адаптерных белков. Описаны специфические трансмембранные белки участвующие в контактах сразу трёх соседних клеток – трицеллюлин (Marvel D2), родственник окклюдина и имеющий схожее строение. Для капилляров ЦНС характерно более высокое содержание трицеллюлина по сравнению с другими тканями.

Трансмембранный белковый комплекс плотных контактов закорен с цитоскелетом через взаимодействие с внутриклеточными белками (ZO-1 и др.). Белки семейства ZO были первыми выделены из взаимодействующих с окклюдинам белков и названы в честь плотных контактов (*Zonula occludens*).

2.5.2. Адгезивные контакты

Помимо плотных контактов в связывании эндотелиоцитов между собой участвуют и адгезивные контакты (adherens junctions, AJ). Эти контакты расположены на латеральной поверхности эпителия ближе к базальной мембране, чем зона плотных контактов (рис. 2). Они обеспечивают соединение эндотелиоцитов, поддерживая целостность стенок сосуда. Основными молекулами клеточной адгезии в составе адгезивных контактов являются трансмембранные белки кадгерина. Две молекулы кадгерина на поверхности соседних клеток связываются друг с другом N-концевыми доменами при участии ионов кальция. Внутри клетки кадгерина связываются с актиновым цитоскелетом посредством катенина, который, в свою очередь, связывается с актиновыми филаментами через другие адаптерные белки, включая ZO-1. Адгезивные контакты образуют поясок на латеральной поверхности эндотелиоцитов. Единичные адгезивные контакты расположены также на базальной поверхности мембраны эндотелиоцитов, обеспечивая связь клеток с элементами межклеточного матрикса и с перицитами. В формировании межклеточных контактов участвуют VE-кадгерина, а в контактах с базальной мембраной – N-кадгерина.

2.6. Метаболический (ферментативный) барьер

Ферментативный барьер образован располагающимися в пространстве между капиллярами и тканью мозга ферментами, расщепляющими различные биологически-активные молекулы, в первую очередь, вещества с потенциальными нейромедиаторными свойствами. В состав enzymatic барьера входят ферменты, расщепляющие классические моноамины (гистамин), катехоламины (дофамин, адреналин, норадреналин), триптамины (серотонин), различные нейропептиды (энкефалин, эндорфин) и другие нейроактивные молекулы.

3. ФОРМИРОВАНИЕ ГЭБ В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ

Формирование ГЭБ в онтогенезе начинается на ранней стадии эмбриогенеза, в течение 12-й недели созревания плода, что позволяет сформировать функциональный ГЭБ уже на ранних этапах развития: на 18-й неделе эмбриогенеза плотные контакты уже достаточно сформированы, чтобы задерживать молекулы с высокой молекулярной массой [9]. Этот процесс запускается формированием межклеточных связей между эндотелиоцитами и соседними клетками, которые составят буду-

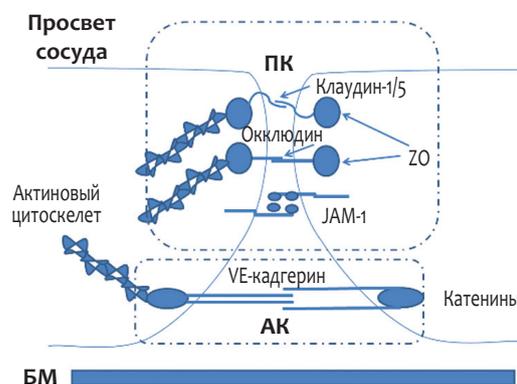


Рис. 2. Упрощенная схема межклеточных контактов, обеспечивающих целостность и барьерную функцию эндотелия (по [8]). АК – адгезивный контакт; БМ – базальная мембрана; ПК – плотный контакт; ЭЦ – эндотелиоцит; ZO – белки семейства *Zonula occludens*

Fig. 2. Simplified scheme of intercellular contacts providing integrity and barrier function of the endothelium (adapted from [8]). АК – adherens junction; БМ – basal membrane; ПК – tight junction; ЭЦ – endotheliocyte; ZO – *Zonula occludens* proteins

щие нейроваскулярные единицы, и включает следующие основные этапы:

- нейрональные предшественники секретируют фактор роста эндотелия сосудов VEGF (vascular endothelial growth factor);
 - клетки-предшественники эндотелиоцитов колонизируют нервную трубку в ответ на формирование градиента VEGF, запуская на 8-й неделе формирования плода мозговой ангиогенез – формирование кровеносных сосудов мозга;
 - взаимодействие будущих эндотелиоцитов гематоэнцефалического барьера с нейронами активирует несколько внутриклеточных сигнальных путей. Одним из основных эффектов включения этих сигнальных путей является активация экспрессии генов, кодирующих белки адгезивных и плотных контактов (β -катенина и клаудинов-3 и -5), а также продукция эндотелиоцитами тромбоцитарного ростового фактора PDGF (platelet-derived growth factor), который служит аттрактантом для перицитов;
 - контактирование перицитов и эндотелиоцитов запускает синтез трансформирующего фактора роста TGF- β (transforming growth factor- β), а активация TGF-сигнального каскада обеспечивает формирование нефенестрированной, лишённой межклеточных разрывов, капиллярной системы мозга;
 - взаимодействие эндотелиальных клеток-предшественников с перицитами имеет решающее значение для дифференцировки первых в зрелые эндотелиоциты и включает Notch и Smad-зависимые сигнальные пути;
 - формирование ГЭБ продолжается до рождения и созревания астроцитов;
 - на финальных этапах созревания ГЭБ в раннем постнатальном периоде астроциты обеспечивают окончательное формирование плотных контактов и нейроваскулярных единиц.
- Созревание ГЭБ завершается после рождения.

4. МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МАССОПЕРЕНОСА ЧЕРЕЗ ГЭБ

При наличии плотных контактов парацеллюлярный (т.е. между клетками) транспорт веществ между средами, разделёнными барьером, становится невозможным. В этом случае возможны только трансцеллюлярные типы транспорта (рис. 3, табл. 1):

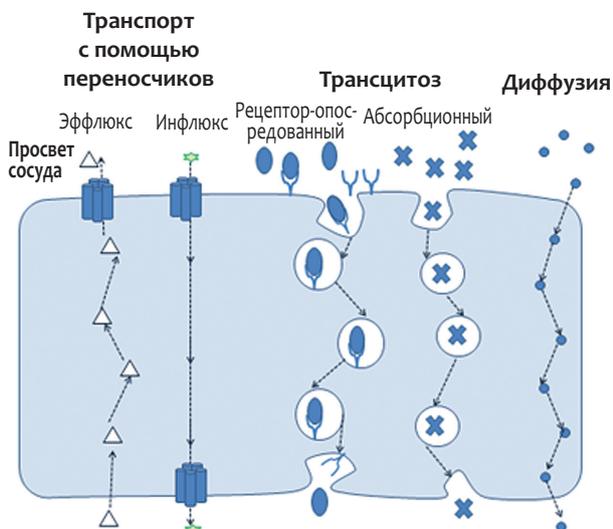


Рис. 3. Упрощенная схема основных видов трансцеллюлярного транспорта (по [8])
 Fig. 3. Simplified scheme of the main types of transcellular transport (adapted from [8])

1) небольшие либо липофильные молекулы, способные проникать сквозь цитоплазматическую мембрану, могут транспортироваться простой **трансцеллюлярной диффузией по градиенту концентрации** (стероидные гормоны, кислород, углекислый газ, этанол, кофеин);

2) транспорт более крупных гидрофильных молекул возможен одним из трёх способов:

- **облегчённая диффузия** белками-переносчиками по градиенту концентрации и без затрат энергии (ионы, глюкоза – например, транспортер GLUT1);
- **активный транспорт** белками-переносчиками против градиента концентрации (глюкоза аминокислоты):
 - унипортеры обеспечивают транспорт одного типа молекул;
 - симпортеры обеспечивают однонаправленное перемещение двух молекул/ионов;
 - антипортеры производят разнонаправленный транспорт двух молекул/ионов;
- **транспорт в везикулах:**
 - адсорбционный транцитоз (участки отрицательно-заряженной клеточной мембраны, контактируя с положительно-заряженными белками, могут образовывать везикулы для трансцеллюлярного транспорта к противоположной стороне клетки; например, так может транспортироваться альбумин);
 - рецептор-опосредованный транцитоз (в этом случае формирование везикулы запускается контактом транспортируемой молекулы с собственным мембранным рецептором; таким образом транспортируются гормоны, ростовые факторы, ферменты).

Примеры молекул, транспортируемых разными видами трансцеллюлярного транспорта через ГЭБ

Табл. 1.

Examples of molecules transported by different types of transcellular transport across the BBB

Table 1.

Тип транспорта	Свойства молекул	Механизм	Примеры
Пассивная диффузия	Малый размер (<400 Da) и липофильность (формируют менее 8 водородных связей)	Перемещение молекул по электрохимическому градиенту через цитоплазматическую мембрану и цитоплазму клеток	CO ₂ , O ₂ , этанол, героин
Транспорт, обусловленный специфическими мембранными транспортерами	Некрупные заряженные молекулы	Перенос вещества специфическим белком-переносчиком за счёт изменения его конформации	Глюкоза (GLUT1), крупные нейтральные аминокислоты (LAT1), положительно-заряженные аминокислоты (CAT1), лактат, пируват, кетоновые тела (MCT1)
Ионный транспорт	Малые неорганические ионы	Ионные каналы: переход ионов по электрохимическому градиенту через открытую селективную пору в молекуле канала. Ионные обменники: два типа ионов – один против градиента, другой по градиенту Транспорт за счёт изменения конформации белка-переносчика. Ионные помпы: транспорт против градиента за счёт энергии гидролиза АТФ	Ионы натрия, кальция, хлорид-, бикарбонат-ионы и др.
Рецептор-опосредованный транцитоз	Биологические макромолекулы	Связывание вещества со специфическим рецептором на мембране, активация рецепторов и запуск рецептор-опосредованного эндоцитоза (интернализация лиганд-рецепторных комплексов в составе везикул); высвобождение комплекса путём экзоцитоза	Инсулин, трансферрин
Абсорбционный транцитоз	Биологические макромолекулы, положительно-заряженные	Электростатическое взаимодействие молекул на поверхности гликокаликса эндотелиоцитов (несёт отрицательный заряд), захват caveola-опосредованным эндоцитозом	Альбумин

4.1. Диффузионный механизм (пассивный)

Пассивным транспортом или диффузией называют перемещение веществ по градиенту концентрации. Различают облегченную диффузию, при которой молекулы перемещаются через мембрану клеток с участием специфических транспортных систем, и простую, при которой молекулы неспецифически проходят через мембрану клеток или межклеточное пространство. Путём простой диффузии через ГЭБ проходят небольшие (до 400 Да) липофильные молекулы: кислород, углекислый газ. Считается, что через ГЭБ не могут пассивно проникать молекулы, способные формировать более 8 водородных связей.

Облегчённой диффузией называют транспорт веществ через мембрану по электрохимическому градиенту с помощью специальных трансмембранных белков. Речь идёт в первую очередь об ионных каналах, которые имеют в своей структуре ионную пору, высокоселективную для ионов определенного заряда и размера. К простой диффузии также иногда относят транспорт веществ с помощью специфических белков-транспортёров, переносящих один вид гидрофильных молекул по градиенту концентрации (унипортеры) – этот вид транспорта значительно медленнее, чем перенос ионов через ионные каналы.

4.2. Трансцеллюлярный транспорт

Наличие плотных контактов, отсутствие пор и промежутков между клетками эндотелия делает невозможным проникновение крупных молекул из кровотока в ЦНС через межклеточное пространство. Крупные молекулы проникают через ГЭБ с помощью везикулярного транспорта в процессе транцитоза в эндотелиоцитах [10]. Транцитоз представляет собой трансцеллюлярный транспорт молекул через мембранные везикулы. Макромолекулы сначала поглощаются клетками в процессе эндоцитоза, интернализуются везикулами на одной стороне клетки, транспортируются везикулами через цитоплазму, а затем высвобождаются в процессе эндоцитоза на другой стороне клетки. Транцитоз в эндотелиальных клетках ЦНС можно разделить на две категории: транцитоз, опосредованный рецепторами, при котором связывание лиганда с рецепторами опосредует эндоцитоз, например, в случае инсулина и трансферрина, и неселективный адсорбционный транцитоз, при котором заряженные взаимодействия между молекулой и плазматической мембраной облегчают его вход как в случае с альбумином. Для рецептор-опосредованного эндоцитоза, как следует из названия, необходимо связывание специфических рецепторов на поверхности со своими лигандами с последующей активацией рецепторов, которая запускает эндоцитоз лиганд-рецепторных комплексов. Так через ГЭБ транспортируется железосвязывающий белок *трансферрин*, *инсулин* и *липопротеины низкой плотности*. В случае адсорбционного транцитоза положительно-заряженные (поликатионные молекулы: полиамины, катионные белки) связываются с отрицательно-заряженными молекулами гликокаликса, обогащёнными остатками сиаловой кислоты, и за счёт неспецифического эндоцитоза интернализуются в клетку в составе везикул.

Следует отметить, что интенсивность транцитоза в эндотелиоцитах ЦНС намного ниже, чем в других тканях.

Эндоцитоз осуществляется двумя основными механизмами – клатрин-опосредованным и кавеола-опосредованным.

Клатрин-опосредованный эндоцитоз начинается в клатрин-окаймленных ямках на мембране клетки. Жёсткое окаймление ямок образовано полимеризованными молекулами белка клатрина, который взаимодействует с рядом адаптерных белков. Интернализация клатрин-окаймленной везикулы с грузом происходит с участием белка динамина, который отщепляет везикулу с грузом от плазматической мембраны. После интернализации клатриновая оболочка разбирается. Как правило, рецептор-опосредованный эндоцитоз является клатрин-зависимым.

Кавеолы – небольшие впячивания мембраны, в образовании которых принимает участие трансмембранный белок кавеолин. Кавеолин взаимодействует с цитоплазматическим адаптерным белком кавином. В области кавеол липидный бислой мембраны обогащён холестерином и сфинголипидами. Посредством кавеол-опосредованного эндоцитоза через ГЭБ транспортируется альбумин. Количество кавеол на мембране эндотелиоцитов ЦНС сильно снижено по сравнению с сосудами других тканей. Низкая интенсивность транцитоза в эндотелиоцитах ЦНС определяется специфичным для этих клеток белком *Mfsd2a*, который участвует в транспорте липидов и изменяет состав липидного бислоя: он перемещает фосфолипиды, содержащие остатки докозагексаеновой кислоты из наружного липидного слоя во внутренний. Изменение состава внутреннего липидного слоя мембраны затрудняет образования кавеол и их интернализацию. Нокаут гена *Mfsd2a* у мышей приводит к увеличению проницаемости ГЭБ за счёт усиления интенсивности транцитоза, при нормальном функционировании плотных контактов. Считается, что в основном, путём кавеола-опосредованного эндоцитоза происходит неспецифический адсорбционный транцитоз.

4.3. Активный транспорт

Активным транспортом называется перемещение веществ через мембрану клеток против электрохимического градиента. Энергия для осуществления этого процесса обеспечивается либо за счёт гидролиза АТФ, либо за счёт использования электрохимического градиента других веществ/ионов ко-транспортёрами – второй вариант называют вторичным активным транспортом.

Для активного транспорта характерны: (1) селективность – один транспортёр служит переносчиком для одного типа молекул, (2) энергозависимость (источником энергии может быть гидролиз АТФ в случае помп, либо электрохимический градиент ко-транспортируемых ионов в случае сим- и антипортов), (3) насыщенность (транспорт ограничен количеством транспортёров/помп на мембране и скоростью переноса – перенос каждой молекулы требует конформационных изменений белка).

Процесс, с помощью которого транспортёр переносит молекулу растворённого вещества через липидный бислой, напоминает реакцию фермент-субстрат, и во

многих отношениях транспортёры ведут себя как ферменты. Однако, в отличие от обычных фермент-субстратных реакций, транспортер не модифицирует переносимое растворенное вещество, а вместо этого доставляет его без изменений на другую сторону мембраны. Каждый тип транспортера имеет один или несколько специфических сайтов связывания с растворенным веществом (субстратом). Он переносит растворенное вещество через липидный бислой, подвергаясь обратимым конформационным изменениям, которые поочередно обнажают сайт связывания растворенного вещества сначала на одной стороне мембраны, а затем на другой, но не на обеих сторонах одновременно. Переход происходит через промежуточное состояние, в котором растворенное вещество недоступно или закрыто с обеих сторон мембраны. Когда транспортёр насыщен (то есть, когда все сайты связывания растворенного вещества заняты), скорость транспорта максимальна. Как и в случае с ферментами, связывание растворенного вещества может быть блокировано либо конкурентными ингибиторами (которые конкурируют за один и тот же сайт связывания и могут или не могут транспортироваться), либо неконкурентными ингибиторами (которые связываются в другом месте и изменяют структуру транспортера).

4.4. Мембранные транспортёры

Мембранные транспортёры относятся к двум семействам белков:

- переносчики растворимых веществ (SLC) и
- семейство АТФ-связывающая кассета (ABC).

Конформационные изменения молекулы транспортера в ходе переноса веществ требуют затрат энергии.

Изменения конформации в ходе работы SLC-транспортеров осуществляются за счёт энергии электрохимического градиента переносимых веществ. SLC-транспортёры классифицируются по количеству и направлению переносимых веществ:

- унипортеры осуществляют транспорт одного типа молекул по градиенту концентрации, т.е. осуществляют облегченную диффузию;
- симпортеры осуществляют транспорт двух различных одновременно в одном направлении, при этом одно из веществ переносится против градиента концентрации, а другое по градиенту, компенсируя энергетические затраты;
- антипортеры переносят одновременно два вещества в разных направлениях, одно из них против градиента, а другое – по градиенту концентрации.

Представители SLC-транспортёров на эндотелиоцитах осуществляют в основном инфлюкс (транспорт веществ из кровотока в ЦНС).

Удаление веществ из мозговой ткани в кровяной ток, а также удаление из эндотелиоцитов некоторых молекул, проникающих туда за счёт диффузии, осуществляется эффлюксными транспортерами, которые относятся к ABC-семейству. Эти транспортёры используют гидролиз АТФ для транспорта своих субстратов против градиента их концентрации. Многие из этих транспортеров локализованы на люминальной (обращенной в просвет сосуда) поверхности мембраны эндотелиоцитов и транспортируют широкий набор субстратов в кровяное русло. Та-

кое широкое разнообразие субстратов позволяет этим переносчикам обеспечивать барьер для многих небольших липофильных молекул, которые в противном случае пассивно диффундировали бы через мембрану эпителиоцитов. Mdr1 (multidrug resistance 1 – белок множественной лекарственной устойчивости), также известный как Р-гликопротеин (Pgp), широко изучался в этом контексте, и у мышей с нокаутом по гену транспортера Mdr1 (Р-гликопротеин) обнаружено увеличение проницаемости ГЭБ для широкого спектра малых липофильных препаратов, а также эндогенных молекул. Повышенное содержание Mdr1 на мембране эпителиоцитов также связано с лекарственно-резистентной эпилепсией и опухолью.

Кроме того, разработка ингибиторов этих эффлюксных транспортёров является текущим направлением исследований, направленных на помощь в доставке низкомолекулярных соединений в ЦНС.

5. ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИИ ГЭБ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Надлежащая межклеточная связь внутри НГВЕ жизненно важна для поддержания тканевого гомеостаза. Функционально-морфологические свойства ГЭБ могут меняться в условиях развития патологии [11], причем такие изменения могут как быть запущены периферическими факторами и служить причиной заболевания мозга, так и развиться вследствие происходящего в ЦНС патологического процесса. Спектр нейропатологий, при которых наблюдается снижение барьерной функции ГЭБ, очень широк и включает в себя травмы, инсульт, инфекционные поражения, онкологию, эпилепсию и нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [12].

Одним из ключевых патологических изменений на молекулярном уровне при большинстве патологий является нарушение продукции белков плотных контактов и, как следствие, увеличение проницаемости ГЭБ для различных молекул. К таким молекулам, например, относятся циркулирующие в крови про-воспалительные цитокины, получающие возможность проникать в мозг в больших количествах. Это ведёт к активации клеток микроглии и индукции воспаления в нервной ткани, усугубляющего течение болезней ЦНС.

Ещё одним молекулярным механизмом нарушения функции ГЭБ является снижение количества транспортных белков на мембране эндотелиоцитов и астроцитов. Такое нарушение ведёт к снижению транспорта важных для нейронов молекул в мозг. Например, снижение количества глюкозных транспортеров приводит к энергетическому голоданию нейронов, наблюдаемому при нейродегенеративных процессах.

Разработка методов ранней диагностики нарушений, возникающих в ГЭБ, необходима для своевременного реагирования и терапевтического вмешательства с целью предотвращения развития патологии в мозге во избежание долговременных последствий. Восстановление целостности и нормальной функции ГЭБ при патологических процессах – это необходимое условие для излечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные представления о морфофункциональных свойствах ГЭБ, учитывающих сложную организацию нейроглиоваскулярной единицы и тонкую регуляцию массопереноса на молекулярном уровне позволяет по-новому взглянуть на интеграцию барьеров в ЦНС, их роль в развитии патологии и пролить свет на новые пути доставки лекарств. Важно понимать, что клеточные компоненты ГЭБ функционируют как

единое целое, и каждый компонент играет решающее значение для развития, функционирования, поддержания барьерной функции, нарушение которой ведёт к развитию тяжелых видов неврологической патологии. Знание и понимание механизмов молекулярного транспорта представляет важную задачу для современной фармацевтики и фармакологии при разработке таргетных препаратов, воздействующих на патологически измененные клетки ЦНС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Марьянович А. Т. Гематоэнцефалический барьер: защитная функция / А. Т. Марьянович, М. В. Андреевская // Российские биомедицинские исследования. – 2020. – Т. 5. – № 2. – С. 42–48.
2. Wardlaw J., Duplaà C., Daberdand F., et al. Vascular hypotheses for understanding and restoring memory impairments. FENS Forum; July 2022; France; Paris.
3. Neuwelt E. A. Mechanisms of disease: the blood-brain barrier // Neurosurgery. 2004. Vol. 54, no. 1. P. 131–142. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000097715.11966.8e>.
4. Kugler E. C., Greenwood J., MacDonald R. B. The «Neuro-Glial-Vascular» Unit: The Role of Glia in Neurovascular Unit Formation and Dysfunction // Front Cell Dev Biol. 2021. Vol. 9. P. 32820. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.732820>.
5. Liebner S., Dijkhuizen R. M., Reiss Y., et al. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease // Acta Neuropathol. 2018. Vol. 135, no. 3. P. 311–336. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1815-1>.
6. Ahn S. I., Kim Y. Human Blood-Brain Barrier on a Chip: Featuring Unique Multicellular Cooperation in Pathophysiology // Trends Biotechnol. 2021. Vol. 39, no. 8. P. 749–752. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2021.01.010>.
7. Yuan M., Wang Y., Wang S., et al. Bioenergetic Impairment in the Neuro-Glia-Vascular Unit: An Emerging Physiopathology during Aging // Aging Dis. 2021. Vol. 12, no. 8. P. 2080–2095. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.04017>.
8. Neumaier F., Zlatopolskiy B. D., Neumaier B. Drug Penetration into the Central Nervous System: Pharmacokinetic Concepts and In Vitro Model Systems // Pharmaceutics. 2021. Vol. 13, no. 10. P. 1542 <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101542>.
9. Menaceur C., Gosselet F., Fenart L., et al. The Blood-Brain Barrier, an Evolving Concept Based on Technological Advances and Cell-Cell Communications // Cells. 2021. Vol. 11, no. 1. P. 133. <https://doi.org/10.3390/cells11010133>.
10. Ayloo S., Gu C. Transcytosis at the blood-brain barrier // Curr Opin Neurobiol. 2019. Vol. 57. P. 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.12.014>.
11. de Lange E. C. M., Hammarlund Udenaes M. Understanding the Blood-Brain Barrier and Beyond: Challenges and Opportunities for Novel CNS Therapeutics // Clin Pharmacol Ther. 2022. Vol. 111, no. 4. P. 758–773. <https://doi.org/10.1002/cpt.2545>.
12. Abbott N. J., Patabendige A. A., Dolman D. E., et al. Structure and function of the blood-brain barrier // Neurobiol Dis. 2010. Vol. 37, no. 1. P. 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.07.030>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Александр Николаевич Трофимов – канд. биол. наук, старший научный сотрудник физиологического отдела им. И. П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры физиологии и патологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия, aleksandr.trofimov@pharminnotech.com

Мария Владимировна Литвинова – аспирант отдела нейрофармакологии им. академика РАМН С. В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; лаборант кафедры физиологии и патологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия, litvinova.mariya@pharminnotech.com

Александр Павлович Шварц – канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов нейронных взаимодействий Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия, aleksandr.pavlovich.schwarz@gmail.com

Вера Владиславовна Кошеровова – канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории динамики внутриклеточных мембран Института цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия, vera77867@mail.ru

Андрей Андреевич Лебедев – д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией общей нейрофармакологии, отдел нейрофармакологии им. академика РАМН С. В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия, aalebedev-iem@rambler.ru

Николай Анатольевич Арсениев – канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры физиологии и патологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия, nikolay.arseniev@pharminnotech.com

Александр Иванович Тюкавин – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и патологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия, atyukavin@mail.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 01.06.2022 г., одобрена после рецензирования 25.06.2022 г., принята к публикации 20.07.2022 г.

Molecular mechanisms of molecular transfer across the blood-brain barrier as a target for pharmacological action

Part 1. Structure, function and pathology of the BBB

©2022. Alexander N. Trofimov^{1,2}, Mariya V. Litvinova^{1,3}, Alexander P. Schwarz⁴, Vera V. Kosheverova⁵, Andrei A. Lebedev³, Nikolai A. Arseniev¹, Alexander I. Tyukavin¹

¹Department of Physiology and Pathology, Saint Petersburg Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

²Laboratory of Neurobiology of the Brain Integrative Functions, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

³Laboratory of General Pharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

⁴Laboratory of Molecular Mechanisms of Neural Interactions, I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

⁵Laboratory of Intracellular Membrane Dynamics, Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Alexander N. Trofimov, aleksandr.trofimov@pharminnotech.com

ABSTRACT. Biological barriers play a key role in maintaining the integrity and functioning of the body at all levels of its organization. The barrier function at the cellular level is based on the hydrophobic properties of the cytoplasmic membrane, which provide selective permeability for various substances, depending on their chemical properties. At higher levels of organization, from tissue to organism, the barrier function is based on intercellular protein complexes of the plasma membrane, which form paracellular diffusion barriers and separate internal and external fluid media, which is a necessary condition for the development and functioning of each organ. The blood-brain barrier (BBB) plays an important role in maintaining the function of the brain. The review reflects the main stages in the embryonic development of the BBB, as well as presents current data on the morphological and functional features of the organization of the BBB, including molecular mechanisms that mediate the barrier function due to the complex participation of vascular cells of cerebral microvessels, as well as gene expression of enzyme complexes, active and passive substance transport mechanisms through the BBB. The high transport selectivity of the BBB is an urgent problem for the delivery of drugs to the brain. At the same time, it is equally important to improve the principles of pharmacotherapy for the correction of impaired BBB functions in various types of pathology of the nervous and other body systems. This review aims to convey to the developers of modern targeted drugs new information about the molecular genetic mechanisms of the transport of substances through the BBB, as well as to draw the attention of specialists in the field of precision medicine to the problem of violations of the barrier function of cerebral vessels in neurological and other diseases of a modern person.

KEYWORDS: blood-brain barrier; mechanisms of mass transfer across the BBB; central nervous system; pharmacotherapy; precision medicine; platelet-derived growth factor

REFERENCES

- Maryanovich A. T., Andreevskaya M. V. Blood-brain barrier: protective function. *Russian biomedical research*. 2020;5(2):42-48. (In Russ.).
- Wardlaw J., Duplaà C., Dabertrand F., et al. Vascular hypotheses for understanding and restoring memory impairments. *FENS Forum*; July 2022; France; Paris.
- Neuwelt E. A. Mechanisms of disease: the blood-brain barrier. *Neurosurgery*. 2004;54(1):131-142. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000097715.11966.8e>.
- Kugler E. C., Greenwood J., MacDonald R. B. The "Neuro-Glial-Vascular" Unit: The Role of Glia in Neurovascular Unit Formation and Dysfunction. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:732820. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.732820>.

5. Liebner S., Dijkhuizen R. M., Reiss Y., et al. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease. *Acta Neuropathol.* 2018;135(3):311-336. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1815-1>.
6. Ahn S. I., Kim Y. Human Blood-Brain Barrier on a Chip: Featuring Unique Multicellular Cooperation in Pathophysiology. *Trends Biotechnol.* 2021;39(8):749-752. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2021.01.010>.
7. Yuan M., Wang Y., Wang S., et al. Bioenergetic Impairment in the Neuro-Glia-Vascular Unit: An Emerging Physiopathology during Aging. *Aging Dis.* 2021;12(8):2080-2095. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.04017>.
8. Neumaier F., Zlatopolskiy B. D., Neumaier B. Drug Penetration into the Central Nervous System: Pharmacokinetic Concepts and In Vitro Model Systems. *Pharmaceutics.* 2021; 13(10):1542. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101542>.
9. Menaceur C., Gosselet F., Fenart L., et al. The Blood-Brain Barrier, an Evolving Concept Based on Technological Advances and Cell-Cell Communications. *Cells.* 2021;11(1):133. <https://doi.org/10.3390/cells11010133>.
10. Ayloo S., Gu C. Transcytosis at the blood-brain barrier. *Curr Opin Neurobiol.* 2019;57:32-38. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.12.014>.
11. de Lange E. C. M, Hammarlund Udenaes M. Understanding the Blood-Brain Barrier and Beyond: Challenges and Opportunities for Novel CNS Therapeutics. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(4):758-773. <https://doi.org/10.1002/cpt.2545>.
12. Abbott N. J., Patabendige A. A., Dolman D. E., et al. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis.* 2010;37(1):13-25. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.07.030>.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexander N. Trofimov – Ph.D. in Biological Sciences, Senior Researcher at the I. P. Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor at the Department of Physiology and Pathology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, alexander.n.trofimov@gmail.com

Mariya V. Litvinova – Postgraduate Student at the S. V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Laboratory Assistant at the Department of Physiology and Pathology, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, litvinova.mariya@pharminnotech.com

Alexander P. Schwarz – Ph.D. in Biological Sciences, Researcher at the Laboratory of Molecular Mechanisms of Neural Interactions, I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia, aleksandr.pavlovich.schwarz@gmail.com

Vera V. Kosheverova – Ph.D. in Biological Sciences, Researcher at the Laboratory of Intracellular Membrane Dynamics, Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia, vera77867@mail.ru

Andrei A. Lebedev – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory of General Pharmacology, S. V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia, aalebedev-iem@rambler.ru

Nikolai A. Arseniev – Ph.D. in Biological Sciences, Associate Professor at the Department of Physiology and Pathology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, nikolay.arseniev@pharminnotech.com

Alexander I. Tyukavin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Physiology and Pathology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, atyukavin@mail.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted June 01, 2022; approved after reviewing June 25, 2022; accepted for publication July 20, 2022.



Жизненный путь А. М. Халецкого

©2022. И. А. Наркевич¹, А. О. Волгушева¹, С. А. Воробьева¹, В. В. Перелыгин¹, К. В. Демина²

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

²Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку:

Светлана Александровна Воробьева, svetlana.vorobieva@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. В Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете трудились многие блистательные ученые, профессора, чья жизнь и судьба напрямую была связана с историей вуза. Их таланту и энтузиазму обязана наша отечественная фармацевция.

В статье на основе неопубликованных архивных документов реконструирована биография, профессиональная, научная и общественная деятельность Абрама Михайловича Халецкого – известного химика, профессора, доктора химических наук, внесшего большой вклад в развитие отечественной науки, который долгие годы работал заведующим кафедрой фармацевтической химии Ленинградского фармацевтического института. Выпускник медицинского факультета Казанского университета, ученик академика А. Е. Фаворского, он принял активное участие в реформации образовательного процесса ЛХФИ. Именно А. М. Халецкий предложил новую в то время форму аттестации провизоров – защиту дипломных работ, первые из которых были выполнены на кафедре органической химии. В числе научных достижений, сделанных под руководством А. М. Халецкого: исследования изомерных превращений α -кетоспиртов, технология получения стандартных галеновых препаратов, метод выделения β -ситостерина, совершенствование технологии гормонов и изыскание новых гормональных препаратов и многие другие. Активно содействовал внедрению научных разработок в фармацевтическую промышленность. Исследования профессора А. М. Халецкого бесспорно обогатили теорию и практику органической и фармацевтической химии, внесли вклад в науку о зависимости между биологическим строением и активностью, дополнили арсенал медицины новыми лекарственными препаратами и методами их анализа.

В статье приводится информация о работе одной из старейших кафедр Ленинградского химико-фармацевтического института – фармацевтической химии в период руководства А. М. Халецкого (1950-е годы).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: А. М. Халецкий; Ленинградский фармацевтический институт; кафедра фармацевтической химии; I-й Ленинградский медицинский институт; кафедра органической химии; заведующий кафедрой; «альфа кето-спирты, их свойства и превращения»; «исследование в области изомерных превращений α -кетоспиртов»; метод выделения β -ситостерина

СОКРАЩЕНИЯ:

1 ЛМИ – Ленинградский медицинский институт; СПХФУ – ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Минздрава России; СНО – студенческое научное общество.

Абрам Михайлович Халецкий родился 10 марта 1899 года в городе Бориславле Херсонской губернии. В 1912 году, окончив 4-х-классное городское училище, начал свою трудовую деятельность на складе земледельческих орудий у частного владельца Зильбершмидта.

В 1916 году при Херсонской 2-й мужской гимназии сдал испытания на степень аптекарского ученика и затем работал в аптеках в городе Херсоне, селах Дмитровке и Врэдиевке Херсонской губернии, а также в городе Новокузнецке Самарской губернии до 1918 года.

В 1918 году А. М. Халецкий оказался в городе Казани, где на медицинском факультете Казанского университета сдал экзамен на звание аптекарского помощника, после чего год работал в народной аптеке в городе Ижевске.

В России в этот период шла гражданская война, и Красная армия проводила всеобщую мобилизацию. Излюбленная советскими историками поэтическая метафора – «огненное кольцо контрреволюции» – не передает характера гражданской войны. В огне, который вспыхнул почти сразу же после Октябрьского переворота, была вся страна. Неизбежные беды, сопровождающие гражданскую войну, – разруха, голод, нестабильность власти, насилие – приводили к тяжелым последствиям, меняли жизнь и психологию человека. Удары судьбы настигли семьи почти каждого россиянина, семья А. М. Халецкого – не исключение, поскольку в 1919 году колчаковцы убили его отца.

Во время войны А. М. Халецкому поручили заведование аптекой 1110-го полевого подвижного госпиталя. После разгрома Колчака А. М. Халецкий возвратился в город Ижевск, где в течение трех лет работал контролером в аптеке. В 1922 году областной профсоюзный совет Удмуртской автономной области командировал его в Томский государственный университет на фармацевтическое отделение, которое он закончил в 1925 году, получив звание провизора.

Одновременно в 1923 году А. М. Халецкий поступил на 2-й курс химического отделения физико-фармацевтического факультета Томского университета, где обучался до 1926 года, успешно защитив диплом на тему «К вопросу о нефтазарине» под руководством профессора И. В. Геблера [1].

Решением совета университета молодой специалист был оставлен научным сотрудником при кафедре технической химии. Однако в связи с требованием областного отдела здравоохранения Удмуртии необходимо было возвращаться в город Ижевск.

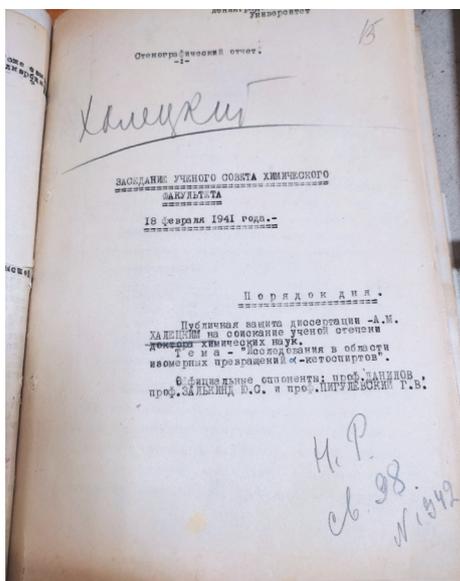
В период с 1926 по 1931 гг. А. М. Халецкий много и интенсивно работал на разных должностях: заведовал санитарно-гигиеническим, судебно-химическим и фармацевтическим отделениями химико-бактериологической лаборатории в городе Ижевске. По совместительству преподавал: химию в Ижевском землеустроительном техникуме (1926–1928 гг.), во 2-й ступене школы № 4 (1927–1929 гг.), в школе взрослых повышенного типа (1927–1928 гг.), химию и лекарствоведение в Медицинском техникуме (1928–1931 гг.), неорганическую и аналитическую химию в Вечернем рабочем техникуме (1929–1931 гг.), во ВТУЗе при комбинате Ижевских заводов (и. о. доцента с 1929–1931 гг.). Был также заведующим химической лабораторией ВТУЗ-комбината [2].

В тот период времени важной составляющей карьеры являлась общественная работа, в которой А. М. Халецкий принимал самое активное участие:

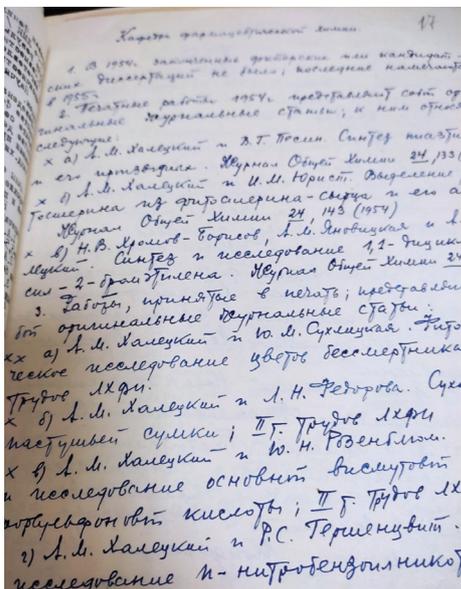
- в 1918–1920 гг. был казначеем союза аптечных работников в городе Ижевске;
- в 1922–1924 гг. – секретарем секции ОАХ Томского университета;
- в 1924–1926 гг. – секретарем химической методологической комиссии физико-математического факультета Томского университета;
- в 1931 году – ученым секретарем секции преподавания физики и химии Ленинградского научно-исследовательского химического общества;
- в 1933 году – членом бюро секции охраны труда I Медицинского института в Ленинграде и председателем бюро секции научных работников I ЛМИ от химико-фармацевтического факультета;
- в 1929–1930-е гг. учился на курсах усовершенствования судебных химиков в Ленинграде, а в 1931 году Ижевский оружейный и сталелитейный завод командировал уже достаточно опытного провизора и педагога в аспирантуру Ленинградского государственного университета по специальности «Органическая химия». Успешно обучаясь в аспирантуре, Халецкий по-прежнему был активным участником общественной жизни, работая секретарем секции преподавания химии в Химическом обществе института [3].

Тем временем А. М. Халецкого ждала новая перемена в жизни: 22 апреля 1933 года заведующий отделением органической химии ЛГУ академик А. С. Фаворский рекомендовал директору I Ленинградского медицинского института талантливого аспиранта на должность руководителя лаборатории синтеза фармацевтических препаратов. В этот же период профессор А. С. Гинзберг, организовавший кафедру фармацевтической химии на фармацевтическом факультете I ЛМИ, ходатайствовал перед директором о закреплении на этой кафедре А. М. Халецкого «как единственного достойного претендента в качестве доцента и заведующего кафедрой». На кафедре Халецкий проработал с 1 октября 1933 по 1 сентября 1934 года сначала в качестве доцента, а с 1 сентября 1934 года – и. о. заведующего кафедрой.

Его научным руководителем был известный академик А. Е. Фаворский, под руководством которого А. М. Халецкий написал работу «Альфа кето-спирты, их свойства и превращения», защита которой состоялась 1 ноября 1934 года. Из протокола публичного заседания квалификационной комиссии при Совете Ленинградского государственного университета следует, что его оппонент, профессор Г. В. Пигулевский, высоко оценил исследование А. М. Халецкого, подчеркнул, что исследование включает ряд ценных мыслей, которые нуждаются в своем экспериментальном воплощении, например, синтез Готье, требующий не только проверки в свете достижений автора, но и в дальнейшей разработке. В протоколе мы находим и ответы соискателя научной степени как своим оппонентам, так и А. Е. Фаворскому, в котором А. М. Халецкий поблагодарил своего научного руководителя за предложенную тему, а также отметил, что ему еще до аспирантуры приходилось работать в различных



Титульный лист стенографического отчета заседания Ученого совета химического факультета Ленинградского государственного университета по защите докторской диссертации А. М. Халецкого
Title page of the verbatim report of the meeting of the Leningrad State University Academic Council of the Faculty of Chemistry on the defense of the doctoral dissertation of A. M. Khaletsky



Страница из рукописного отчета зав. кафедрой фармацевтической химии профессора А. М. Халецкого о работе кафедры
Page from the handwritten report about the work of the department by the Head of Pharmaceutical Chemistry Department, Professor A. M. Khaletsky

вузах Томска, Москвы, Ленинграда, однако нигде не видел такого замечательного руководства, как в Ленинградском государственном университете [4].

После защиты кандидатской диссертации прошло совсем немного времени, а доцент А. М. Халецкий представил 18 февраля 1941 года к защите свою докторскую диссертацию на тему «Исследование в области изо-

мерных превращений α -кетоспиртов». У него было три официальных оппонента: профессор С. Н. Данилов, профессор Ю. С. Залькинд, профессор Г. В. Пигулевский [5]. Необходимо заметить, что к этому времени у Халецкого были и свои ученики, также, он уже выпустил четырех кандидатов химических наук, а трое находились в процессе выпуска. Из протокола защиты докторской диссертации мы узнаем, что работа автора стала результатом исследований, которые велись на протяжении многих лет в лаборатории его первого научного руководителя академика Фаворского и касалась изомерных превращений кетоспиртов, а также была тесно связана с работой А. М. Бутлерова, в свое время вызвавшей очень большой интерес [6].

Несмотря на то, что началась война, ВАК СССР в июле 1941 года присудил А. М. Халецкому степень доктора химических наук. В 1942 году студенты и преподаватели Ленинградского фармацевтического института были эвакуированы в Пятигорск, а сам институт был «законсервирован» до конца войны.

С 1940–1950 гг. А. М. Халецкий работал заместителем директора по научной части Ленинградского научно-исследовательского химико-фармацевтического института, а с 1941–1946 гг. еще и директором по совместительству.

С 1943 по 1948 гг. он заведовал кафедрой органической химии в 1 ЛМИ, а 2 октября 1943 года был утвержден в звании профессора на кафедре.

Когда фармацевтический факультет 1 ЛМИ был выделен в самостоятельный вуз с четырехлетним курсом обучения и таким образом возобновлена работа ЛФИ (1937 г.), А. М. Халецкий вернулся к руководству кафедрой фармацевтической химии.

Кафедра фармацевтической химии – одна из старейших кафедр института, была организована еще в 1919 году. Обратимся к информации о ее работе, которая содержится в виде отчетов за 1950-е годы, написанных ее заведующим, А. М. Халецким, и которая поможет нам представить условия труда сотрудников института.

Так, из отчета о состоянии кафедры за 1951 год мы узнаем, что она занимала помещение площадью 300 кв. метров, имела 2 химические лаборатории, весовую комнату, комнату для научно-исследовательских работ, ассистентскую и лаборантскую комнаты. Кафедра была оборудована химическими столами и 4-я вытяжными шкафами, однако имелось много проблем, требующих решения. Например, при наличии газовой проводки не было газа, а необходимо было восстановить работу газгольдера, функционирующего до войны. Кафедра остро нуждалась в оборудовании для научно-исследовательской работы: не было автоклава лабораторного типа, потенциометра, рефрактометра, полярографа и пр. Одним из срочных мероприятий была организация стеклодувной мастерской, оборудование для которой имелось, но отмечалось, что необходимы кадры – привлечение двух стеклодувов для работы [7].

Отчет о работе кафедры от 1953–1954 годов показывает, что много проблем так и остались нерешенными, в частности, это касалось малой площади помещений: «Учебно-производственная база кафедры чрезвычайно стеснена. У кафедры в распоряжении лишь одна химиче-



Здание 1 Ленинградского медицинского института (сейчас – Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. академика И. П. Павлова)
Building of the First Leningrad Medical Institute (now Pavlov First Saint Petersburg State Medical University)



Здание Ленинградского фармацевтического института (Сейчас – Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета)
Building of the Leningrad Pharmaceutical Institute (Now – Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University)

ская лаборатория на 24 места и весовая комната, в которой ведутся теоретические занятия с аспирантами, хотя работа в весовой комнате, кроме взвешивания, как известно, недопустима. Учебная нагрузка химической лаборатории кафедры была чрезмерной, в течение года в ней было проведено более 2000 часов лабораторных занятий с 500 студентами и курсантами ИТР. Ввиду недостаточной площади, помещение кабинета заведующего кафедрой занято тремя аспирантами, двумя сотрудниками и двумя студентами СНО. Малая химическая лаборатория на 5 мест также перегружена, поэтому дальнейшая работа кафедры в таких условиях невозможна, необходимо расширение площади и срочное исправление вентиляции в кабинете зав. кафедрой. Сам заведующий и работающие с ним коллеги потеряли много ценных сведений данной экспериментальной работы вследствие протечки вентиляционных труб, а разбрызгивание продуктов конденсата испаряющейся жидкости, повредило одежду работников на суму 4000 рублей» [8].

Штат кафедры состоял из одного доктора химических наук, профессора А. М. Халецкого и двух кандидатов наук, занимавших должности ассистентов и работающих на кафедре больше 10 лет. Также, имеются сведения о том, что в данный период на кафедре числились два аспиранта, которые сдали все экзамены кандидатского минимума, однако написание диссертации осложнялось трудностями в снабжении необходимым оборудованием и реактивами [9].

Несмотря на материально-технические сложности, результаты научной работы чрезвычайно интересны. Так, на основе изучения химического состава лекарственных веществ растительного происхождения была предложена технология получения стандартных галеновых препаратов. Исследование состава побочного продукта целлюлозного производства – фитостерина привело к разработке метода выделения β -ситостерина. Работы в области нестероидных гормонов позволили получить

диэтиловый эфир дификлолентаноэтандикабоновой кислоты, обладающей высокой андрогенной активностью

В 1950–60-е годы большая серия работ была посвящена химии бенз-2,1,3-тиа- и селендиазолов, 3,5-диоксипиразолидинов, N-окисей хинолина, тетрагидрохинолина, морфина, ксантина, получению производных барбитуровой и тиобарбитуровой кислот, получению потенциальных противоопухолевых соединений.

В ЦГА СПб сохранилась служебная записка заместителя министра здравоохранения СССР, направленная заместителю президента Академии медицинских наук СССР И. В. Зубову (копия была направлена директору Ленинградского химико-фармацевтического института А. Г. Егорову), в которой речь идет о том, что кафедрой фармацевтической химии Ленинградского химико-фармацевтического института в 1955–1956 годы были предложены препараты бета-ситостерина для лечения атеросклероза и детамедидона для лечения ревматизма, которые должны быть переданы для клинических испытаний. В этих целях ЛХФИ на заводах «Фармакон» и «Акрихин» данные препараты производились в достаточных количествах для клинических испытаний [10]. Нужно отметить, что А. М. Халецкий активно содействовал внедрению научных разработок в промышленность.

В продолжение вышеизложенного, из стенографического отчета заседания ученого совета ЛХФИ от 10 февраля 1959 года, в частности, из выступления зам. директора по учебной и научной работе профессора А. П. Вишнякова об итогах работы института мы узнаем, что научная работа вуза в то время велась по 89 темам и 54 подтемам. Основная проблема, над которой работали ученые института, это – «Изыскание и изучение новых лечебных препаратов». Так, по вопросу изыскания средств, задерживающих злокачественное развитие клеток, работало 40 научных работников, руководство осуществляли 7 профессоров, заведующих кафедрами.

Было установлено тесное сотрудничество с профилирующими институтами Ленинграда и Москвы.

Остановимся на разработках, в которых принимал участие зав. кафедрой фармацевтической химии, профессор А. М. Халецкий. В первую очередь к ним относятся исследования в области стероидов. Помимо этого, группа под руководством А. М. Халецкого вела работу, связанную с совершенствованием технологии гормонов и изысканием новых гормональных препаратов. Исследования в данном направлении в прежние годы показали возможность синтеза гормонов из сульфатного мыла – отходоц целлюлозного производства через стадию получения бэта-ситостерина. При испытании самого бэта-ситостерина в опыте на животных был отмечен лечебный эффект этого соединения при ряде заболеваний и, в частности, при атеросклерозе, лучевой болезни и других. Отмечалось, что по этим работам установлен творческий контакт с Институтом экспериментальной медицины, который предложил провести испытания интересующих его препаратов. Также, совместно с заводом «Акрихин» был разработан промышленный метод производства бэта-ситостерина. Начато производственное получение этого препарата в количестве до 100 кг с целью широкого испытания препарата и его производных в клиниках, а также дальнейшего изучения [11].

В этом же докладе о работе института профессор А. П. Вишняков отдельно отметил как работу кафедр, так и работу конкретных ученых: «из отдельных товарищей хорошо работали: профессора Гаммерман, Фельдман, Халецкий, Самосонов; доценты: Конокотин, Блинова, Елинов, Остапкевич, Егоров» [12].

Про совместную работу кафедры фармхимии с промышленностью рассказал в своем докладе доцент Л. С. Майофис, заметив, что кафедра вполне себя оправдывала с точки зрения результативности такого сотрудничества. Докладчик остановился на вкладе кафедры в развитие новых ампульных производств, происходившее в течение 1958 года. Также было замечено, что кафедре необходимо сделать «последний рывок» и довести производство до внедрения бэта-ситостерина на заводе «Акрихин», а на заводе «Фармакон» повысить производство уже полученного в небольших количествах бета-ситостерина, и, также, начать производство нового препарата детамидиона, чем занимались три представителя от кафедры [13].

На этом Ученом совете выступал и сам профессор А. М. Халецкий. По стенограмме заседания можно составить, в том числе, представление и о некоторых чертах его характера: убедительности, безапелляционности, решительности. Приведем лишь небольшой фрагмент, касающийся хозяйственных вопросов: «Товарищи! С одной стороны, мы имеем по институту чуть ли не миллионные средства, с другой, мы не можем израсходовать даже десяти рублей на приобретение того, что необходимо. Может быть, неудобно на заседании Ученого совета говорить о том, что на кафедре грязь, непривлекательный вид, производство мелкого ремонта слесарем или плотником перерастает в неразрешимую проблему. Кафедры ведут большую работу: мы принимали в этом году и в дальнейшем будем принимать участие в ответственных конференциях Академии медицинских наук, мы

попали в число тех организаций, которые будут представлять на съездах в нашем Союзе и других странах, и в то же время такое убожество, которое видишь, когда приходишь на ту же кафедру фармацевтической химии» [14].

Хотелось бы отметить и огромную энергию А. М. Халецкого, его преданность науке. Доказательством является не только его многолетнее заведование кафедрой и большой объем научных трудов, но и удивительная работоспособность.

Представляют интерес его личные высказывания на все том же Ученом совете: «Все мероприятия нашей партии и правительства направлены на улучшение всей нашей жизни. Ставится вопрос, чтобы максимально работать. Что же получается у нас? При долгожданном для многих 6 часовом рабочем дне, есть масса людей, которые не работают 6 часов, а так как в эти 6 часов входит и прием пищи, и всякие другие мероприятия, на работу идет лишь 50–60% времени. За это время химическую работу выполнить невозможно... Нам следовало бы внести такое предложение, чтобы работать не менее 7 часов: 6 часовой рабочий день и 1 час на прием пищи» [15].

Следует заметить, что на это высказывание А. М. Халецкого последовал и ответ ректора ЛХФИ А. Г. Егорова, который только в сентябре приступил к своим должностным обязанностям и вынужден был быстро входить в процесс работы института. Егоров заметил, что вопрос о рабочем дне не подлежит обсуждению, поскольку лежит не в плоскости приказа, а в плоскости закона, который все руководители должны выполнять и требовать от сотрудников, чтобы они работали не 6 часов, а именно 7 [16].

Профессор Фельдман продолжил дискуссию, сделав интересные, на наш взгляд, замечания: «Настоящий исследователь на часы не смотрит..., среди работников кафедр у нас есть люди, которые по природе своей не являются исследователями, а заставить быть исследователями из-под палки нельзя. Он будет отсиживать, но исследователя из него не получится. Учитывая, что сейчас перед высшей школой поставлены чуть ли не на равных правах исследовательская работа и учебная, может быть стоит поставить вопрос, что некоторая часть людей вообще непригодна. Было предложение увеличить почасовую нагрузку за счет первой половины дня. Почему Исидор Хунович, Абрам Михайлович не приходят к 12.00 и не уходят в 17.00? Потому что они исследователи по природе, потому что их тянет, они себя не представляют вне этого, а есть такие, которых надо заставлять. Так не надо заставлять вести исследовательскую работу. Пусть ведут ту работу, которая им по душе» [17].

Что же касается плана научно-исследовательской работы кафедры фармацевтической химии на 1956 г., особенное внимание было уделено следующим темам: 1) синтез гормонов: 1.1. исследование гормонов; 1.2. окисление холестерина; 2) исследование реакции окисления холестерина и β-ситостерина; 3) фармакологические изучения препаратов; 4) синтез бензилкетона [18].

Исследования под руководством профессора А. М. Халецкого бесспорно обогатили теорию и практику органической и фармацевтической химии, внесли вклад в науку о зависимости между биологическим строением

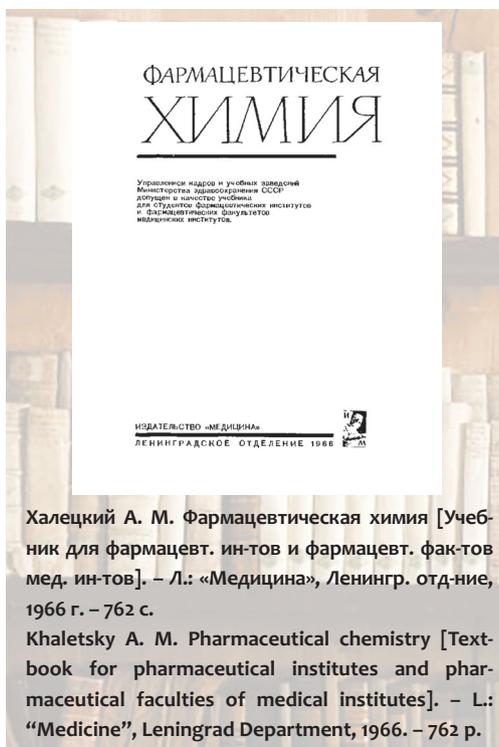
и активностью, пополнили арсенал медицины новыми лекарственными препаратами и методами их анализа.

Поражает высокая публикационная активность ученого. Первые печатные труды появились у Абрама Михайловича Халецкого еще в 1927 году, в период его работы в городе Ижевск (1928–1930 гг.) и были посвящены обнаружению кокаина в печени и моче, а также анализу некоторых сложных смесей, как выемок для аптечного контроля. В дальнейшем публиковались работы как по синтезу новых соединений, изучению их свойств, так и по фарманализу (применение капельного анализа для исследования некоторых фармацевтических препаратов).

В 1941 году, еще до защиты докторской диссертации, вышел первый учебник по фармацевтической химии, где А. М. Халецкий был одним из авторов. Уже после войны управлением кадров и учебных заведений Министерства здравоохранения СССР этот учебник был рекомендован для студентов фармацевтических институтов и фармацевтических факультетов медицинских институтов.

В материалах о научно-педагогической деятельности заведующих кафедрами института за 1956–1959 годы содержится перечень 49 научных работ А. М. Халецкого, как его самого, так и в соавторстве [19]. Всего, вместе с сотрудниками им было опубликовано более 300 работ, получено 35 авторских свидетельств, выпущено два учебника и 2 руководства по фармацевтической химии.

Профессор А. М. Халецкий – реформатор и в сфере учебной работы ЛХФИ. Именно он предложил новую



Халецкий А. М. Фармацевтическая химия [Учебник для фармацевт. ин-тов и фармацевт. фак-тов мед. ин-тов]. – Л.: «Медицина», Ленингр. отд-ние, 1966 г. – 762 с.

Khaletsky A. M. Pharmaceutical chemistry [Textbook for pharmaceutical institutes and pharmaceutical faculties of medical institutes]. – L.: “Medicine”, Leningrad Department, 1966. – 762 p.

в то время форму аттестации провизоров – защиту дипломных работ, первые из которых были выполнены на кафедре органической химии.

В числе его учеников – доктора наук, доценты, заведующие кафедрами, научные и аптечные работники. Под руководством Халецкого защищено 35 диссертаций.

Профессор принимал активное участие и в общественной работе. Он являлся председателем Ленинградского научного фармацевтического общества, членом центральной методической комиссии Минздрава СССР, членом редакционного совета журнала «Фармация». Во время блокады консультировал ряд химических производств.

Абрам Михайлович Халецкий был отмечен правительственными наградами за научную, педагогическую и общественную деятельность: орденом «Знак по-

чета», медалями «За оборону Ленинграда», «За доблестный труд», знаком «Отличник здравоохранения».

Современники отмечали неуемную энергию, работоспособность, широту научных интересов профессора, и в то же время отмечалась его доброжелательность по отношению к молодежи, делающей первые шаги в науке.

Коллектив Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета старается хранить память об организаторе кафедры фармацевтической химии, ученом и педагоге, отзывчивом человеке, деятельность которого является частью истории СПбФУ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Халецкий А. М. Кандидат химических наук по теме: «Альфа кето спирты и их свойства» / А. М. Халецкий // ЦГА СПб. – Ф. Р-7240. – Оп. 12–1. – Д. 80. – Л. 2.
2. Халецкий А. М. Кандидат химических наук по теме: «Альфа кето спирты и их свойства» / А. М. Халецкий // ЦГА СПб. – Ф. Р-7240. – Оп. 12–1. – Д. 80. – Л. 3.
3. Халецкий А. М. Кандидат химических наук по теме: «Альфа кето спирты и их свойства» / А. М. Халецкий // ЦГА СПб. – Ф. Р-7240. – Оп. 12–1. – Д. 80. – Л. 14.
4. Халецкий А. М. Кандидат химических наук по теме: «Альфа кето спирты и их свойства» / А. М. Халецкий // ЦГА СПб. – Ф. 7240. – Оп. 12–1. – Д. 80. – Л. 2.
5. Халецкий А. М. Кандидат химических наук по теме: «Альфа кето спирты и их свойства» / А. М. Халецкий // ЦГА СПб. – Ф. Р-7240. – Оп. 12–1. – Д. 80. – Л. 15.

6. Халецкий А. М. Кандидат химических наук по теме: «Альфа кето спирты и их свойства» / А. М. Халецкий // ЦГА СПб. – Ф. 7240. – Оп. 12–1. – Д. 80. – Л. 32.
7. Отчеты о состоянии кафедр института на 20 февраля 1951 года // ЦГА СПб. – Ф. 3133. – Оп. 2. – Д. 329. – Л. 7.
8. Отчет о работе кафедр за 1953–54 учебный год // ЦГА СПб. – Ф. 3133. – Оп. 2. – Д. 507. – Л. 12.
9. Отчет о состоянии кафедр института на 20 февраля 1951 года // ЦГА СПб. – Ф. 3133. – Оп. 2. – Д. 329. – Л. 8.
10. Переписка с Министерством здравоохранения СССР по учебной и научно-исследовательской работе, том 1 // ЦГА СПб. – Ф. 3133. – Оп. 5. – Д. 149. – Л. 33.
11. Стенографический отчет заседания Ученого Совета института по итогам научной работы института за 1958 год // ЦГА СПб. – Ф. 3133. – Оп. 5. – Д. 99. – Л. 9.

12. Стенографический отчет заседания Ученого Совета института по итогам научной работы института за 1958 год // ЦГА СПб. – Ф. 3133. – Оп.5. – Д. 99. – Л. 14.

13. Стенографический отчет заседания Ученого Совета института по итогам научной работы института за 1958 год // ЦГА СПб. – Ф. 3133. – Оп. 5. – Д. 99. – Л. 18.

14. Стенографический отчет заседания Ученого Совета института по итогам научной работы института за 1958 год // ЦГА СПб. – Ф. 3133. – Оп. 5. – Д. 99. – Л. 45.

15. Стенографический отчет заседания Ученого Совета института по итогам научной работы института за 1958 год // ЦГА СПб. – Ф. 3133. – Оп. 5. – Д. 99. – Л. 46.

16. Стенографический отчет заседания Ученого Совета института по итогам научной работы института за 1958 год // ЦГА СПб. – Ф. 3133. – Оп.5. – Д. 99. – Л. 73.

17. Стенографический отчет заседания Ученого Совета института по итогам научной работы института за 1958 год // ЦГА СПб. – Ф. 3133. – Оп.5. – Д. 99. – Л. 67.

18. Тематические планы научно-исследовательской работы кафедр института на 1956 год // ЦГА СПб. – Ф. 3133. – Оп. 5. – Д. 11. – Л. 94–95.

19. Материалы о научно-педагогической деятельности заведующих кафедрами института за 1956–1959 гг. (персональные сведения, списки научных работ) // ЦГА СПб. – Ф. 3133. – Оп. 5. – Д. 192. – Л. 24.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Игорь Анатольевич Наркевич – д-р фармацевт. наук, профессор, ректор Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, igor.narkevich@pharminnotech.com

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

Светлана Александровна Воробьева – д-р филос. наук, доцент, заведующая кафедрой социально-гуманитарных наук Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, svetlana.vorobieva@pharminnotech.com

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

Ксения Валерьевна Демина – магистрант Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Россия, ksdyomina@gmail.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 01.06.2022 г., одобрена после рецензирования 20.06.2022 г., принята к публикации 30.06.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2022. Vol. 4, no. 2. P. 76-84

HERITAGE

Original article

The life path of A. M. Khaletsky

©2022. Igor A. Narkevich¹, Alla O. Volgusheva¹, Svetlana A. Vorobeva¹,
Vladimir V. Pereygin¹, Ksenia V. Demina²

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

²Saint Petersburg Electrotechnical University 'LETI', Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Svetlana A. Vorobeva, svetlana.vorobieva@pharminnotech.com

ABSTRACT. Many brilliant scientists, professors, whose life and fate were directly connected with the history of the university, worked at the St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. Our national pharmacy owes their talent and enthusiasm.

Based on unpublished archival records, the article reconstructs the biography, professional, scientific and social activities of Abram Mikhailovich Khaletsky, a well-known chemist, professor, Doctor of Chemistry, who made a great contribution to the development of Russian science, who for many years worked as the Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry of the Leningrad Pharmaceutical Institution. A graduate of the Medical Department of Kazan University, a student of Academy A.E. Favorsky, he took an active part in the reformation of the educational process of the LCPI. It was A.M. Khaletsky who proposed a new form of appraisal of pharmacists at that time – the defense of theses, the first of them were performed at the Department of Organic Chemistry. Among the scientific achievements made under the leadership of A.M. Khaletsky: studies of isomeric changes of keto-alcohol, technology for the production of standard galenical preparations, the method of isolation of β -sitosterol, improvement of hormone technology and the search for new hormonal drugs, and many others. Actively promoted the integration of scientific developments in the pharmaceutical industry. Research by Professor A. M. Khaletsky undoubtedly enriched the theory and practice of organic and pharmaceutical chemistry, made the contribution to the science of the relationships between biological structure and activity, replenished the range of medicine with new drugs and methods of their analysis.

The article provides information about the work of one of the oldest departments of the Leningrad Chemical and Pharmaceutical Institute - pharmaceutical chemistry during the leadership of A.M. Khaletsky (1950-x).

KEYWORDS: Leningrad Pharmaceutical Institute; Department of Pharmaceutical Chemistry; First Leningrad Medical Institute; Department of Organic Chemistry; Head of the Department; "alpha keto alcohols, their properties and transformations"; "research in the field of isomeric transformations of keto alcohols"

REFERENCES

1. Khaletsky A. M. Kandidat himicheskikh nauk po teme: "Al'fa keto spirty i ih svojstva". Central State Archive of Saint Petersburg. Coll. R-7240. Aids 12-1. Fol. 80. P. 2. (In Russ.).
2. Khaletsky A. M. Kandidat himicheskikh nauk po teme: "Al'fa keto spirty i ih svojstva". Central State Archive of Saint Petersburg. Coll. R-7240. Aids 12-1. Fol. 80. P. 3. (In Russ.).
3. Khaletsky A. M. Kandidat himicheskikh nauk po teme: "Al'fa keto spirty i ih svojstva". Central State Archive of Saint Petersburg. Coll. R-7240. Aids 12-1. Fol. 80. P. 14. (In Russ.).
4. Khaletsky A. M. Kandidat himicheskikh nauk po teme: "Al'fa keto spirty i ih svojstva". Central State Archive of Saint Petersburg. Coll. 7240. Aids 12-1. Fol. 80. P. 2. (In Russ.).
5. Khaletsky A.M. Kandidat himicheskikh nauk po teme: "Al'fa keto spirty i ih svojstva". Central State Archive of Saint Petersburg. Coll. R-7240. Aids 12-1. Fol. 80. P. 15. (In Russ.).
6. Khaletsky A. M. Kandidat himicheskikh nauk po teme: "Al'fa keto spirty i ih svojstva". Central State Archive of Saint Petersburg. Coll. 7240. Aids 12-1. Fol. 80. P. 32. (In Russ.).
7. Otchet o sostojanii kafedr instituta na 20 fevralja 1951 goda. Central State Archive of Saint Petersburg. Coll. 3133. Aids 2. Fol. 329. P. 7. (In Russ.).
8. Otchet o rabote kafedr za 1953-54 uchebnyj god. Central State Archive of Saint Petersburg. Coll. 3133. Aids 2. Fol. 507. P. 12. (In Russ.).

9. Otchet o sostojanii kafedr instituta na 20 fevra-lja 1951 goda. Central State Archive of Saint Petersburg. Coll. 3133. Aids 2. Fol. 329. P. 8. (In Russ.).

10. Perepiska s Ministerstvom zdravooxranenija SSSR po uchebnoj i nauchno-issledovatel'skoj rabote, vol. 1. Central State Archive of Saint Petersburg. Coll. 3133. Aids 5. Fol. 149. P. 33. (In Russ.).

11. Stenograficheskij otchet zasedanija Uchenogo Sove-ta instituta po itogam nauchnoj raboty instituta za 1958 god. Central State Archive of Saint Petersburg. Coll. 3133. Aids 5. Fol. 99. P. 9. (In Russ.).

12. Stenograficheskij otchet zasedanija Uchenogo Sove-ta instituta po itogam nauchnoj raboty instituta za 1958 god. Central State Archive of Saint Petersburg. Coll. 3133. Aids 5. Fol. 99. P. 14. (In Russ.).

13. Stenograficheskij otchet zasedanija Uchenogo Sove-ta instituta po itogam nauchnoj raboty instituta za 1958 god. Central State Archive of Saint Petersburg. Coll. 3133. Aids 5. Fol. 99. P. 18. (In Russ.).

14. Stenograficheskij otchet zasedanija Uchenogo Sove-ta instituta po itogam nauchnoj raboty instituta za 1958 god

Central State Archive of Saint Petersburg. Coll. 3133. Aids 5. Fol. 99. P. 45. (In Russ.).

15. Stenograficheskij otchet zasedanija Uchenogo Soveta instituta po itogam nauchnoj raboty instituta za 1958 god. Central State Archive of Saint Petersburg. Coll. 3133. Aids 5. Fol. 99. P. 46. (In Russ.).

16. Stenograficheskij otchet zasedanija Uchenogo Soveta instituta po itogam nauchnoj raboty instituta za 1958 god. Central State Archive of Saint Petersburg. Coll. 3133. Aids 5. Fol. 99. P. 73. (In Russ.).

17. Stenograficheskij otchet zasedanija Uchenogo Sove-ta instituta po itogam nauchnoj raboty instituta za 1958 god. Central State Archive of Saint Petersburg. Coll. 3133. Aids 5. Fol. 99. P. 67. (In Russ.).

18. Tematicheskie plany nauchno-issledovatel'skoj rabo-ty kafedr instituta na 1956 god. Central State Archive of Saint Petersburg. Coll. 3133. Aids 5. Fol. 11. PP. 94-95. (In Russ.).

19. Materialy o nauchno-pedagogicheskoj dejatel'nosti zavedujushhijh kafedrami instituta za 1956-1959 gg. (personal'nye svedenija, spiski nauchnyh rabot). Central State Archive of Saint Petersburg. Coll. 3133. Aids 5. Fol. 192. P. 24. (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Igor A. Narkevich – D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor, Rector of Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, igor.narkevich@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 of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, alla.volgusheva@pharminnotech.com

Svetlana A. Vorobeva – D.Sc. in Philosophy, Associate Professor, Head of the Department of Social and Humanitarian Disciplines, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, svetlana.vorobieva@pharminnotech.com

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

Ksenia V. Dyomina – Master's Degree Student of Saint Petersburg Electrotechnical University 'LETI', Saint Petersburg, Russia, ksyomina@gmail.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted June 01, 2022; approved after reviewing June 20, 2022; accepted for publication June 30, 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 приведет к разглашению секретной (конфиденциальной) информации (включая государственную тайну);

- что Автор проинформировал соавторов относительно условий этого Соглашения и получил согласие всех соавторов на заключение настоящего Соглашения на условиях, предусмотренных Соглашением.

5.2. Автор обязуется:

- представить рукопись Статьи в соответствии с Требованиями к статьям, указанными на сайте Журнала.

- не использовать в коммерческих целях и в других изданиях без согласия Издателя электронную копию Статьи, подготовленную Издателем;

- в процессе подготовки Статьи к публикации вносить в текст Статьи исправления, указанные рецензентами и принятые Редакцией Журнала, и/или, при необходимости, по требованию Издателя и Редакции доработать Статью;

- читать корректуру Статьи в сроки, предусмотренные графиком выхода Журнала;

- вносить в корректуру Статьи только тот минимум правки, который связан с необходимостью исправления допущенных в оригинале Статьи ошибок и/или внесения фактологических и конъюнктурных изменений.

5.3. Автор имеет право:

- передавать третьим лицам электронную копию опубликованной Статьи, предоставленную ему Издателем согласно п. 5.4 настоящего Соглашения, целиком или частично для включения Статьи в базы данных и репозитории научной информации с целью продвижения академических или научных исследований или для информационных и образовательных целей при условии обеспечения ссылок на Автора, Журнал и Издателя.

5.4. Издатель обязуется:

- опубликовать в печатной и электронной форме Статью Автора в Журнале в соответствии с условиями настоящего Соглашения;

- по решению Редакции Журнала, в случае необходимости, предоставить Автору корректуру верстки Статьи и внести обоснованную правку Автора;

- предоставить Автору электронную копию опубликованной Статьи на электронный адрес Автора в течение 15 рабочих дней со дня выхода номера Журнала в свет;

- соблюдать предусмотренные действующим законодательством права Автора, а также осуществлять их защиту и принимать все необходимые меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

5.5. Издатель имеет право:

- осуществлять техническое и литературное редактирование Статьи, не изменяющее ее (основное содержание);

- проводить экспертизу Статьи и предлагать Автору внести необходимые изменения, до выполнения которых Статья не будет размещена в Журнале;

- при любом последующем разрешенном использовании Автором (и/или иными лицами) Журнала и/или Статьи (в том числе любой ее отдельной части, фрагмента) требовать от указанных лиц указания ссылки на Журнал, Издателя, Автора или иных обладателей авторских прав, название Статьи, номер Журнала и год опубликования, указанные в Журнале;

- размещать в СМИ и других информационных источниках предварительную и/или рекламную информацию о предстоящей публикации Статьи;

- устанавливать правила (условия) приема и публикации материалов в Журнале. 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 сбой работы компью-

терной сети, забастовки, гражданские волнения, беспорядки, любые иные обстоятельства.

[...]

10. Прочие условия

10.1. Любые уведомления, сообщения, запросы и т. п. (за исключением документов, которые должны быть направлены в виде подлинных оригиналов в соответствии с законодательством РФ) считаются полученными Автором, если они были переданы (направлены) Издателем через сайт журнала (в том числе путем публикации), по факсу, по электронной почте, указанной в Заявке и по другим каналам связи. Стороны признают юридическую силу уведомлений, сообщений, запросов и т. п., переданных (направленных) указанными выше способами.

10.2. В случае предъявления к Издателю требований, связанных с нарушением исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности третьих лиц при создании Статьи или в связи с заключением Автором настоящего Соглашения, Автор обязуется:

– немедленно, после получения уведомления Издателя, принять меры к урегулированию споров с третьими лицами, при необходимости вступить в судебный процесс на стороне Издателя и предпринять все 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 Перельгин Тел.: 8(812) 499-39-00 (доб. 4231) E-mail: Info-formulas@mail.ru	Vladimir Perelygin
Заместитель главного редактора – научный редактор	Николай Ефимов Тел.: + 7(921) 910-68-15 E-mail: Info-formulas@mail.ru	Nikolai Efimov
Заместитель главного редактора – 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
Технический редактор	Ксения Демина	Ksenia Dyomina
Технический редактор	Иван Перельгин	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 30.07.2022 Заказ 14

Мнение редакции может не совпадать с мнениями авторов публикуемых материалов.