



ISSN 2713-153X [PRINT]
ISSN 2713-1602 [ONLINE]

Научно-практический журнал
Scientific and practical journal

ФОРМУЛЫ АРМАЦИИ Pharmacy Formulas

Том
Volume

4

№
Number

3

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!

Отечественная фармацевтическая отрасль продолжает стремительно развиваться, несмотря на структурные и экономические вызовы к лекарственному рынку в последние годы, в связи с новыми инфекционными и неинфекционными заболеваниями и достижениями в медицине. На лекарственный рынок также оказывает влияние создание новых инновационных предприятий-производителей лекарственных средств в соответствии с требованиями GxP и PIC/S для обеспечения организаций здравоохранения современными качественными лекарственными препаратами.

Авторы продолжают делиться с читателями результатами своих исследований на страницах в соответствующих рубриках издания.

Для дальнейшего развития рубрики биологические науки и инвайронментальные науки в фармации и медицине, в частности, прошу Вас рассмотреть возможность принять участие в программе наших научно-практических исследований по обнаружению лекарственных препаратов и их метаболитов в системе питьевого водопотребления, а также в разработке наилучших доступных технологий (НДТ) по управлению медицинскими отходами.

В настоящее время, проводимые исследования в сфере организации контроля экологической безопасности и безвредности для человека источников питьевой воды, затрагивают медико-биологические и фармацевтические направления науки и носят междисциплинарный характер.

Растущее потребление лекарственных средств продолжает оказывать негативное воздействие на окружающую среду (НВОС) и на организм человека в результате неизбежного поступления лекарственных средств и их метаболитов в систему водопотребления и воду централизованных систем питьевого водоснабжения, в частности.

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

Основными источниками попадания лекарственных препаратов и их активных метаболитов в питьевую воду служат потребляемые населением фармацевтические препараты, удаляемые через канализацию стоки фарма-

цевитических и медицинских организаций, а также побочная продукция сельского хозяйства, что в итоге образует сточные воды, проходящие через недостаточно эффективные системы очистки. При этом несмотря на то, что каждое вещество или активный метаболит имеют специфический набор физико-химических свойств, существенная часть лекарственных средств обладает высокой селективностью и чрезвычайно высокой биологической активностью.

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

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

Из доступных нам источников следует, что в ходе работ, посвященных экотоксикологии ксенобиотиков и охране окружающей среды, выполняемых по фундаментальным темам НИР, были проанализированы современные подходы к оценке мониторинга и контроля окружающей среды в санитарно-защитных зонах фармацевтических производственных площадок, а также методические подходы к формированию экологической грамотности работников фармацевтической отрасли и экологизации граждан в целом.

В настоящее время, по-нашему мнению, следует считать важной и высоко актуальной задачей, дальнейшее решение вопросов экологической безопасности человека, что позволит контролировать и минимизировать возможные риски негативного воздействия на окружающую среду лекарственных средств и их метаболитов для здоровья населения.

Просим Вас более активно делиться с нами своими научными и практическими достижениями в решении задач по индикации и реабилитации экосистем окружающей среды. Уважаемые читатели, мы заранее благодарим Вас за предоставленные рукописи в адрес нашего издательства.



Владимир Перельгин
Главный редактор
Vladimir Perelygin
Editor-in-Chief

Dear colleagues!

The domestic pharmaceutical industry continues to develop rapidly, despite the structural and economic changes and challenges in the field of drug market in recent years, due to new infectious and non-infectious diseases and advancements in medicine. The drug market is also influenced by the creation of new innovative pharmaceutical manufacturing enterprises in accordance with GxP and PIC/S requirements to provide healthcare organizations with modern quality drugs.

The authors continue to share the results of their researches with readers in the relevant sections of the publication.

For further development of section on biological and environmental sciences in pharmacy and medicine, in particular, I kindly ask you to consider the possibility of participating in our scientific and practical research program on the detection of drugs and their metabolites in the drinking water system, as well as those on the development of best available technologies (BAT) for the management of medical waste.

“Currently, research in the field of organization of control of the environmental safety and harmlessness of sources of drinking water involves interdisciplinary medical-biological and pharmaceutical sciences. The growing consumption of drugs continues to have a negative impact on the environment and the human organism due to the inevitable entry of drugs and their metabolites into the water supply system and centralized drinking water supply systems, in particular.”

As a rule, in large and mid-sized cities, industrial and domestic wastewater is discharged into the city drainage network for subsequent joint treatment at treatment plants. Despite the fact that not only mechanical and biological, but also chemical and biological purification methods are used in sectors.

In sectors the treatment facilities, the effectiveness of existing cleaning approaches for such compounds remains extremely low, due to the structural complexity of most drugs and their metabolites.

The main sources of drugs and their active metabolites that reach the drinking water are the pharmaceuticals consumed by the population, the drains of pharmaceutical and medical organizations removed through the sewers, as well as by-products of agriculture, which ultimately form wastewater passing through insuffi-

ciently effective treatment systems. Despite the fact that each substance or active metabolite has a specific set of physicochemical properties, a significant part of drugs has high selectivity and extremely high biological activity.

The main groups of drugs that are found in the centralized drinking water supply system include antidepressants (amitriptyline), antibacterial drugs belonging to various groups (amoxicillin, ciprofloxacin, tetracycline, azithromycin), narcotic analgesics (cocaine, morphine, their derivatives), psychostimulants and benzodiazepines, hormones (estrogen and its metabolites estrone and estriol).

In a number of studies, endocrine dysregulatory complexes have been found in baby food, cosmetics, toothpaste and bottled water. Such complexes include not only derivatives of endogenous or synthetic hormones, but also other xenobiotics such as triclosan, bisphenol A, nitrophenol, alkylphenol, chlorophenol, etc.

A different number or quantity of endocrine dysregulatory complexes were found at different stages of water purification, however, a sufficient amount of not only starting compounds, but also more active metabolites remains in the declared purified drinking water.

As it is shown, from the sources available to us that in the course of work devoted to the ecotoxicology of xenobiotics and environmental protection, carried out on fundamental topics of research and development, modern approaches to assessing environmental monitoring and control in the sanitary protection zones of pharmaceutical production sites, as well as methodological approaches to the formation of environmental literacy of employees of the pharmaceutical industry and the environmental protection of citizens in general, were analyzed.

Currently, in our opinion, it should be considered an important and highly relevant task, further solving human environmental safety issues, which will allow monitoring and minimizing the possible risks of negative environmental impact of medicines and their metabolites on public health.

We ask you to more actively share with us your scientific and practical achievements in solving the problems of indicating and rehabilitating environmental ecosystems. Dear readers, we thank you in advance for the manuscripts provided to our publisher.

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)
- **В. Г. Лужанин**, канд. биол. наук, доцент, ректор (Пермь, 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)
- **Й. Стругар**, канд. фармацевт. наук (Республика Сербия)
- **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)
- **Vladimir G. Luzhanin**, Cand. Biol. Sciences, Associate Professor, Rector (Perm, Russia)
- **Shmuel Levit**, Doctor of Medicine (MD), Professor (Tel-Aviv, Israel)
- **Valery M. Lyft**, Doctor of Medicine (MD), Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Vakhtang M. Merabishvili**, Doctor of Medicine (MD), Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Igor A. Narkevich**, D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Oksana D. Nemyatykh**, D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Sergey V. Okovityi**, Doctor of Medicine (MD), Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Alexander S. Orlov**, Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Vladimir V. Pereygin**, Doctor of Medicine (MD), Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Kiran R. Ranadive**, Ph.D., Associate Professor (Pune, India)
- **Alexey V. Smirnov**, D.Sc. in Chemistry (St. Petersburg, Russia)
- **Alexander G. Sofronov**, Corr. Member of RAS, Doctor of Medicine (MD), Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Yovana Strugar**, Ph.D. in Pharmaceutical Sciences (Republic of Serbia)
- **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

**Фитостимулирующая активность
продукта биодеструкции
парацетамолсодержащих отходов**

Е. В. Вихарева, И. И. Мишенина,
А. В. Агафонцева, М. И. Рычкова

10

PHARMACEUTICAL SCIENCES

**Phyto-stimulating activity of the
paracetamol-containing waste
biodestruction product**

E. V. Vikhareva, I. I. Mishenina,
A. V. Agafontseva, M. I. Rychkova

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

**Заболеваемость, смертность, до-
стоверность учета, выживаемость
больных злокачественными но-
вообразованиями (ЗНО) в России.
Влияние эпидемии коронавируса
SARS-CoV-2-бетакоронавирус (попу-
ляционное исследование на уровне
федерального округа)**

В. М. Мерабишвили

18

BIOMEDICAL SCIENCES

**Morbidity, mortality, reliability
of accounting, survival of patients
with malignant neoplasms (ZNO)
in Russia. The impact of the
SARS-CoV-2-betacoronavirus
coronavirus epidemic
(population study at the
federal district level)**

V. M. Merabishvili

**Аспекты проблемы проведения
клинических исследований совре-
менных таргетных радиофармацев-
тических препаратов**

Э. З. Рабинович, А. Ю. Савченко,
В. Ю. Сухов, В. В. Перельгин

27

**Aspects of the problem
of clinical trials
of modern targeted
radiopharmaceuticals**

E. Z. Rabinovich, A. Yu. Savchenko,
V. Yu. Sukhov, V. V. Perelygin

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

**Микробиологический анализ
воды родников
Ленинградской области**

О. Ю. Богданова, Т. Ф. Черных

44

BIOLOGICAL SCIENCES

**Microbiological analysis
of spring water
in the Leningrad region**

O. Yu. Bogdanova, T. F. Chernykh

ИНФОРМАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

**Вода и ее значение для
жизни и здоровья человека**

И. В. Лунегова, В. В. Тыц,
С. А. Лопатин

50

INFORMATION AND PREVENTION

**Формирование водного
поведения как элемента
образа жизни**

С. А. Лопатин, В. В. Тыц

58

**Formation of water
behavior as an element
of lifestyle**

S. A. Lopatin, V. V. Tyts

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

PHARMACEUTICAL LEARNING ACTIVITY

Современные технологии диагностики и лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата
А. И. Тюкавин, А. В. Соломенников,
С. З. Умаров



Latest technologies of diagnostics and treatment of diseases of the musculoskeletal system
A. I. Tyukavin, A. V. Solomennikov,
S. Z. Umarov

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ: ДИСКУССИОННАЯ ТРИБУНА

ACTUAL PROBLEMS: DISCUSSION TRIBUNE

Молекулярные механизмы транспорта веществ через гематоэнцефалический барьер как мишени для фармакологического воздействия. Часть 2. Современные способы доставки фармакологических агентов в центральную нервную систему
М. В. Литвинова, А. Н. Трофимов,
П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев,
Е. Р. Бычков, Н. А. Арсениев,
А. И. Тюкавин



Molecular mechanisms of molecular transfer across the blood-brain barrier as a target for pharmacological action. Part 2. Modern methods of delivery of pharmacological agents to the central nervous system
M. V. Litvinova, A. N. Trofimov,
P. D. Shabanov, A. A. Lebedev,
E. R. Bychkov, N. A. Arseniyev,
A. I. Tyukavin

НАСЛЕДИЕ

HERITAGE

Стерин Иосиф Афроимович
С. М. Напалкова, С. В. Оковитый,
О. Ф. Веселова, В. В. Перельгин,
К. В. Дёмина



Joseph Afroimovich Sterin
S. M. Napalkova, S. V. Okovityi,
O. F. Veselova, V. V. Perelygin,
K. V. Demina

Фитостимулирующая активность продукта биодеструкции парацетамолсодержащих ОТХОДОВ

© 2022. Е. В. Вихарева¹, И. И. Мишенина¹, А. В. Агафонцева¹, М. И. Рычкова²

¹Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

²Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН, Пермь, Россия

Автор, ответственный за переписку: Елена Владимировна Вихарева, ajm@perm.ru

АННОТАЦИЯ. В настоящее время актуален поиск эффективных способов утилизации фармацевтических отходов, в том числе с использованием микроорганизмов, что позволяет получать продукты с новыми полезными, в частности фитостимулирующими свойствами. Проведенные нами ранее исследования показали, что продукт бактериальной деструкции парацетамола проявляет выраженные фитостимулирующие свойства в отношении лекарственных растений семейств *Lamiaceae*, *Plantaginaceae*, *Urticaceae*, *Asteraceae* и может использоваться как индуктор накопления в них биологически активных веществ.

Цель настоящей работы – исследовать влияние продукта биодеструкции парацетамола на содержание суммы полисахаридов, биомассу, размеры и морфолого-анатомические признаки семян льна обыкновенного *Linum usitatissimum* L. (семейство *Linaceae*).

Материалы и методы. В работе использовали продукт биодеструкции парацетамола (ПБП), полученный на базе лаборатории алканотрофных микроорганизмов «Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН» – филиала ПФИЦ УрО РАН (г. Пермь) из фармацевтической субстанции парацетамола с истекшим сроком годности. Исследование фитостимулирующего действия ПБП в отношении льна обыкновенного проводили на базе Ботанического сада им. А. Г. Генкеля Пермского государственного национального исследовательского университета. Содержание полисахаридов определяли гравиметрическим методом. Сравнительный анализ морфолого-анатомического строения семян проводили с использованием цифрового микроскопа Motic DM-111 и программного обеспечения Motic Play and Motic Educator.

Результаты. При обработке проростков льна обыкновенного ПБП содержание суммы полисахаридов в семенах увеличилось на 6%, общий сбор биомассы семян – на 20,5%, размер (длина) семян – на 2% по сравнению с контролем (водой). Биометрические параметры слизистого слоя семян, собранных с площадки, обработанной ПБП, увеличились на 10% по сравнению с контролем.

Заключение. Продукт биодеструкции парацетамола оказывает стимулирующий эффект в отношении лекарственного растения семейства льновые (*Linaceae*) – льна обыкновенного *Linum usitatissimum* L., увеличивая содержание полисахаридов, общий сбор биомассы семян и их размер.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биодеструкция; парацетамол; фитостимуляция; лен обыкновенный; полисахариды; масса семян; размер семян; биометрические параметры микроскопических признаков семян

СОКРАЩЕНИЯ:

ПБП – продукт биодеструкции парацетамола.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. В настоящее время проблема загрязнения окружающей среды лекарственными средствами и их метаболитами приобретает глобальный характер [1–21]. Фармполлютанты – высокостабильные соединения с разнообразной химической структурой и выраженной биологической активностью с начала 2000-х годов признаны новым классом ксенобиотиков [22–29]. Они поступают в окружающую среду в результате несовершенных способов утилизации фармацевтических отходов, а также из-за недостаточной очистки сточных вод от данных загрязнителей [30–31]. В связи с этим актуален поиск экологически безопасных способов утилизации фармацевтических отходов, в том числе с использованием микроорганизмов, что позволяет получать продукты с новыми полезными, в частности фитостимулирующими свойствами.

Ранее проведенные исследования показали, что продукт биодеструкции парацетамола (ПБП) актинобактериями рода *Rhodococcus* проявляет выраженные фитостимулирующие свойства в отношении лекарственных растений семейств *Lamiaceae*, *Plantaginaceae*, *Urticaceae*, *Asteraceae* и может использоваться как индуктор накопления в них биологически активных веществ [32–33].

Цель настоящей работы – исследовать стимулирующее действие ПБП на лекарственные растения семейства *Linaceae* на примере льна обыкновенного *Linum usitatissimum* L.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ПБП получен на базе лаборатории алканотрофных микроорганизмов «Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН» – филиала ПФИЦ УрО РАН (г. Пермь). Данный продукт представляет собой черный аморфный порошок, не растворимый в воде, устойчивый при хранении. Гидролизатами ПБП являются гидроксикоричные кислоты, которые обуславливают его фитостимулирующие свойства [34].

Исследование фитостимулирующего действия ПБП на лен обыкновенный проводили в условиях полевого эксперимента на территории Ботанического сада им. А. Г. Генкеля Пермского государственного национального исследовательского университета в период с мая по октябрь 2022 г. Три изолированные друг от друга площадки (контрольная № 1 и две опытных № 2, № 3) площадью 1,5 м² каждая, не различающиеся по освещенности, дренажу и прочим условиям, были засеяны семенами льна обыкновенного (агрофирма «Аэлита», Россия) в количестве 10 г на площадку. На опытных площадках № 3 и № 2 появившиеся через 10 дней после посадки проростки обрабатывали соответственно суспензией ПБП, приготовленной из расчета 2 г на 1 л воды, и стимулятором роста «Циркон» фирмы ННПП «НЭСТ М», Россия (1 мл на 10 л воды), действующими веществами которого являются гидроксикоричные кислоты, выделенные из эхинации пурпурной [35]. Контрольную площадку обрабатывали водой. Обработку растений данными агентами проводили трехкратно с интервалом один раз в месяц. Сбор семян льна обыкновенного осуществляли после полного созревания семенных коробочек, которые высушивали воздушно-теневым способом. Собранные семена использовали для определения массы, количества

и размера, а также биометрических параметров и содержания суммы полисахаридов гравиметрическим методом [36].

Сравнительный анализ морфолого-анатомического строения семян, собранных с разных площадок, проводили с использованием цифрового микроскопа Motic DM-111 («Motic», Китай) и программного обеспечения Motic Play and Motic Educator. Для приготовления препаратов, представляющих собой поперечные срезы семян льна, последние предварительно помещали на 24 часа в смесь этанола 95% и глицерина (1:1). Приготовленные микропрепараты использовали для изучения толщины слизистого слоя с кутикулой, толщины средней части оболочки семян, включающей паренхимные и механический слой, и пигментного слоя.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Применение ПБП в качестве фитостимулятора повысило общий сбор биомассы семян льна обыкновенного на 20,5% по сравнению с контролем (водой), а применение стимулятора роста «Циркон» – только на 6% (табл. 1).

Количество семян льна посевного в 1 г сырья, собранного с площадки, обработанной стимулятором роста «Циркон», равно 160, что больше на 15,94% по сравнению с контролем (138). Данный факт свидетельствует о меньшем размере полученных семян. В то же время количество семян льна посевного в 1 г сырья, собранного с площадки, обработанной ПБП, одинаково с контрольным значением (138).

Размер (длина) семян льна обыкновенного, собранных с площадки, обработанной стимулятором роста «Циркон», на 2% меньше по сравнению с размером контрольных семян. А длина семян льна обыкновенного, собранных с площадки, обработанной ПБП, на 2% превышает размер контрольных семян (табл. 2).

Биометрические параметры слизистого слоя семян, собранных с площадки, обработанной ПБП, и с площадки, обработанной стимулятором роста «Циркон», больше по сравнению с контролем на 10% и 7% соответственно (табл. 3, рис. 1).

Обработка растений ПБП способствовала увеличению содержания суммы полисахаридов в семенах на 6%, а при обработке «Цирконом» наблюдали уменьшение содержания полисахаридов на 17% по сравнению с контролем (табл. 4).

Табл. 1.
Масса семян льна обыкновенного, собранных с контрольной и опытных площадок

Table 1.
The mass of linseeds collected from the control and experimental areas

Применяемый агент	Масса семян, г	Изменение массы (по отношению к контролю), %
Продукт биодеструкции парацетамола	54,68 ± 0,23	+20,49
Стимулятор роста «Циркон»	48,01 ± 0,22	+5,79
Контроль (вода)	45,38 ± 0,23	-

Размер (длина) семян льна посевного, собранных с контрольной и опытных площадок

Табл. 2.

The size (length) of linseeds collected from the control and experimental areas

Table 2.

№ п/п	Длина семян льна посевного, мм		
	Контроль	Растения обработаны стимулятором роста «Циркон»	Растения обработаны ПБП
1	5,0	5,1	5,1
2	5,1	4,9	5,1
3	5,0	5,0	5,0
4	5,1	4,9	5,0
5	4,9	4,9	5,1
6	5,1	5,0	5,0
7	5,0	4,9	5,2
8	4,9	4,9	5,0
9	5,1	5,0	5,1
10	5,0	4,9	5,1
$\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$	5,0 ± 0,1	4,9 ± 0,1	5,1 ± 0,1

Биометрические параметры анатомических признаков семян льна обыкновенного, собранных с контрольной и опытных площадок

Табл. 3.

The size (length) of linseeds collected from the control and experimental areas

Table 3.

Анатомические признаки семян	Контроль (вода)	Растения обработаны стимулятором роста «Циркон»	Растения обработаны ПБП
	Биометрические параметры, мм		
Слизистый слой с кутикулой	0,5195 ± 0,0365	0,5568 ± 0,0365	0,5705 ± 0,0314
Паренхимные и механический слои	0,4870 ± 0,0893	0,4597 ± 0,0308	0,3301 ± 0,0559
Пигментный слой	0,1220 ± 0,0269	0,0830 ± 0,0184	0,0878 ± 0,0280

Содержание полисахаридов в семенах льна обыкновенного, собранных с контрольной и опытных площадок

Табл. 4.

The content of glycans in linseeds collected from the control and experimental areas

Table 4.

Содержание полисахаридов в семенах льна обыкновенного, %		
Контроль (вода)	Растения обработаны стимулятором роста «Циркон»	Растения обработаны ПБП
10,86	8,69	11,08
10,25	9,01	11,12
10,64	8,73	11,35
$\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 10,58 \pm 0,31$	$\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 8,81 \pm 0,16$	$\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 11,18 \pm 0,15$



Рис. 1. Анатомические признаки семян льна обыкновенного, собранных с контрольной и опытных (Циркон, ПБП) площадок (увеличение×40). 1 – слизистый слой с кутикулой, 2 – паренхимный и механический слои, 3 – пигментный слой
 Fig. 1. Anatomical features of linseeds collected from control and experimental (Zircon, PBP) areas (magnification×40). 1 – mucous layer with cuticle, 2 – parenchymal and mechanical layers, 3 – pigmented layer

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продукт биодеструкции парацетамола проявляет выраженное стимулирующее действие в отношении льна обыкновенного, повышая общий сбор биомассы семян на 20,5%, размер семян – на 2% и содержание суммы полисахаридов на 6% по сравнению с контролем (водой).

Установлено увеличение биометрических параметров слизистого слоя семян льна обыкновенного, собран-

ных с площадки, обработанной продуктом биодеструкции парацетамола, на 10% по сравнению с контролем.

Показана возможность получения из фармацевтических отходов продукта с новыми полезными свойствами и использования его в качестве биостимулятора лекарственных растений.

Исследование выполнено в рамках госзадания (АААА-А19-119112290008-4).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Barra Caracciolo A., Topp E., Grenni P. Pharmaceuticals in the environment: Biodegradation and effects on natural microbial communities. A review // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2015; 106: 25–36. DOI: 10.1016/j.jpba.2014.11.040.
2. Aus der Beek T., Weber F. A., Bergmann A., Hickmann S., Ebert I., Hein A., Küster A. Pharmaceuticals in the environment – Global occurrences and perspectives // *Environ. Toxicol. Chem.* 2016; 35. N. 4: 823–835. DOI: 10.1002/etc.3339.
3. Camacho-Muñoz D., Martín J., Santos J. L., Aparicio I., Alonso E. Concentration evolution of pharmaceutically active compounds in raw urban and industrial wastewater // *Chemosphere.* 2014; 111: 70–79. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2014.03.043.
4. Fekadu S., Alemayehu E., Dewil R., Van der Bruggen B. Pharmaceuticals in freshwater aquatic environments: A comparison of the African and European challenge. *Science of the Total Environment.* 2019; 654: 324–337. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.11.072.
5. Moreau M., Hadfield J., Hughey J., Sanders F., Lapworth D. J., White D., Civil W. A baseline assessment of emerging organic contaminants in New Zealand groundwater. *Science of the Total Environment.* 2019; 686: 425. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.05.210.
6. Madikizela L. M., Botha T. L., Kamika I., Msagati T. A. M. Uptake, Occurrence, and Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Analgesics in Plants and Edible Crops. *The Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2021; 70:34–45. DOI: 10.1021/ACS.JAFC.1C06499.
7. Madikizela L. M., Ncube S. Occurrence and ecotoxicological risk assessment of non-steroidal anti-inflammatory drugs in South African aquatic environment: What is known and the missing information. *Chemosphere.* 2021; 280: 130688. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.130688.
8. Yan J., Lin W., Gao Z., Ren Y. Use of selected NSAIDs in Guangzhou and other cities in the world as identified by wastewater analysis. *Chemosphere.* 2021; 279: 130529. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.130529.
9. Hanafiah Z. M., Wan Mohtar W. H. M., Abd Manan T. S. B., Bachi N. A., Abdullah N. A., Abd Hamid H. H., Beddu S., Mohd Kamal N. L., Ahmad A., Wan Rasdi N. The occurrence of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Malaysian urban domestic wastewater. *Chemosphere.* 2022; 287: 132134. DOI: 10.1016/J.CHEMOSPHERE.2021.132134.
10. Gimenez V., Nunes B. Effects of commonly used therapeutic drugs, paracetamol, and acetylsalicylic acid, on key physiological traits of the sea snail *Gibbula umbilicalis*. *Environmental Science and Pollution Research.* 2019; 26(21): 21858–21870. DOI: 10.1007/s11356-019-04653-w.
11. Almeida A., Sole M., Soares A. M. V. M., Freitas R. Anti-inflammatory drugs in the marine environment: Bioconcentration, metabolism and sub-lethal effects in marine bivalves. *Environmental Pollution.* 2020; 263(Pt A): 114442. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.114442.
12. Staszny A., Dobosy P., Maasz G., Szalai Z., Jakab G., Pirger Z., Szeberenyi J., Molnar E., Pap L. O., Juhász V., Weiperth A., Urbanyi B., Kondor A. C., Ferincz A. Effects of pharmaceutically active compounds (PhACs) on fish body and scale shape in natural waters. *Peer J.* 2021; 9: e10642. DOI: 10.7717/peerj.10642.
13. Singh V., Suthar S. Occurrence, seasonal variations, and ecological risk of pharmaceuticals and personal care products in River Ganges at two holy cities of India. *Chemosphere.* 2021; 268: 129331. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.129331.
14. Kermia A. E. B., Fouial-Djebbar D., Trari M. Occurrence, fate and removal efficiencies of pharmaceuticals in wastewater treatment plants (WWTPs) discharging in the coastal environment of Algiers // *Chim. Eng.* 2016; 19 (8): 963–970. DOI: 10.1016/s0045-6535(97)00354-8.
15. Koumaki E., Mamais D., Noutsopoulos C. Environmental fate of non-steroidal anti-inflammatory drugs in river water/sediment systems // *J. Hazard. Mater.* 2017; 323: 233–241. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2016.03.026.
16. Lai W. W., Lin Y. C., Tung H. H., Lo S. L., Lin A. Y. C. Occurrence of pharmaceuticals and perfluorinated compounds and evaluation of the availability of reclaimed water in Kinmen // *Emerg. Contam.* 2016; 2: 135–144. DOI: 10.1016/j.emcon.2016.05.001.
17. Mendoza A., Aceña J., Pérez S., López de Alda M., Barceló D., Gile A., Valcárcel Y. Pharmaceuticals and iodinated contrast media in a hospital wastewater: A case study to analyse their presence and characterise their environmental risk and hazard // *Environ. Res.* 2015; 140: 225–241. DOI: 10.1016/j.envres.2015.04.003.
18. Osorio V., Larrañaga A., Aceña J., Pérez S., Barceló D. Concentration and risk of pharmaceuticals in freshwater systems are related to the population density and the livestock units in Iberian Rivers // *Sci. Total Environ.* 2016; 540: 267–277. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.06.143.
19. Papageorgiou M., Kosma C., Lambropoulou D. Seasonal occurrence, removal, mass loading and environmental risk assessment of 55 pharmaceuticals and personal care products in a municipal wastewater treatment plant in Central Greece // *Sci. Total Environ.* 2016; 543: 547–569. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.11.047.

20. Petrie B., Camacho-Muñoz D. Analysis, fate and toxicity of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs in wastewaters and the environment: a review // *Environ. Chem. Lett.* 2020; 19: 43–75. DOI: 10.1007/s10311-020-01065-y.
21. Subedi B., Balakrishna K., Sinha R. K., Yamashita N., Balasubramanian V. G., Kannan K. Mass loading and removal of pharmaceuticals and personal care products, including psychoactive and illicit drugs and artificial sweeteners, in five sewage treatment plants in India // *J. Environ. Chem. Eng.* 2015; 3 (4): 2882–2891. DOI: 10.1016/j.jece.2015.09.031.
22. Тюмина Е. А., Бажутин Г. А., Картагена Гомез А. д. П., Ившина И. Б. Нестероидные противовоспалительные средства как разновидность эмерджентных загрязнителей // *Микробиология.* 2020; 89 (2): 152–168. DOI: 10.31857/S0026365620020135.
23. Barroso P. J., Martín J., Santos J. L., Aparicio I., Alonso E. Emerging contaminants in the atmosphere: Analysis, occurrence and future challenges // *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* 2019; 49: 104–171. DOI: 10.21577/0103-5053.20220106.
24. Bell K. Y., Wells M. J. M., Traexler K. A., Pellegrin M. L. Emerging pollutants // *Water Environ. Res.* 2011; 83 (10): 1906–1984. DOI: 10.2175/106143010X12756668802292.
25. Calderón-Preciado D., Matamoros V., Bayona J. M. Occurrence and potential crop uptake of emerging contaminants and related compounds in an agricultural irrigation network // *Sci. Total Environ.* 2011; 412–413: 14–19. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2011.09.057.
26. Chinnaiyan P., Thampi S. G., Kumar M., Mini K. M. Pharmaceutical products as emerging contaminant in water: relevance for developing nations and identification of critical compounds for Indian environment // *Environ. Monit. Assess.* 2018; 190: Article 288. DOI: 10.1007/s10661-018-6672-9.
27. Geissen V., Mol H., Klumpp E., Umlauf G., Nadal M., Ploeg M., Zee S. E., Ritsema C. Emerging pollutants in the environment: A challenge for water resource management // *Int. Soil. Water. Conserv. Res.* 2015; 3 (1): 57–65. DOI: 10.1016/j.iswcr.2015.03.002.
28. Ivshina I., Tyumina E., Vikhareva E. Biodegradation of emerging pollutants: focus on pharmaceuticals // *Microbiol. Australia.* 2018; 39:117–122. DOI: 10.1071/MA18037.
29. Noguera-Oviedo K., Aga D. S. Lessons learned from more than two decades of research on emerging contaminants in the environment // *J. Hazard. Mater.* 2016; 316: 242–251. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2016.04.058.
30. Cardoso O., Porcher J. M., Sanchez W. Factory-discharged pharmaceuticals could be a relevant source of aquatic environment contamination: review of evidence and need for knowledge // *Chemosphere.* 2014; 115: 20–30. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2014.02.004.
31. Zhang Y., Wang B., Cagnetta G., Duan L., Yang J., Deng S., Huang J., Wang Y., Yu G. Typical pharmaceuticals in major WWTPs in Beijing, China: Occurrence, load pattern and calculation reliability // *Water Res.* 2018; 140: 291–300. DOI: 10.1016/j.watres.2018.04.056.
32. Мишенина И. И., Вихарева Е. В., Рычкова М. И., Соснина С. А. Ростостимулирующее действие продуктов биодеструкции парацетамола на биомассу и морфометрические показатели листьев подорожников большого и ландышного // *Человек и лекарство: сб. материалов XXIII Российского национального конгресса (Москва, 11–14 апреля 2016 г.). – Москва: Человек и лекарство, 2016. – С. 48.*
33. Мишенина И. И. Исследование фитостимулирующего действия продуктов биодеструкции парацетамола на лекарственные растения семейства яснотковые / И. И. Мишенина, Е. В. Вихарева, Д. К. Гуляев // *Медико-фармацевтический журнал Пульс.* — 2020. – Т. 22. – № 4. – С. 62–66. – DOI: 10.26787/hydh-2686-6838-2020-22-4-62-66. – EDN QYXPP.
34. Gapechkina E. D., Mishenina I. I., Vikhareva E. V., Richkova M. I. Identification of the hydroxide cinnamic acids in the extractions of the paracetamol biodegradation products // *Journal of Advanced Research in Natural Science.* 2018; 4: 39–41.
35. Малеванная Н. Н. Рострегулирующий комплекс, способ его получения, препарат на его основе и применение в сельскохозяйственной практике. Патент РФ на изобретение № RU2257059 С1. 27.07.2005. Доступно по: ИЗ № 2257059 (fips.ru). Ссылка активна на 22.12.2022.
36. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Москва: ФЭМБ, 2018. – Т. 4. – С. 3413–3416 [Электронный ресурс]. URL: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_3/HTML/151/index.html (дата обращения: 06.12.2022).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Елена Владимировна Вихарева – д-р фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой аналитической химии Пермской государственной фармацевтической академии, Пермь, Россия, ajm@permt.ru

Ирина Ивановна Мишенина – канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии Пермской государственной фармацевтической академии, Пермь, Россия, irin-mishenin@yandex.ru

Анастасия Викторовна Агафонцева – канд. биол. наук, доцент кафедры ботаники и фармацевтической биологии Пермской государственной фармацевтической академии, Пермь, Россия, agafontsevaav@pfa.ru

Марина Ивановна Рычкова – канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории алканотрофных микроорганизмов «Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН» – филиала ПФИЦ УрО РАН, Пермь, Россия, richkova@iegpm.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 20.11.2022 г., одобрена после рецензирования 15.12.2022 г., принята к публикации 20.12.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2022. Vol. 4, no. 3. P. 10–17

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Original article

Phyto-stimulating activity of the paracetamol-containing waste biodestruction product

© 2022. Elena V. Vikhareva¹, Irina I. Mishenina¹, Anastasia V. Agafontseva¹, Marina I. Rychkova²¹Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia²Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia

Corresponding author: Elena V. Vikhareva, ajm@perm.ru

ABSTRACT. Currently, the search for effective ways to dispose of pharmaceutical waste, including the use of microgerms, is relevant, which makes it possible to obtain products with new useful, in particular, phytostimulating properties. Our previous researches have shown that the product of bacterial destruction of paracetamol exhibits frank phytostimulating properties toward medicinal plants of the *Lamiaceae*, *Plantaginaceae*, *Urticaceae*, *Asteraceae* can be used as an inducer of accumulation of biologically active substances in them.

The purpose of this work is to investigate the effect of the biodegradation product of paracetamol on the amount of glycans, biomass, size and anatomical features of linseeds *Linum usitatissimum* L. (*Linaceae* family).

Materials and methods. The work used a product of biodegradation of paracetamol (PBP) obtained on the basis of the laboratory of alkanotrophic microorganisms of the Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Perm) from the pharmaceutical substance paracetamol with an expired expiration date. The study of the phytostimulating effect of PBP in relation to common flax was carried out on the basis of the A. G. Genkel Botanical Garden of the Perm State National Research University. The content of glycans was determined by gravimetric method. A comparative analysis of the anatomical structure of seeds was carried out using the Motic DM-111 digital microscope and the Motic Play and Motic Educator software.

Results. When processing flax seedlings of ordinary PBP, the amount of glycans in seeds increased by 6%, the total collection of seed biomass – by 20.5%, the size (length) of seeds – by 2% compared to the control (water). Biometric parameters of the mucous layer of seeds collected from the area treated with PBP increased by 10% the control in comparison.

Conclusion. The biodegradation product of paracetamol has a stimulating effect on the medicinal plant of the flax family (*Linaceae*) – flax *Linum usitatissimum* L., increasing the content of polysaccharides, the total collection of seed biomass and their size.

KEYWORDS: biodestruction; paracetamol; phytostimulation; flax; glycans; seed weight; seed size; biometric parameters of microscopic signs of seeds

REFERENCES

1. Barra Caracciolo A., Topp E., Grenni P. Pharmaceuticals in the environment: Biodegradation and effects on natural microbial communities. A review // J. Pharm. Biomed. Anal. 2015; 106: 25–36. DOI: 10.1016/j.jpba.2014.11.040.
2. Aus der Beek T., Weber F. A., Bergmann A., Hickmann S., Ebert I., Hein A., Küster A. Pharmaceuticals in the environment – Global occurrences and perspectives // Environ. Toxicol. Chem. 2016; 35. N. 4: 823–835. DOI: 10.1002/etc.3339.
3. Camacho-Muñoz D., Martín J., Santos J. L., Aparicio I., Alonso E. Concentration evolution of pharmaceutically active compounds in raw urban and industrial wastewater // Chemosphere. 2014; 111: 70–79. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2014.03.043.
4. Fekadu S., Alemayehu E., Dewil R., Van der Bruggen B. Pharmaceuticals in freshwater aquatic environments: A comparison of the African and European challenge. Science of the Total Environment. 2019; 654: 324–337. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.11.072.
5. Moreau M., Hadfield J., Hughey J., Sanders F., Lapworth D. J., White D., Civil W. A baseline assessment of emerging organic contaminants in New Zealand ground-

water. *Science of the Total Environment*. 2019; 686: 425. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.05.210.

6. Madikizela L. M., Botha T. L., Kamika I., Msagati T. A. M. Uptake, Occurrence, and Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Analgesics in Plants and Edible Crops. *The Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2021; 70:34–45. DOI: 10.1021/ACS.JAFC.1C06499.

7. Madikizela L. M., Ncube S. Occurrence and ecotoxicological risk assessment of non-steroidal anti-inflammatory drugs in South African aquatic environment: What is known and the missing information. *Chemosphere*. 2021; 280: 130688. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.130688.

8. Yan J., Lin W., Gao Z., Ren Y. Use of selected NSAIDs in Guangzhou and other cities in the world as identified by wastewater analysis. *Chemosphere*. 2021; 279: 130529. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.130529.

9. Hanafiah Z. M., Wan Mohtar W. H. M., Abd Manan T. S. B., Bachi N. A., Abdullah N. A., Abd Hamid H. H., Beddu S., Mohd Kamal N. L., Ahmad A., Wan Rasdi N. The occurrence of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Malaysian urban domestic wastewater. *Chemosphere*. 2022; 287: 132134. DOI: 10.1016/J.CHEMOSPHERE.2021.132134.

10. Gimenez V., Nunes B. Effects of commonly used therapeutic drugs, paracetamol, and acetylsalicylic acid, on key physiological traits of the sea snail *Gibbula umbilicalis*. *Environmental Science and Pollution Research*. 2019; 26(21): 21858–21870. DOI: 10.1007/s11356-019-04653-w.

11. Almeida A., Sole M., Soares A. M. V. M., Freitas R. Anti-inflammatory drugs in the marine environment: Bio-concentration, metabolism and sub-lethal effects in marine bivalves. *Environmental Pollution*. 2020; 263(Pt A): 114442. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.114442.

12. Staszny A., Dobosy P., Maasz G., Szalai Z., Jakab G., Pirger Z., Szeberenyi J., Molnar E., Pap L. O., Juhasz V., Weiperth A., Urbanyi B., Kondor A. C., Ferincz A. Effects of pharmaceutically active compounds (PhACs) on fish body and scale shape in natural waters. *Peer J*. 2021; 9:e10642. DOI: 10.7717/peerj.10642.

13. Singh V., Suthar S. Occurrence, seasonal variations, and ecological risk of pharmaceuticals and personal care products in River Ganges at two holy cities of India. *Chemosphere*. 2021; 268: 129331. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.129331.

14. Kermia A. E. B., Fouial-Djebbar D., Trari M. Occurrence, fate and removal efficiencies of pharmaceuticals in wastewater treatment plants (WWTPs) discharging in the coastal environment of Algiers // *Chim. Eng.* 2016; 19 (8): 963–970. DOI: 10.1016/S0045-6535(17)00354-8.

15. Koumaki E., Mamais D., Noutsopoulos C. Environmental fate of non-steroidal anti-inflammatory drugs in river water/sediment systems // *J. Hazard. Mater.* 2017; 323: 233–241. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2016.03.026.

16. Lai W. W., Lin Y. C., Tung H. H., Lo S. L., Lin A. Y. C. Occurrence of pharmaceuticals and perfluorinated com-

pounds and evaluation of the availability of reclaimed water in Kinmen // *Emerg. Contam.* 2016; 2: 135–144. DOI: 10.1016/j.emcon.2016.05.001.

17. Mendoza A., Aceña J., Pérez S., López de Alda M., Barceló D., Gile A., Valcárcel Y. Pharmaceuticals and iodinated contrast media in a hospital wastewater: A case study to analyse their presence and characterise their environmental risk and hazard // *Environ. Res.* 2015; 140: 225–241. DOI: 10.1016/j.envres.2015.04.003.

18. Osorio V., Larrañaga A., Aceña J., Pérez S., Barceló D. Concentration and risk of pharmaceuticals in freshwater systems are related to the population density and the live-stock units in Iberian Rivers // *Sci. Total Environ.* 2016; 540: 267–277. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.06.143.

19. Papageorgiou M., Kosma C., Lambropoulou D. Seasonal occurrence, removal, mass loading and environmental risk assessment of 55 pharmaceuticals and personal care products in a municipal wastewater treatment plant in Central Greece // *Sci. Total Environ.* 2016; 543: 547–569. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.11.047.

20. Petrie B., Camacho-Muñoz D. Analysis, fate and toxicity of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs in wastewaters and the environment: a review // *Environ. Chem. Lett.* 2020; 19: 43–75. DOI: 10.1007/s10311-020-01065-y.

21. Subedi B., Balakrishna K., Sinha R. K., Yamashita N., Balasubramanian V.G., Kannan K. Mass loading and removal of pharmaceuticals and personal care products, including psychoactive and illicit drugs and artificial sweeteners, in five sewage treatment plants in India // *J. Environ. Chem. Eng.* 2015; 3 (4): 2882–2891. DOI: 10.1016/j.jece.2015.09.031.

22. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a variety of emergent pollutants / E. A. Tyumina, G. A. Bazhutin, A. D. P. Kartagena Gomez, I. B. Ivshina // *Microbiology*. – 2020. – T. 89. – No. 2. – S. 152–168. – DOI 10.31857/S0026365620020135. – EDN RPDDXN. (In Russ.).

23. Barroso P. J., Martín J., Santos J. L., Aparicio I., Alonso E. Emerging contaminants in the atmosphere: Analysis, occurrence and future challenges // *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* 2019; 49: 104–171. DOI: 10.21577/0103-5053.20220106.

24. Bell K. Y., Wells M. J. M., Traexler K. A., Pellegrin M. L. Emerging pollutants // *Water Environ. Res.* 2011; 83 (10): 1906–1984. DOI: 10.2175/106143010X12756668802292.

25. Calderón-Preciado D., Matamoros V., Bayona J. M. Occurrence and potential crop uptake of emerging contaminants and related compounds in an agricultural irrigation network // *Sci. Total Environ.* 2011; 412–413: 14–19. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2011.09.057.

26. Chinnaiyan P., Thampi S. G., Kumar M., Mini K. M. Pharmaceutical products as emerging contaminant in water: relevance for developing nations and identification of critical compounds for Indian environment // *Environ. Monit. Assess.* 2018; 190: Article 288. DOI: 10.1007/s10661-018-6672-9.

27. Geissen V., Mol H., Klumpp E., Umlauf G., Nadal M., Ploeg M., Zee S. E., Ritsema C. Emerging pollutants in the environment: A challenge for water resource management // *Int. Soil. Water. Conserv. Res.* 2015; 3 (1): 57–65. DOI: 10.1016/j.iswcr.2015.03.002.
28. Ivshina I., Tyumina E., Vikhareva E. Biodegradation of emerging pollutants: focus on pharmaceuticals // *Microbiol. Australia.* 2018; 39:117–122. DOI: 10.1071/MA18037.
29. Noguera-Oviedo K., Aga D. S. Lessons learned from more than two decades of research on emerging contaminants in the environment // *J. Hazard. Mater.* 2016; 316: 242–251. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2016.04.058.
30. Cardoso O., Porcher J. M., Sanchez W. Factory-discharged pharmaceuticals could be a relevant source of aquatic environment contamination: review of evidence and need for knowledge // *Chemosphere.* 2014; 115: 20–30. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2014.02.004.
31. Zhang Y., Wang B., Cagnetta G., Duan L., Yang J., Deng S., Huang J., Wang Y., Yu G. Typical pharmaceuticals in major WWTPs in Beijing, China: Occurrence, load pattern and calculation reliability // *Water Res.* 2018; 140: 291–300. DOI: 10.1016/j.watres.2018.04.056.
32. Mishenina I. I., Vikhareva E. V., Rychkova M. I., Sosnina S. A. Growth-stimulating effect of paracetamol biodegradation products on biomass and morphometric parameters of plantain leaves and lanceolate. *Proceedings of the XXIII Russian National Congress (Moscow, April 11–14, 2016).* – Moscow: Man and Medicine, 2016. – P. 48. (In Russ.).
33. Mishenina I. I. Study of the phytostimulating effect of paracetamol biodegradation products on medicinal plants of the family Lamiaceae / I. I. Mishenina, E. V. Vikhareva, D. K. Gulyaev // *Medico-Pharmaceutical Journal of Pulse.* – 2020. – T. 22. – No. 4. – S. 62–66. – DOI 10.26787/hydh-2686-6838-2020-22-4-62-66. – EDN QQYXPP.
34. Gapechkina E. D., Mishenina I. I., Vikhareva E. V., Richkova M. I. Identification of the hydroxide cinnamic acids in the extractions of the paracetamol biodegradation products // *Journal of Advanced Research in Natural Science.* 2018; 4: 39–41.
35. Malevannaya N. N. Growth-regulating complex, method of its production, drug based on it and application in agricultural practice. RF patent for invention No. RU 2257059 C1. 07/27/2005. Available from: FROM No. 2257059 (fips.ru). The link is active on 12/22/2022. (In Russ.).
36. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Moscow: FEMB, 2018. – V. 4. – C. 3413–3416 [Electronic resource]. URL: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_3/HTML/151/index.html (date of access: 06/12/2022). (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena Vladimirovna Vikhareva – Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Analytical Chemistry of the Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia, ajm@perm.ru

Irina Ivanovna Mishenina – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology of the Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia, irin-mishenin@yandex.ru

Anastasia Viktorovna Agafontseva – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Botany and Pharmaceutical Biology of the Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia, agafontsevaav@pfa.ru

Marina Ivanovna Rychkova – Candidate of Biological Sciences, Researcher at the Laboratory of Alkanotrophic Microorganisms of the Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia, richkova@iegm.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted November 20, 2022; approved after reviewing December 15, 2022; accepted for publication December 20, 2022.

Заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) в России. Влияние эпидемии коронавируса SARS-CoV-2-бетакоронавирус (популяционное исследование на уровне федерального округа)

© 2022. В. М. Мерабишвили¹

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

АННОТАЦИЯ. Только со второй половины XX века у нас и в мире начали активно проводиться мероприятия по изучению распространенности ЗНО, формированию специализированных медицинских учреждений по оказанию необходимой помощи онкологическим больным. На протяжении последующих десятилетий отмечалось постоянное нарастание числа учтенных первичных больных и постепенное снижение смертности, связанное с успехами, проводимыми противораковыми мероприятиями.

Вспышка пневмонии в декабре 2019 года, вызванная седьмым, вновь обнаруженным вирусом SARS-CoV-2-бетакоронавирус очень быстро охватила все континенты. На первом этапе пандемии наблюдалась паника, закрывались амбулаторно-поликлинические учреждения и даже специализированные стационары.

Целью исследования явилось определение влияния вновь возникшего вируса на организационные проблемы онкологической службы, в первую очередь на заболеваемость, смертность населения и выживаемость больных ЗНО.

Материалы и методы – данные государственной отчетности, данные Федеральной службы государственной статистики об умерших, база данных раковых регистров Санкт-Петербурга и СЗФО РФ.

Полученные результаты. Проведенное исследование показало необходимость тщательного изучения проблем развития систем раковых регистров, позволило определить негативное влияние пандемии коронавируса, в первую очередь на заболеваемость населения ЗНО, выявить максимальный ущерб по локализациям ЗНО, возрастным группам и административным территориям России. Установлено, что в целом по стране недоучет больных ЗНО составил около 100 000 человек, качество первичного учета снизилось на 13%. Максимальный урон в учете первичных больных нанесен лицам пожилого и старческого возраста, особенно по локализациям с низким уровнем летальности.

Выявлен устойчивый рост однолетней и пятилетней выживаемости больных ЗНО и негативное (на –6%) падение однолетней выживаемости с 2019 на 2020 годы. Выявлены более сложные условия ведения БД для сельского населения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак; раковые регистры; заболеваемость; смертность; выживаемость больных; городские и сельские жители; выявляемость; коронавирусы; история создания раковых регистров России

СОКРАЩЕНИЯ:

ЗНО – злокачественное новообразование; СЗФО РФ – Северо-Западный федеральный округ Российской Федерации; МАИР – Международное агентство по изучению рака; БД ПРР – база данных Популяционного ракового регистра; ИДУ – индекс достоверности учета (отношение числа умерших к заболевшим); ЛПУ – лечебно-профилактические учреждения, ПК – персональный компьютер.

ВВЕДЕНИЕ

Наша страна, как и многие другие, прошла большой путь по формированию и совершенствованию системы первичной регистрации больных ЗНО от создания картотек на учтенных больных (50–70-е годы XX столетия), создания автоматизированной системы обработки информации (АСОИ) онкологической службы (80-е годы) и, наконец, до создания Популяционных раковых регистров на базе ПК (90-е годы), первым из которых в России был ПРР Санкт-Петербурга, созданный по инициативе руководства НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова. На его опыте и программном обеспечении (ООО «СПб Новел») в этот же период было организовано ещё около 20 ПРР, в т.ч. 7 в СЗФО РФ (сейчас в работе 307 версия программного обеспечения). Более подробно история создания раковых регистров в стране представлена нами ранее [1, 2].

Эпидемиологические исследования динамики заболеваемости и смертности населения от ЗНО в нашей стране и в мире проводятся с 60-х годов XX столетия [3, 4], параллельно шло формирование методологии учета, накопления и анализа данных, создание комплекса классификаторов. Построение динамических рядов распространенности ЗНО возможно только с 70-х годов XX века, до этого шла отработка методологии [5, 6].

На оценку риска возникновения ЗНО оказывают огромное влияние различие возрастного состава сравниваемых групп населения, неблагоприятные условия окружающей производственной и экологической среды и другие факторы.

Ещё в СССР сотрудниками НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова было подготовлено приложение к III тому МАИР «Рак на пяти континентах» (Cancer incidence in the USSR) (рис. 1) [7].

В VI томе МАИР включено пять союзных республик: Россия (Ленинград), Латвия, Киргизия, Белоруссия и Эстония [8].

С VI по X тома этой серии от России был только Ленинград – Санкт-Петербург [9].

В XI том, после проведенной нами совместно с лабораторией медицинской кибернетики ООО «СПб Новел» методической работы, было добавлено ещё 4 административные территории России (Архангельская, Самарская и Челябинская области и Республика Карелия) [10].

В 2020 году на первичный учет и лечение больных ЗНО в стране и мире негативное влияние оказала пандемия коронавирусной инфекции [11].

Коронавирусы (лат. Coronaviridae) – семейство РНК-содержащих вирусов, включающее на май 2020 года 43 вида (оно все время пополняется), из них 7 коронавирусов поражают человека (первый из них HCoV-229E – альфакоронавирус, впервые выявлен в 1965 году). Вирус поражает млекопитающих, птиц и земноводных. Источниками коронавирусных инфекций могут быть больной человек, животные. Механизмы передачи: воздушно-капельный, воздушно-пылевой, фекально-оральный, контактный. Заболеваемость растет зимой и ранней весной.

В декабре 2019 года в Китае началась вспышка пневмонии, вызванная седьмым вновь обнаруженным вирусом SARS-CoV-2 – бетакоронавирус (Severe acute respiratory syndrome coronavirus, или торс-коронавирус), который распространился на другие страны и вызвал

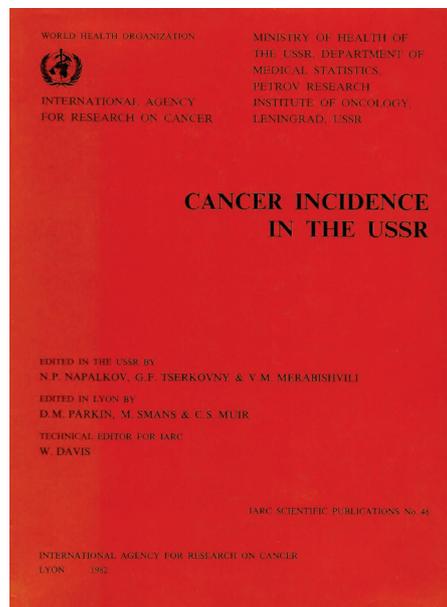


Рис. 1. Титульный лист приложения к III тому монографии МАИР «Рак на пяти континентах» Sci. Publ. № 48

Fig. 1. Title page of the appendix to Volume III of the IARC monograph “Cancer on five continents” Sci. Publ. No. 48

пандемию COVID-19. Коронавирусы подавляют иммунитет, организм перестает распознавать инфекцию и бороться с ней [11].

Надежные данные о заболеваемости населения ЗНО можно получить из нескольких источников:

- с III по XI тома издания МАИР «Рак на пяти континентах» (в первых двух томах данные ненадежные, так как шло формирование методологии сбора, накопления и анализа данных);
- издания СССР и России (публикации после 1970-х годов);
- данные БД популяционных раковых регистров [12, 13].

Расчет смертности населения необходимо осуществлять на основе данных Федеральной службы государственной статистики и только в исключительных случаях для общей оценки, при анализе закономерностей динамики сведений об умерших по редким локализациям ЗНО, не входящих в отчет Росстата.

Оценку динамических рядов заболеваемости и смертности населения от ЗНО можно осуществлять только на основе **стандартизованных показателей**, устраняющих различия возрастного-полового состава сравниваемых групп населения.

На рисунке 2 показана специфика уровней **повозрастных** показателей заболеваемости населения ЗНО в различных странах. Везде порядок один и тот же. До 35-летнего возраста риск возникновения ЗНО возрастает ежегодно на 1%, а за пятилетний период на 50–70%, достигая максимальных уровней к 70–80 годам (2–3 тыс. на 100 000 населения).

Созданный в феврале 2019 года ПРР СЗФО РФ объемом более 1 млн 400 тыс. наблюдений, охвативший 13,9 млн населения (сопоставим с населением Белоруссии, Латвии и Литвы вместе взятых), позволил нам изучить распространенность ЗНО и эффективность ле-

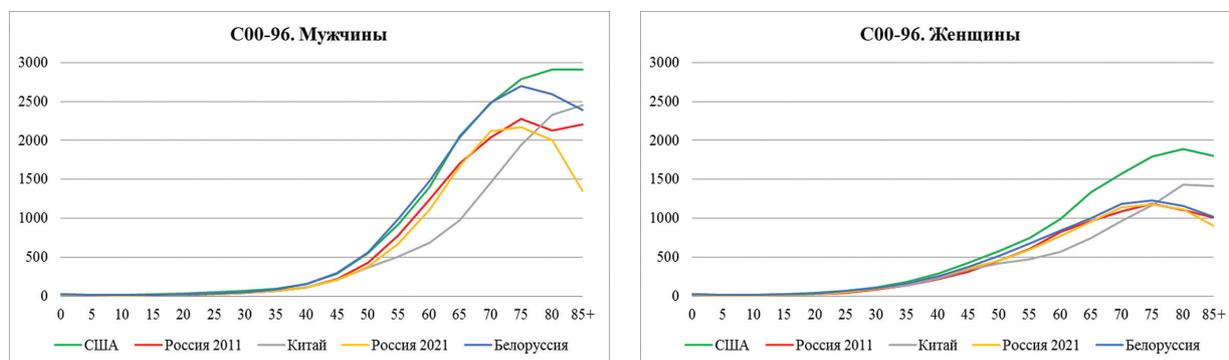


Рис. 2. Повозрастные показатели заболеваемости населения ЗНО некоторых стран мира [10]
 Fig. 2. Age-related morbidity rates of the population of some countries of the world [10]

чения больных не только по основным, но и по редким локализациям ЗНО (таким как сердце, вилочковая железа, молочная железа у мужчин, рак тонкой кишки и др.) [14–17].

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

При планировании мероприятий противораковой борьбы следует иметь в виду, что **заболеваемость населения ЗНО постоянно нарастает в связи с продолжающимся процессом старения населения** (с 1959 по 2020 годы удельный вес пенсионеров в структуре населения России возрос с 11,2 до 25,4%), разработкой новых методов диагностики ЗНО (например, опухолей предстательной железы), проведением скрининговых программ, диспансеризации населения, санитарно-просветительной работы. На снижение заболеваемости населения ЗНО могут влиять такие факторы как улучшение состояния окружающей и производственной среды, улучшение характера питания населения и некоторые другие, что подтверждается динамикой заболеваемости населения раком желудка и легкого (рис. 3).

На рисунке 3 представлена динамика заболеваемости ЗНО по России, СЗФО РФ и Санкт-Петербургу. Мы видим, что на протяжении многих лет заболеваемость населения ЗНО постоянно возрастала, однако с 2019 по 2020 годы четко проявилось влияние пандемии коронавирусной инфекции, в связи с чем резко снизи-

лась заболеваемость. Хотя мы уже не можем данные 2020 года характеризовать как заболеваемость, это выявляемость. К 2021 году показатель заболеваемости несколько возрос, но достиг только уровня 2010–2015 года.

Выявленная динамика заболеваемости ЗНО, единая для всех трех ПРР, представленных на рисунке 4.

Наибольшему ограничению доступа в специализированные онкологические учреждения COVID-19 нанес гражданам старших возрастных групп (70 лет и старше), где число больных, получивших специальное лечение, значительно уменьшилось. Практически на четверть снизилась заболеваемость (выявляемость) больных ЗНО в Москве (это 12 тыс. больных), в Санкт-Петербурге – 3,5 тыс., в СЗФО – 8,4 тыс.

В таблице 1 представлены абсолютные числа и процент прироста/убыли числа больных ЗНО по России по различным возрастным группам. Недочет больных в младших возрастных группах минимальный (от –2 до –8%), в старших группах от –12 до –17%.

Рассмотрим **по каким локализациям ЗНО** прошли наибольшие потери. Прирост грубого показателя отмечен всего по двум локализациям ЗНО – по раку тонкого кишечника (C17) и острому лимфолейкозу (C91.0). От 5 до 10% меньше учтено больных ЗНО за период с 2019 по 2020 годы новообразованиями лимфатической ткани, печени, головного мозга, легких, гортани, прямой кишки и языка. Минус 11% – это ЗНО желудка, глаза, ободочной

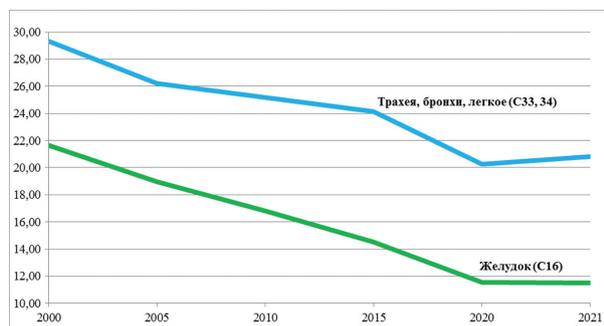


Рис. 3. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости ЗНО легкого (С33, 34) и ЗНО желудка (С16). 2000–2021 гг. Россия. Оба пола [18–23]

Fig. 3. Dynamics of standardized indicators of the incidence of lung ZNO (C33, 34) and stomach ZNO (C16). 2000–2021 Russia. Both sexes [18–23]

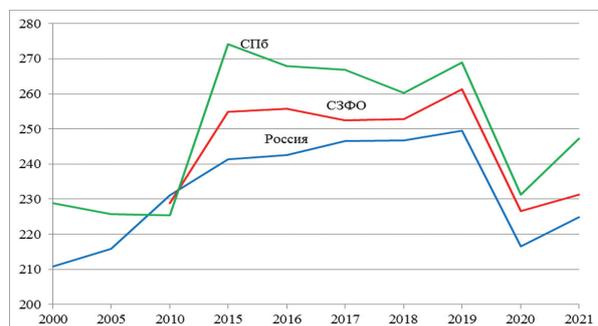


Рис. 4. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости населения ЗНО и влияние эпидемии коронавирусной инфекции (C00-96. Оба пола) [18–23]

Fig. 4. Dynamics of standardized indicators of morbidity of the ZNO population and the impact of the epidemic of coronavirus infection (C00-96. Both sexes) [18–23]

Динамика абсолютных чисел и повозрастных показателей заболеваемости населения в России ЗНО за период с 2019 по 2020 гг., оба пола [11]

Табл. 1.

Dynamics of absolute numbers and age-specific incidence rates of the population in Russia with malignant neoplasms for the period from 2019 to 2020, both sexes [11]

Возрастная группа	2019		2020		Прирост/убыль
	Абсолютное число	Повозрастные показатели	Абсолютное число	Повозрастные показатели	
0-4	1478	16,78	1456	17,48	4,17
5-9	960	10,44	930	9,86	-5,56
10-14	744	9,37	787	9,65	2,99
15-19	1131	16,03	1125	15,59	-2,74
20-24	1530	21,85	1476	21,6	-1,14
25-29	3651	37,16	3089	34,3	-7,70
30-34	8821	69,59	7974	63,65	-8,54
35-39	13864	116,81	12945	107,28	-8,16
40-44	20758	194,9	19225	177,82	-8,76
45-49	29020	296,58	27263	274,33	-7,50
50-54	40762	456,31	35833	404,02	-11,46
55-59	74087	697,17	61946	610,32	-12,46
60-64	104547	1038,55	90822	890,12	-14,29
65-69	115133	1394,07	99742	1186,86	-14,86
70-74	87259	1712,85	82855	1406,56	-17,88
75-79	57273	1655,83	40600	1392,63	-15,90
80-84	53980	1583,71	46851	1306,29	-17,52
85-	25393	1199,42	21117	991,11	-17,37

кишки и молочной железы. Минус 15% определено для злокачественной меланомы кожи и ЗНО почки. Более худшее положение установлено для сосудистых новообразований кровеносной ткани (-17,21%), -27,53% для ЗНО кожи (C44). С некоторыми отклонениями от среднероссийских показателей, те же закономерности нами установлены для населения СЗФО РФ и Санкт-Петербурга. Наибольшие потери нанесены больным с локализациями опухолей с низким уровнем летальности.

Установлено, что в целом по России недоучет больных ЗНО составил около 100 000 человек, качество первичного учета больных (по величине ИДУ – отношение числа умерших к заболевшим) снизилось на 13%.

СМЕРТНОСТЬ

Нами прослежена динамика смертности населения от ЗНО по России с 1959 года. Весь период стандартизованные показатели снижались. На рисунке 5 представлена динамика этих показателей в том числе по СЗФО РФ и Санкт-Петербургу. Процессы едины.

В 2020 году в России от коронавирусной инфекции COVID-19, рубрика по МКБ-10 U07.1 погибло 144 691 человек, 6,8% от всех причин смерти 98,8 на 100 000 населения, больше, чем занимавшие многие годы третье место класс – травмы и отравления – 139583, 95,3 на 100 000 населения.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ

В серии публикаций мы постоянно обращаем внимание на необходимость оценивать эффективность про-

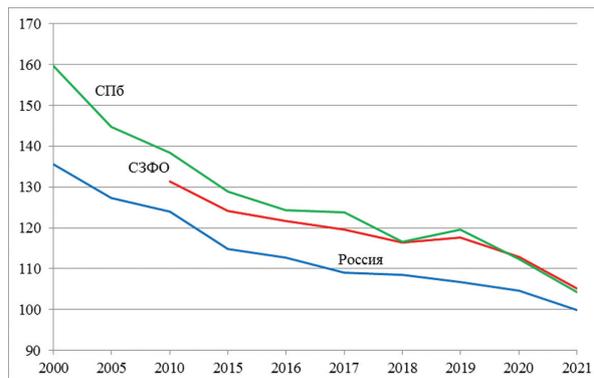


Рис. 5. Динамика стандартизованных показателей смертности населения от ЗНО (Co0-96. Оба пола) [18-23]

Fig. 5. Dynamics of standardized indicators of mortality of the population from ZNO (Co0-96. Both sexes) [18-23]

тивораковых мероприятий **только на основе БД ПРР** по показателю наблюдаемой и относительной однолетней и пятилетней выживаемости. В настоящее время эти расчеты проводит только наша лаборатория и коллеги, сотрудничающих с нами территорий [12, 13, 24-26].

В таблице 2 представлены сводные данные наблюдаемой однолетней и пятилетней выживаемости больных ЗНО в СЗФО РФ по пяти пятилетним когортам, с расчетами медианы выживаемости на оба пола и отдельно для мужского и женского населения. Учитывая более тяжелую структуру онкопатологии мужского населения, уровни однолетней и пятилетней выживаемости у них

Табл. 2.

Наблюдаемая однолетняя и пятилетняя выживаемость больных ЗНО в СЗФО РФ. Без учета выбывших больных. Все ЗНО (C00-96). БД ПРР СЗФО РФ / Observed survival of patients with malignant tumors in NWFD RF. Excluding the retired. All malignant tumors (C00-96). DB PCR NWFD RF

Table 2.

Observed one-year and five-year survival of patients with ZNO in the Northwestern Federal District of the Russian Federation. Excluding retired patients. All ZNO (S00-96). DB PRR of THE Northwestern Federal District of the Russian Federation / Observed survival of patients with malignant tumors in NWFD RF. Excluding the retired. All malignant tumors (Coo-96). DB PCR NWFD RF

Оба пола / M+F

Год установления диагноза / Year of disease		1995–1999	2000–2004	2005–2009	2010–2014	2015–2019
Абсолютное число заболевших / Abs. no		154 132	202 424	230 235	252 855	311 092
Медиана / Median		1,6 года	1,9 года	2,6 года	4,6 года	
Период наблюдения / Observed period	1	63,8	59,7	64,1	68,7	71,0
	2	54,1	49,7	54,4	59,4	
	3	49,1	44,4	49,0	54,0	
	4	45,6	40,9	45,4	50,1	
	5	42,9	38,2	42,7	47,1	

Мужчины / Males

Год установления диагноза / Year of disease		1995–1999	2000–2004	2005–2009	2010–2014	2015–2019
Абсолютное число заболевших / Abs. no		67 830	90 879	101 139	108 018	132 244
Медиана / Median		1,3 года	11,4 мес.	1,4 года	1,9 года	
Период наблюдения / Observed period	1	54,3	49,9	55,2	60,3	60,6
	2	43,4	38,7	44,0	49,3	
	3	38,2	33,5	38,4	43,5	
	4	34,9	30,1	34,8	39,5	
	5	32,3	27,6	32,1	36,3	

Женщины / Females

Год установления диагноза / Year of disease		1995–1999	2000–2004	2005–2009	2010–2014	2015–2019
Абсолютное число заболевших / Abs. no		86 302	111 545	129 096	144 837	178 848
Медиана / Median		1,8 года	3,6 года			
Период наблюдения / Observed period	1	71,4	67,6	71,2	74,9	73,6
	2	62,6	58,6	62,5	66,9	
	3	57,6	53,3	57,4	61,9	
	4	54,0	49,7	53,7	58,1	
	5	51,3	46,9	51,0	55,1	

ниже, чем среди женского населения (однолетняя соответственно достигла 60,6 и 73,6%, пятилетняя – 36,3 и 55,1%). Медиана выживаемости больных ЗНО среди женского населения заметно выше, чем среди мужского. Коронавирусная инфекция в 2020 году оказала влияние и на этот критерий. Необходимо иметь ввиду, что снижение показателя возможно произошло в том числе и в связи с уменьшением в структуре заболеваемости доли локализаций с низким уровнем летальности.

Реальное влияние пандемии коронавирусной инфекции следует исследовать отдельно по каждой локализации ЗНО.

Изучение динамики показателей выживаемости больных ЗНО в СЗФО РФ с учетом места проживания больных (таблица 3) показало, что на первом году наблюдения (1995) уровень выживаемости больных ЗНО был существенно завышен в связи со сложностями

отметки даты смерти учтенных больных. К 2000 году система учета больных была отлажена и с этой даты появилась возможность строить динамические ряды. Важно отметить, что наибольшие трудности ведения БД относились к сельскому населению, что нами показано впервые в России (таблица 3).

В целом мы наблюдаем устойчивый рост однолетней выживаемости больных с 2000 до 2019 годы с 58,5 до 71,4%, затем четко наблюдаемое влияние пандемии коронавирусной инфекции (падение на 6%). Пятилетняя выживаемость тоже возросла с 2000 по 2014 годы с 35,7 до 45,1% или на 26%. Влияние COVID-19 на пятилетнюю выживаемость мы сможем исчислить только ближе к 2030-м годам.

Относительная однолетняя выживаемость больных ЗНО в федеральном округе была на 1–2% выше, пятилетняя – на 6–7%.

Динамика однолетней и пятилетней выживаемости больных ЗНО в СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ)

Табл. 3.

Dynamics of one-year and five-year survival of patients with ZNO in the Northwestern Federal District of the Russian Federation (DB PRR of the Northwestern Federal District of the Russian Federation)

Table 3.

Однолетняя наблюдаемая выживаемость						
Категория населения	1995	2000	2015	2019	2020	2021
Всё население	61,6	58,5	70,7	71,4	67,1	65,0
Городское	61,0	59,7	71,4	72,0	67,6	65,8
Сельское	67,6	52,3	66,1	67,5	63,3	59,6
Пятилетняя наблюдаемая выживаемость						
Категория населения	1995	2000	2010	2014		
Всё население	41,5	35,7	42,9	45,1		
Городское	40,8	36,9	43,6	45,7		
Сельское	48,2	29,2	38,5	41,1		

Установлено, что эффективность оказания специализированной онкологической помощи населению постоянно возрастает, особенно для городских жителей.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное исследование показало необходимость глубокого, а не поверхностного [27] изучения истории развития проблем организации противораковой борьбы и развития системы раковых ре-

гистров. Выявлено негативное влияние пандемии коронавирусной инфекции на заболеваемость населения ЗНО, в первую очередь на лиц старших возрастных групп и локализаций с низким уровнем летальности. Установлена положительная динамика однолетней и пятилетней выживаемости больных ЗНО, влияние пандемии коронавирусной инфекции SARS-CoV-2-бетакоронавирус на этот процесс, более высокий уровень выживаемости больных среди городских жителей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Мерабишвили В. М., Дятченко О. Т. Отдел организации противораковой борьбы НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова (история создания и развития). – СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2010. – 192 с. (с. 59–65).
2. НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова: 85 лет на службе здравоохранения / Под ред. А. М. Беляева, А. С. Барчука, В. М. Мерабишвили и др. – СПб.: Ладога, 2012. – 352 с. (с. 215–230).
3. Чаклин А. В. Путешествие за тайной. – Москва: Мысль, 1967. – 207 с.
4. Чаклин А. В. Проблема века. Онкология: поиски и решения. – Москва: Знание, 1976. – 143 с.
5. Cancer Incidence in Five Continents. A Technical Report. Edited by R. Doll, P. Payne, J. Waterhouse. Switzerland, 1966.
6. Cancer Incidence in Five Continents. Volume II. Edited by R. Doll, C. Muir, J. Waterhouse. Switzerland, 1970.
7. Cancer incidence in the USSR/Ed. by Napalkov N. P., Tserkovny G. F., Merabishvili V. M., Parkin D. M., Smans M., Muir C. S. IARC Scientific Publications № 48. – Lyon: IARC, 1982. – 111 p.
8. Cancer Incidence in Five Continents. Volume VI. IARC Scientific Publication No. 120. Edited by Parkin D. M.,

- Muir C. S., Whelan S. L., Gao Y. – T., Ferlay J., Powell J. Lyon, 1992.
9. Cancer Incidence in Five Continents. Volume X. IARC Scientific Publication No. 164. Edited by Forman D., Bray F., Brewster D. H., Gombe Mbalawa C., Kohler B., Piñeros M., Steliarova-Foucher E., Swaminathan R., Ferlay J. – Lyon, 2014.
10. Cancer Incidence in Five Continents. Volume XI. IARC CancerBase No. 14. Edited by Bray F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Zanetti R., Ferlay J. – Lyon, 2018.
11. Мерабишвили В. М. Коронавирусы и рак в России / В. М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 4. – С. 381–392. – DOI 10.37469/0507-3758-2022-68-4-381-392.
12. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый / под редакцией профессора А. М. Беляева, профессора А. М. Щербакова. – Санкт-Петербург: Т 8 Издательские технологии, 2020. – 236 с.
13. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск шестой. Пособие для врачей / под редакцией члена-

корреспондента РАН, профессора А. М. Беляева. – СПб. 2023. – 485 с.

14. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования сердца – редко встречающаяся, но опасная опухоль (на материалах Северо-Западного федерального округа России) / В. М. Мерабишвили // *Формулы фармациии*. – 2020. – Т. 2, № 3. – С. 30–39. – DOI 10.17816/phf44404.

15. Мерабишвили В. М. Распространенность и выживаемость больных ЗНО вилочковой железы (С37). (Популяционное исследование на уровне федерального округа) / В. М. Мерабишвили // *Формулы фармациии*. – 2022. – Т. 4, № 1. – С. 36–45. – DOI 10.17816/phf105884.

16. Мерабишвили В. М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди мужского населения, распространенность и выживаемость больных (популяционное исследование на уровне федерального округа) / В. М. Мерабишвили // *Вопросы онкологии*. – 2022. – Т. 68, № 3. – С. 303–312. – DOI 10.37469/0507-3758-2022-68-3-303-312.

17. Мерабишвили В. М. Состояние онкологической помощи в России: рак тонкой кишки (С17). Заболеваемость, смертность, достоверность учета, погодичная летальность (популяционное исследование на уровне федерального округа). Часть I / В. М. Мерабишвили // *Сибирский онкологический журнал*. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 5–15. – DOI 10.21294/1814-4861-2022-21-4-5-15.

18. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2002. – 264 с.

19. Злокачественные новообразования в России в 2005 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2007. – 252 с.

20. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / Под ред.

В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2012. – 260 с.

21. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. – 250 с.

22. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – 252 с.

23. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 252 с.

24. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск четвертый. Пособие для врачей / Под ред. А. М. Беляева. – СПб.: Т 8. Издательские технологии, 2018. – 444 с.

25. Мерабишвили В. М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть I. / Под ред. Ю. А. Щербука – СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. – 332 с.

26. Мерабишвили В. М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть II / Под ред. Ю. А. Щербука. – СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. – 408 с.

27. A. Barchuk, R. Tursun-zade, A. Belayev, M. Moore, Yu. Komarov, N. Moshina, A. Anttila, J. Nevalainen, A. Auvinen, A. Ryzhov & A. Znaor. Comparability and validity of cancer registry data in the northwest of Russia // *Acta Oncologica*. – 2021. – Vol. 60. – № 10. – p. 1264–1271.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Вахтанг Михайлович Мерабишвили – д-р мед. наук, профессор, руководитель научной лаборатории онкологической статистики Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Петрова 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@nioncologii.ru

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 01.12.2022 г., одобрена после рецензирования 17.12.2022 г., принята к публикации 30.12.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2022. Vol. 4, no. 3. P. 18–26

BIOMEDICAL SCIENCES

Original article

Morbidity, mortality, reliability of accounting, survival of patients with malignant neoplasms (ZNO) in Russia. The impact of the SARS-CoV-2-betacoronavirus coronavirus epidemic (population study at the federal district level)

© 2022. Vakhtang M. Merabishvili¹

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

ABSTRACT. Since the second half of the twentieth century, active events have been held in our country and around the world to study the prevalence of cancer, form specialized medical institutions to provide necessary help to cancer patients. Over the following decades, a steady increase in the number of primary patients was observed, and a gradual decrease in mortality was observed, associated with the successes of anti-cancer measures. The outbreak of pneumonia in December 2019, caused by the seventh newly discovered SARS-CoV-2-beta coronavirus, quickly spread to all continents. At the first stage of the pandemic, panic was observed, outpatient and even specialized hospitals were closed. This had a significant impact on the organization of oncological services, in particular on the incidence, mortality of the population and the survival of cancer patients.

The aim of the study was to determine the impact of the newly emerged virus on the organizational problems of the oncological service, primarily on the incidence, mortality of the population and the survival of cancer patients.

Materials and methods – data of state reporting, data of the Federal State Statistics Service on the deceased, database of cancer registries of St. Petersburg and the South-West Federal District of the Russian Federation.

The results of the study showed the need for a thorough study of the problems of the development of cancer registries, determined the negative impact of the pandemic on the incidence of cancer, identified the maximum damage by localization, age groups and administrative territories of Russia. It was found that in general, the country had an undercount of about 100,000 cancer patients, and the quality of primary registration decreased by 13%. The greatest damage to the primary patients was caused to the elderly and elderly, especially in localities with a low mortality rate. A stable increase in one-year and five-year survival of cancer patients was revealed, as well as a negative (by –6%) decrease in one-year survival from 2019 to 2020. More complex conditions for maintaining databases for rural populations were identified.

KEYWORDS: cancer; cancer registers; morbidity; mortality; patient survival; urban and rural residents; detectability; coronaviruses; the history of the creation of cancer registers in Russia

REFERENCES

1. Merabishvili V. M., Djatchenko O. T. Otdel organizacii protivorakovoj bor'by NII onkologii im. prof. N. N. Petrova (istorija sozdaniya i razvitiya). – SPb.: OOO "Izdatel'sko-poli-graficheskaja kompanija "KOSTA", 2010. – 192 s. (s.59–65). (In Russ.).
2. NII onkologii im. N. N. Petrova: 85 let na sluzhbe zdavoohranenija / Pod red. A. M. Beljaeva, A. S. Barchuka, V. M. Merabishvili i dr. – SPb.: Ladoga, 2012. – 352 s. (s. 215–230). (In Russ.).
3. Chaklin A. V. Puteshestvie za tajnoj. – Moskva: Mysl', 1967. – 207 s. (In Russ.).
4. Chaklin A. V. Problema veka. Onkologija: poiski i reshenija. – Moskva: Znanie, 1976. – 143 s. (In Russ.).
5. Cancer Incidence in Five Continents. A Technical Report. Edited by R. Doll, P. Payne, J. Waterhouse. – Switzerland, 1966.
6. Cancer Incidence in Five Continents. Volume II. Edited by R. Doll, C. Muir, J. Waterhouse. – Switzerland, 1970.
7. Cancer incidence in the USSR / Ed. by Napalkov N. P., Tserkovny G. F., Merabishvili V. M., Parkin D. M., Smans M., Muir C. S. IARC Scientific Publications № 48. – Lyon: IARC, 1982. –111 p.

8. Cancer Incidence in Five Continents. Volume VI. IARC Scientific Publication No. 120. Edited by Parkin D. M., Muir C. S., Whelan S. L., Gao Y. – T., Ferlay J., Powell J. – Lyon, 1992.
9. Cancer Incidence in Five Continents. Volume X. IARC Scientific Publication No. 164. Edited by Forman D., Bray F., Brewster D. H., Gombe Mbalawa C., Kohler B., Piñeros M., Steliarova-Foucher E., Swaminathan R., Ferlay J. – Lyon, 2014.
10. Cancer Incidence in Five Continents. Volume XI. IARC CancerBase No. 14. Edited by Bray F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Zanetti R., Ferlay J. – Lyon, 2018.
11. Merabishvili V. M. Coronaviruses and cancer in Russia / V. M. Merabishvili // *Problems of oncology*. – 2022. – T. 68, No. 4. – S. 381–392. – DOI 10.37469/0507-3758-2022-68-4-381-392. (In Russ.).
12. Merabishvili V. M. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Severo-Zapadnom federal'nom okruge Rossii (zabolevaemost', smertnost', dostovernost' ucheta, vyzhivaemost' bol'nyh). Jekspress-informacija. Vypusk pjatyj. Posobie dlja vrachej / Pod red. prof. A. M. Beljaeva, prof. A. M. Shherbakova. – SPb.: AO "T8 Izdatel'skie tehnologii", 2020. – 236 s. (In Russ.).
13. Merabishvili V. M. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Severo-Zapadnom federal'nom okruge Rossii (zabolevaemost', smertnost', dostovernost' ucheta, vyzhivaemost' bol'nyh). Jekspress-informacija. Vypusk shestoj. Posobie dlja vrachej / Pod red. chlena-korrespondenta RAN, professora A. M. Beljaeva. – SPb. 2023. – 485 s. (In Russ.).
14. Merabishvili V. M. Malignant neoplasms of the heart – a rare but dangerous tumor (based on the materials of the Northwestern Federal District of Russia) / V. M. Merabishvili // *Formulas of Pharmacy*. – 2020. – V. 2, No. 3. – S. 30–39. – DOI 10.17816/phf44404. (In Russ.).
15. Merabishvili V. M. Prevalence and survival of patients with cancer of the thymus (C37). (Population study at the level of the federal district) / V. M. Merabishvili // *Formulas of Pharmacy*. – 2022. – V. 4, No. 1. – S. 36–45. – DOI 10.17816/phf105884. (In Russ.).
16. Merabishvili V. M. State of oncological care in Russia: breast cancer among the male population, prevalence and survival of patients (population study at the federal district level) / V. M. Merabishvili // *Problems of oncology*. – 2022. – T. 68, No. 3. – S. 303–312. – DOI 10.37469/0507-3758-2022-68-3-303-312. (In Russ.).
17. Merabishvili V. M. The state of cancer care in Russia: small intestine cancer (C17). Morbidity, mortality, accounting reliability, annual lethality (population study at the federal district level). Part I / V. M. Merabishvili // *Siberian journal of oncology*. – 2022. – V. 21, No. 4. – S. 5–15. – DOI 10.21294/1814-4861-2022-21-4-5-15. (In Russ.).
18. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2000 godu (zabolevaemost' i smertnost') / pod red. V. I. Chissova, V. V. Starinskogo. – M.: MNIOI im. P. A. Gercena, 2002. – 264 s. (In Russ.).
19. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2005 godu (zabolevaemost' i smertnost') / pod red. V. I. Chissova, V. V. Starinskogo. – M.: MNIOI im. P. A. Gercena, 2007. – 252 s. (In Russ.).
20. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2010 godu (zabolevaemost' i smertnost') / pod red. V. I. Chissova, V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoj. – M.: MNIOI im. P. A. Gercena, 2012. – 260 s. (In Russ.).
21. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost') / pod red. A. D. Kaprina, V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoj. – M.: MNIOI im. P. A. Gercena – filial FGBU "NMIC radiologii" Minzdrava Rossii, 2017. – 250 s. (In Russ.).
22. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost') / pod red. A. D. Kaprina, V. V. Starinskogo, A. O. Shahzadovoj. – M.: MNIOI im. P. A. Gercena – filial FGBU "NMIC radiologii" Minzdrava Rossii, 2021. – 252 s. (In Russ.).
23. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost') / pod red. A. D. Kaprina, V. V. Starinskogo, A. O. Shahzadovoj. – M.: MNIOI im. P. A. Gercena – filial FGBU "NMIC radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. – 252 s. (In Russ.).
24. Merabishvili V. M. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Severo-Zapadnom federal'nom okruge Rossii (zabolevaemost', smertnost', kontingenty, vyzhivaemost' bol'nyh). Jekspress-informacija. Vypusk chetvertyj. Posobie dlja vrachej / pod red. A. M. Beljaeva. – SPb.: T8. Izdatel'skie tehnologii, 2018. – 444 s. (In Russ.).
25. Merabishvili V. M. Vyzhivaemost' onkologicheskikh bol'nyh. Vypusk vtoroj. Chast' I. / Pod red. Ju. A. Shherbuka. – SPb.: OOO "Izdatel'sko-poligraficheskaja kompanija "KOSTA", 2011. – 332 s. (In Russ.).
26. Merabishvili V. M. Vyzhivaemost' onkologicheskikh bol'nyh. Vypusk vtoroj. Chast' II / Pod red. Ju. A. Shherbuka. – SPb.: OOO "Izdatel'sko-poligraficheskaja kompanija "KOSTA", 2011. – 408 s. (In Russ.).
27. A. Barchuk, R. Tursun-zade, A. Belayev, M. Moore, Yu. Komarov, N. Moshina, A. Anttila, J. Nevalainen, A. Auvinen, A. Ryzhov & A. Znaor. Comparability and validity of cancer registry data in the northwest of Russia // *Acta Oncologica*. – 2021. – Vol. 60, № 10. – p. 1264–1271.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Vakhtang M. Merabishvili – Doctor of Medicine (MD), Professor, Chief of the Oncological Statistics Scientific Laboratory, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology 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 author claims that there is no conflict of interest.

The article was submitted December 01, 2022; approved after reviewing December 17, 2022; accepted for publication December 30, 2022.

Формулы Фармации. 2022. Т. 4, № 3. С. 27–42

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Научная статья

УДК 615.038; 616-006.04; 539.1; 53.043; 53.047

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf239422>

Аспекты проблемы проведения клинических исследований современных таргетных радиофармацевтических препаратов

© 2022. Э. З. Рабинович¹, А. Ю. Савченко¹, В. Ю. Сухов², В. В. Перелыгин³

¹Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

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

³Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Рабинович Эдуард Зиновьевич; ramedusan@mail.ru

АННОТАЦИЯ. По результатам нашего исследования отражена точка зрения авторов на проблему проведения клинических испытаний радиофармацевтических лекарственных препаратов с учетом активного современного развития ядерной медицины. В связи с этим рассмотрены вопросы особенностей структуры таргетных радиофармацевтических лекарственных препаратов от их разработки до организации проведения клинических исследований в России и зарубежом. Раскрыты особенности того, что таргетные лиганды, доставляющие активные диагностические и терапевтические изотопы в опухолевые клетки, сами по себе не оказывают биологического действия, а основной активный компонент – радионуклид – используется в диапазоне разрешённых для диагностики и терапии доз излучения. В связи с этим обосновывается отсутствие необходимости проведения I фазы клинических исследований и упрощение дизайна II и III фаз исследований для диагностических радиофармацевтических лекарственных препаратов. Отдельно рассматриваются подходы к клиническим исследованиям терапевтических радиофармацевтических лекарственных препаратов с учётом известных доклинических и клинических результатов, их эффективности и радиационной безопасности. На примере клинического случая приведены сцинтиграммы исследований эффективности визуализации опухолей и метастазов с использованием различных диагностических радиофармацевтических лекарственных препаратов методами ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ, в результате чего мы обращаем внимание на особенности проведения клинических исследований в онкологии радиофармацевтических лекарственных препаратов с высокоэнергетическими и наиболее перспективными α -радионуклидами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинические исследования; радиофармацевтические лекарственные препараты; таргетные лекарственные препараты; тераностика; дизайн лекарственных препаратов; ядерная медицина

СОКРАЩЕНИЯ:

РФЛП – радиофармацевтические лекарственные препараты; РНД – радионуклидная диагностика; ПЭТ – позитронно-эмиссионный томограф; КТ – компьютерный томограф; ОФЭКТ – однофотонный эмиссионный компьютерный томограф; РПЖ – рак предстательной железы; PSMA – Prostate-specific membrane antigen; DOTA – Dodecane tetraacetic acid; GMP – надлежащая производственная практика; КИ – клиническое исследование; НЭО – нейроэндокринные опухоли; ПКТ – прокальцитонин; ЕАЭС – Евразийский экономический союз.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдается усиление интереса врачей к радиофармацевтическим лекарственным препаратам. По прогнозу агентства Marketsand Markets рынок ядерной медицины вырастет с 4,8 миллиарда долларов в 2021 году до 7,5 миллиарда к 2026 г. с совокупным среднегодовым темпом роста в 9%. В государственный реестр лекарственных средств внесены сведения о 107 радиофармацевтических лекарственных препаратах (РФЛП) тридцати непатентованных наименований, в которых использованы 19 изотопов [1, 2].

В современной ядерной медицине произошёл существенный прорыв в создании и клиническом применении РФЛП, содержащих таргетный носитель-вектор, обеспечивающий избирательную селективную доставку, накопление и удержание связанного с ним диагностического или терапевтического радионуклида непосредственно в клетки злокачественных опухолей, обеспечивая их эффективную диагностическую визуализацию или локальную радиотерапию без существенного лучевого поражения, как рядом лежащих, так и отдалённых органов и тканей. Этот подход был развит и внедрён в виде принципа тераностики, уникальность которого заключается в использовании одинаковой таргетной молекулы в составе РФЛП как для радионуклидной диагностики (РНД), так и для радионуклидной терапии (РНТ) [3].

В государственный реестр лекарственных средств внесены сведения о 107 РФЛП тридцати непатентованных наименований, в которых использованы 19 изотопов [4, 5]. По мнению фармацевтических специалистов для расширения номенклатуры используемых изотопов придется работать над импортозамещением с созданием аналогов незарегистрированных в России препаратов зарубежного производства, а также разрабатывать и производить отечественные оригинальные РФЛП, которые будут соответствовать мировому уровню [6–8].

Однако для оценки соответствия РФЛП мировому уровню, по-нашему мнению, необходима организация клинических испытаний, соответствующих международным стандартам. Это сложная задача, решение которой в ближайшее время зависит в том числе от продолжения испытаний на протяжении всего жизненного цикла РФЛП до их вывода на рынок.

Следует отметить, что даже в странах с высоким развитием биомедицинских технологий не хватает ресурсов для проведения клинических испытаний новых РФЛП.

Цель исследования – обоснование отсутствия необходимости проведения клинических I фазы исследований и упрощение дизайна II и III фаз исследований для диагностических РФЛП. Отдельно рассматриваются подходы к клиническим исследованиям терапевтических РФЛП с учётом известных доклинических и клинических результатов их эффективности и радиационной безопасности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследований являлись международные и российские нормативные правовые акты и документы фармацевтической отрасли. Методологическую основу исследований составил комплекс общенаучных методов изучения: аналитический, системно-структурный, сравнительный.

Для определения новых подходов и трактовки путей решения современного состояния клинических исследований РФЛП изучены и проанализированы научные материалы в полнотекстовых и реферативных базах.

Далее целенаправленно осуществлен обзор результатов особенностей клинических исследований, отдельно диагностических и терапевтических РФЛП, с учетом их химической структуры и соблюдения условий радиационной безопасности. Рассмотрен пример клинического случая применения терапевтического РФЛП в онкологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основное отличие известных нам РФЛП для тераностики это – наличие в их составе различных радионуклидов со специальными характеристиками и составом вспомогательных веществ, обеспечивающих: связывание (мечение) таргетного носителя радионуклидом, адекватные параметры для введения образующегося радиоактивного комплекса и его устойчивость в организме. При проведении диагностической и терапевтической процедур современные таргетные РФЛП в основном вводят внутривенно, чтобы обеспечить максимально быструю доставку комплекса с активным однофотонным или 2-х фотонным γ -излучающим изотопом с целью селективной и специфической ОФЭКТ/КТ или ПЭТ/КТ визуализацию опухоли и её метастазов с последующим как можно более быстрым внутривенным введением терапевтического РФЛП с аналогичным таргетным носителем, доставляющим высоко энергетический β или α -излучающий изотоп в опухолевые клетки. При этом возникает уверенность, что таргетный носитель также достигнет этих клеток-мишеней и осуществит локальную клеточную лучевую терапию. Важным является тот факт, что при методе тераностики, первичная РНД осуществляется как можно с меньшими дозами энергии излучения и незначительным временем полураспада изотопа с целью достижения как можно более быстрого выведения радиоактивного комплекса из организма, т.е. обеспечения оптимальной фармакокинетики. С этой целью чаще всего используется ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{111}In , ^{67}Ga при ОФЭКТ/КТ и ^{18}F , ^{68}Ga при ПЭТ/КТ диагностике. При проведении РНТ используются радионуклиды с большим временем полураспада, обеспечивающие длительное локальное лучевое воздействие для достижения лучшего эффекта радиотерапии. Однако для этой цели наиболее приемлемы изотопы с оптимальным соотношением времени полураспада и мощности излучения. В настоящее время наиболее оптимальными и часто используемыми для РНТ являются β -эмиттеры: ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{188}Re , а особенно перспективными в плане будущего медицинского применения α -эмиттеры: ^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{212}Pb , ^{229}Th .

Таргетные РФЛП представляют комплекс трёх основных компонентов: таргетная молекула – лиганд, бифункциональный хелатор и связывающий активный радионуклид (рис. 1).

В качестве таргетной молекулы (лиганда) в современных РФЛП для тераностики используют короткие пептиды (малые молекулы), являющиеся аналогами активных центров белковых рецепторов, гиперэкспрессируемых опухолевыми раковыми клетками. Так в наиболее продвинутой и используемой в настоящее время

тераностической схеме при РНД и РНТ распространённого метастатического рака предстательной железы (РПЖ) характерен возникающий при введении РФЛП комплекс: PSMA рецептор – PSMA пептид. В качестве же хелатора наиболее применяется DOTA, как для ПЭТ/КТ диагностики с ^{68}Ga , так и для РНТ с ^{177}Lu [9]. При этом единый для РНД и РНТ лигандно-хелатирующий комплекс имеет следующую химическую структуру (рис. 2а), а ^{68}Ga хелатируется в структуре DOTA, как показано на рис. 2б.

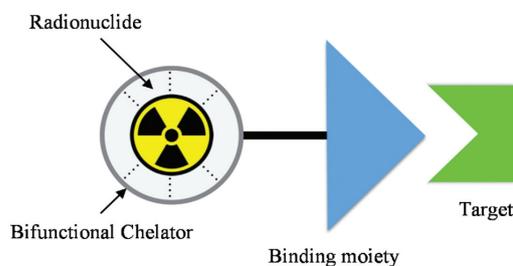
В свою очередь, пептидный лиганд, имеет конечную линкерную группу (линкёр) молекулярный фрагмент, ковалентно связанный с пептидом, имеющий реакционноспособные функциональные группы, которые обычно связаны с хелатором. Линкёр может быть соединён со спейсером, который далее связан с хелатором. В качестве линкёра используется одна или ряд аминокислот. Спейсер может представлять собой простую ковалентную связь, но может быть и добавочной химической структурой. Линкер и спейсер важны для улучшения фармакологических свойств, таких как аффинность к рецепторам, способность интернализироваться всему целевому комплексу с радионуклидом в опухолевые клетки, подходящее биораспределение, увеличение стабильности РФЛП в организме, в частности, при использовании высокоэнергетических терапевтических радионуклидов [10]. Особенности клинических исследований РФЛП на основе современных целевых пептидов изложены в основной части настоящей статьи.

Помимо класса РФЛП на основе целевых пептидов, другим классом целевых РФЛП, нашедшим широкое применение в онкологии, являются остеотропные терапевтические радионуклиды (^{89}Sr , ^{223}Ra) и комплексы бифосфонатных носителей с различными диагностическим и терапевтическим радионуклидами ($^{99\text{m}}\text{Tc}$; ^{188}Re , ^{153}Sm), селективно накапливающиеся в участках костного матрикса с повышенным метаболизмом путём конкурентного замещения кальция, в частности, при остеобластических метастазах злокачественных опухолей. Особое место занимают РФЛП для РНД и РНТ на основе бифосфоната 3 поколения – золедроновой кислоты (ЗК) с соответствующими радионуклидами, остеотропные не только к участкам скелета с остеобластическими, но и с остеокластическими метастазами [11, 12].

В соответствии с принципами тераностики химическая структура целевого комплекса у современных РФЛП для РНД и РНТ одинакова, что является принципиальным для оценки их эффективности и безопасности при проведении клинических исследований. Это обусловлено тем фактом, что целевой комплекс не является активным соединением, тем более фармакологической субстанцией, а безопасность и эффективность РФЛП зависит от дозы, биораспределения и выведения радионуклида, являющегося активным веществом РФЛП.

Особенности клинических исследований диагностических РФЛП

Диагностический радионуклид позволяет провести внешнее сканирование с визуализацией опухолевых очагов методом ОФЭКТ/КТ или ПЭТ/КТ за счёт связывания целевой молекулы лиганда с рецепторами опухолевых клеток с дальнейшим проведением, накоплением и удержанием радионуклида в клетках опухоли.



Bifunctional Chelator – бифункциональный хелатор, Binding moiety – связывающий компонент, Target – объект связывания, Radionuclide – радионуклид

Рис. 1. Схематическое изображение целевого радиофармацевтического препарата
Fig. 1. Schematic representation of a targeted radiopharmaceutical

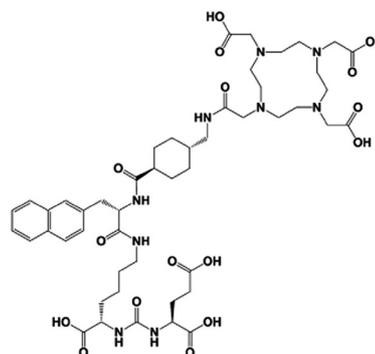


Рис. 2а. Хелатный комплекс PSMA-617-DOTA
Fig. 2а. Chelate complex PSMA-617-DOTA

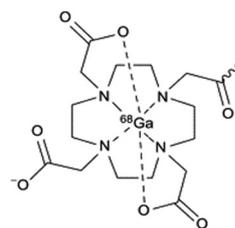


Рис. 2б. Связывание ^{68}Ga в структуре DOTA
Fig. 2b. Binding of ^{68}Ga in the DOTA structure

Существуют характеристики, которые важны в качестве исходных требований к РФЛП для успешного проведения клинического исследования диагностических РФЛП с оценкой эффективности и безопасности:

- распад радионуклида должен находиться в определённых диапазонах энергии излучения (150–200 кэВ при ОФЭКТ/КТ и 500–520 кэВ при ПЭТ/КТ) для достаточной чувствительности и качественной визуализации;
- достаточные количества РФЛП для томографического обнаружения и селективной визуализации (20–30 мкг лиганда для ОФЭКТ и 50–100 мкг для ПЭТ/КТ);
- не должны содержаться в инъекционном радиоактивном растворе твёрдые частицы и коллоиды (особенно для β -эмиттеров), т.к. при этом увеличивается доза облучения не таргетируемых систем и органов пациента;
- период полувыведения для РФЛП, визуализируемых ОФЭКТ/КТ, должен составлять не менее 3 часов, а для визуализации ПЭТ/КТ – до 1 часа;

- радионуклид не должен быть загрязнён другими радионуклидами того же элемента, ни даже его стабильными нуклидами;
- РФЛП должны иметь наибольшую удельную активность;
- таргетная молекула-лиганд должна быть не токсичной и не проявлять физиологических эффектов (одно из основных свойств);
- РФЛП должны быть приготовлены для быстрого использования и легко вводиться в организм;
- РФЛП должен быстро и точно достигать клеточной мишени по назначению.

Как ранее отмечалось, таргетный фрагмент РФЛП, состоящий из молекулы лиганда и хелатора, не оказывает физиологического и побочного действия в виде реакции на введение в организм. Поэтому его количество, даже при использовании в качестве таргетной молекулы известного фармакологически активного соединения, должно быть ниже пороговой дозы при однократном введении по схеме «доза–эффект». Например, при введении РФЛП для диагностики НЭО однократная доза октреотида или его модифицированного аналога составляет не более 30 мкг, что ниже дозы 100 мкг, приводящей к клинически определяемой реакции организма. При этом типе КИ единственным активным веществом является диагностический радионуклид, и его доза γ -излучения также должна быть в пределах разрешённого диапазона [13]. В этом отношении использование диагностических изотопов для визуализации с помощью ОФЭКТ/КТ предпочтительнее в плане радиационной безопасности в начальный период по сравнению с позитронными эмиттерами при ПЭТ/КТ, для проведения которого нужна доза в 3,5 раза выше. Однако, учитывая, что диагностические позитронные эмиттеры имеют короткий период полураспада (около 1 часа), а наиболее широко используемый эмиттер для ОФЭКТ/КТ (^{99m}Tc – 6 часов), общая поглощённая доза радиации организмом будет примерно одинаковой и безопасной для пациента. При этом основная лучевая нагрузка на организм при ПЭТ/КТ будет в большей степени определяться КТ, чем РФЛП [14].

В связи с отсутствием физиологического действия таргетного носителя и нахождении дозы облучения в пределах хорошо проверенного в многочисленных КИ

и разрешённого в нормативных документах диапазона γ -излучения, при проведения КИ диагностических РФЛП на онкологических больных не целесообразен выбор безопасной и эффективной дозы радионуклида, т.к. она заранее известна и нормирована. Поэтому при проведении КИ оценивается диагностическая эффективность по показателям чувствительности (по величине КДН), селективности (выявление локальных очагов) и специфичности (при возможности морфологического контроля ложных результатов). Также оцениваются фармакокинетические показатели: накопление в опухолевых очагах, в здоровых тканях и органах, распределение радионуклида в организме, темп его выведения, общая и локальная дозиметрия для оценка поглощённых доз в органах, тканях и во всем организме [15].

Исследование показало что, современные диагностические РФЛП как для ОФЭКТ/КТ, так и для ПЭТ/КТ визуализации, вводятся однократно и имеют короткий период полураспада, что не требует изучения их биологической токсичности. Однако существует риск первичного и отставленного неблагоприятного воздействия радиации на пациента при их применении. В связи с этим в настоящее время широко используемые изотопы в составе современных диагностических РФЛП подробно изучены с позиций радиационной безопасности и используются в диапазоне стандартных принятых доз излучения. Поэтому в процессе клинического исследования и применения РФЛП нет необходимости изучения радиационной безопасности в виде оценки биологической токсичности и достаточно проведения дозиметрического контроля пациента. Основные характеристики излучения наиболее применяемых изотопов для диагностических РФЛП приведены в таблице 1.

Основной вывод из приведённых характеристик радионуклидов для диагностических РФЛП: γ -эмиттеры имеют длительный период полураспада, но меньшие энергии излучения, что позволяет их производить в промышленных условиях или с использованием генератора, например, ^{99m}Tc , и поставлять в клинику для приготовления с использованием наборов-прекурсоров, изготовленных в условиях производства GMP и имеющих сертификат контроля качества в соответствии с утверждённой НД. Более того, длительный период

Радиационные характеристики диагностических изотопов

Табл. 1.

Radiation characteristics of diagnostic isotopes

Table 1.

Радионуклид Radionuclide	Тип эмиссии Issue type	$T_{1/2}$, час $t_{1/2}$, hour	Средняя энергия излучения, KeV Average radiation energy, KeV	Метод исследования Research method
^{99m}Tc	γ	6	140	ОФЭКТ/КТ SPECT/CT
^{123}I	γ	13	159	ОФЭКТ/КТ SPECT/CT
^{111}In	γ	67	143; 245	ОФЭКТ/КТ SPECT/CT
^{67}Ga	γ	77	93; 184; 300	ОФЭКТ/КТ SPECT/CT
^{68}Ga	β^+	1,1	511	ПЭТ/КТ PET/CT
^{18}F	β^+	1,8	511	ПЭТ/КТ PET/CT

полураспада γ -эмиттеров позволяет производить полностью готовые РФЛП в виде радиоактивных растворов для внутривенного введения в условиях специального производства в соответствии с требованиями РФ [16], проводить КИ и выводить их в оборот, например, отечественный РФЛП МИБГ I [13, 16, 17], используемый для диагностики НЭО, в том числе в детской клинической практике. С другой стороны, позитронные β -эмиттеры имеют короткий период полураспада и их производство в промышленных условиях не имеет смысла в плане невозможности оптимальной логистики. Поэтому производство РФЛП для проведения КИ необходимо осуществлять непосредственно в медицинских организациях, что требует соблюдения существующих нормативных требований РФ [17].

Также необходимо учитывать то, что для инъекционных ЛС [18], в РФ не требуется проведения КИ диагностических РФЛП, имеющих зарегистрированные аналоги с целью их регистрации и выведения на рынок. КИ не проводятся, в случае разработки генерика, зарегистрированного в РФ или за рубежом РФЛП в соответствии с регуляторными требованиями.

В случае незначительных изменений только структуры таргетного носителя с сохранением его дозы, не приводящих к его физиологическому и/или токсическому действию и при сохранении дозы диагностического радионуклида, нет необходимости проводить КИ, так как целью является улучшение диагностической эффективности обычно вследствие улучшения биораспределения, что может быть доказано в доклинических исследованиях и подтверждено в пострегистрационных КИ 4 фазы.

При проведении КИ диагностического РФЛП с другим таргетным носителем в сравнении с известным аналогом, но с одинаковым известным радионуклидом необходимо, чтобы исследователи заранее знали свойства и безопасность готового РФЛП или набора, включающего таргетный лиганд, вспомогательные вещества и характеристики зарегистрированного радионуклида или генератора для его элюирования. Приготовленный по утверждённой инструкции РФЛП не требует контроля качества перед началом КИ. Как уже отмечалось, в этом случае нет необходимости проведения 1 фазы КИ для оценки безопасности различных доз активного изотопа. В этом случае возможно проведение КИ по общему дизайну 2 и 3 фазы с подбором оптимальных доз как носителя, так и изотопа, направленных на определение эффективности и биораспределения по типу «доза-эффект». При этом целесообразно использование сравнительного дизайна при наличии зарегистрированного аналога или без использования сравнительного дизайна при отсутствии зарегистрированного аналога. При анализе данных проведённого КИ достаточно провести сравнение с опубликованными результатами КИ исследованного за рубежом аналога РФЛП.

В случае инновационного изменения структуры таргетного носителя с целью достижения улучшенного биораспределения и большей эффективности диагностики при соблюдении условия сохранения дозы активности используемого в РФЛП радионуклида достаточно проведения КИ 3 фазы, чтобы обеспечить быстрый выход в клиническую практику новых РФЛП.

Примером достижения оптимального результата такого подхода является разработка, регистрация и вывод в обращение отечественного РФЛП «Октреотид,¹¹¹In» (АО «Фарм-Синтез»), аналога известного зарубежного РФЛП «Октреоскан» (Новартис Фарма), для первичной предоперационной диагностики НЭО, вторичной диагностики метастатических НЭО и контроля их гормонального и химиотерапевтического лечения [19–21]. В отечественном РФЛП «Октреотид,¹¹¹In» использовался тот же таргетный носитель-пентетреотид, что и в РФЛП «Октреоскан». Однако был изменён состав набора-лиофилизата с целью упрощения производства и способа приготовления в клинике перед введением больному. Поэтому было проведено регистрационное КИ 3 фазы на 60 пациентах с использованием не сравнительного дизайна. Было показано благоприятное распределение РФЛП в организме и достигнута ПКТ в виде доказательства КДН равно или более 140% при визуализации первичных НЭО и их метастазов методом ОФЭКТ/КТ. Результаты не уступали опубликованным данным КИ РФЛП «Октреоскан». На рис. 3а и рис. 3б приведены характерные сцинтиграммы собственных исследований РФЛП «Октреотид,¹¹¹In».

В последние годы для диагностики НЭО с использованием РФЛП с γ -эмиттером исследуется ^{99m}Tc-HYNIC-TOC (или ^{99m}Tc-тектротид). В РФЛП в качестве таргетного лиганда используется октреотид, высоко аффинный к SS2 рецепторам, гиперэкспрессируемым НЭО. Преимуществом данного РФЛП является возможность широкого использования в клинической практике, вследствие доступности генераторного изотопа ^{99m}Tc и содержащих тектротид наборов к генератору технеция-99m, зарегистрированных в РФ в качестве медицинских изделий, для приготовления РФЛП непосредственно в клинике перед использованием.

Проведённые КИ показали высокую эффективность данного РФЛП. По данным литературы, чувствительность составляет 87%, специфичность – 86%, положительная прогностическая ценность – 95% и точность 87% [22].

Сцинтиграммы пациентов по данным собственных КИ с использованием ^{99m}Tc-тектротид представлены на рис. 4.

Представленные на рис. 4 сцинтиграммы показывают диагностическую эффективность РФЛП ^{99m}Tc-тектротид в качестве первичного прогностического тестирования НЭО. Кроме того, выявление опухолей мозга является важным и перспективным для дальнейших КИ с целью расширения показаний РФЛП, содержащих октреотид в качестве таргетного лиганда.

Использование ^{99m}Tc нашло развитие при создании, проведении КИ и внедрении диагностики и контроля лечения с помощью РФЛП, содержащих в качестве таргетного лиганда PSMA, гиперэкспрессируемый клетками РПЖ. Эти РФЛП (^{99m}Tc-PSMA) широко исследованы и показали достаточно высокую эффективность. В России данные РФЛП готовятся в клиниках из зарегистрированных наборов к промышленно выпускаемому генератору ^{99m}Tc. Учитывая широкое распространение в мировой практике, известный состав, большой объем КИ, доказавших эффективность и безопасность, данные РФЛП готовятся непосредственно в специальных отделениях клиник [23].

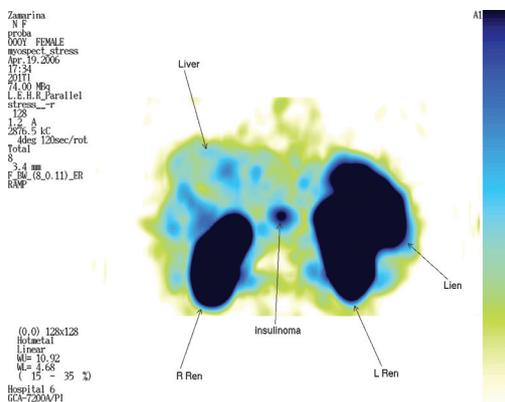
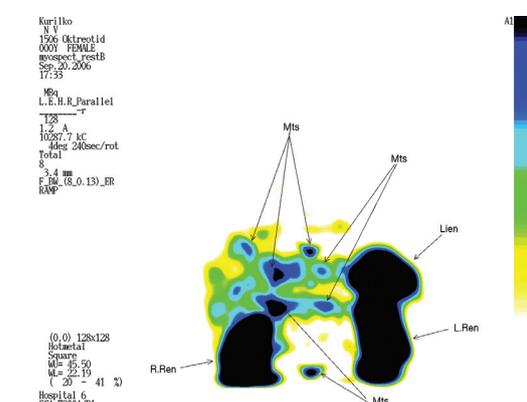


Рис. 3а. Визуализация первичной инсулиномы поджелудочной железы («Октреотид, ¹¹¹In»)
 Fig. 3a. Visualization of primary insulinoma of the pancreas («Octreotide, ¹¹¹In»)



Mts – метастазы / Mts – metastases
 Рис. 3б. Визуализация метастазов в печени и лимфатических узлах у больного со злокачественным АКГТ синтезирующим карциномом лёгкого
 Fig. 3b. Visualization of metastases in the liver and lymph nodes in a patient with malignant ACTH-synthesizing lung carcinoid

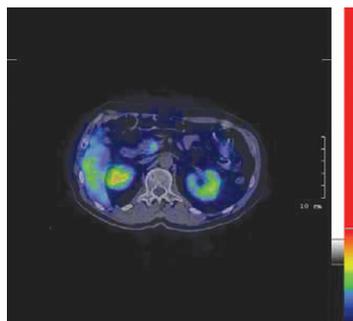
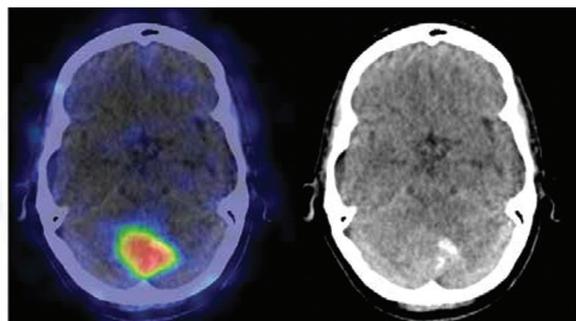


Рис. 4а. Очаг интенсивного накопления в проекции головки поджелудочной железы. Подозрение на НЭО для дальнейшего морфологического подтверждения
 Fig. 4a. A focus of intense accumulation in the projection of the head of the pancreas. Suspicion of NET for further morphological confirmation



Рис. 4б. Очаговая гиперфиксация трейсера при ОФЭКТ/КТ в заднечерепной ямке. Окончательный диагноз: менингиома затылочной доли
 Fig. 4b. Focal hyperfixation of the tracer during SPECT/CT in the posterior fossa. Final diagnosis: meningioma of the occipital lobe



На рис. 5 и 6 представлены скintiграммы результатов КИ с ^{99m}Tc-PSMA, полученные методом ОФЭКТ/КТ с высокой диагностической эффективностью при визуализации метастатического РПЖ [24].

Как уже отмечалось, несмотря на наличие зарегистрированных удобных и широко доступных РФЛП с γ -эмиттерами, в частности с ^{99m}Tc, в последние 2 декады за рубежом произошло развитие, проведение КИ, и внедрение в клиническую практику таргетных диагностических РФЛП с позитронными β -эмиттерами: ¹⁸F и ⁶⁸Ga, позволяющими осуществлять более эффективную визуализацию опухолевых очагов методом ПЭТ/КТ, в том числе, малого размера – менее 1 см. Представленные в таблице 1 характеристики этих радионуклидов указывают на короткий период полураспада при высокой энергии излучения, что затрудняет производство готовых растворов РФЛП для введения пациентам без дополнительного приготовления. Так, при использовании РФЛП с ¹⁸F эта

задача решается путём производства изотопа вблизи нескольких клиник с использованием Циклотрона и дальнейшим изготовлением РФЛП в условиях GMP. Получение ⁶⁸Ga более оптимально, так как используется генератор ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga. Однако получаемый из генератора элюат имеет высокую энергию излучения и требует доочистки с получением стерильного раствора для введения пациенту. С этой целью используется блок синтеза. В РФ как генератор, так и блок синтеза имеются в обращении, но высокая цена и отсутствие зарегистрированных наборов ограничивают использование этого метода только клиниками, имеющими аккредитацию на непосредственное изготовление готовых РФЛП.

На рис. 7 приведены скintiграммы исследования РФЛП ⁶⁸Ga-DOTATATE для диагностики и контроля эффективности терапии НЭО [25].

На рис. 8 приведены скintiграммы исследования диагностической эффективности РФЛП с лигандом ПСМА,

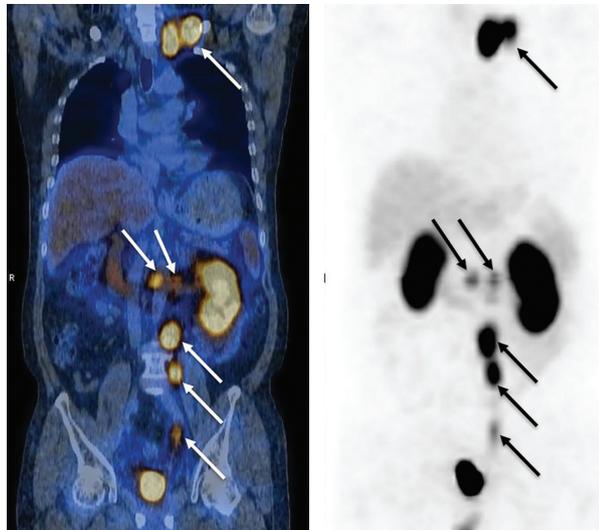


Рис. 5. Проекция максимальной интенсивности (справа) и совмещённые с КТ (слева) ^{99m}Tc -HYNIC-PSMA ОФЭКТ/СТ изображения пациента 59 лет, ранее перенёсшего радикальную простатэктомию, через 2 часа после введения дозы 740 МБк. Были обнаружены множественные метастазы в лимфатические узлы (обозначены стрелкой), а в левом надключичном лимфатическом узле максимальное отношение опухоли к фону составляет 9,2

Fig. 5. Maximum intensity projection (right) and ^{99m}Tc -HYNIC-PSMA SPECT/CT superimposed with CT (left) images of a 59-year-old patient who had previously undergone radical prostatectomy, 2 hours after a dose of 740 MBq. Multiple lymph node metastases were found (indicated by an arrow), and in the left supraclavicular lymph node, the maximum tumor-to-background ratio is 9.2

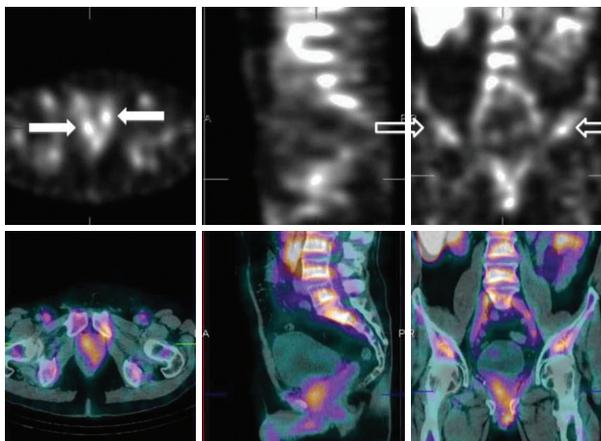


Рис. 6. ^{99m}Tc -PSMA: два очага активности в малом тазу (белые стрелки); неспецифическое поглощение (контурные стрелки); точная локализация очагов на совмещённых ОФЭКТ/КТ изображениях (нижний ряд)

Fig. 6. ^{99m}Tc -PSMA: two foci of activity in the small pelvis (white arrows); nonspecific uptake (outline arrows); exact localization of lesions on combined SPECT/CT images (bottom row)

меченным ^{68}Ga при РПЖ с целью планирования повторной терапии [26]

Представленный клинический случай показывает клиническую значимость проведения вторичной диагностики с РФЛП ^{68}Ga -ПСМА для планирования последующей селективной терапии метастазов РПЖ.

Рассмотренные РФЛП с ^{68}Ga для диагностики НЭО и РПЖ в настоящее время признаны наиболее клинически эффективными и получили широкое применение в клинической онкологии за рубежом. При этом важным является их доступность в широком обороте вслед-

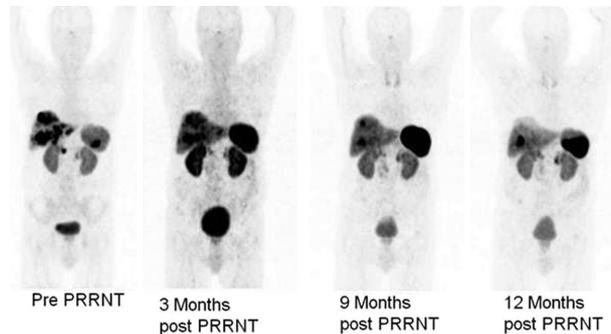


Рис. 7. НЭО – ВИПома, синдром Вернера-Моррисона, высокие дозы депо октреотида (Сандостатин ЛАР). После проведения одного цикла с 5 ГБк ^{90}Y -DOTATATE не было показаний к назначению депо октреотида через 3 месяца, увеличение веса на 15 кг, значительное сокращение опухоли (частичная ремиссия). После 1 года наблюдения – нормальная функция печени и почек Fig. 7. NET – VIPoma, Werner-Morrison syndrome, high doses of octreotide depot (Sandostatin LAR). After one cycle with 5 GBq ^{90}Y -DOTATATE, there was no indication for octreotide depot at 3 months, weight gain of 15 kg, significant tumor reduction (partial remission). After 1 year of observation - normal liver and kidney function

ствие их регистрации регуляторами, в частности FDA и ЕМА, после проведения широких КИ их эффективности и безопасности. Как ранее отмечалось, короткий период полураспада ^{68}Ga не позволяет производить РФЛП в виде готового раствора для введения пациенту. Поэтому за рубежом зарегистрированы и доступны наборы (киты) в виде лиофилизатов для приготовления РФЛП в клинике путём мечения ^{68}Ga , получаемым в виде элюата из генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, который также зарегистрирован регулятором. В настоящее время в клинической практике за рубежом используются:

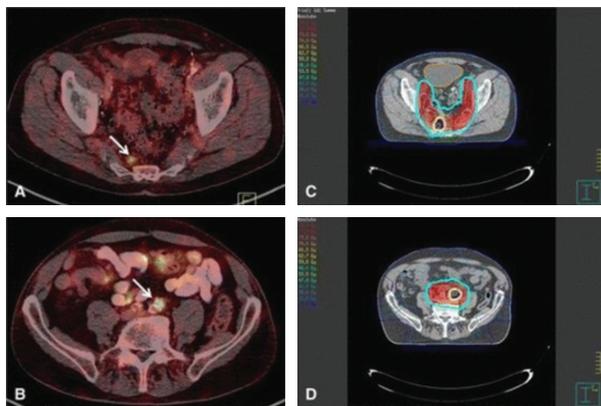


Рис. 8. Пациент с биохимическим рецидивом через 8,4 мес. после радикальной простатэктомии. ^{68}Ga -ПСМА-617 на ПЭТ/КТ выявил метастаз в пресакральной и ретроперитонеальной зонах. Проведено облучения на выявленные пресакральные и подвздошные очаги (буст 66 Гр). После ИМРТ ПСА снизился до 0,02 нг/мл

Fig. 8. Patient with biochemical recurrence after 8.4 months after radical prostatectomy. ^{68}Ga -PSMA-617 on PET/CT revealed metastasis in the presacral and retroperitoneal zones. Irradiation was performed on the identified presacral and iliac lesions (boost 66 Gy). After IMRI, PSA dropped to 0.02 ng/ml

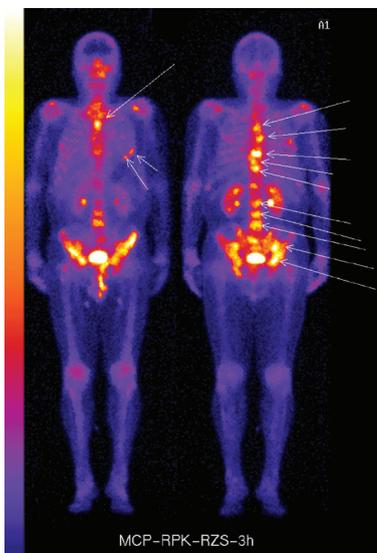


Рис. 9. Визуализация диссеминированного метастатического поражения осевого скелета и лицевой кости при проведении остеосцинтиграфии РФЛП Резоскан, $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Fig. 9. Visualization of disseminated metastatic lesions of the axial skeleton and facial bones during osteoscintigraphy RFLP Rezoscan, $^{99\text{m}}\text{Tc}$

«NETSPOT Kit» – лиофилизат для приготовления ^{68}Ga -DOTA-TATE (Novartis Farma, AG), зарегистрирован в Канаде, США, Швейцарии; «SOMAKIT TOC Kit» – лиофилизат для приготовления ^{68}Ga -DOTA-TOC (Novartis Farma, AG), зарегистрирован в странах ЕС и Британии; «LOCAMETZ Kit» – лиофилизат для приготовления ^{68}Ga -PSMA-11, (Novartis Farma, AG), зарегистрирован в США и Британии.

В мировой практике используют зарегистрированные диагностические РФЛП. Разработка, производство и регистрация дженериков таких РФЛП в РФ важна и вполне реальна. При этом, учитывая, что указанные

РФЛП не зарегистрированы в РФ и ЕАЭС, регистрационные КИ достаточно провести по не сравнительному дизайну 3 фазы, в которых основной целью будет анализ эффективности и биораспределения РФЛП с оценкой радиационной безопасности на основании дозиметрии и расчёта поглощённых доз. Регистрация и введение в оборот в РФ рассмотренных РФЛП позволит обеспечить их повседневное рутинное применение в специализированных отделениях клиник и онкологических диспансеров, оснащённых современным диагностическим оборудованием для ОФЭКТ/КТ и постепенно оснащающихся оборудованием для ПЭТ/КТ.

Преимущество такого подхода отчётливо проявилось в области разработки, проведения КИ, регистрации и внедрения в широкий оборот РФЛП для первичной диагностики, планирования и контроля лечения костных метастазов у больных с различными онкологическими заболеваниями. Данные РФЛП в РФ и в мире зарегистрированы и выпускаются в виде лиофилизированных наборов, содержащих в качестве таргетного лиганда бисфосфонат, а активный изотоп для лечения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ зарегистрирован в качестве субстанции и получается в виде элюата из генератора $^{99\text{m}}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. В настоящее время за рубежом для остеосцинтиграфии методом ОФЭКТ/КТ широко используется РФЛП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, в РФ зарегистрированы и используется в рутинной онкологической практике аналог РФЛП «Технефор, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ » (ООО «Диамед») и инновационный отечественный РФЛП «Резоскан, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ » (АО «Фарм-Синтез»), в котором в качестве таргетного лиганда используется золедроновая кислота, обладающая наибольшей аффинностью к костным метастазам, как остеобластического, так и остеолитического типа [27]. На рис. 9 представлены остеосцинтиграммы больного с метастатическим РПЖ, выполненные РФЛП Резоскан, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в процессе КИ 3 фазы. Данные остеосцинтиграфии показали высокую селективность и специфичность РФЛП, составляющие более 90%. Обращает внимание способность РФЛП выявить не только метастазы осевой части скелета, но и лицевой кости [27].

РФЛП «Резоскан, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ » был зарегистрирован в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения. В связи с тем, что содержащаяся в РФЛП Резоскан, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ однократная доза золедроновой кислоты составляет 0,3 мг и на порядок ниже принятой терапевтической дозы, равной 4 мг, а доза $^{99\text{m}}\text{Tc}$ выбиралась в пределах установленного и принятого диапазона излучения, регистрационные КИ было проведено без 1 фазы с общим протоколом и дизайном 2–3 фазы, что обеспечило ускорение регистрации и вывод РФЛП в оборот.

В настоящее время зарегистрированные в РФ два РФЛП – Технефор, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и Резоскан, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ широко используются в рутинной онкологической практике, в связи с доступностью, простотой приготовления в клинике, обеспечивая потребность онкологических центров и диспансеров без участия в обороте иностранных остеотропных РФЛП.

Особенности клинических исследований терапевтических РФЛП

Радионуклидная терапия (РНТ) определяется доставкой высокоэнергетического радионуклида в составе таргетного комплекса к мишеням, ассоциированным

с опухолевыми клетками. РНТ представляет собой новый терапевтический метод лечения рака, обеспечивающий ряд преимуществ по сравнению с существующими терапевтическими подходами. В отличие от лучевой терапии излучение не вводится извне, а доставляется системно или местно-регионально, подобно иммунотерапии или биологически направленной терапии. Цитотоксическое излучение РФЛП доставляется к раковым клеткам с использованием таргетных носителей, которые либо специфически связываются с рецепторными мишенями с дальнейшей интернализацией внутрь клетки, либо накапливаются с использованием физиологических и физико-химических свойств, присущих опухолевым клеткам, что обеспечивает селективное, локальное терапевтическое действие, приводящее к прекращению роста опухоли вследствие гибели опухолевых клеток по схеме апоптоза или аутофагии [28]. В отличие от фармакотерапии рака РНТ не требует поиска и повреждения сигнальных путей, которые прерывают предполагаемые механизмы, обеспечивающие рост и метастазирование раковой опухоли. В связи с этим частота неудач фармакотерапии рака связана с тем, что препараты, выбранные для клинических исследований, воздействуют на биохимические пути, не достаточные для дальнейшей гибели клетки. После интернализации таргетного лиганда, вносящего терапевтический радионуклид в клетку, продолжается изотопный распад с выделением высокой энергии на малой длине, т.е. с высокой линейной плотностью энергии, что приводит к решающему повреждению жизнеспособности клетки – разрушению её ядерной и митохондриальной ДНК. Однако этот уровень повреждения отличается у разных изотопов. Так, ^{177}Lu излучает бета-частицы с энергией до 0,5 МэВ и гамма-излучение с энергией 113 кэВ. Наиболее высокоэнергетический β -изотоп – ^{188}Re излучает бета-частицы с энергией до 2.12 МэВ и гамма-излучение с энергией 155 кэВ на отрезке до 1 см. Поэтому Рений-188 считается высоко перспективным кандидатом для использования в терапевтических РФЛП. Но эти достаточно используемые в онкологии β -эмиттеры существенно уступают α -эмиттерам, так у наиболее используемого в современных КИ ^{225}Ac суммарно на распад приходится 5 альфа-частиц с общей энергией 28 МэВ на отрезке несколько микрон, т.е. с линейной плотностью на 3 порядка большей, чем у ^{188}Re . Для контроля распределения в организме с помощью ОФЭКТ/КТ может быть использовано гамма-излучение двух полос ^{225}Ac – 218 кэВ и 440 кэВ. Это энергетическое преимущество альфа-излучателей принципиально сказывается на их решающей способности к повреждению ДНК раковой клетки, заключающееся в разрыве обеих цепей ДНК и лишению возможности её репарации, т.е. к окончательной гибели. В то время, как бета-излучатели разрушают только одну цепь ДНК и раковая клетка сохраняет способность к репарации ДНК и выживанию (рис. 10).

Для повреждения излучением раковых клеток используются радионуклиды с различными эмиссионными свойствами – в первую очередь β -эмиттеры или сильнодействующие α -эмиттеры. В большинстве случаев локализацию терапевтического радионуклида можно визуализировать с помощью методов ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ

для оценки их нацеливания на опухоль и метастазы, что даёт существенное преимущество по сравнению с обычными терапевтическими подходами и позволяет оценивать область действия РНТ. Пациенты в стадии распространённого рака с отдалёнными метастазами по-прежнему имеют неблагоприятный прогноз, несмотря на продолжающиеся усилия в разработке и внедрении новых химиотерапевтических средств, биологических препаратов, ингибиторов иммунных контрольных точек и их различными комбинациями. По сравнению с другими вариантами системного лечения рака РНТ показала эффективность при минимальной токсичности. Кроме того, в отличие от химиотерапии, ответы на РНТ обычно не требуют многих месяцев (или циклов) терапии и часто наблюдаются после одной или максимум пяти инъекций. При этом побочные эффекты, такие как аллопатия или периферическая нейропатия, либо вообще не наблюдаются, либо обычно менее серьёзны, чем при химиотерапии.

Разработка и исследования РФЛП и их применение при РНТ – это междисциплинарная работа, включающая методы современной фармации, радиохимии, фармакологии, радиологии, онкологии, медицинской физики.

Особое проблемное положение занимают клинические исследования и медицинское применение РНТ. Большинство фармацевтических компаний и специалистов-исследователей КИО не знакомы с радиационными и радионуклидными аспектами РФЛП и использованием РНТ в онкологии. В течение предыдущих десятилетий РНТ была методом лечения в крайних случаях на последних стадиях рака и доступна только в ограниченных клинических испытаниях или в рамках палиативной помощи в небольшом количестве учреждений.

В настоящее время высокий потенциал РНТ, направленный против первичного и распространённого рака с отдалёнными метастазами, признается эффективным, безопасным, экономически и логистически возможным методом лечения, привлекая внимание фармацевтических компаний, клинических центров и врачей.

Недавнее регистрационное одобрение ряда РФЛП для РНТ в мире и в РФ после проведения доклинических и клинических исследований усилило интерес к РНТ и ее использованию в онкологии.

Действие на ДНК ионизирующего излучения



Рис. 10. Разрушение молекулы ДНК под действием β , γ и α излучения

Fig. 10. Destruction of the DNA molecule under the action of β , γ and α radiation

Радиационные характеристики терапевтических изотопов

Radiation characteristics of therapeutic isotopes

Радионуклид Radionuclide	Тип эмиссии Issue type	$T_{1/2}$, час $t_{1/2}$, hour	Энергия β/α -излучения, MeV Energy β/α -radiation, MeV	Энергия γ -излучения, KeV Energy γ -radiation, KeV
¹³¹ I	γ	192	0,81	384
¹⁵³ Sm	β	46	0,82	106
¹⁸⁸ Re	β	17	2,12	155
⁹⁰ Y	β	64	2,28	-
¹⁷⁷ Lu	β	80	0,5	113
²²³ Ra	β	137	28	-
²²⁵ Ac	α	120	28	218; 440

Ранее были зарегистрированы и нашли применение в клинической практике следующие таргетные РФЛП: MIBG-¹³¹I – за рубежом для лечения НЭО; ¹⁵³Sm и HEDP-¹⁸⁸Re – за рубежом и Самарий, ¹⁵³Sm, Оксацибор в РФ (АО «НИХФИ им. Л. Я. Карпова») для палиативной терапии костных метастазов. В последние годы произошёл прорыв в регистрации и внедрении в клиническую практику наиболее перспективных таргетных РФЛП, доказавших высокую эффективность и достаточную безопасность: «LUTATHERA» – инъекционный радиоактивный раствор ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE (Novartis Farma), зарегистрирован в Канаде, США, ЕС, Британии для РНТ широкого спектра НЭО; «PLUVICTO» – инъекционный радиоактивный раствор ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (Novartis Farma), зарегистрирован в Канаде, США, Британии для РНТ распространённого РПЖ и первый в мировой практике таргетный РФЛП с α -эмиттером: «Ксофиго» – инъекционный радиоактивный раствор ²²³Ra, зарегистрированный в ЕС, РФ и ЕАЭС для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы с костными метастазами. За рубежом проводятся многочисленные ДКИ и КИ таргетных РФЛП с использованием других α -эмиттеров, в первую очередь, наиболее перспективного ²²⁵Ac, с целью дальнейшей регистрации.

В таблице 2 приведены радиационные характеристики основных радионуклидов, используемых в настоящее время в практической медицине и в широких клинических исследованиях.

Приведённые в таблице 2 характеристики основных используемых изотопов для РНТ объясняют существующую в настоящее время тенденцию по разработке, производству и применению терапевтических РФЛП для РНТ. Только для получения одного перспективного β -эмиттера ¹⁸⁸Re разработан и зарегистрирован в РФ и за рубежом генератор ¹⁸⁸W/¹⁸⁸Re, позволяющий производить на обычном фармацевтическом производстве наборы в виде лиофилизата для приготовления радиоактивного раствора для применения в клинике, путём мечения ¹⁸⁸Re. Данный подход использован при разработке и зарубежного РФЛП ¹⁸⁸Re-MDP (зарегистрирован) и отечественного «Золерен,¹⁸⁸Re» (3 фаза КИ). Остальные изотопы входят в состав зарегистрированных РФЛП, выпускаемых в виде радиоактивных растворов для внутривенного введения. Современный зарубежный и отечественный опыт показывает, что для терапевтических РФЛП слож-

но, дорого и не целесообразно создавать и обеспечивать специальные условия для их изготовления в клинике с целью проведения КИ и дальнейшего применения. Остается актуальной дальнейшая работа по разработке и регистрации РФЛП, по которым выполнены КИ с доказанной эффективностью и безопасностью. В первую очередь, реальна регистрация готовых инъекционных генераторов указанных РФЛП без проведения КИ [29].

Учитывая, что зарегистрированный РФЛП ¹⁷⁷Lu-DOTA-PSMA, содержит запатентованный в ЕАЭС пептид PSMA-617 возможно проведение регистрационных КИ РФЛП, содержащим другой PSMA-пептид, например, PSMA-11, КИ такого РФЛП за рубежом также проведены и опубликованы. Поэтому регистрационные КИ полного аналога РФЛП по составу и дозам таргетного носителя и радионуклида достаточно провести по не сравнительному дизайну 3 фазы с оценкой эффективности и безопасности, сопоставляя полученные данные с опубликованными результатами КИ зарубежного аналога. Проведение КИ в рамках регистрации РФЛП ²²⁵Ac-DOTA-PSMA в настоящее время преждевременно, т.к. возможно потребует разработки новых таргетных носителей и выполнения экспериментальных ДКИ, так как, несмотря на доказанную в проведённых КИ высокую эффективность РФЛП с ²²⁵Ac и другими α -эмиттерами, радиационная безопасность их применения остается проблемой. Это обусловлено побочными эффектами в виде нарушения функции почек и, в особенности, слюнных желёз [30]. Однако проведение ограниченных КИ РФЛП с ²²⁵Ac в клинических центрах активно продолжается и направлено на поиск новых методов защиты от наблюдаемых радиационных побочных эффектов [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе систематических аналитических оценок количественных и качественных данных, полученных в ходе работы, по проблеме проведения клинических исследований современных таргетных радиофармацевтических лекарственных препаратов раскрыты особенности того, что таргетные лиганды, доставляющие активные диагностические и терапевтические изотопы в опухолевые клетки, сами по себе не оказывают биологического действия, а основной активный компонент – радионуклид – используется в диапазоне разрешённых для диагностики и терапии доз излучения.

По нашему мнению, отсутствует необходимость проведения клинических исследований I фазы и упрощение дизайна II и III фаз исследований для диагностических РФЛП.

А в процессе клинического исследования и применения современных диагностических РФЛП как для ОФЭКТ/КТ, так и для ПЭТ/КТ визуализации нет необходимости изучения радиационной безопасности в виде оценки биологической токсичности и достаточно проведения дозиметрического контроля пациента.

На основании того, что в мировой практике используют зарегистрированные диагностические РФЛП, разработка, производство и регистрация таких РФЛП (джереников) в РФ важна и вполне реальна. При этом, учитывая, что указанные РФЛП не зарегистрированы в РФ и ЕАЭС, регистрационные КИ достаточно провести по не сравнительному дизайну III фазы. В ходе нашего исследования преимущество такого подхода отчётливо проявилось в области разработки и проведения КИ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ефимов Н. В., Лебединец А. А. Актуальные вопросы клинических испытаний радиофармацевтических лекарственных препаратов на современном этапе развития ядерной медицины // *Формулы Фармации*. – 2021. – Т. 3. – № 4. – С. 92–95. DOI: 10.17816/phf106317
2. Федеральный закон от 12.04.2010 N61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (последняя редакция). // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://base.garant.ru/12174909/> (дата обращения: 02.08.2022).
3. Barca C., Griessinger C. M., Faust A., et al. Review. Expanding Theranostic Radiopharmaceuticals for Tumor Diagnosis and Therapy. *Pharmaceuticals* 2022, 15, 13. <https://doi.org/10.3390/ph15010013>.
4. Egorova B. V., Fedorova O. A., Kalmykov S. N. Cationic radionuclides and ligands for targeted therapeutic radiopharmaceuticals // *Russ Chem Rev.* – 2019. – Vol. 88. – No. 9. – P. 901–924.
5. St James S., Bednarz B., Benedict S., et al. Current Status of Radiopharmaceutical Therapy // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2021. – Vol. 109. – No. 4. – P. 891–901.
6. Kunos C. A., Rubinstein L. V., Capala J., et al. Phase 0 Radiopharmaceutical-Agent Clinical Development // *Front Oncol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1310. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01310>
7. Alipour M., Baneshi M., Hosseinkhani S., et al. Recent progress in biomedical applications of RGD-based ligand: From precise cancer theranostics to biomaterial engineering: A systematic review // *J Biomed Mater Res A.* – 2020. – Vol. 108. – No. 4. P. 839–850. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36862>
8. Kunos C. A., Mankoff D. A., Schultz M. K., et al. Radiopharmaceutical Chemistry and Drug Development-What's Changed? // *Semin Radiat Oncol.* – 2021. – Vol. 31. – No. 1. P. 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2020.07.006>
9. Baum R. P., Kulkarni H. R. THERANOSTICS: From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET / CT to Personalized Radionuclide Therapy. *Theranostics.* – 2012, May 7, 2(5). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22768024/>
10. Maecke H. R. Radiolabeled Peptides in Nuclear Oncology: Influence of Peptide Structure and Labeling Strategy on Pharmacology. *Molecular Imaging*, 2005 – Pp. 43–72. Part of the Ernst Schering Research Foundation Workshop book series (SCHERING FOUND, volume 49). https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-26809-X_3
11. Liepe K., Kotzerke J. A. Comparative study of ¹⁸⁸Re-HEDP, ¹⁸⁶Re-HEDP, ¹⁵³Sm-EDTMP and ⁸⁹Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun.* – 2007, Aug; 28(8):623–30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17625384/>
12. Kochetova T., Krylov V., Smolyarchuk M., Sokov D., Lunev A., Shiryayev S., Kruglova O., Makeenkova T., Petrosyan K., Dolgova A., Poluektov M., Galkin V., Kaprin A. ¹⁸⁸Re Zoledronic Acid in the Palliative Treatment of Painful Bone Metastases. *International Journal of Nuclear Medicine*, July-2017, 92–100. <https://core.ac.uk/download/pdf/230903908.pdf>
13. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010) (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 26 апреля 2010 г. N40) 92–100. Режим доступа: <https://rulings.ru/acts/Postanovlenie-Glavnogo-gosudarstvennogo-sanitarnogo-vracha-RF-ot-26.04.2010-N-40/> (дата обращения: 02.02.2023).
14. Son H. K., Lee S. H., Nam S., Kim H. J. Radiation dose during CT scan with PET/CT clinical protocols. 2006 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, Showing 1–25 of 182. <https://ieeexplore.ieee.org/document/4179467>
15. Kunos C. A., Howells R., Chauhan A., Myint Z. W., Bernard M. E., Khouli R. E., Capala J. Radiopharmaceutical Validation for Clinical Use. Review. *Front. Oncol.* 2021 Mar 3;11: 630827. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33747951/>

16. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 57298-2016 «Радиофармацевтические лекарственные препараты. Общие требования к организации изготовления радиофармацевтических препаратов в медицинских организациях» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 29 ноября 2016 г. N1832-ст). // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: (дата обращения: 02.02.2023).
17. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2020 г. № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74947322/>. (дата обращения: 03.09.2022).
18. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://base.garant.ru/71546282/>. (дата обращения: 09.09.2022).
19. Yellin A., Zwas S. T., Rozenman J., Simansky D. A., Goshen E. Experience with somatostatin receptor scintigraphy in the management of pulmonary carcinoid tumors. *Isr Med Assoc J.* 2005 Nov;7(11):712–6. <https://www.researchgate.net/publication/7459933>.
20. Arab W. A. The Role of Somatostatin-Receptor Scintigraphy in the Diagnosis and Staging of Pulmonary Carcinoid Tumors. *Clinics in Oncology*, January 2018. <https://www.researchgate.net/publication/323538104>
21. Маркович А. А., Ширяев С. В., Гончаров М. О., Крылов А. С., Комановская Д. А., Рыжков А. Д. Оценка эффективности скintiграфии рецепторов соматостатина с ¹¹¹In-октреотидом в диагностике нейроэндокринных опухолей // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2018. – №. 3. – С. 44–51. DOI: https://doi.org/10.12737/article_5b179a86bf0387.39000853
22. Слащук К. Ю., Румянцев П. О., Дегтярев М. В., Серженко С. С., Баранова О. Д., Трухин А. А., Сирота Я. И. Молекулярная визуализация нейроэндокринных опухолей при соматостатин-рецепторной скintiграфии (ОФЭКТ/КТ) с ^{99m}Tc-тектротидом // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2020. – №. 2. – С. 44–49. DOI: <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-2-44-49>
23. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2020 № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74947322/> (дата обращения: 05.09.2022).
24. Zhang J., Xu X., Lu L., Hu S., Liu C., Cheng J., Song S., Zhang Y., Shi L. Q. Evaluation of Radiation dosimetry of ^{99m}Tc-HYNIC-PSMA and imaging in prostate cancer. *Q. Shi. Scientific Reports*. – 2020. – V. 10. – P. 4179. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32144340/>
25. Baum R. P., Kulkarni H. R. THERANOSTICS: from molecular imaging using Ga-68 labeled tracers and PET/CT to personalized radionuclide therapy – the Bad Berka experience. *May 2012 Theranostics* 2(5):437–47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22768024/>
26. Samer Ezziddin, В. Ю. Сухов. Таргетная радиолитическая терапия ПСМА – прорывные индивидуальные подходы к лечению по принципу тераностики. Доклад. X МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «НЕВСКИЙ РАДИОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ-2018».
27. Аполихин О. И., Сивков А. В., Ощепков В. Н., Рабинович Э. З., Новосельцева Е. В., Кешишев Н. Г., Никитинская Л. П., Шкабко О. В. Новый радиофармацевтический препарат Резоскан, ^{99m}Tc в диагностике патологических изменений скелета у больных раком предстательной железы // *ЭКУ*. – 2010. – № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novyy-radiofarmatsevticheskiy-preparat-rezoskan-99mtc-v-diagnostike-patologicheskikh-izmeneniy-skeleta-u-bolnyh-rakom-predstatelnoy> (дата обращения: 10.02.2022).
28. Sia J., Szmyd R., Hau E., Gee H. E. Molecular Mechanisms of Radiation-Induced Cancer Cell Death. MINI REVIEW. *Front. Cell Dev. Biol.*, 13 February 2020. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00041>
29. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71446338/>. (дата обращения: 06.09.2022).
30. Langbein T., Baum R. P. Salivary Gland Toxicity of PSMA Radioligand Therapy: Relevance and Preventive Strategies June 2018, *Journal of Nuclear Medicine* 59(8): jnumed.118.214379. <https://jnm.snmjournals.org/content/59/8/1172>
31. Morgenstern A., Apostolidis C., Kratochwil C., Sathegke M., Krolicki L., Bruchertseifer F. An Overview of Targeted Alpha Therapy with ²²⁵Actinium and ²¹³Bismuth. Review. *Curr Radiopharm.* – 2018. – 11(3). – Pp 200–208. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29732998/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Эдуард Зиновьевич Рабинович – канд. биол. наук., доцент кафедры промышленной фармации Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ», Москва, Россия, gamedusan@mail.ru

Алла Юрьевна Савченко – канд. мед. наук., заведующая кафедрой промышленной фармации Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ», Москва, Россия, alursav@mail.ru

Вячеслав Юрьевич Сухов – канд. мед. наук, заведующий отделом ядерной медицины, врач-радиолог высшей квалификационной категории, академик Петровской академии наук и искусств, член Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM), член Всероссийского межрегионального общества ядерной медицины (ВМОЯМ), координатор по международным связям ВМОЯМ, заместитель председателя Северо-Западного отделения общества, инструктор Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ), Учебного центра Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM), Европейского общества терапевтической радиоонкологии (ESTRO), soukhov@mail.ru

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

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

Статья поступила в редакцию 01.09.2022 г., одобрена после рецензирования 18.09.2022 г., принята к публикации 30.09.2022 г.

Aspects of the problem of clinical trials of modern targeted radiopharmaceuticals

© 2022. Eduard Z. Rabinovich¹, Alla Yu. Savchenko¹,
Vyacheslav Yu. Sukhov², Vladimir V. Pereygin³

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education National Research Nuclear University «MEPhI», Moscow, Russia,

²Federal Budgetary State Institution "All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A. M. Nikiforova,), Saint Petersburg, Russia,

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

Corresponding author: Edward Z. Rabinovich, ramedusan@mail.ru

ABSTRACT. According to the results of our study, the authors' point of view on the problem of testing of radiopharmaceutical medicaments, is reflected, taking into account the active modern development of nuclear medicine. In the context, the issues of the structure characters of targeted radiopharmaceutical medicaments (RPM) are considered from their development to the organization of clinical trials in Russia and abroad.

The characters of the fact that targeted ligands delivering active diagnostic and therapeutic isotopes to tumor cells do not have a biological effect by themselves, and the main active pharmaceutical ingredient, radionuclide, is used in the range of radiation doses allowed for diagnosis and therapy. In this context, the absence of the necessity for the first phase of clinical trials and simplification of the design of the second and the third phases is justified for diagnostic RPM. Approaches to clinical research of therapeutic RPMs are considered separately, taking into account the known pre-clinical and clinical results of their effectiveness and radiation safety. By way of a clinical case, scintigrams of researches of the effectiveness of imaging tumors and metastases are presented using various diagnostic RFLP by SPECT-CT and PET-CT methods, at which point we pay attention to the characters of carrying out clinical trials in cancer medicine of RPM with high-energy and the most promising α -radionuclides.

KEYWORDS: clinical research; radiopharmaceutical drugs; targeted drugs; theranostics; drug design; nuclear medicine

REFERENCES

1. Efimov N. V., Lebedinets A. A. Topical issues of clinical trials of radiopharmaceutical drugs at the present stage of development of nuclear medicine // *Formulas of Pharmacy*. – 2021. – Vol. 3. – No. 4. – C. 92–95. (In Russ.). doi: 10.17816/phf106317. (In Russ.).
2. Federal'nyj zakon ot 12.04.2010 N 61-FZ «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» (poslednjajaredakcija). Spravochno-pravovaya sistema "GARANT": sayt. URL: <https://base.garant.ru/12174909>. (In Russ.).
3. Barca C., Griessinger C. M., Faust A., et al. Review. Expanding Theranostic Radiopharmaceuticals for Tumor Diagnosis and Therapy. *Pharmaceuticals* 2022, 15, 13. <https://doi.org/10.3390/ph15010013>.
4. Egorova B. V., Fedorova O. A., Kalmykov S. N. Cationic radionuclides and ligands for targeted therapeutic radiopharmaceuticals // *Russ Chem Rev*. – 2019. – Vol. 88. – No. 9. – P. 901–24.
5. St James S., Bednarz B., Benedict S., et al. Current Status of Radiopharmaceutical Therapy // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2021. – Vol. 109. – No. 4. – P. 891–901.
6. Kunos C. A., Rubinstein L. V., Capala J., et al. Phase 0 Radiopharmaceutical-Agent Clinical Development // *Front Oncol*. – 2020. – Vol. 10. – P. 1310. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01310>
7. Alipour M., Baneshi M., Hosseinkhani S., et al. Recent progress in biomedical applications of RGD-based ligand: From precise cancer theranostics to biomaterial engineering: A systematic review // *J Biomed Mater Res A*. – 2020. – Vol. 108. – No. 4. – P. 839–850. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36862>
8. Kunos C. A., Mankoff D. A., Schultz M. K., et al. Radiopharmaceutical Chemistry and Drug Development-What's Changed? // *Semin Radiat Oncol*. – 2021. – Vol. 31. – No. 1. – P. 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2020.07.006>.

9. Baum R. P., Kulkarni H. R. THERANOSTICS: From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET/CT to Personalized Radionuclide Therapy. *Theranostics*. 2012, May 7, 2(5). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22768024/>
10. Maecke H. R. Radiolabeled Peptides in Nuclear Oncology: Influence of Peptide Structure and Labeling Strategy on Pharmacology. *Molecular Imaging*. – 2005. – p 43–72. Part of the Ernst Schering Research Foundation Workshop book series (SCHERING FOUND, volume 49). https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-26809-X_3
11. Liepe K., Kotzerke J. A. Comparative study of ^{188}Re -HEDP, ^{186}Re -HEDP, ^{153}Sm -EDTMP and ^{89}Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun*. 2007 Aug;28(8):623-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17625384/>
12. Kochetova T., Krylov V., Smolyarchuk M., Sokov D., Lunev A., Shiryayev S., Kruglova O., Makeenkova T., Petrosyan K., Dolgova A., Poluektov M., Galkin V., Kaprin A. ^{188}Re Zoledronic Acid in the Palliative Treatment of Painful Bone Metastases. *International Journal of Nuclear Medicine*. – July-2017. – Pp. 92–100. <https://core.ac.uk/download/pdf/230903908.pdf>
13. Osnovnye sanitarnye pravila obespecheniya radiacionnoj bezopasnosti (OSPORB-99/2010) (utv. postanovleniem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 26 aprelya 2010 g. N 40) 92–100. Spravochno-pravovaya sistema “GARANT”: sayt. URL: <https://rulaws.ru/acts/Postanovlenie-Glavnogo-gosudarstvennogo-sanitarnogo-vracha-RF-ot-26.04.2010-N-40/>. (In Russ.).
14. Son H. K., Lee S. H., Nam S., Kim H. J. Radiation dose during CT scan with PET/CT clinical protocols. 2006 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, Showing 1–25 of 182. <https://ieeexplore.ieee.org/document/4179467>
15. Kunos C. A., Howells R., Chauhan A., Myint Z. W., Bernard M. E., Khoulil R. E., Capala J. Radiopharmaceutical Validation for Clinical Use. *Review. Front. Oncol*. 2021 Mar 31; 6:30827. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33747951/>
16. Nacional’nyj standart RF GOST R 57298-2016 «Radiofarmaceuticheskie lekarstvennyye preparaty. Obshhie trebovaniya k organizacii izgotovleniya radiofarmaceuticheskikh preparatov v medicinskih organizacijah» (utv. prikazom Federal’nogo agentstva po tehničeskomu regulirovaniyu i metrologii ot 29 nojabrja 2016 g. N 1832-st). Spravochno-pravovaya sistema “GARANT”: sayt. URL: <https://base.garant.ru/71893274/>. (In Russ.).
17. Prikaz Ministerstva zdravooхранeniya RF ot 12 nojabrja 2020 g. № 1218n «Ob utverzhdenii Porjadka izgotovleniya radiofarmaceuticheskikh lekarstvennyh preparatov neposredstvenno v medicinskih organizacijah». Spravochno-pravovaya sistema “GARANT”: sayt. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74947322/>. (In Russ.).
18. Reshenie Soveta Evrazijskoj jekonomicheskoy komissii ot 3 nojabrja 2016 g. N 79 “Ob utverzhdenii Pravil nadležashhej klinicheskoy praktiki Evrazijskogo jekonomicheskogo sojuza”. Spravochno-pravovaya sistema “GARANT”: sayt. URL: <https://base.garant.ru/71546282/>. (In Russ.).
19. Yellin A., Zwas S. T., Rozenman J., Simansky D. A., Goshen E. Experience with somatostatin receptor scintigraphy in the management of pulmonary carcinoid tumors. *Isr Med Assoc J*. 2005 Nov;7(11):712-6. <https://www.researchgate.net/publication/7459933>.
20. Arab W. A. The Role of Somatostatin-Receptor Scintigraphy in the Diagnosis and Staging of Pulmonary Carcinoid Tumors. *Clinics in Oncology*, January 2018. <https://www.researchgate.net/publication/323538104>
21. Markovich A. A., Shiryayev S. V., Goncharov M. O., Krylov A. S., Komanovskaya D. A., Ryzhkov A. D. Evaluation of the effectiveness of somatostatin receptor scintigraphy with ^{111}In -octreotide in the diagnosis of neuroendocrine tumors // *Medical radiology and radiation safety*. – 2018. – No. 3. – S. 44–51. DOI: https://doi.org/10.12737/article_5b179a86bf0387.39000853. (In Russ.).
22. Slashchuk K. Yu., Rummyantsev P. O., Degtyarev M. V., Serzhenko S. S., Baranova O. D., Trukhin A. A., Sirota Ya. I. Molecular imaging of neuroendocrine tumors using somatostatin receptor scintigraphy (SPECT/CT) with $^{99\text{mTc}}$ -tetrotilde // *Medical Radiology and Radiation Safety*. – 2020. – No. 2. – S. 44–49. DOI: <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-2-44-49>. (In Russ.).
23. Prikaz Ministerstva zdravooхранeniya Rossijskoj Federacii ot 12.11.2020 № 1218n «Ob utverzhdenii Porjadka izgotovleniya radiofarmaceuticheskikh lekarstvennyh preparatov neposredstvenno v medicinskih organizacijah». Spravochno-pravovaya sistema “GARANT”: sayt. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74947322/>. (In Russ.).
24. Zhang J., Xu X., Lu L., Hu S., Liu C., Cheng J., Song S., Zhang Y., Shi L. Q. Evaluation of Radiation dosimetry of $^{99\text{mTc}}$ -HYNIC-PSMA and imaging in prostate cancer. *Q. Shi. Scientific Reports*. – 2020. – V. 10, P. 4179. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32144340/>
25. Baum R. P., Kulkarni H. R. THERANOSTICS: from molecular imaging using Ga-68 labeled tracers and PET / CT to personalized radionuclide therapy – the Bad Berka experience. May 2012 *Theranostics* 2(5):437–47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22768024/>
26. Samer Ezziddin, V. Yu. Sukhov. Targeted radioligand therapy PSMA – breakthrough individual approaches to treatment based on the principle of theranostics. Report. X INTERNATIONAL CONGRESS “NEVSKY RADIOLOGICAL FORUM-2018”. (In Russ.).
27. Apolikhin O. I., Sivkov A. V., Oshchepkov V. N., Rabinovich E. Z., Novoseltseva E. V., Keshishev N. G., Nikitinskaya L. P., Shkabko O. V. New radiopharmaceutical Rezoscan, $^{99\text{mTc}}$ in the diagnosis of pathological changes in the skeleton in patients with prostate cancer // *ECU*. 2010. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novyj-radiofarmaceuticheskiy-preparat-rezoskan-99mtc-v-diagnostike-patologicheskikh-izmeneniy-skeleta-u-bolnyh-rakom-predstatelnoy>. (In Russ.).

28. Sia J., Szmyd R., Hau E., Gee H. E. Molecular Mechanisms of Radiation-Induced Cancer Cell Death. MINI REVIEW. *Front. Cell Dev. Biol.*, 13 February 2020. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00041>

29. Reshenie Soveta Evrazijskoj jekonomicheskoy komisii ot 3 nojabrja 2016 g. N 78 "O Pravilah registracii i jekspertizy lekarstvennyh sredstv dlja medicinskogo primenenija". Spravochno-pravovaya sistema "GARANT": sayt. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71446338/>. (In Russ.).

30. Langbein T., Baum R. P. Salivary Gland Toxicity of PSMA Radioligand Therapy: Relevance and Preventive Strategies June 2018, *Journal of Nuclear Medicine* 59(8);jnumed.118.214379. <https://jnm.snmjournals.org/content/59/8/1172>

31. Morgenstern A., Apostolidis C., Kratochwil C., Sathekge M., Krolicki L., Bruchertseifer F. An Overview of Targeted Alpha Therapy with ²²⁵Actinium and ²¹³Bismuth. Review. *Curr Radiopharm.* 2018;11(3):200–208. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29732998/>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Eduard Z. Rabinovich – Cand. Sci. (Biol.) Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Institution of Higher Education National Research Nuclear University «MEPhI», Moscow, Russia, ramedusan@mail.ru

Alla Yu. Savchenko – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Industrial Pharmacy, Institution of Higher Education National Research Nuclear University «MEPhI», Moscow, Russia, alursav@mail.ru

Vyacheslav Yu. Sukhov – Cand. Sci. (Med.) Head of the Department of Nuclear Medicine, Institution "All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A. M. Nikiforova, radiologist of the highest qualification category, academician of the Petrovsky Academy of Sciences and Arts, member of the European Association of Nuclear Medicine (EANM), member of the All-Russian Interregional Society of Nuclear Medicine (VMOYAM), Coordinator for International Relations of VMOYAM, Deputy Chairman of the North-West Branch of the Society, instructor of the International Atomic Energy Agency (IAEA), Training Center of the European Association of Nuclear Medicine (EANM), European Society of Therapeutic Radiooncology (ESTRO), Saint Petersburg, Russia, soukhov@mail.ru

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

The authors declare no conflicts of interests.

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

The article was submitted September 01, 2022; approved after reviewing September 18, 2022; accepted for publication September 30, 2022.

Микробиологический анализ воды родников Ленинградской области

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

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

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

АННОТАЦИЯ. В статье приведены результаты исследований микробиологического качества родниковой воды источников Приозерского района Ленинградской, проведенные по нормативам нового СанПиН. Отмечен высокий интерес населения к использованию родниковой воды как источника питьевой воды, представлен анализ современных исследований зарубежных коллег родниковых вод с применением новых молекулярно-генетических методов. Показана ценность применения современных высокотехнологичных методов и традиционных методов санитарно-микробиологического анализа родниковой воды. На основании проведенных исследований в 2021–2022 годах по двум сезонным периодам, отмечено закономерное увеличение количества мезофильных микроорганизмов при переходе от зимнего сезона к весенне-летнему, обусловленное повышением температуры и активизацией биоты почвенных и водных экосистем. Родник пос. Ромашки признан неблагополучным в санитарно-микробиологическом отношении, на основании превышения норматива для общего количества бактерий и наличия в пробе обобщенных колиформных бактерий. Отмечено, что рекомендации СанПиН по качеству питьевой воды и микробиологическому контролю ее качества могут быть применены для родниковой и других видов подземной воды.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: родниковая; питьевая вода; микробиологическая оценка; общее микробное число; колиформные бактерии

СОКРАЩЕНИЯ:

КОЕ – колониеобразующие единицы; МАФАНМ – мезофильные аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы; ОМЧ – общее микробное число воды; СанПиН – санитарные правила и нормы; ОКБ – общие колиформные бактерии.

ВВЕДЕНИЕ

Микробиом естественных источников питьевой воды вызывает у населения традиционно большой интерес, особенно с учетом региональных особенностей тех областей, которые богаты родниками и подземными резервуарами воды. В качестве источников питьевой воды в городских и промышленных масштабах родниковую воду обычно не используют в силу определенного лимитированного объема воды, поставляемого из подземного резервуара. Кроме того, родниковую воду также необходимо очищать и обеззараживать, как и сборную воду поверхностных водоемов для городского водоснабжения.

Обыватели придерживаются традиционной точки зрения о том, что водопроводная вода более загрязнена химическими и биологическими примесями, чем бутилированная или родниковая вода. В городской среде потребители все чаще используют бутилированную воду, надеясь на ее более высокое качество и безопасность. В настоящее время в продаже имеется несколько видов бутилированной воды: родниковая вода, собранная путем бурения подземных родниковых источников; очищенная вода, полученная путем дистилляции, обратного осмоса или других процессов; минеральная вода, содержащая более 250 частей на миллион растворенных твердых веществ; газированная вода в бутылках, содержащая такое же количество углекислого газа, как и в источнике; артезианская вода или вода из артезианской скважины из замкнутого водоносного горизонта, колодезная вода из отверстий в почве. Жители сельских мест традиционно используют питьевую воду родникового или колодезного происхождения. Родниковая вода относится к подземным водам, к числу которых также относят колодезную воду, воду артезианских источников. По устоявшемуся мнению, родниковые воды представляют собой живые воды, содержащие в своем составе не только определенный состав химических элементов, но и определенные живые связи, способствующие жизнедеятельности человеческого организма. Однако лабораторные методы, применяемые для исследования качества родниковой воды, часто убеждают нас в обратном.

Знания о крупномасштабных закономерностях микробиома родников еще неполны. Присутствие бактерий в источниках воды, используемых для потребления человеком, является серьезной проблемой для органов здравоохранения; тем не менее стандартные микробиологические проверки качества сосредоточены только на патогенных видах и общей микробной нагрузке. В настоящее время родниковую воду можно подвергать санитарно-микробиологическому контролю по нормативам обновленного в 2021 году СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» (введены в действие с 01.03.2021) [1]. Также для оценки микробного разнообразия родниковой воды можно использовать традиционные микробиологические методы определения общего обилия микроорганизмов, кластерный анализ выделенных сапрофитных и санитарно-показательных микроорганизмов, подсчет индексов биоразнообразия. Кроме того, некоторые зарубежные исследователи для изучения микробиома

родниковой воды используют высокопроизводительное секвенирование 16S рРНК, в результате чего получают карту микробиома источников воды. Однако данные исследования с применением новейшего оборудования по итогу демонстрируют сходные результаты биоразнообразия микроорганизмов, что и традиционные методы. Так, с помощью секвенирования 16S рРНК воды родников в итальянском исследовании 2022 года [2] было показано, что весной биоразнообразие микробного состава родниковой воды выше, чем зимой. Однако подобные результаты не новы и были получены традиционными методами [3]. В этом аспекте, для определения санитарного благополучия воды, необходимость в сложных генетических исследованиях надуманна, а важность традиционных методов оценки микробного состава воды родников может быть недооценена. Генетические исследования, тем не менее, представляют ценность как источники понимания богатого разнообразия микробных типов, обитающих в подземных водных резервуарах и попадающих в воду из почвенных частиц и организмов. Так, современные источники свидетельствуют о присутствии в воде таких таксонов бактерий и грибов как *Planctomycetes*, *Verrucomicrobia*, последний более богат таксонами, принадлежащими к типам *Caldiserica*, *Lentisphaera*. Традиционными организмами родниковых вод являются *Desulfobacterota*, члены таксонов *Oligoflexia* и *Muxococcota*. Довольно широко представлены бактерии рода *Leptospirillum*, окисляющего железа, бактерии линии *Elusimicrobia*, широко распространенные в окружающей среде и не связаны с хозяином, хемотрофные бактерии порядков *Thiotrichales*, *Desulfobulbales*, рода *Gallionella*, приспособленные к условиям с низким содержанием кислорода и другие хемолитотрофные виды. Эти таксоны демонстрируют значительную корреляцию с параметрами окружающей среды.

В санитарно-микробиологическом аспекте наибольший интерес представляют *Proteobacteria*. Обнаружение в воде родников генома бактерий *Campylobacteriales* – представители кишечных трактов животных свидетельствуют о значительном загрязнении природных почв выделениями животных, что связано с расширением сельскохозяйственных ферм по разведению крупного и мелкого рогатого скота. Бактерии *Flavobacteria* часто обнаруживаются в природных водах, как правило, их численность коррелирует с количеством органического вещества в воде. Неожиданная находка итальянских авторов касалась генома порядка *Chlamydiales*, бактерии которого являются облигатными внутриклеточными паразитами. Их обнаружение скорее всего связано с обитанием в почве и воде родников их симбионтов из числа представителей простейших [2]. Это же присутствие генома порядка *Chlamydiales* обнаружено в глубоководных отложениях океана [4], что предполагает аналогичную ситуацию и в подземных водах. Таким образом, генетические методы обогащают наши знания об особых видах микроорганизмов, находящихся в составе родниковой воды.

Бесспорным фактом является то, что мониторинг родниковой воды должен включать комплекс физико-химических исследований и санитарно-микробиологической анализ качества воды. Физико-химический анализ

водных источников проводили на основании литературных источников.

Цель работы: исследование состояния воды подземных источников Ленинградской области на основе микробиологических показателей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

Объекты исследования: родники Приозерского района Ленинградской области. 1 – родник пос. Починок; 2 – родник пос. Ромашки; 3 – родник пос. Мельничный ручей. Родники № 1 и 2 обустроены, расположены на небольшой возвышенности. Растительность – ивняк, ольха, березняк, подстилка – брусничник, черничник, другие травы. Родник № 2 расположен на территории фермы в непосредственной близости от федеральной трассы. Родник № 3 – обустроен колонкой, расположен в низине, в лесной полосе. Санитарный контроль родников отсутствует. Обслуживается местными жителями.

Отбор проб воды для микробиологических исследований осуществляли в соответствии с Методическими указаниями (МУК), МУК 4.2.1018-01 в стерильную тару. Перед забором проб фламбировали выход из трубы или колонки. Воду доставляли в микробиологическую лабораторию, с момента отбора проб до проведения анализа проходило не более 2,5 часов.

Определяли в воде общее число мезофильных аэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов в 1 мл воды – общее микробное число (ОМЧ), способных образовывать колонии на питательном агаре при температуре 37 °С в течение 24 ч, видимые с увеличением в 2 раза; определяли наличие обобщенных колиформных бактерий в 100 мл воды, наличие сульфитредуцирующих кластридий, определяли наличие бактериофагов. Анализ проводили в двух повторностях, результаты посевов учитывали, суммировали и делили на 2, выражали результат в КОЕ/мл. При обнаружении характерных для санитарно-показательных микроорганизмов, проводили высев на дифференциально-диагностические питательные среды, культивировали при температуре 37 °С в течение 24 ч, микроскопировали выросшие колонии. При необходимости получали чистую культуру и проводили идентификацию до рода.

Анализ проводили в осенне-зимний и весенне-летний периоды 2021–2022 годов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены результаты исследования общего количества микроорганизмов в воде подземных источников, определенного в воде за период 2021–2022 годов по сезонам года.

Наглядное представление результатов на рис. 1. Общее микробное число воды показывает, насколько благоприятны или неблагоприятны условия для жизни микробов. Высокое микробное число свидетельствует об общей бактериологической загрязненности воды и о высокой вероятности наличия патогенных организмов. Внезапное увеличение числа колоний при анализе воды из подземного водоисточника может служить ранним сигналом загрязнения водоносного горизонта и о его неблагоприятном санитарном состоянии, которое способствует размножению микроорганизмов из-за накопления органических веществ или негерметичности, влекущей за собой подсос загрязненных грунтовых вод.

Следует отметить сопоставимость результатов, полученных при анализе родниковой и водопроводной воды г. Санкт-Петербурга, где численность бактерий в зависимости от района исследований варьировала в пределах от 17 ± 4 до 39 ± 4 КОЕ/мл, однако не превышала установленных СанПиНом пределов [5].



Рис. 1. Сравнение количества микроорганизмов в воде родников Ленинградской области

Fig. 1. Comparison of the number of microorganisms in the water of springs in the Leningrad region

Количество МАФАНМ в воде подземных источников за период 2021–2022 годов

Табл. 1.

The number of MAFAnM in the water of underground sources for the period 2021–2022

Table 1.

Родник	Норматив по СанПиН, не более КОЕ/мл	Сезон отбора проб	МАФАНМ, КОЕ/мл
Родник № 1	Не более 50	Осенне-зимний	9 ± 2
		Весенне-летний	14 ± 3
Родник № 2		Осенне-зимний	42 ± 8
		Весенне-летний	58 ± 14
Родник № 3		Осенне-зимний	5 ± 1
		Весенне-летний	8 ± 1

Наличие ОКБ в воде подземных источников за период 2021–2022 годов

Табл. 2.

The presence of OKB in the water of underground sources for the period 2021–2022

Table 2.

Родник	Норматив по СанПиН	Сезон отбора проб	ОКБ
Родник № 1	отсутствие в 100 мл	Осенне-зимний	Не обн.
		Весенне-летний	Не обн.
Родник № 2		Осенне-зимний	Не обн.
		Весенне-летний	Обнаружено
Родник № 3		Осенне-зимний	Не обн.
		Весенне-летний	Не обн.

Микробиологический состав родниковой воды

Табл. 3.

Microbiological composition of spring water

Table 3.

Название родника	Состав бактерий
Родник № 1	Грам ± палочки
Родник № 2	Грам+-кокки, грам ± палочки
Родник № 3	Грам ± палочки

В наших исследованиях был зафиксирован закономерный рост численности микроорганизмов при переходе от зимнего к весеннему сезону, что связано с увеличением активности всего почвенно-водного сообщества при повышении температуры окружающей среды. Количество микроорганизмов в родниках № 1 и 3 было в пределах нормы, регламентируемой СанПиНом, что свидетельствует о санитарном благополучии родниковой воды и пригодности ее для питьевых нужд. Однако в воде родника № 2 было обнаружено превышение численности микроорганизмов, что связано с расположением родника – он расположен на территории, где содержатся сельскохозяйственные животные и расположен близко к федеральной трассе. Общее загрязнение, сопутствующее федеральной дороге и животноводческим фермам, отражается на качестве родниковой воды.

Анализ воды по показателю обобщенных колиформных бактерий (ОКБ) представлен в табл. 2.

Появление бактерий группы ОКБ свидетельствует о фекальном загрязнении. Бактерии семейства *Enterobacteriaceae* являются условно-патогенными или патогенными бактериями и могут вызывать серьезные инфекции и пищевые отравления. Обнаружение в родниках обобщенных колиформных бактерий говорит о неблагоприятном состоянии родников в санитарно-эпидемиологическом отношении. В этом случае, на основании обнаружения ОКБ в воде родника № 2 свидетельствует о нарушении фильтрующей способности почвы и попадании опасных микроорганизмов в воду. Пить такую воду без термообработки опасно.

Ни в одном из исследованных родников не были обнаружены сульфитредуцирующие клостридии и бактериофаги. Этот факт, в свою очередь, свидетельствует о том, что загрязнение, выявленное в воде родника № 2, являлось недавним.

В воде исследуемых родников были обнаружены и другие формы микроорганизмов (табл. 3).

Таким образом, в составе морфологических форм были обнаружены грамположительные кокки и грамположительные палочки. Представители данных бактерий могут быть сапротрофными представителями родов *Micrococcus* sp., *Bacillus* sp. – типичными обитателями почв – естественной фильтрующей системы подземных вод.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных условиях урбанизации одной из самых актуальных проблем, от решения которой зависит жизнедеятельность человека и других живых организмов, является проблема антропогенного загрязнения. Оценка качества родниковой воды на основе микробиологических показателей – важная задача, поскольку обывательский интерес населения к использованию родниковых вод для питьевых нужд по-прежнему высок. При этом качество пресной и подземной воды с каждым годом ухудшается, во многих регионах водопродовная вода обладает неприятным запахом, чаще хлорным или технического происхождения, имеет желтый оттенок, вкусовые качества также оставляют желать лучшего, да и микробное содержание свидетельствует о неблагоприятном состоянии родниковой воды, поэтому население начинает использовать воду подземных источников, зачастую даже не зная, соответствует ли такая вода требованиям, определенным для питьевой воды. Именно поэтому проведенные исследования необходимы и могут лечь в основу для сохранения здоровья населения, а также послужить основой для подбора новых критериев экологического нормирования. В работе были исследованы три популярных среди населения подземных источника Приозерского района Ленинградской области, один родник (пос. Ромашки) не соответствует санитарно-микробиологическим нормативам.

В связи с актуальностью проблемы качества вод подземных источников области и отсутствием региональных мониторинговых мероприятий за состоянием питьевых

вод нецентрализованного водоснабжения, представляется необходимым проведение санитарно-микробиологического, гидрохимического и паразитологического анализа большего числа подземных источников.

Как видно из исследований, показатели СанПиН микробиологического контроля питьевой воды применимы в исследованиях качества подземных, в том числе родниковой воды.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. №3 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий» (с изменениями и дополнениями): «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://base.garant.ru/400289764/> (дата обращения 11.02.2022)

2. Pedro R. Microbiome characterization of alpine water springs for human consumption reveals site – and usage-specific microbial signatures/ R. Pedro, A. Esposito, W. Cozza [et al] // *Microbial*. – 2020. – 11. – <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.946460>

3. Богданова О. Ю. Оценка качества родниковой воды города Мурманска и его окрестностей на основе химических и микробиологических показателей / О. Ю. Богданова. – Текст: непосредственный // Материалы Международной научно-технической конференции «Наука и образование-2007». – Мурманск: Издательство МГТУ, 2007: сайт. – URL: <https://www.mstu.edu.ru/press/news/18395-mezhdunarodnaya-nauchno-tehnicheskaya-konferentsiya-nauka-i-obrazovanie-2007> (дата обращения: 14.12.2022).

4. Dharamshi J. E. Marine sediments illuminate Chlamydia diversity and evolution. / J. E. Dharamshi, D. Tamarit, L. Eme [et al] // *Curr. Biol*. – 2020. – 30. – P. 1032–1048. – <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.02.016>.

5. Богданова О. Ю. Микробиологический анализ качества водопроводной и фильтрованной воды г. Санкт-Петербурга с учетом современных требований / О. Ю. Богданова, Т. Ф. Черных // *Формулы фармации*. – 2022. – Т. 4, № 1. – С. 70–75. – DOI 10.17816/phf108741.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Черных Татьяна Федоровна – д-р фармацевт. наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, Санкт-Петербург, Россия, odeggova.t@yandex.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 07.12.2022 г., одобрена после рецензирования 16.12.2022 г., принята к публикации 30.12.2022 г.

Microbiological analysis of spring water in the Leningrad region

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

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

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

ABSTRACT. The article presents the results of microbiological studies of spring water sources of the Priozersky district of the Leningrad region, conducted according to the standards of the new SanPiN. The high interest of the population in the use of spring water as a source of drinking water is noted, an analysis of the modern research of foreign colleagues of spring waters using new molecular-genetic methods is presented. The value of using modern high-tech methods and traditional methods of sanitary-microbiological analysis of spring water is shown. Based on the studies conducted in 2021-2022 in two seasonal periods, a regular increase in the number of mesophilic microorganisms was noted when transitioning from winter to spring-summer, due to an increase in temperature and activation of the biota of soil and water ecosystems. The spring of the village of Romashki was recognized as unsatisfactory in terms of sanitary-microbiological, based on the excess of the norm for the total number of bacteria and the presence in the sample of generalized coliform bacteria. It is noted that the SanPiN recommendations on the quality of drinking water and microbiological control of its quality can be applied to spring and other types of underground water.

KEYWORDS: spring water; drinking water; microbiological assessment; total microbial number; coliform bacteria

REFERENCES

1. Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 28 janvarja 2021 g. N 3 "Ob utverzhdenii sanitarnyh pravil i norm SanPiN 2.1.3684-21 "Sanitarno-jepidemiologicheskie trebovanija k sodержaniju territorij gorodskih i sel'skih poselenij, k vodnym ob#ektam, pit'evoj vode i pit'evomu vodosnabzheniju, atmosfernomu vozduhu, pochvam, zhilym pomeshhenijam, jekspluatcii proizvodstvennyh, obshhestvennyh pomeshhenij, organizacii i provedeniju sanitarno-protivojepidemicheskikh (profilakticheskikh) meroprijatij" (s izmenenijami i dopolnenijami): "GARANT"; sajt. – URL: <https://base.garant.ru/400289764/> (In Russ.).
2. Pedro R. Microbiome characterization of alpine water springs for human consumption reveals site- and usage-specific microbial signatures/ R. Pedro, A. Esposito, W. Cozza [et al] // *Microbial.* – 2020. – 11. – <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.946460>.
3. Bogdanova O. Ju. Ocenka kachestva rodnikovy vody goroda Murmanska i ego okrestnostej na osnove himicheskikh i mikrobiologicheskikh pokazatelej / O. Ju. Bogdanova. – Tekst: neposredstvennyj//Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-tehnicheskoy konferencii "Nauka i obrazovanie-2007". – Murmansk: Izdatel'stvo MGTU, 2007: sajt. – URL: <https://www.mstu.edu.ru/press/news/18395-mezhdunarodnaya-nauchno-tehnicheskaya-konferentsiya-nauka-i-obrazovanie-2007> (In Russ.).
4. Dharamshi J. E. Marine sediments illuminate Chlamydia diversity and evolution. / J. E. Dharamshi, D. Tamarit, L. Eme [et al] // *Curr. Biol.* – 2020. – 30. – P. 1032–1048. – <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.02.016>.
5. Bogdanova O. Yu. Microbiological analysis of the quality of tap and filtered water in St. Petersburg, taking into account modern requirements / O. Yu. Bogdanova, T. F. Chernykh // *Formulas of Pharmacy.* – 2022. – V. 4, No. 1. – S. 70–75. – DOI 10.17816/phf108741. (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga Yu. Bogdanova – Ph.D. in Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Microbiology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, olga.bogdanova@pharminnotech.com

Tatiana F. Chernykh – D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor, Professor of the Department of Microbiology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, odegova.t@yandex.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted December 07, 2022; approved after reviewing December 16, 2022; accepted for publication December 30, 2022.

Вода и ее значение для жизни и здоровья человека

© 2022. И. В. Лунегова¹, В. В. Тыц¹, С. А. Лопатин²

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

²Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины,
Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Тыц Валерий Витальевич, valerij.tyc@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. Жизнь является самой дорогой ценностью, которой обладает человек. На протяжении отведенного ему времени, он ищет смысл своего существования, строит планы, стремится к их осуществлению, творит и созидает. И главная задача человека – сохранить эту жизнь, потому что она бесценна.

Учеными давно установлена прямая связь между качеством питьевой воды и продолжительностью жизни. Быстрый рост населения планеты в сочетании с возрастающими объемами водопотребления для бытовых и промышленных нужд, сельского хозяйства приводит к глобальному водному кризису, который проявляется в нехватке пресной воды и в ее усиливающемся загрязнении. Во многих странах очень остро стоит вопрос с обеспечением населения питьевой водой хорошего качества, она уже давно служит предметом торговли.

Общепринятые научные взгляды на роль и значение воды для жизни и здоровья, основные подходы к определению ее качества в повседневной деятельности человека раскрыты в данной статье.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: качество воды; функция воды в организме; распределение воды в органах и тканях человека; гигиена питания

СОКРАЩЕНИЯ:

ООН – Организации Объединенных Наций; EFSA – Европейское агентство по безопасности продуктов питания; NDA – питание и аллергия.

ВВЕДЕНИЕ

Во Всемирном докладе Организации Объединенных Наций (ООН) за 2021 год «О состоянии водных ресурсов» подчеркивается не только ценность воды для жизнедеятельности человека, но и её экономическое значение для государства.

Вода составляет одну из базовых потребностей человека, удовлетворяя его жажду, содействуя обеспечению санитарии и гигиены, поддерживая жизнь и здоровье [1]. Вода является стратегическим ресурсом государства и проблема обеспечения населения качественной и безопасной водой, является одной из актуальных проблем во всем мире.

Генеральная Ассамблея ООН приняла резолюцию 71/222, провозглашающую период 2018–2028 годов Международным десятилетием действий «Вода для устойчивого развития».

Целями данной резолюции является повышенное внимание к устойчивому развитию и комплексному управлению водными ресурсами для достижения социально-экономических и природоохранных целей. К осуществлению и пропаганде соответствующих программ и проектов, а также к расширению сотрудничества и партнерства на всех уровнях для содействия реализации согласованных на международном уровне целей и задач, связанных с водными ресурсами, в том числе содержащихся в Повестке дня в области устойчивого развития на период до 2030 года [2, 3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно оценке департамента по экономическим и социальным вопросам организации объединенных наций (ООН), к 2050 году численность населения мира достигнет 9,3 миллиарда человек [4], что приведет к увеличению спроса на воду из-за растущей потребности в питьевой воде, здравоохранении и санитарии (Nansubuga et al., 2016) [5]. Возрастет потребность для нужд сельского хозяйства, энергетики и других промышленных сфер, которые прямо или косвенно используют воду для получения конечной продукции [6].

Коновалова О. Е. с соавторами 2016 [7], Михайлова Г. В. 2019 [8], Филатова М. И с соавторами 2019 [9] и ряд других исследователей, отмечают, что вода жизненно необходима организму. Участвует во всех обменных процессах (белковом, жировом, углеводном, минеральным, витаминном). Осуществляет транспортную функцию, доставляя питательные и биологически активные вещества клетке, одновременно выводя конечные продукты распада белкового обмена, неполного окисления жиров, углеводов и других веществ, защищает внутренние органы, спинной мозг, обеспечивает гидратацию слизистых оболочек ротовой и назальной полостей, тканей ушной раковины, конъюнктивы глаза, участвует в процессе дыхания. Выполняет терморегулирующую функцию, обеспечивая постоянство температуры тела в пределах физиологической нормы, за счет кондукции, конвекции и перспирации.

Тело взрослого человека на 60–70% состоит из воды, которая необходима для всех клеток организма. При старении её количество в организме снижается до 50%. Основным критерием недостатка воды в организме является жажда [10].

Европейское агентство по пищевой безопасности (EFSA, 2010), диетическим продуктам, питанию и аллергии (NDA) [11] рекомендует суточную норму потребления жидкости представленной в таблице 1, с учётом возраста, пола. Суточная потребность в жидкости складывается из потребленной питьевой воды, различных напитков и пищи. Данные рекомендации применимы только в условиях умеренного климата и средней физической активности.

Качество питьевой воды в Евросоюзе регулируется Директивой Совета 98/83 ЕС от 3 ноября 1998 года [12].

На территории Российской Федерации действуют методические рекомендации (МР) 2.3.1.0253-21. 2.3.1. «Гигиена питания [13]. Рациональное питание. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 22.07.2021), в которых представлены рекомендуемые уровни потребления воды (напитков)

Суточная потребность в жидкости, мл (EFSA, 2010)

Табл. 1.

Daily fluid requirement, ml (EFSA, 2010)

Table 1.

Половозрастные группы населения	Потребность в жидкости, мл/сут.
Дети от 0–6 месячного возраста	300–800
Дети от 6 мес. до 1 года	800–1000
Дети от 1 года до 2 лет	1100–1200
Дети от 2 до 3-х лет	1300
Дети от 4 до 8 летнего возраста	1600
Девочки 9–13 лет	1900
Мальчики 9–13 лет	2100
Девочки 14–18 лет	2000
Мальчики 14–18 лет	2500
Женщины	2000
Мужчины	2500
Пожилые люди старше 65 лет	Минимум 1500

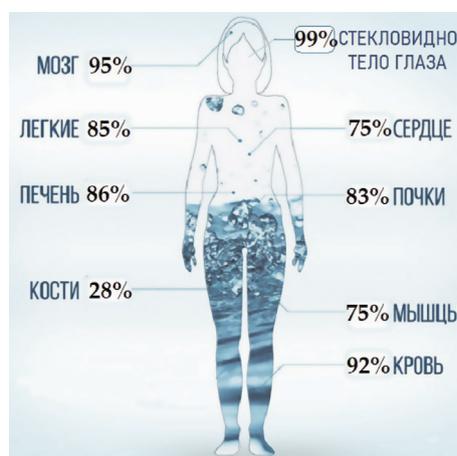


Рис. 1. Распределение воды в органах и тканях человека (по данным Михайловой Г. В., 2018)
Fig. 1. Distribution of water in human organs and tissues (according to Mikhailova G. V., 2018)

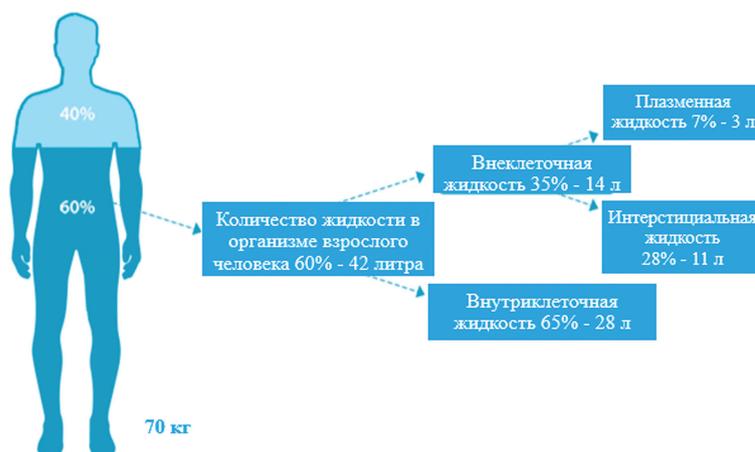


Рис. 2. Распределение жидкости во внутриклеточном и внеклеточном пространстве организма человека (Карпова Т. В., 2018) [10]
Fig. 2. Distribution of fluid in the intracellular and extracellular space of the human body (Karpova T. V., 2018) [10]

для поддержания водного баланса организма, при оптимальных параметрах микроклимата, для взрослого человека с учетом пола, возраста и коэффициента физической активности, а также для детей. Среднесуточная потребность в питьевой воде для мужчин составляет от 1,4 до 2,2 литра, для женщин от 1,1 до 1,8 литра. Дополнительным механизмом физиологической регуляции водно-солевого обмена является чувство жажды.

При недостаточном поступлении воды в организм, начинается процесс обезвоживания организма. Клинические признаки зависят от степени обезвоживания, так при недостатке воды в организме до 6%, отмечают жажду, сухость слизистых оболочек, головокружение, утомляемость, при потере свыше 20% наступает гибель [14].

Вода распределяется по всему телу и органам. Содержание воды в различных органах зависит от их состава и колеблется от 99% в стекловидном теле глаза и самое наименьшее количество 0,2% в зубной эмали (рис. 1). Следует отметить, чем больше воды в органе, тем интенсивнее метаболизм.

Среднее количество жидкости в организме взрослого человека составляет около 42 литров. У мужчин количество жидкости в организме на 10% больше, чем у женщин. Вода содержится в организме во внеклеточном и внутриклеточном пространстве (рис. 2). Внутриклеточная жидкость занимает большую часть организма и составляет в среднем около 28 литров. Внеклеточная жидкость (14 литров), состоящая из 1/3 части воды, представлена плазменной (кровь, лимфа) и интерстициальной (спинномозговой, глазное яблоко) жидкостями. Вода имеет огромное значение для устойчивого функционирования организма [8].

Обеспечение населения Российской Федерации качественной и безопасной питьевой водой закреплено Федеральным законом № 416 от 07.12.2011 года [15] и регулируется санитарными правилами (СанПин) 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» [16].

По результатам проведенных исследований Зайцевой Н. В., Сбоевой А. С. с соавторами 2019 [17] воды превысили гигиенические нормы по ряду веществ: бром, марганец, стронций, хлороформидр. Несоответствие питьевой воды санитарным требованиям и правилам приводит к развитию патологий системы кровообращения, органов пищеварения, эндокринной, мочеполовой систем и других (рис. 3) (1201,3 случаев на 100 тыс. общей численности населения), в некоторых случаях и летальному исходу (10,9 случаев на 100 тыс. населения).

Загрязнение воды является глобальной проблемой, и мировое сообщество сталкивается с последствиями загрязнения воды. Основными источниками загрязнения являются сброс бытовых и сельскохозяйственных отходов, рост населения, чрезмерное использование пестицидов, гербицидов и урбанизация. Бактериальные, вирусные и паразитарные болезни распространяются через воду и представляют опасность для здоровья человека [14].

Диарея является распространенным симптомом заболеваний желудочно-кишечного тракта различной этиологии, одной из которых может является некачественная питьевая вода. В бедных и развивающихся странах с низким уровнем дохода населения на диарею ежегодно приходится около 21% случаев смерти среди детей в возрасте до 5 лет. Многие инфекционные агенты напрямую связаны с загрязнением воды.

В Республике Дагестан в 2021 г. было зафиксировано 5 вспышек острых кишечных инфекций водного характера, связанных с употреблением питьевой воды из централизованных систем водоснабжения.

Исследования, проведенные Marmot с соавторами в 2007 году, показывают, что потребление питьевой воды с содержанием мышьяка выше предельно-допустимой концентрации, вызывает рак кожи, почек и мочевого пузыря [19].

Lin H.-J., 2013 [20] с соавторами в своих исследованиях показывают, что высокие дозы мышьяка в питьевой воде приводят к развитию цирроза печени.

Болезни ассоциированные с неудовлетворительным качеством питьевой воды

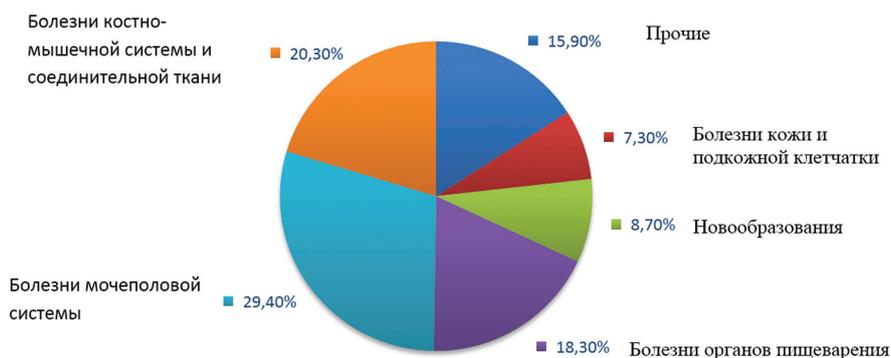


Рис. 3. Болезни, ассоциированные с неудовлетворительным качеством питьевой воды (по данным Клайн С. В., 2016) [18]
 Fig. 3. Diseases associated with poor quality of drinking water (according to Klein S. V., 2016) [18]

Широко распространенным загрязнителем воды являются нитриты, которые попадают в водные источники из почв. Исследование, проведенное на территории Ирана в 2021 году, выявило прямую взаимосвязь между содержанием в питьевой воде нитритов и развитием у мужчин рака прямой кишки, но не у женщин [21]. Нитриты образуют N-нитрозосоединения в пищеварительном тракте, которые считаются потенциальными канцерогенами для человека и доказанными канцерогенами для ряда видов животных [22].

Питьевая вода с содержанием хлора выше предельно-допустимых концентраций является фактором риска развития онкологических болезней. Потребление питьевой воды с шестивалентным хромом приводит к развитию рака легких [23].

Для обеспечения качественной питьевой водой из систем централизованного водоснабжения на территории РФ с 2018 года существует национальный проект «Чистая вода», который реализуется в рамках проекта «Экология», а с 2021 года «Жилье и городская среда», срок реализации данного проекта составляет с 2018 по 2024 годы.

В некоторых городах, еще до начала реализации данного проекта (2018 год) показатели качества воды были на высоком уровне: города Санкт-Петербург (100%) и Москва (99,6%), Камчатский край (98,7%), город Севастополь (97,4%), Ставропольский край (95,5%), Республика Северная Осетия – Алания (94,1%), Липецкая область (90,8%).

По микробиологическим и паразитологическим показателям за период 2014–2018 гг. в РФ зафиксировано стабильное снижение некачественных проб питьевой воды из систем водопроводов на 0,64 и 0,07% соответственно. В число регионов с наиболее высоким уровнем качества водопроводной воды по микробиологическим показателям вошли города Москва, Санкт-Петербург и Севастополь, республики Марий Эл и Мордовия, Ставропольский и Камчатский край, Тамбовская и Магаданская области, Чукотский автономный округ.

Менее 1% проб питьевой воды из распределительной сети централизованного водоснабжения не соответствовали гигиеническим нормативам по микробиологическим показателям на территории городов Москвы и Санкт-Петербурга, Камчатского края, Чукотского автономного округа, Республики Адыгея, Оренбургской, Новосибирской и Московской областей, Ставропольского края, Томской, Мурманской и Воронежской областей, а также Краснодарского края и Ханты-Мансийского автономного округа [17].

В Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2021 г.» территориями риска по качеству питьевой воды из распределительной сети централизованного питьевого водоснабжения с превышением гигиенических нормативов по санитарно-химическим показателям являлись: республики Калмыкия (66,83%), Карелия (41,39%) и Дагестан (39,11%), Смоленская (39,01%) и Новгородская (35,24%) области, Еврейская автономная область (33,68%), Курганская область (33,57%) и Республика Мордовия (33,16%) – рис. 4.

Качественной питьевой водой из систем централизованного водоснабжения в 2021 г. было обеспечено 94,00% городского населения Российской Федерации, что на 0,3% выше целевого уровня показателя, предусмотренного федеральной программой «Чистая вода» на этот год (93,70%). Анализ регионального распределения данного показателя выявил 50 регионов Российской Федерации, на территориях которых в 2021 г. доля городского населения, обеспеченного качественной питьевой водой из систем централизованного водоснабжения, была на уровне или превысила целевой показатель 2021 года [24].

На данный момент в научной литературе, представляются исследования, оценивающие отдельные факторы рисков воздействия различных агентов на здоровье населения, но оценка суммарного воздействия факторов химической и биологической природы одновременно присутствующих в питьевой воде изучены в недостаточной степени.



Рис. 4. Распределение субъектов Российской Федерации по доле проб питьевой воды из распределительной сети централизованного питьевого водоснабжения с превышением гигиенических нормативов по санитарно-химическим показателям, 2021 г. (Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году»)

Fig. 4. Distribution of subjects of the Russian Federation by the share of samples of drinking water from the distribution network of centralized drinking water supply exceeding hygienic standards for sanitary and chemical indicators, 2021 (State report “On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2021”)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вода – важная составляющая среды нашего обитания, она жизненно необходима человеку для сохранения здоровья. Питьевая вода должна быть без-

опасна в эпидемическом и радиационном отношении, безвредна по химическому составу и соответствовать СанПин 2.1.3685-21, что позволит сохранить, укрепить здоровье и увеличить продолжительность жизни человека.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Всемирный доклад Организации Объединенных Наций о состоянии водных ресурсов. Рабочее резюме. Ценность воды. Всемирная программа оценки водных ресурсов ЮНЕСКО. – 2021. – 14с. – URL: <https://unhabitat.org/sites/default/files/2021/07/37575orus.pdf> (дата обращения 19.12.2022).

2. Резолюция 71/222. Международное десятилетие действий «Вода для устойчивого развития», 2018–2028 годы от 21 декабря 2016 года [по докладу Второго комитета (A/71/463/Add.1)]. Генеральная Ассамблея Организации Объединенных Наций. – 2017. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <https://mfa.tj/uploads/main/2016/12/n1646003.pdf> (дата обращения 19.12.2022).

3. The United Nations world water development report 2019: leaving no one behind (Доклад Организации Объединенных Наций о мировом развитии водных ресурсов за 2019 год: никого не оставить без внимания). – 2019. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000367306> (дата обращения 19.12.2022).

4. Организации Объединенных Наций увеличивает прогнозируемое население мира. – 2013. – [Элек-

тронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <https://www.prb.org/resources/united-nations-raises-projected-world-population/> (дата обращения 19.12.2022).

5. Nansubuga I., Banadda N., Verstraete, W. et al. A review of sustainable sanitation systems in Africa. *Rev Environ Sci Biotechnol* 15, 465–478 (2016). <https://doi.org/10.1007/s11157-016-9400-3>.

6. EFSA Scientific Opinion on Dietary reference values for water. *EFSA Journal*. 2010; 8(3):1459. DOI: 10.2903/j.efsa.2010.1459.

7. Коновалова О. Е. Анализ химических показателей качества воды и их влияния на здоровье человека / О. Е. Коновалова, А. В. Коновалов, Т. В. Истомина // XXI век: итоги прошлого и проблемы настоящего плюс. – 2016. – № 1(29). – С. 120–125.

8. Михайлова Г. В. Современные представления о воде и её значение для жизни в регионе / Г. В. Михайлова // Педагогическое регионоведение. – 2018. – № 4 (16). – С. 83–88.

9. Филатова М. И. Оценка поддержания водного баланса в организме человека при занятиях физической

культурой / М. И. Филатова, И. Е. Корельская, А. В. Журавлев // Север и молодежь: здоровье, образование, карьера: сборник материалов I Международной научно-практической конференции, Ханты-Мансийск, 28–29 ноября 2019 года. – Ханты-Мансийск: Югорский государственный университет, 2019. – С. 135–138.

10. Карпова Т. В. Влияние воды как универсального вещества на организм человека / Т. В. Карпова // Наука, техника и образование. – 2018. – № 4 (45). – С. 90–92.

11. Outcome of the Public consultation on the Draft Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA) on establishing Dietary Reference Values for water. European food safety authority. EFSA JOURNAL. – 2010. – V.8 (3). – P. 1505.

12. Директива 98/83/ЕС Совета от 3 ноября 1998 года, о качестве воды, предназначенной для употребления людьми. – 1998. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: Директива 98–83-ЕС Совета от 3 ноября 1998 года. doc (fsvps.gov.ru) (дата обращения 19.12.2022).

13. Методические рекомендации (МР) 2.3.1.0253-21. 2.3.1. «Гигиена питания. Рациональное питание. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 22.07.2021). – Москва. – 2021. – 72 с.

14. Halder J. N, Islam M. N. Water pollution and its impact on the human health/ J. N. Halder, M. N. Islam // Journal of environment and human. – 2015. – № 2 (1). – С. 36–46.

15. Федеральный закон «О водоснабжении и водоотведении» от 07.12.2011 № 416-ФЗ (ред. от 19.12.2022) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: Федеральный закон «О водоснабжении и водоотведении» от 07.12.2011 N416-ФЗ (последняя редакция) \ Консультант-Плюс (consultant.ru) (дата обращения 19.12.2022).

16. Санитарные правила и нормы СанПиН 1.2.3685-21 Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: Федеральный закон «О водоснабжении и водоотведении» от 07.12.2011 N416-ФЗ (последняя ре-

дакция) / Консультант Плюс (consultant.ru) (дата обращения 19.12.2022).

17. Качество питьевой воды: факторы риска для здоровья населения и эффективность контрольно-надзорной деятельности Роспотребнадзора / Н. В. Зайцева, А. С. Сбоев, С. В. Клейн, С. А. Вековщина // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 2. – С. 44–55. – DOI 10.21668/health.risk/2019.2.05.

18. Клейн С. В., Вековщина С. А., Сбоев А. С. Приоритетные факторы риска питьевой воды и связанный с этим экономический ущерб // Гигиена и санитария. 2016. – № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prioritetnye-factory-riska-pitievoy-vody-i-svyazannyi-s-etim-ekonomicheskiy-uscherb> (дата обращения: 02.09.2022).

19. Marmot M. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global prevention/ M. Marmot, T. Atinmo, T. Byers, J. Chen, S.H. Zeisel. – 2007. – 542 с.

20. Lin H.-J. Arsenic levels in drinking water and mortality of liver cancer in Taiwan/ H.-J. Lin, T.-I. Sung, C.-Y. Chen, H.-R. Guo // Journal of Hazardous Materials. – Vol. 262. – 2013. – P. 1132–1138.

21. Maleki A. Evaluation of drinking water quality and non-carcinogenic and carcinogenic risk assessment of heavy metals in rural areas of Kurdistan, Iran / A. Maleki, H. Jari // Environmental Technology & Innovation. – Vol. 23. – 2021. – P. 45–57.

22. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenesis Risks to Humans Some N-Nitroso Compounds. – Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1998.

23. WHO. Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first addendum. Published 2017. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549950>.

24. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2022. – С. 27–45.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Лопатин Станислав Аркадьевич – д-р мед. наук, профессор, старший научный сотрудник Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, stanislav.lopatin47@yandex.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 07.12.2022 г., одобрена после рецензирования 21.12.2022 г., принята к публикации 30.12.2022 г.

Water and its importance for human life and health

© 2022. Irina V. Lunegova¹, Valery V. Tyts¹, Stanislav A. Lopatin²

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

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

Corresponding author: Valery V. Tyts, valerij.tytc@pharminnotech.com

ABSTRACT. Life is the most valuable asset that a person has. Throughout the time allotted to him, he seeks the meaning of his existence, makes plans, strives to implement them, creates and creates. And the main task of a person is to preserve this life, because it is priceless. Scientists have long established a direct link between the quality of drinking water and life expectancy. The rapid growth of the planet's population in combination with increasing water consumption for household and industrial needs, agriculture leads to a global water crisis, which is manifested in a shortage of fresh water and its increasing pollution. In many countries, the question of providing the population with good quality drinking water is very acute, it has long been a subject of trade. The generally accepted scientific views on the role and importance of water for life and health, the main approaches to determining its quality in everyday human activities are revealed in this article.

KEYWORDS: water quality; function of water in the body; distribution of water in human organs and tissues; food hygiene

REFERENCES

1. United Nations World Report on the State of Water Resources. Working resume. The value of water. UNESCO World Water Resources Assessment Program. – 2021. – 14c. – URL: <https://unhabitat.org/sites/default/files/2021/07/37575orus.pdf>
2. Resolution 71/222. International Decade for Action «Water for Sustainable Development», 2018-2028 of 21 December 2016 [on the report of the Second Committee (A/71/463/ Add.1)]. The General Assembly of the United Nations. – 2017. URL: <https://mfa.tj/uploads/main/2016/12/n1646003.pdf>
3. The United Nations world water development report 2019: leaving no one behind (United Nations World Water Development Report 2019: leave no one behind). – 2019. URL: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000367306>
4. The United Nations increases the projected world population. – 2013. URL: <https://www.prb.org/resources/united-nations-raises-projected-world-population/>
5. Nansubuga I., Banadda N., Verstraete W. et al. A review of sustainable sanitation systems in Africa. *Rev Environ Sci Biotechnol* 15, 465–478 (2016). <https://doi.org/10.1007/s11157-016-9400-3>
6. EFSA Scientific Opinion on Dietary reference values for water. *EFSA Journal*. 2010; 8(3):1459. doi: 10.2903/j.efsa.2010.1459.
7. Konovalova O. E. Analysis of chemical indicators of water quality and their impact on human health / O. E. Konovalova, A. V. Konovalov, T. V. Istomina // XXI century: results of the past and problems of the present plus. – 2016. – No. 1 (29). – S. 120–125. (In Russ.).
8. Mikhailova G. V. Modern ideas about water and its significance for life in the region / G. V. Mikhailova // Pedagogical regional studies. – 2018. – No. 4 (16). – S. 83–88. (In Russ.).
9. Filatova M. I. Assessment of maintaining the water balance in the human body during physical education / M. I. Filatova, I. E. Korelskaya, A. V. Zhuravlev // North and youth: health, education, career: collection of materials I International Scientific and Practical Conference, Khanty-Mansiysk, November 28–29, 2019. – Khanty-Mansiysk: Yugra State University, 2019. – P. 135–138. (In Russ.).
10. Karpova, T. V. Influence of water as a universal substance on the human body / T. V. Karpova // Science, technology and education – 2018. – No. 4 (45). – S. 90–92. (In Russ.).
11. Outcome of the Public consultation on the Draft Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA) on establishing Dietary Reference Values for water. European food safety authority. *EFSA JOURNAL*. – 2010. – V.8 (3). – P. 1505.

12. Direktiva 98/83/ES Soveta ot 3 nojabrja 1998 goda, o kachestve vody, prednaznachenoj dlja upotreblenija ljud'mi. – 1998. [Jelektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa: Direktiva 98-83-ES Soveta ot 3 nojabrja 1998 goda.doc (fsvps.gov.ru). (In Russ.).
13. Metodicheskie rekomendacii (MR) 2.3.1.0253-21. 2.3.1. Gigiena pitaniya. Racional'noe pitanie. Normy fiziologicheskikh potrebnostej v jenerгии i pishhevyyh veshhestvah dlja razlichnyh grupp naselenija Rossijskoj Federacii (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 22.07.2021). –Moskva. – 2021. – 72 s. (In Russ.).
14. Halder J. N, Islam M. N. Water pollution and its impact on the human health/ J. N. Halder, M. N. Islam // *Journal of environment and human*. – 2015. – № 2(1). – С. 36-46.
15. Federal'nyj zakon «O vodosnabzhenii i vodootvedenii» ot 07.12.2011 №416 – FZ (red. ot 19.12.2022) [Jelektronnyj resurs]. - Rezhim dostupa: URL: Federal'nyj zakon «O vodosnabzhenii i vodootvedenii» ot 07.12.2011 N 416-FZ (poslednjaja redakcija) \ Konsul'tantPljus (consultant.ru). (In Russ.).
16. Sanitarnye pravila i normy SanPiN 1.2.3685-21 Gigienicheskie normativy i trebovanija k obespecheniju bezopasnosti i (ili) bezvrednosti dlja cheloveka faktorov sredej obitaniya. – [Jelektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa: URL: Federal'nyj zakon «O vodosnabzhenii i vodootvedenii» ot 07.12.2011 N 416-FZ (poslednjaja redakcija) / Konsul'tantPljus (consultant.ru). (In Russ.).
17. Zaitseva N. V., Sboev A. S., Klein S. V., Vekovshina S. A. Quality of drinking water: risk factors for public health and the effectiveness of control and supervision activities of Rospotrebnadzor // *Health risk analysis*. – 2019. – No. 2. – P. 44–55. – DOI 10.21668/health.risk/2019.2.05. (In Russ.).
18. Klein S. V., Vekovshina S. A., Sboev A. S. Priority risk factors for drinking water and related economic damage // *Hygiene and Sanitation*. – 2016. – No. 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prioritetnye-factory-riska-pitie-voy-vody-i-svyazanny-s-etim-ekonomicheskij-uscherb>. (In Russ.).
19. Marmot M. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global prevention/ M. Marmot, T. Atinmo, T. Byers, J. Chen, S. H. Zeisel. – 2007. – 542 s.
20. Lin H.-J. Arsenic levels in drinking water and mortality of liver cancer in Taiwan/ H.-J. Lin, T.-I. Sung, C.-Y. Chen, H.-R. Guo // *Journal of Hazardous Materials*. – Vol. 262. – 2013. – P. 1132-1138.
21. Maleki A. Evaluation of drinking water quality and non-carcinogenic and carcinogenic risk assessment of heavy metals in rural areas of Kurdistan, Iran / A. Maleki, H. Jari // *Environmental Technology & Innovation*. – Vol. 23. – 2021. – P.45–57.
22. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenesis Risks to Humans Some N-Nitroso Compounds. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1998.
23. WHO. Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first addendum. Published 2017. [electronic resource]. – Access mode:<https://www.who.int/publications/i/item/9789241549950>.
24. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2021 godu: Gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka. – 2022. – S. 27–45. (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Stanislav A. Lopatin – Doctor of Medical (MD), Professor, Senior Researcher at the State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, stanislav.lopatin47@yandex.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted December 07, 2022; approved after reviewing December 21, 2022; accepted for publication December 30, 2022.

Формирование водного поведения как элемента образа жизни

© 2022. С. А. Лопатин¹, В. В. Тыц²

¹Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Станислав Аркадьевич Лопатин, stanislav.lopatin47@yandex.ru

АННОТАЦИЯ. Водное поведение – ряд простых и сложных действий, связанных с использованием воды и зависящих от знания норм и правил поведения в окружающей среде, от соотношения мотивационных и эмоциональных компонентов в жизни человека. Водное поведение, участвуя в формировании экологической культуры, является индикатором и важнейшим инструментом обеспечения экологической безопасности населения и фармацевтического производства, нуждающегося в воде высокого качества. Отмечается, что, если в фармацевтическом производстве питьевая вода используется непосредственно на отдельных стадиях или в виде исходного материала, то необходима регулярная проверка ее качества на производственной площадке. Определенный оптимизм привносят меры, которые в последнее время предпринимает руководство Роспотребнадзора РФ, направленные на совершенствование лабораторного обеспечения службы, путем укомплектования ее высокотехнологичным оборудованием для определения показателей безопасности и качества элементов внешней среды, включая воду. Одним из проявлений, характерных для большинства субъектов водного поведения, является оптимистичный уровень оценки состояния источников питьевого водоснабжения и качества питьевой воды. Авторами предлагается при выстраивании водного поведения руководителя фармацевтического производства учитывать ряд обстоятельств, связанных с химической безопасностью питьевой воды: проведение инвентаризации и уточнение перечня химических веществ, находящихся в обращении на территории РФ и являющихся потенциально опасными токсикантами; создание федеральной базы данных о качестве и безопасности производимой и реализуемой в РФ пищевой продукции (воды), в т. ч. содержащей приоритетные химические загрязнители. Рассмотрение водного поведения как элемента образа жизни позволяет при моделировании водного поведения руководителей фармацевтического производства ориентировать их на принятие мер по повышению химической безопасности водного фактора путем совершенствования как водоподготовки, так и системы лабораторного контроля.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: водное поведение; питьевая вода; качество воды; фармацевтическое производство; лабораторный контроль

СОКРАЩЕНИЯ:

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ЗОЖ – здоровый образ жизни; ИЛЦ – испытательный лабораторный центр; ОЖ – образ жизни; ООН – Организация Объединенных Наций; Роспотребнадзор – Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; РФ – Российская Федерация; ФБУЗ ФЦГиЭ – Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии».

ВВЕДЕНИЕ

В 2010 году Генеральная ассамблея ООН включила право человека на воду в число его базовых прав, что отражает как сохранение непростых отношений участников водных отношений, так и формирующееся в обществе понимание о некоторых отклонениях от моральных норм и базовых прав.

ВОЗ предложила следующие определение понятия ОЖ: это способ жизни, основывающийся на идентифицируемых видах и особенностях поведения, определяющихся взаимодействием между личностными характеристиками человека, социальным взаимодействием, социально-экономическими и экологическими условиями жизни [1]. В XX веке экономическая составляющая однозначно прослеживалась в определении ОЖ, который включал социально-экономические и поведенческие аспекты и складывался из индивидуальных мер, направленных на правильный режим труда и отдыха, физическую активность, рациональное питание, отказ от вредных привычек и т. д. [2, 3]. Включение в понятие ОЖ социально-экономических условий жизни и среды обитания человека позволило давать завышенную оценку влияния образа жизни на здоровье человека. Так, по утверждению специалистов ВОЗ, здоровье человека на 50–55% зависит от его образа жизни [4].

В XXI веке ситуация стала изменяться. Так, в статье 12 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ объявлено, что приоритет профилактики в сфере охраны здоровья обеспечивается путем разработки и реализации программ формирования ЗОЖ, в том числе программ снижения потребления алкоголя, потребления табака или никотинсодержащей продукции, предупреждения и борьбы с немедицинским потреблением наркотических средств и психотропных веществ. В статье 30 уточняется, что формирование ЗОЖ у граждан, начиная с детского возраста, обеспечивается путем проведения мероприятий, направленных на информирование граждан о факторах риска для их здоровья, формирование мотивации к ведению ЗОЖ и создание условий для ведения ЗОЖ, в том числе для занятий физической культурой и спортом. Следовательно, законодатели предложили условия жизни и среду обитания рассматривать как факторы, влияющие на ОЖ, а не как составляющие ОЖ.

На правильное понимание проблемы и совершенствование облика профилактической деятельности не могут не оказывать влияние современные изменения в перечне и ранжировании факторов риска для здоровья человека. Роспотребнадзор РФ прогнозирует, что к 2030 г. изменения санитарно-эпидемиологической ситуации (факторов среды обитания) будут иметь следующие уровни влияния на состояние здоровья: социально-экономические факторы – до 46%, санитарно-гигиенические факторы – до 29%, образ жизни – до 30% [5]. Внешняя среда и условия бытия становятся более значимыми, чем образ жизни человека. Пересмотр иерархии причин негативного характера связан с появлением более объективной информации о качестве среды обитания и состоянии популяционного здоровья, использованием вместо экспертной оценки альтернативных методических подходов, включая методы управления риском, моделированием сценариев и причинно-следственных связей.

По нашему мнению, к поведенческим установкам и навыкам, формирующим ОЖ, относятся: служебная (профессиональная) деятельность, физическая активность, организационное, пищевое, **водное**, финансовое, семейное, экологическое, половое и другие виды поведения. При этом становление поведенческих установок и навыков должно быть ориентировано на выработку у человека устойчивой мотивации к сохранению здоровья на индивидуальном и популяционном уровнях.

Водное поведение – ряд простых и сложных действий, связанных с использованием воды и зависящих от знания норм и правил поведения в окружающей среде, от соотношения мотивационных и эмоциональных компонентов в жизни человека.

Предлагается среди населения условно выделять следующие субъекты водного поведения: потребители воды, руководители фармацевтического производства, должностные лица, работающие в водохозяйственном секторе, инвесторы, должностные лица различных уровней власти, должностные лица природоохранных и контролирующих структур.

Одним из общих проявлений, характерных для большинства субъектов водного поведения, является чрезмерно оптимистичный уровень оценки состояния источников питьевого водоснабжения и качества питьевой воды.

К причинам завышенной оценки качества водного фактора, что несомненно оказывают негативное влияние и на водное поведение, относятся:

- отсутствие в полном объеме данных о реальном загрязнении воды водоисточника и, как следствие, весьма ограниченный перечень контролируемых показателей качества питьевой воды;
- уверенность в безопасности водопроводной воды в момент её фактического использования, ориентируясь на органолептические показатели, что создает некорректное впечатление о её высоком качестве по другим показателям – физико-химическим, микробиологическим, паразитологическим и радиологическим;
- мнение о возможности адекватной коррекции качества воды и достижения её безусловной безопасности с помощью бытовых фильтров, уверенность, что бутилированная вода может в полной мере заменить водопроводную воду.

В пользовании потребителя находится водопроводная вода, поступающая из муниципальной водопроводной сети, качеством которой многие потребители остаются недовольны [6–8]. При оценке качества водопроводной воды они имеют возможность оценить ее безопасность в основном по вкусу, цвету, запаху и прозрачности. Чаще всего жители жалуются на поступление в дом ржавой, мутной и неприятной на вкус воды, что является следствием эксплуатации старых водопроводных систем (особенно внутридомовых), загрязняющих воду окислами железа. Еще нередко жалобы связаны с наличием в воде остаточного хлора, обеспечивающего эпидемиологическую безопасность воды, но при этом могущего негативно влиять на ее вкус. Значительная часть населения не знает и не интересуется технологиями обработки воды в своем регионе. Полностью удовлетворен качеством водопроводной воды каждый

десятый потребитель, хотя жители не располагают необходимой и достоверной информацией в соответствии с требованиями, приведенными в статье 10 Федерального закона «О защите прав потребителей»: «изготовитель (исполнитель, продавец) обязан своевременно предоставлять потребителю необходимую и достоверную информацию о товарах (работах, услугах), обеспечивающую возможность их правильного выбора»; «информация о товарах (работах, услугах) в обязательном порядке должна содержать сведения об основных потребительских свойствах товаров».

Вода применяется в фармацевтике для разных целей: в составе лекарственных средств и как растворитель при их производстве, для обработки и мойки оборудования и т. д. В фармацевтическом производстве (включая вспомогательное производство, получение готовой продукции) должна использоваться только питьевая вода. Если в фармацевтическом производстве питьевая вода используется непосредственно на отдельных стадиях или в виде исходного материала, то необходима регулярная проверка ее качества на производственной площадке [9].

Официальные требования к воде для фармацевтического использования содержатся в различных фармакопеях с указанием допустимых пределов отдельных (ограниченного числа) примесей. Так, требования фармакопейных статей (ФС. 2.2.0020.18 «Вода очищенная» и ФС 2.2.0019.18 «Вода для инъекций») распространяется на нефасованную воду очищенную, получаемую из воды питьевой методами дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса, комбинацией этих методов или другим способом, и предназначенную для производства или изготовления лекарственных средств, получения воды для инъекций, а также для проведения испытаний лекарственных средств. Для приготовления лекарственных средств, изготавливаемых в асептических условиях, воду очищенную необходимо подвергать стерилизации. Вода очищенная не должна содержать антимикробных консервантов или других добавок.

При выстраивании водного поведения руководителей фармацевтического производства следует учитывать следующие обстоятельства:

- повсеместно отмечается неконтролируемая контаминация окружающей среды фармацевтическими препаратами и их метаболитами [10];
- осуществляется инвентаризация и уточнение перечня химических веществ, находящихся в обращении на территории РФ и являющихся потенциально опасными токсикантами;
- создается федеральная база данных о качестве и безопасности производимой и реализуемой в РФ пищевой продукции (воды), в т. ч. содержащей (и подозреваемой на содержание) приоритетные химические загрязнители;
- имеют место недостатки в организации высокочувствительного лабораторного контроля качества воды со стороны производителей и контрольно-надзорных органов;
- нередко используются ненадежные водоисточники, несовершенная технология водоподготовки, особенно в сельской местности, что ухудшает показатели химической безопасности питьевой воды.

На сайте Водоканала Ленинградской области отсутствуют данные о качестве питьевой воды, хотя установлены приоритетные вещества, подлежащие обязательному контролю в рамках производственного контроля. Так, в Выборгском районе актуальными для организации мониторинга определены: в подземных водах Вендского водоносного горизонта – железо, фтор, марганец, барий, суммарная альфа-активность, суммарная бета-активность, радон, а в подземных водах Архейпротерозойского горизонта – железо, фтор, марганец, бериллий, суммарная альфа-активность, радон [11].

Анализ информационных материалов Роспотребнадзора РФ, связанных с совершенствованием лабораторного обеспечения службы, показывает, что создаются современные ИЛЦ, укомплектованные высокотехнологичным оборудованием для определения показателей безопасности и качества пищевой продукции (воды), идентификации биологически активных веществ, пищевых добавок в соответствии с международными методиками и методами (жидкостными и газовыми хромато-масс-спектрометрами, атомно-абсорбционными спектрометрами / атомно-эмиссионными спектрометрами с индуктивно-связанной плазмой) [12, 13].

С этой целью вступил в силу Приказ Роспотребнадзора РФ № 7 от 10.01.2022 г. «О совершенствовании системы лабораторного контроля», в котором утверждён перечень из 15 опорных ИЛЦ Роспотребнадзора по исследованиям качества и безопасности пищевых продуктов: ФБУЗ ФЦГиЭ Роспотребнадзора, центры гигиены и эпидемиологии в городах Москве и Санкт-Петербурге, Московской области и др. 12-ти субъектах РФ. Представляется, что созданные ИЛЦ Роспотребнадзора необходимо также ориентировать на контроль качества и безопасности питьевой воды. На базе ФБУЗ ФЦГиЭ Роспотребнадзора создан и функционирует «Банк стандартов», включающий государственные стандартные образцы, иные стандартные образцы, химически чистые вещества 242 наименований, необходимые для выполнения высокоточных лабораторных исследований [14]. Проводимые мероприятия позволяют дополнить перечень аттестованных методов измерений, включенных в единый информационный фонд методик измерений РФ.

ВЫВОДЫ

Таким образом, водное поведение в совокупности с рядом соответствующих установок, норм и привычек, формирующих экологическую культуру, следует рассматривать как индикатор и важнейший инструмент обеспечения экологической безопасности населения и фармацевтического производства, нуждающегося в воде высокого качества.

Формирование водного поведения руководителей фармацевтического производства должно быть ориентировано на повышение химической безопасности водного фактора путем совершенствования как водоподготовки, так и системы лабораторного контроля.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Формирование здорового образа жизни: основные стратегии. Сайт URL: <http://www.zdrav.ru/articles/practice/detail.php?ID=76784> (дата обращения: 13.08.2022).
2. Лисицын Ю. П. Общественное здоровье и здравоохранение / Ю.П. Лисицын. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 520 с.
3. Лисицын Ю.П. Социальная гигиена и организация здравоохранения: избранные лекции / Ю. П. Лисицын. – М.: Медицина, 1992. – 420 с.
4. Формирование здорового образа жизни. Сайт URL: <http://www.grandars.ru/college/medicina/formirovanie-zozh.html> (дата обращения: 13.08.2022).
5. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году». – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – 256 с.: сайт. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266 (дата обращения: 13.08.2022).
6. Алексеев В. Б. Анализ состояния здоровья населения РФ во взаимосвязи с качеством питьевой воды / В. Б. Алексеев, С. В. Клейн, А. М. Андришунас // Сб. материалов XIII Всероссийского съезда гигиенистов, токсикологов и санитарных врачей. – М., 2022. – Т. 1. – С. 22–25.
7. Белов А.В. Гигиеническая характеристика качества питьевого водоснабжения г. Кстово. Актуальные вопросы, проблемы, пути решения / А. В. Белов // Сб. материалов XIII Всероссийского съезда гигиенистов, токсикологов и санитарных врачей. – М., 2022. – Т. 1. – С. 79–83.
8. Рахманин Ю. А. Гигиеническое обоснование управленческих решений с использованием интегральной оценки питьевой воды по показателям химической безвредности и эпидемиологической безопасности / Ю. А. Рахманин, А. В. Мельцер, А. В. Киселев, Н. В. Ерастова // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96. – № 4. – С. 302–305. – DOI 10.18821/0016-9900-2017-96-4-302-305.
9. Самылина И. А. Вода очищенная / И. А. Самылина, Н. В. Пятигорская, Э. А. Сапожникова, Л. И. Митькина, Р. А. Лавренчук, В. Л. Багирова // Фармация. – 2010. – № 2. – С. 3–6.
10. Марченко Б. И. Современное состояние проблемы загрязнения природных вод фармацевтическими препаратами и их метаболитами / Б. И. Марченко, А. А. Назарянц // Анализ риска здоровью – 2022. Фундаментальные и прикладные аспекты обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения: Материалы международной встречи по окружающей среде и здоровью RISE-2022. Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. В двух томах, Пермь, 18–20 мая 2022 года. – Пермь: Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 2022. – С. 367–373.
11. Мясников И. О. О выборе приоритетных веществ для контроля качества питьевой воды подземных водоисточников на примере населенных пунктов Ленинградской области / И. О. Мясников, А. А. Степанян // Сысинские чтения – 2021: Материалы II Национального конгресса с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды, Москва, 17–19 ноября 2021 года. – Москва: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью», 2021. – С. 297–302.
12. О создании баз данных по оценке влияния на органолептический и общесанитарный лимитирующие признаки вредности химических веществ в воде водных объектов / О. О. Синецына, О. С. Пивнева, В. В. Турбинский [и др.] // Токсикологический вестник. – 2021. – Т. 29. – № 4. – С. 40–44. – DOI 10.36946/0869-7922-2021-29-4-40-44.
13. Гигиена в обеспечении научно-технологического развития страны и санитарно-эпидемиологического благополучия населения (к 130-летию федерального научного центра гигиены имени Ф. Ф. Эрисмана) / А. Ю. Попова, Г. Г. Онищенко, В. Н. Ракитский [и др.] // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100. – № 9. – С. 882–889. – DOI 10.47470/0016-9900-2021-100-9-882-889.
14. Ананьев В. Ю. Совершенствование организации санитарно-гигиенических лабораторных исследований в обеспечении государственного санитарно-эпидемиологического надзора на территории Российской Федерации / В. Ю. Ананьев, М. В. Зароченцев, О. В. Моргачёв // Сб. материалов XIII Всероссийского съезда гигиенистов, токсикологов и санитарных врачей. – М., 2022. Т. 1. – С. 34–38.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лопатин Станислав Аркадьевич – д-р мед. наук, профессор, старший научный сотрудник Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, stanislav.lopatin47@yandex.ru

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 10.09.2022 г., одобрена после рецензирования 20.09.2022 г., принята к публикации 30.09.2022 г.

Formation of water behavior as an element of lifestyle

© 2022. Stanislav A. Lopatin², Valery V. Tyts¹,

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

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

Corresponding author: Stanislav A. Lopatin, stanislav.lopatin47@yandex.ru

ABSTRACT. Water behavior is a series of simple and complex actions related to the use of water and depending on the knowledge of the norms and rules of behavior in the environment, on the ratio of motivational and emotional components in a person's life. Water behavior, participating in the formation of ecological culture, is an indicator and the most important tool for ensuring the environmental safety of the population and pharmaceutical production, which needs high quality water. It is noted that if drinking water is used in pharmaceutical production directly at individual stages or as a starting material, then regular checks of its quality at the production site are necessary. A certain optimism is brought by the measures that the leadership of Rospotrebnadzor of the Russian Federation has recently taken, aimed at improving the laboratory support of the service by equipping it with high-tech equipment to determine the safety and quality indicators of environmental elements, including water. One of the manifestations characteristic of most subjects of water behavior is the optimistic level of assessment of the state of drinking water supply sources and the quality of drinking water. The authors propose, when building the water behavior of a pharmaceutical production manager, to take into account a number of circumstances related to the chemical safety of drinking water: conducting an inventory and clarifying the list of chemicals that are in circulation on the territory of the Russian Federation and are potentially dangerous toxicants; creation of a federal database on the quality and safety of food products (water) produced and sold in the Russian Federation, including those containing priority chemical pollutants. The consideration of water behavior as an element of lifestyle allows, when modeling the water behavior of pharmaceutical production managers, to orient them towards taking measures to improve the chemical safety of the water factor by improving both water treatment and the laboratory control system.

KEYWORDS: water behavior; drinking water; water quality; pharmaceutical production; laboratory control

REFERENCES

1. Formirovanie zdorovogo obraza zhizni: osnovnye strategii. Sajt URL: <http://www.zdrav.ru/articles/practice/detail.php?ID=76784>. (In Russ.).
2. Lisicyn Ju. P. Obshhestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie / Ju.P. Lisicyn. – M.: GJeOTAR-MED, 2002. – 520 s. (In Russ.).
3. Lisicyn Ju. P. Social'naja gigiena i organizacija zdavoohranenija: izbrannye lekzii / Ju. P. Lisicyn. – M.: Medicina, 1992. – 420 c. (In Russ.).
4. Formirovanie zdorovogo obraza zhizni. Sajt URL: <http://www.grandars.ru/college/medicina/formirovanie-zozh.html>. (In Russ.).
5. Gosudarstvennyj doklad "O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2020 godu". – M.: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'ej i blagopoluchija che-loveka, 2021. – 256 s.: sajt. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266. (In Russ.).
6. Alekseev V. B. Analiz sostojanija zdorov'ja naselenija RF vo vzaimosvjazi s kachestvom pit'evoj vody / V. B. Alekseev, S. V. Klejn, A. M. Andrishunas // Sb. materialov XIII Vserossijskogo s#ezda gigienistov, toksikologov i sanitarnyh vrachej. – M., 2022. – T. 1. – S. 22–25. (In Russ.).
7. Belov A. V. Gigienicheskaja harakteristika kachestva pit'evogo vodosnabzhenija g. Kstovo. Aktual'nye voprosy, problemy, puti reshenija / A. V. Belov // Sb. materialov XIII Vserossijskogo s#ezda gigienistov, toksikologov i sanitarnyh vrachej. – M., 2022. – T. 1. – S. 79–83. (In Russ.).

8. Rakhmanin Yu. A., Meltser A. V., Kiselev A. V., Erastova N. V. Hygienic substantiation of management decisions using an integral assessment of drinking water in terms of chemical safety and epidemiological safety // *Hygiene and Sanitation*. – 2017. – T. 96. – No. 4. – S. 302–305. – DOI 10.18821/0016-9900-2017-96-4-302-305. (In Russ.).
9. Purified water / I. A. Samylina, N. V. Pyatigorskaya, E. A. Sapozhnikova [and others] // *Pharmacy*. – 2010. – No. 2. – P. 3–6. (In Russ.).
10. Marchenko B. I. The current state of the problem of pollution of natural waters by pharmaceuticals and their metabolites / B. I. Marchenko, A. A. Nazaryants // *Health risk analysis – 2022. Fundamental and applied aspects of ensuring the sanitary and epidemiological welfare of the population: Materials of the international meetings on environment and health RISE-2022. Materials of the XII All-Russian scientific-practical conference with international participation. In two volumes, Perm, May 18–20, 2022. – Perm: Perm National Research Polytechnic University, 2022. – P. 367–373. (In Russ.).*
11. Myasnikov I. O. On the choice of priority substances for monitoring the quality of drinking water from underground water sources on the example of settlements in the Leningrad Region / I. O. Myasnikov, A. A. Stepanyan // *Sysin Readings – 2021: Proceedings of the II National Congress with international participation in Human Ecology, Environmental Health and Medicine, Moscow, November 17–19, 2021. – Moscow: Federal State Budgetary Institution “Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks”, 2021. – P. 297–302. (In Russ.).*
12. Sinitsyna O. O., Pivneva O. S., Turbinsky V. V. [et al.] On the creation of databases for assessing the impact on the organoleptic and general sanitary limiting signs of the harmfulness of chemicals in the water of water bodies // *Toxicological Bulletin*. – 2021. – T. 29. – No. 4. – S. 40–44. – DOI 10.36946/0869-7922-2021-29-4-40-44. (In Russ.).
13. Hygiene in ensuring the scientific and technological development of the country and the sanitary and epidemiological well-being of the population (to the 130th anniversary of the Federal Scientific Center for Hygiene named after F. F. Erisman) / A. Yu. Popova, G. G. Onishchenko, V. N. Rakitsky [and etc.] // *Hygiene and sanitation*. – 2021. – T. 100. – No. 9. – S. 882–889. – DOI 10.47470/0016-9900-2021-100-9-882-889. (In Russ.).
14. Ananyev V. Yu. Improving the organization of sanitary and hygienic laboratory research in ensuring state sanitary and epidemiological surveillance on the territory of the Russian Federation / V. Yu. Ananyev, M. V. Zarochentsev, O.V. Morgachev // *Collection of materials of the XIII All-Russian Congress of Hygienists, Toxicologists and sanitary doctors. – M., 2022. Vol. 1. – pp. 34–38. (In Russ.).*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Stanislav A. Lopatin – Doctor of Medical (MD), Professor, Senior Researcher at the State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, stanislav.lopatin47@yandex.ru

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

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted September 10, 2022; approved after reviewing September 20, 2022; accepted for publication September 30, 2022.

Формулы Фармации. 2022. Т. 4, № 3. С. 64–80

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Лекция

УДК 612.824; 615.21; 616.03

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf115260>

Современные технологии диагностики и лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата

(Лекция для фармацевтов – по направлению подготовки 38.03.07 «Товароведение»)

© 2022. А. И. Тюкавин¹, А. В. Соломенников¹, С. З. Умаров¹

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

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

АННОТАЦИЯ. В лекции представлены современные сведения о строении и физиологии костей, а также механизмы роста и самообновления костной ткани. Рассмотрены наиболее актуальные заболевания опорно-двигательного аппарата, обусловленные генетическими дефектами, нарушениями метаболизма и обмена веществ, инфекционными агентами, а также механическими воздействиями на кости скелета. Показаны современные технологии диагностики остеопороза (рентгеновская абсорбциометрия, количественная компьютерная томография, ультразвуковая остеоденситометрия и др.). Освещены болезни суставов (артропатии) протекающие с явлениями воспаления. Приведены основные принципы консервативного и оперативного лечения артрозов. Подробно описаны виды механических повреждений костей скелета и приведены современные технологии, а также оборудование современных травматологических центров. Показаны основные индивидуальные технические средства (ортезы) для лечения больных с заболеваниями и деформациями опорно-двигательного аппарата. Описаны основные направления совершенствования диагностики и консервативного лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата, а также методы протезирования крупных суставов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: строение и физиология костной ткани; заболевания опорно-двигательного аппарата; диагностика и лечение артрозов; ортезы; современные технологии восстановления функций суставов

СОКРАЩЕНИЯ:

МКБ-11 – одиннадцатый пересмотр Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ОДА – опорно-двигательного аппарата.

ВВЕДЕНИЕ

Основные трудовые действия выпускников фармацевтических вузов и техникумов на протяжении многих десятилетий приоритетно связаны со сферой обращения лекарственных средств. Вместе с тем поле профессиональной деятельности современных работников фармацевтической отрасли постоянно расширяется. Одним их динамично развивающихся направлений профессиональной деятельности современных специалистов фармацевтической отрасли является обеспечение лечебно-профилактических учреждений страны высокотехнологичной диагностической аппаратурой, а также уникальными устройствами и изделиями необходимыми врачам для восстановления врожденных и приобретенных заболеваний. Настоящая лекция адресована категории специалистов – фармацевтов и нефармацевтов, профессиональная деятельность которых направлена на материально-техническое обеспечение медицинских центров, осуществляющих диагностику, лечение и реабилитацию больных с острыми и хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Согласно перечню Международной классификации болезней 11 пересмотра (МКБ-11) к заболеваниям опорно-двигательного аппарата относятся более 150 видов патологии. В него входят острые виды патологии – переломы костей, растяжения связок и суставные вывихи, а также врожденные и приобретенные нарушения скелета, которые сопровождаются хронической болью и инвалидностью человека. Особенности заболеваний опорно-двигательного аппарата являются ограничение подвижности, снижение моторики и функциональных возможностей человека, что ограничивает его трудовую деятельность и выполнение социальных функций. Патология опорно-двигательного аппарата очень разнообразна и включает в себя генетические болезни, остеопороз, остеоартроз и переломы, вызванные хрупкостью костной ткани, а также травмы и системные воспалительные заболевания суставов.

СТРОЕНИЕ И ФИЗИОЛОГИЯ КОСТЕЙ

Опорно-двигательный аппарат реализует многочисленные функции человека: локомоторную, которая осуществляется совместно со всеми системами

организма; защитную, благодаря которой головной и спинной мозг, органы грудной полости и таза, а также костный мозг защищены от внешних воздействий; метаболическую: в костной ткани представляют собой депо 99% кальция, 87% фосфора, 50% магния и 46% натрия, что определяет его участие в различных видах обмена; кроветворную: осуществляется красным костным мозгом, расположенным в губчатом веществе плоских костей, телах позвонков. В состав опорно-двигательного аппарата входят кости скелета, суставы, хрящи, мышцы и связки [1].

Кость – это орган, который является морфофункциональным элементом аппарата опоры и движения, имеющий типичную форму и строение, характерную архитектуру сосудов и нервов, построенный преимущественно из костной ткани, покрытый снаружи надкостницей и содержащий внутри костный мозг. По форме и строению выделяют четыре вида костей туловища и конечностей: трубчатые, плоские, объемные и смешанные. Трубчатые кости (бедренная, плечевая и др.) на распиле имеют в центральном отделе полость. Плоские кости на распиле представлены преимущественно массой губчатого вещества. Они обширны по площади, толщина их небольшая (тазовые кости, ребра и др.). Объемные кости в большинстве случаев, как и плоские содержат массу губчатого вещества; их размеры примерно одинаковые (кости запястья и предплюсны) (рис. 1).

Смешанные кости отличаются специфичностью и сложностью формы. Они имеют элементы строения объемных и плоских костей (позвонки).

Строение кости. В кости выделяют губчатое и компактное вещество, надкостницу и оболочку, выстилающую стенки костных полостей (эндост), а также костномозговой канал в трубчатых костях и костномозговые лакуны плоских костей.

Компактный слой образуют остеоны. Последние состоят из коллагеновых костных пластинок, циркулярно расположенных вокруг канала остеона. В них проходят нервы, кровеносные и лимфатические сосуды. Остеоны отграничены друг от друга и снаружи цементирующим веществом. Компактный слой покрыт снаружи соединительнотканной надкостницей (рис. 2)



Рис. 1. Виды и функции костей туловища и конечностей
Fig. 1. Types and functions of the bones of the trunk and limbs

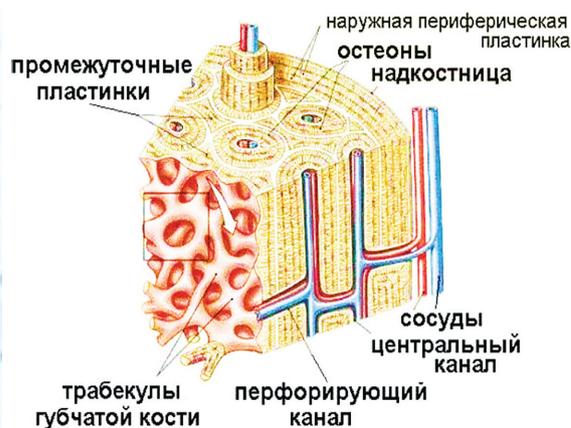


Рис. 2. Строение костей
Fig. 2. The structure of bones



Рис. 3. Остеогенные клетки: слева направо – остеобласты, остеоциты, остеокласты
Fig. 3. Osteogenic cells: from left to right – osteoblasts, osteocytes, osteoclasts

Губчатый слой располагается внутри кости и состоит из переплетающихся костных трабекул, окружающих полости, заполненные костным мозгом. Губчатый слой окутан внутренним слоем, состоящим из соединительнотканной ткани.

Минеральный состав. Кости содержат преимущественно два химических элемента – кальций (35%) и фосфор (50%), образующие кристаллы, которые соединяются с молекулами коллагена. В состав неорганической части кости также входят бикарбонаты, цитраты, фториды, соли Mg^{2+} , K^+ , Na^+ .

Органические компоненты кости построены из белков, составляющий основу соединительной ткани организма (коллагенов) и неколлагеновых, а также мукополисахаридов и воды (25%).

Клетки костной ткани. В костной ткани расположены остеогенные клетки: 1) остеобласты; 2) остеоциты; 3) остеокласты.

Остеобласты – клетки, которые осуществляют синтез белков костного матрикса. Они обеспечивают образование и минерализацию кости, а также секретируют ферменты, участвующие в обмене и депонировании кальция и в метаболизме других электролитов.

Остеоциты – плоские клетки, расположенные в костных лакунах. Их функция заключается в сохранении костного матрикса и его минерального состава.

Остеокласты – многоядерные клетки, относящиеся к системе фагоцитов. Их функция – резорбция (расплавление) кости. Активность остеоцитов регулируется остеобластами. При преобладании активности остеобластов или остеокластов масса и прочность костной ткани могут изменяться в сторону увеличения или уменьшения (*резорбции*).

Скелет. Под скелетом понимают систему плотных соединительнотканых (гл. обр. костных) образований, составляющих остов человека. Различают скелет туловища (позвоночник и грудная клетка), головы, верхней и нижней конечности.

Кости туловища и нижних конечностей прежде всего выполняют опорную функцию для мягких тканей (мышц, связок, внутренних органов). Большинство костей играет роль рычагов. К ним прикрепляются мышцы, которые обеспечивают перемещение тела в пространстве (*локомоторную функцию*). Кости черепа, туловища и тазовые кости выполняют *защитную функцию* от возможных повреждений жизненно важных органов, крупных сосудов и нервов (рис. 4).

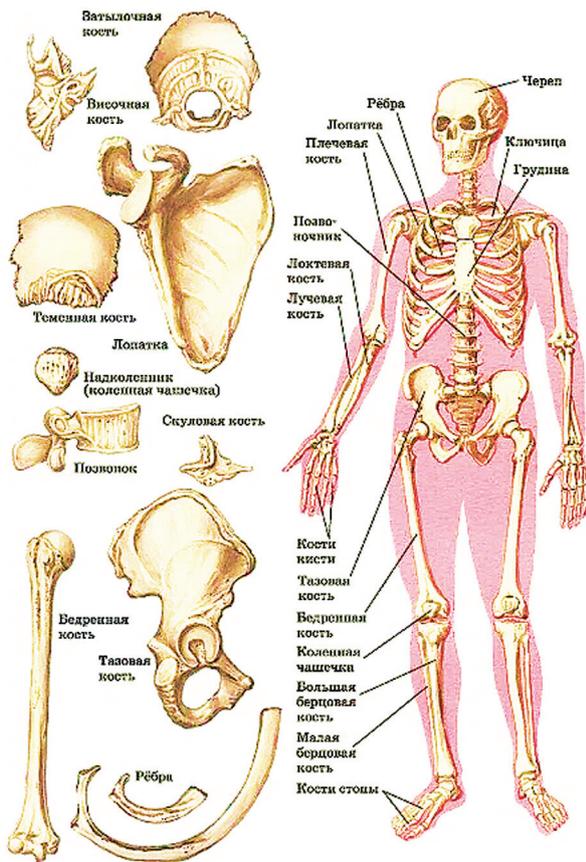


Рис. 4. Скелет человека
Fig. 4. Human skeleton

ПАТОЛОГИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Все виды патологии опорно-двигательного аппарата подразделяют на: болезни, обусловленные генетическими нарушениями (*дисплазии*); метаболические заболевания костной ткани; инфекционные заболевания костей; заболевания суставов; травмы костей скелета и другие (опухоли костей, болезни связочно-мышечного аппарата).

ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Дисплазии – болезни костей и хрящей, связанные с генетической патологией. Они проявляются преимущественно нарушениями роста человека или неправильным формообразованием костей [2].



Рис. 5. Нарушение структуры костей при остеопетрозе
Fig. 5. Violation of the structure of bones in osteoporosis

Остеопетроз (мраморная болезнь). Этот вид патологии относится к группе редких наследственных (орфанных) заболеваний, которые встречаются с частотой 1:20 000 тыс. населения. Для мраморной болезни характерно диффузное уплотнение костей скелета. Дефекты формирования костей связаны с аномалией остеокластов, которые утрачивают функцию резорбции костей. В тоже время основные функции остеобластов и остецитов не нарушаются, что приводит к избыточному образованию и минерализации костной ткани.

Проявления болезни. Заболевание характеризуется низким ростом пациентов, повышенной ломкостью костей, прогрессирующим сужением костномозговых каналов, что приводит к снижению массы костного мозга и нарушению костномозгового кроветворения, анемии и резкому снижению резистентности к инфекции. Болезнь может протекать в двух вариантах: 1) смерть больных наступает в первом десятилетии жизни; 2) больные доживают до зрелого возраста (рис. 5).

Болезнь Педжета или деформирующий остоз. Болезнь начинается у людей после 40 лет. Частота заболевания у более молодых людей не превышает 0,5%, а в старости достигает 10%. Преимущественно болеют мужчины, при этом в основном поражаются кости, несущие наибольшую механическую нагрузку, а также кости свода черепа и нижних челюстей.

Причины (этиология) заболевания не установлены. Болезнь возникает у определённых этнических групп и нередко носит семейный характер, что указывает на наследственный характер этого вида патологии.

Патогенез. В развитии болезни выделяют три стадии. Первая стадия характеризуется выраженной резорбцией – уменьшением массы костной ткани; во вторую стадию происходит перестройка архитектоники кости (нарушается расположение костных балок); на третьей стадии заболевания прекращается рост кости и происходит замещение внутрикостной ткани жировой тканью.

В результате патологических процессов длинные трубчатые кости деформируются, утолщаются и искривляются (рис. 6).

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТЕЙ

В основе этих видов патологии костей лежат расстройства минерального обмена веществ, приводящие к нарушениям минерализации и патологической пере-



Рис. 6. Болезнь Педжета. Поражение нижних конечностей
Fig. 6. Paget's disease. lower extremity injury

стройке структуры костей. Наибольшее значение для практической медицины имеют *остеопороз* и *рахит*.

Остеопороз – прогрессирующее метаболическое заболевание костей, которое характеризуется уменьшением плотности костной ткани (массы костной ткани в единице ее объема), сопровождающейся нарушениями структуры и функции скелета. Начальные проявления уменьшения плотности кости за счет снижения количества костной ткани называется остеопенией. По мере прогрессирования заболевания (выраженного уменьшения плотности костной ткани) развивается патология костей скелета, получившая название остеопороз [3].

Факторы риска. Установлено, что нет ни одной расы, нации, этнической группы или страны, у представителей которых не встречался бы остеопороз. Частота остеопороза повышается с возрастом, поэтому увеличение в последние десятилетия продолжительности жизни в развитых странах и, соответственно, увеличение числа пожилых лиц (особенно женщин) ведет к нарастанию частоты остеопороза и превращению этого вида патологии в одну из важнейших медико-биологических проблем здравоохранения во всем мире (рис. 7).

Каждая третья женщина в климактерическом периоде и более половины лиц в старческом возрасте (старше 75 лет) страдают остеопорозом (рис. 8, 9).

Ошибочно полагать, что остеопороз гендерно опосредованное заболевание и мужчины старше 60 лет не сталкиваются с этим видом патологии костей. У мужчин остеопороз встречается реже чем, у женщин, но динамика роста заболевания у обоих полов сопоставима (рис. 10).

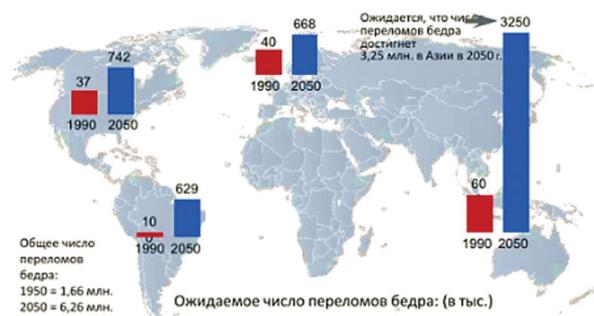


Рис. 7. Ожидаемый рост числа переломов бедра, связанных с остеопорозом, во всех странах мира
Fig. 7. Expected increase in the number of hip fractures associated with osteoporosis in all countries of the world

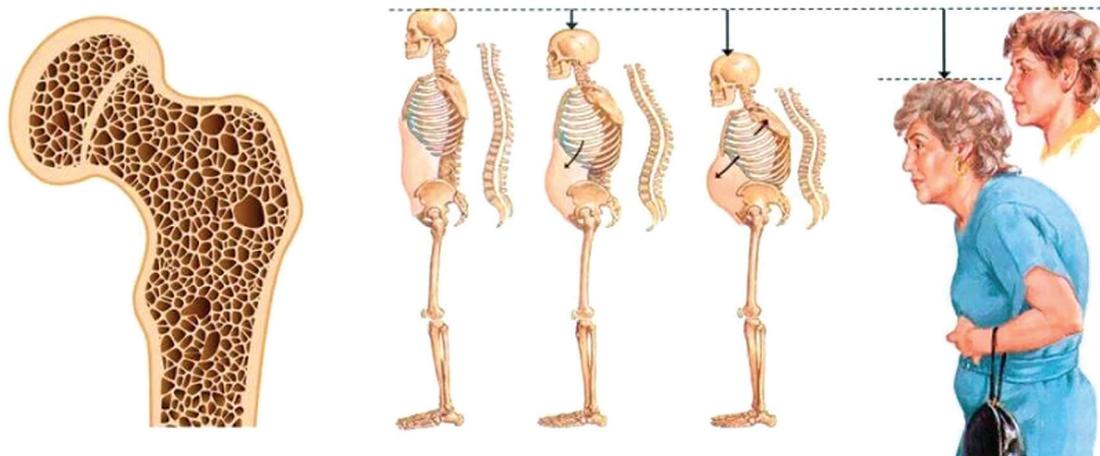


Рис. 8. Деформация костей скелета при остеопорозе у женщин в климактерическом периоде
Fig. 8. Deformation of the bones of the skeleton in osteoporosis in women in menopause

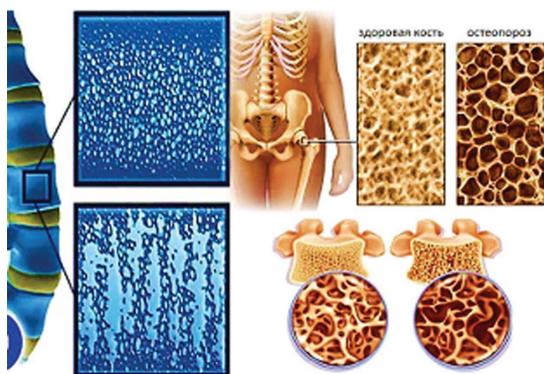


Рис. 9. Остеопороз позвонков и шейки бедра
Fig. 9. Osteoporosis of the vertebrae and femoral neck

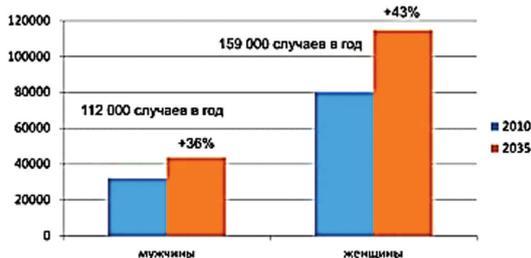


Рис. 10. Прогнозируемый рост переломов шейки бедренной кости в РФ с 2010 до 2035 гг. – низкая минеральная плотность костной ткани – наличие остеопороза и остеопении у ближайших родственников

Fig. 10. Projected increase in femoral neck fractures in Russia from 2010 to 2035 – low bone mineral density – the presence of osteoporosis and osteopenia in the next of kin

Различают *первичный* и *вторичный* типы остеопороза. Первичный остеопороз, как правило, связан с менопаузой у женщин и старческим возрастом у лиц обоего пола. Вторичный остеопороз является следствием эндокринных заболеваний, болезней почек, печени, системных заболеваний крови, нервной анорексии (отказе от еды), а также химиотерапии и лучевой терапии, вызывающих тяжелые нарушения минерального обмена.

Патогенез. Остеопороз развивается в результате прогрессирования двух патологических процессов:

- 1) ускоренной резорбции костной ткани при торможении механизмов костеобразования;
- 2) выраженного уменьшения интенсивности продукции компонентов костной ткани при неизменённой резорбции.

Эти патогенетические механизмы заболевания работают попеременно, сменяя друг друга, что приводит к прогрессирующей потере костной ткани.

Для женщин ведущим фактором остеопороза и динамики его развития является дефицит женских половых гормонов (*эстрогенов*). В постменопаузе в костной ткани усиливается образование местных гормонов (*цитокинов*), которые стимулируют активность остеокластов, разрушающих костную ткань, но тормозят работу остеобластов. В результате уменьшения концентрации эстрогенов происходит интенсивная перестройка (*ремоделирование*) костной ткани и снижение прочности костей.

Диагностика остеопении и остеопороза

Метод рентгенографии информативен только для диагностики переломов, но он не позволяет выявить остеопению и начальные проявления остеопороза.

Рентгеновская абсорбциометрия. По рекомендации ВОЗ, этот метод является «золотым» стандартом обследования на остеопороз и остеопению [4]. В настоящее время используются два вида количественной рентгеновской абсорбциометрии.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. DEXA, DXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry). Этим методом плотность костной ткани определяется как значение плотности, измеряемой в граммах на квадратный сантиметр на уровне поясничных позвонков (L1-L4) или шейки бедра. Для обозначения метода рекомендуется предпочтительное использование термина DXA (не DEXA) (рис. 11).

DXA – метод обследования позволяет выявить малейшие изменения костной ткани (0,5–0,1%). DXA используют для измерения минеральной плотности костей осевого скелета, периферических участков и дает возможность предсказать риск развития переломов.

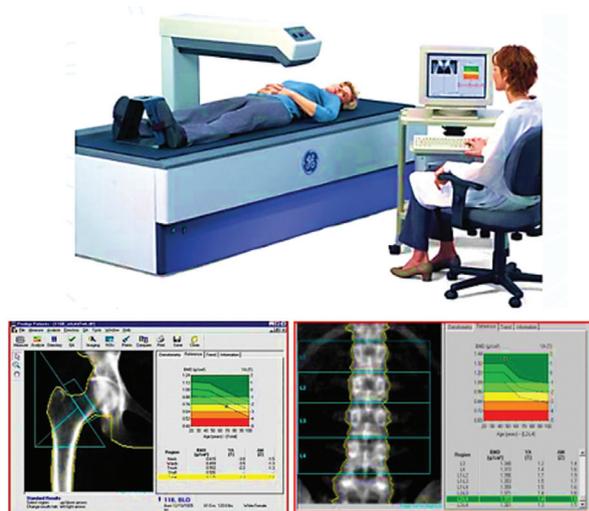


Рис. 11. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA)
Fig. 11. Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA)



Рис. 12. Моноэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия – МЕХА (Mono-Energy X-ray Absorptiometry)
Fig. 12. Mono-Energy X-ray Absorptiometry – MEXA (Mono-Energy X-ray Absorptiometry)

Моноэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия – МЕХА (Mono-Energy X-ray Absorptiometry) – используется для определения МПК периферических отделов скелета, чаще в области лучезапястных суставов (рис. 12).

Количественная компьютерная томография – QCT (Quantitative Computed Tomography). В данной методике минеральная плотность костной ткани (МПК) определяется как значение содержания кальция в миллиграммах на кубический сантиметр объема костной ткани в телах позвонков и шейках бедренных костей (рис. 13).

Ультразвуковая остеоденситометрия – косвенный метод оценки плотности костной ткани, основанный на изменении скорости распространения ультразвуковой волны в кости и окружающих ее тканях.

Рахит и остеопороз

Рахит – это системное заболевание детей, возникающее из-за несоответствия между потребностями растущего организма в фосфоре и кальции, которое приводит к повреждению развивающегося скелета ребёнка [5]. Одной из ведущих причин заболевания является дефицит витамина D. Под **остеопорозом** понимают синдром, который характеризуется постепенным и болезненным размягчением костей в результате нарушения их минерализации. Патология костей связана с изменениями фосфорно-кальциевого обмена, нарушением минерализации органического матрикса костной ткани и расстройствами функций внутренних органов [6].

Основной причиной рахита является недостаточное поступление витамина D с пищей, нарушение его всасывания в толстом кишечнике, а также дефицит ультрафиолетового воздействия на кожу ребёнка. У взрослых среди причин остеопороза ведущую роль играют нарушения всасывания витамина D, опосредованные хроническими заболеваниями пищеварительного тракта, печени и почек.

Патогенез. При дефиците витамина D в печени уменьшается секреция веществ, которые стимулируют выработку почками активной формы витамина D (**кальцитриола**). Уменьшение содержания кальцитриола приводит к торможению механизмов транспорта (**резорбции**) кальция и фосфора из кишечника в кровь. При снижении концентрации кальция в крови активируются паращитовидные железы, гормоны которых активно извлекают соли кальция и фосфора из костей и направляют их в кровоток. Одновременно с этим процессом происходит торможение синтеза гормонов (**тиреокальцитонина**), способствующих минерализации костей. В результате у ребенка происходит вымывание кальция и фосфора из костей, которое сочетается с нарушением процессов минерализации костной ткани.

Проявления. Различают: **ранний рахит** – у детей от 3 мес до 1 года; **поздний рахит** – у детей от 3 до 6 лет; **рахит взрослых** или **остеопороз**. Для рахита характерна триада изменений: 1) нарушения в зоне роста



Рис. 13. Количественная компьютерная томография – QCT (Quantitative Computed Tomography)
Fig. 13. Quantitative computed tomography – QCT (Quantitative Computed Tomography)

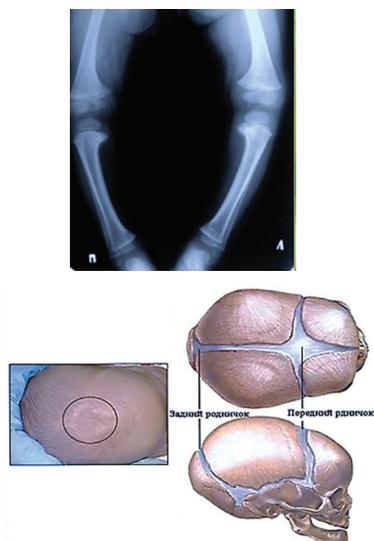


Рис. 14. Деформация частей скелета и задержка закрытия большого родничка при рахите
 Fig. 14. Deformation of parts of the skeleton and delayed closure of the large fontanel in rickets

кости (то есть нарушение превращения хряща в кость) и избыточное образование хряща в этой зоне; 2) чрезмерное накопление костной ткани со стороны хряща и надкостницы; 3) нарушение процесса обызвествления в растущих костях, остеопороз и остеомаляция в связи с уменьшением в костной ткани солей фосфора и кальция.

Ранний рахит характеризуется преимущественным поражением интенсивно растущих отделов скелета. Так, в костях черепа возникают размягчения и остеофиты, в результате чего голова ребёнка приобретает форму четырёхугольной башни. Появляются рахитические чётки и браслетки на ребрах. В трубчатых костях происходит рассасывание костных пластинок, корковый слой срединной части (диафизов) костей истончается, в результате чего они легко искривляются (рис. 14).

Поздний рахит. Основные изменения костей возникают внутри кости. Кости нижних конечностей и таза деформируются, грудина приобретает форму грудного кила птиц – возникает «петушиная грудь».

Остеомаляция (рахит взрослых) характеризуется избыточным образованием неминерализованного органического матрикса (*остеоида*), что связано с замедлением или прекращением обызвествления новообразованной костной ткани (рис. 15).

Осложнения рахита – деформация костей и их незаживающие патологические переломы из-за невозможности образования нормальной костной мозоли.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТЕЙ

Наиболее частым видом патологии в данной группе заболеваний являются *острый и хронический остеомиелит* [7,8].

Остеомиелит – воспаление костного мозга и других структурных элементов кости. Заболевание может развиваться в любых костях, но чаще всего поражаются бедренные и большеберцовые кости.



Рис. 15. Деформация скелета при остеомаляции (рахит взрослых)
 Fig. 15. Deformation of the skeleton in osteomalacia (rickets in adults)

Факторы риска – присутствие в организме эндогенной микрофлоры, острые инфекционные заболевания, гемодиализ, наличие протезного ортопедического аппарата и другие.

Этиология. Причиной заболевания являются прежде всего патогенные микроорганизмы (*стафилококки*). Возбудители проникают в костный мозг через кровь (*гематогенный путь*). Остеомиелит бывает острым, иногда молниеносным, и хроническим. Различают острый остеомиелит, вызванный гематогенно (через кровь), после травмы – посттравматический (*огнестрельный*), ятрогенный (связанный с лечебно-диагностическими действиями медиков). Хронические формы остеомиелита вызываются стафилококками, бациллами туберкулёза, а также возбудителями сифилиса.

Острый гематогенный остеомиелит. Заболевание, как правило, встречается у детей и подростков (8–14 лет). У мальчиков оно возникает в 3–5 раз чаще, чем у девочек. При остром гематогенном остеомиелите поражаются преимущественно длинные трубчатые кости. При остром остеомиелите в костном мозге трубчатых костей возникает очаг воспаления (рис. 16).

В замкнутом пространстве костного мозга происходит повышение внутрикостного давления, которое приводит к прекращению кровоснабжения поражённого участка кости. Нарушение кровоснабжения костного мозга вызывает гибель клеток костного мозга и костной ткани (некроз) и присоединение гнойной инфекции.

Хроническая форма гематогенного остеомиелита развивается как следствие острого гематогенного остеомиелита. При хроническом остеомиелите образуются абсцессы (гнойные скопления) костного мозга, происходит резорбция и секвестрация (отделение части кости) некротизированных участков. Вблизи очага нагноения выражено происходит резкое утолщение кости, её деформация образуются свищи, через которые выделяются небольшие костные секвестры (рис. 17).

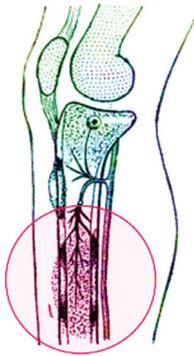


Рис. 16. Острый гематогенный остеомиелит голени
Fig. 16. Acute hematogenous osteomyelitis of the leg



Рис. 17. Хронический остеомиелит голени
Fig. 17. Chronic osteomyelitis of lower leg

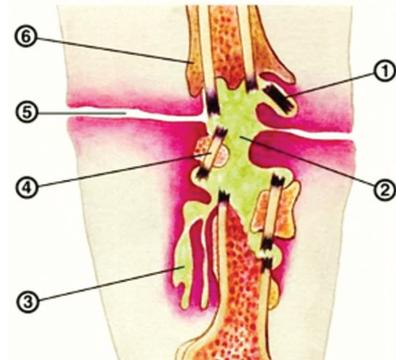


Рис. 18. Хронический огнестрельный остеомиелит бедра. 1 – секвестр; 2 – гнойная полость; 3 – гнойные затеки; 4 – свободный костный осколок; 5 – раневой канал; 6 – регенерирующая костная ткань
Fig. 18. Chronic gunshot osteomyelitis of the thigh. 1 – sequester; 2 – purulent cavity; 3 – purulent streaks; 4 – free bone fragment; 5 – wound channel; 6 – regenerating bone tissue

Осложнения возможны в виде патологических переломов поражённой кости, образования ложных суставов, кровотечения из свищей, вторичного амилоидоза, иногда сепсиса, могут возникать опухоли. Прогноз благоприятный после хирургической санации очага гнойного воспаления.

Хронический остеомиелит огнестрельного происхождения также является осложнением острых форм болезни, которые приобретают характер «эпидемии» в период интенсивных военных действий (рис. 18).

ЗАБОЛЕВАНИЯ СУСТАВОВ

Болезни суставов (артропатии) протекающие с явлениями воспаления называются *артритами*. Выделяют несколько групп артритов: инфекционные; аутоиммунные; метаболические. Среди них наиболее сложной проблемой являются заболевания, известные как дистрофические артриты или артрозы (остеоартроз) [9, 10].

Остеоартроз (ОА) – разнородная (*гетерогенная*) группа заболеваний различного происхождения (*этиологии*) со сходными проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, суставной оболочки, связок и других компонентов сустава (рис. 19).

Распространенность ОА – самое частое заболевание суставов, которым страдают более 10% населения земного шара. По данным официальной статистики с 2000 по 2010 гг. в Российской Федерации за последние 10 лет число больных ОА увеличилось почти в 2,5 раза.

Патогенез. В развитии ОА ключевую роль играют, вещества (*цитокины*), которые продуцируют клетки суставных тканей, а также жировая ткань (*адипоциты*) с избыточной массой тела. Под действием провоспалительных факторов нарушается равновесие между процессами продукции здоровых клеток и их гибелью в сторону преобладания последних, что в конечном итоге приводит к развитию заболевания (рис. 20).

Диагностика. Диагноз – *остеоартроз* и стадия его развития устанавливается на основании комплексной оценки состояния костной системы. Важнейшую роль в определении тактики лечения больных ОА играют методы лучевой диагностики. Помимо общих принципов ведения больных с ОА созданы обучающие программы, направленные на снижение веса при наличии ожирения, программы аэробных упражнений.

Алгоритм лечения пациентов с ОА включает 4 этапа:

- 1) использование лекарств, направленных на восстановление целостности хрящевой поверхности суставов являются единственными средствами, которые рекомендуются на основании веских клинических доказательств, включающих безопасность и доказанную эффективность, особенно у пациентов на ранней стадии заболевания.
- 2) предусматривает назначение лекарств, подавляющих эффекты провоспалительных факторов (*цитокинов*), пациентам с выраженными клиническими проявлениями, а именно с болевым синдромом или симптоматикой воспаления в тканях сустава. Внутрисуставное введение препаратов требует обоснованных показаний.
- 3) заключается в курсе медикаментозной терапии перед хирургическим вмешательством. Она включает использование слабых наркотических анальгетиков (*опиоидов*) или антидепрессантов, эффективность которых доказана у нечувствительных к предыдущей терапии пациентов.



Рис. 19. Остеоартроз тазобедренного сустава (коксартроз)
Fig. 19. Osteoarthritis of the hip joint (coxarthrosis)



Рис. 20. МРТ моделирование и фронтальный снимок коленного сустава при остеоартрозе
 Fig. 20. MRI modeling and frontal image of the knee joint in osteoarthritis



Рис. 21. Протезирование коленного сустава при остеоартрозе
 Fig. 21. Knee replacement for osteoarthritis

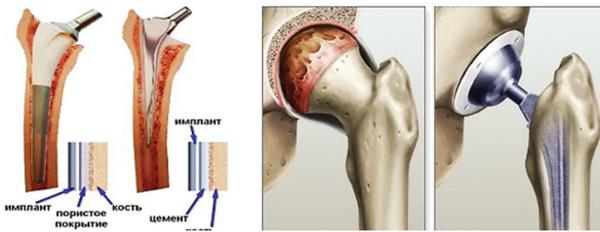


Рис. 22. Техника установки импланта в бедренную кость
 Fig. 22. Femoral implant placement technique

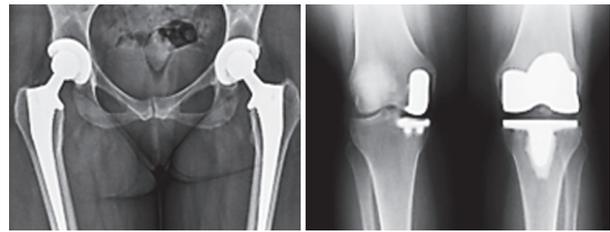


Рис. 23. Протезирование тазобедренного сустава при остеоартрозе (вверху). Рентгенограммы тазобедренных и коленных суставов после протезирования (внизу)
 Fig. 23. Hip replacement for osteoarthritis (above). X-rays of the hip and knee joints after prosthetics (below)

4) хирургическое лечение, в основном представленное тотальным эндопротезированием, а также использование классических опиоидов как единственной альтернативы для пациентов, которым противопоказано хирургическое вмешательство (эндопротезирование и др.). В настоящее время каждому восьмому пациенту с ОА через 13 лет с момента выявления болезни требуется хирургическое лечение – эндопротезирование (рис. 21–23).

ТРАВМЫ КОСТЕЙ

В мире наметилась тенденция снижения патологии, связанной с повреждениями опорно-двигательного аппарата. По прогнозам ВОЗ в экономически развитых странах число болезней опорно-двигательного аппарата (ОДА), вызванных механическими повреждениями скелета, достигнет своего минимума к 2030 г. Совершенно другая картина наблюдается, например, в Африке.

В странах африканского континента абсолютным лидером среди причин травм позвоночника и грудной клетки являются дорожно-транспортные происшествия.

Перелом – полное нарушение целостности кости, вызванное внешним насилием, превышающим пределы её прочности. Выделяют три типа переломов кости: *простой, сложный и патологический* [11, 12].

Простой (закрытый) перелом, при котором нет сообщения сломанной кости с окружающей средой (рис. 24).

Сложный (открытый) перелом, при котором имеется повреждение мягких тканей в области травмы, а сломанная кость сообщается с окружающей средой (рис. 25).

Патологический перелом, причиной которого является предсуществующий патологический процесс в кости, например *остеопороз*. Он возникает в той области кости, которая уже поражена каким-либо патологическим процессом и её прочность значительно снижена (рис. 26).



Рис. 24. Виды простых переломов костей
 Fig. 24. Types of simple bone fractures

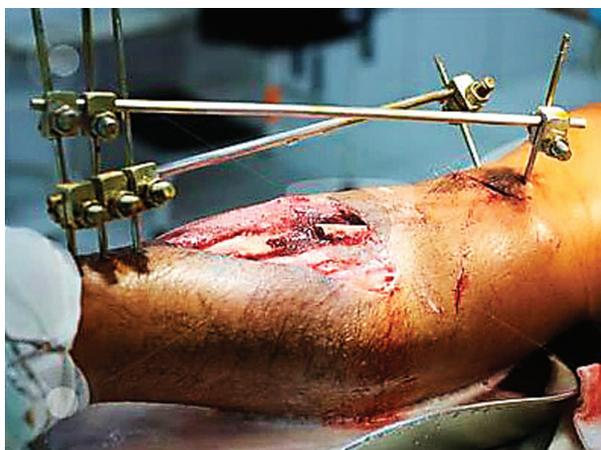


Рис. 25. Открытый перелом голени
Fig. 25. Open fracture of the leg



Рис. 26. Патологический перелом лодыжки при остеопорозе
Fig. 26. Pathological ankle fracture in osteoporosis

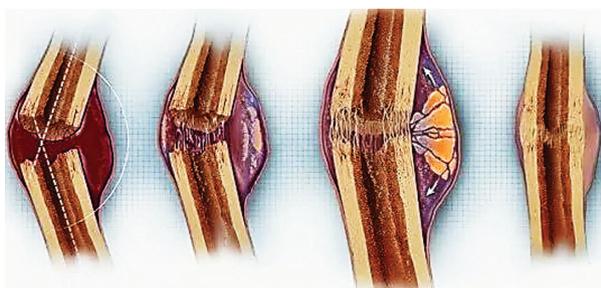


Рис. 27. Схема процесса заживления переломов костей
Fig. 27. Scheme of the healing process of bone fractures

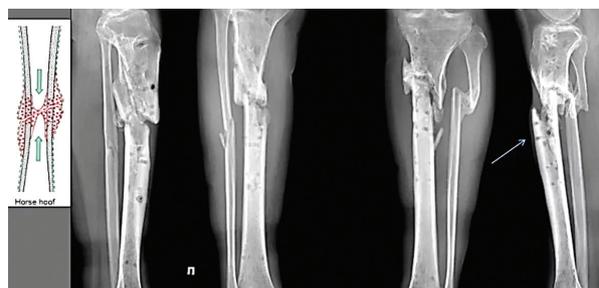


Рис. 28. Несросшиеся переломы костей голени
Fig. 28. Ununited fractures of the bones of the leg

Такой перелом возникает спонтанно или при небольшой травме. Заживление патологического перелома происходит очень медленно и зависит от тяжести основного заболевания.

Патогенез переломов складывается из разрыва сосудов кости и окружающих тканей, формирования гематомы (кровоизлияния) между концами сломанной кости и острого воспаления в области перелома. Через 2–3 сут. происходит организация гематомы и формируется грануляционная ткань в области перелома, в результате чего возникает фиброзное соединение концов сломанной кости. Через 2–3 нед в результате миграции из внутреннего слоя надкостницы и эндоста предшественников остеобластов грануляции превращаются в грубоволокнистую кость (*первичная костная мозоль*). В течение последующих 3 нед происходит резорбция первичной костной мозоли и образования пластинчатой кости (*вторичная костная мозоль*), которая прочно соединяет отломки кости в месте перелома (рис. 27).

Исходы перелома могут быть неоднозначны. Он может завершиться первичным заживлением в течение 5 нед. без образования массивной костно-хрящевой мозоли и заканчивается реституцией кости. Вторичное заживление перелома происходит при неплотном прилегании отломков друг к другу и их подвижности.

Несросшийся перелом возникает в том случае, когда между отломками кости развивается грубая волокни-

стая соединительная ткань, а сами концы кости покрываются фиброзной тканью (рис. 28). Эта ткань в последующем способна превращаться в волокнистый хрящ, в котором могут возникать участки некроза с последующим образованием полости, выстланной синовиальными клетками. В конечном итоге, образуется **ложный сустав** или **псевдоартроз**.

Современные методы оперативного и консервативного лечения переломов и вывихов (рис. 29–35).



Рис. 29. Устройство для лечения переломов ключицы
Fig. 29. Device for the treatment of fractures of the clavicle



Рис. 30. Ортопедический комплекс для репозиции переломов
Fig. 30. Orthopedic complex for fracture repositions

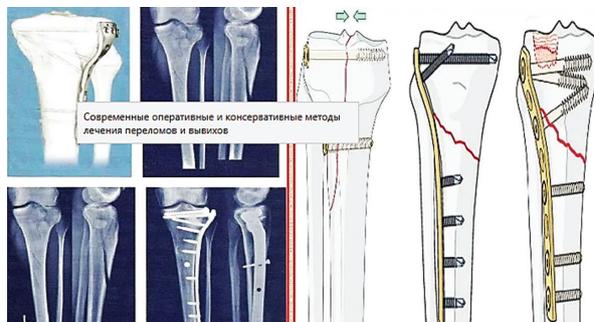


Рис. 31. Техника остеометаллосинтеза при переломах костей
Fig. 31. Technique of osteometallosynthesis for bone fractures

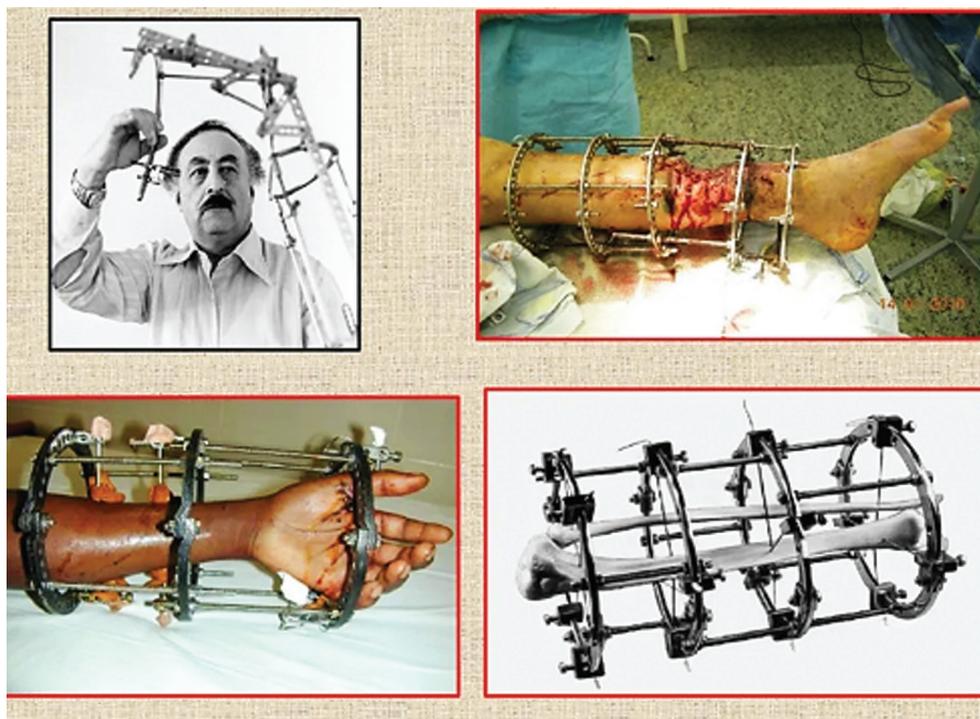


Рис. 32. Гавриил Абрамович Илизаров, академик РАН, доктор медицинских наук профессор – один из самых известных врачей во всём мире. Благодаря его изобретению и методу лечения (аппарат Илизарова) каждый день врачи во всех городах планеты ставят людей буквально «на ноги». Врач-кудесник или волшебник, так называли его ещё в 70-х годах иностранцы, жил и работал в Кургане

Fig. 32. Gavriil Abramovich Ilizarov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences Professor – one of the most famous doctors in the world. Thanks to his invention and method of treatment (the Ilizarov apparatus), every day doctors all around the world literally “put people on their feet”. Doctor-magician or magician, as foreigners called him back in the 70s, lived and worked in Kurgan



Рис. 33. Ортопедический операционный стол (слева); ортопедический операционный комплекс (справа)
Fig. 33. Orthopedic operating table (left); orthopedic operating complex (right)



Рис. 34. Ортопедический операционно-диагностический комплекс
Fig. 34. Orthopedic surgical and diagnostic complex

ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ ИЗДЕЛИЯ

Ортопедические изделия – это технические средства для лечения больных с заболеваниями и деформациями опорно-двигательного аппарата, черепа, грудной или брюшной стенки. По данным медицинской статистики, именно ортопедическая продукция является наиболее востребованной населением в аптечных сетях [13].

В последнее время для обозначения продукции ортопедического назначения употребляется термин «ортез». Ортез – комплексное понятие, которое включает в себя обширный класс ортопедических приспособлений, назначаемых ортопедами для фиксации и разгрузки позвоночника и суставов после травмы, операции либо при определенном заболевании. Использование ортезов позволяет исправить многие повреждения и деформации опорно-двигательного аппарата. Они также защищают суставы и позвоночник во время спортивных занятий и при повышенных физических нагрузках и, кроме того, снимают болевой синдром, вызванный заболеванием позвоночника или суставов (остеохондроз, артроз, артрит, спондилез и т. д.).

Классификация ортезов. Ортопедические изделия условно разделяются на ортезы для позвоночника, включая фиксаторы шейного отдела; воротники (шины) Шанца; головодержатели жесткой фиксации и бандажи на шейный отдел позвоночника; корректоры осанки (реклинаторы); корсеты для спины, ортопедические подушки и матрацы; компрессионный трикотаж; прочие ортопедические средства.

Ортезы для позвоночника и суставов

Воротник Шанца. Часто при заболеваниях и травмах шейного отдела показано использование воротника Шанца (рис. 35). Это ортопедическое изделие используется для лечения заболеваний шеи – от повреждений мышц и связок до межпозвоночных грыж, а также для реабилитации в послеоперационный период. Воротники отличаются разной жесткостью.

При тяжелом течении болезни, реабилитации после сложных повреждений, операций требуется более жесткий воротник, сильно ограничивающий подвижность шейного сегмента. Для лечения в раннем возра-

сте используют специальный воротник Шанца для новорожденных. Он имеет специальный выступ, который позволяет ребенку поддерживать голову в правильном положении и обеспечивает коррекцию дефекта позвоночника.

Головодержатели жесткой фиксации (типа Филадельфия). Конструкция головодержателя состоит из двух частей: передней и задней. Части скрепляются между собой ремнями с застежкой (рис. 36).

Конструкция головодержателя усилена пластмассовыми накладными стабилизирующими элементами, что обеспечивает разгрузку и стабилизацию шейного отдела позвоночника. Легкие материалы и анатомический профиль создают комфорт в использовании. Они позволяют принимать душ и проводить рентгенологические исследования, не снимая изделия. Показаниями к применению головодержателей являются: последствия травм; стабильные, неосложненные переломы позвонков; состояние после операций на шее; умеренный болевой синдром, обусловленный остеохондрозом, остеопорозом и аномалиями развития; изменение мышц шеи вследствие потери их тонуса.

Корректоры осанки (реклинаторы) – это специальные приспособления, предназначенные для восстановления правильной осанки. Корректоры осанки позволяют осуществлять постепенную ликвидацию нарушений осанки, сводя до минимума неприятные ощущения, обеспечивают полужесткую фиксацию грудного отдела позвоночника, а также нормализуют тонус мышц спины.

Слово «реклинация» произошло от латинского «reclinatio», что означает «отклонение назад». Реклинатор – это устройство, которое благодаря наличию жестких вставок, при ношении изделия оттягивает плечи назад и придает позвоночнику правильное положение (рис. 37).

Особенностью сплавов, из которого изготовлены ребра жесткости реклинаторов, является оптимальное сочетание эластичных и пластичных свойств материала. После придания ребрам жесткости определенной конфигурации, они сохраняют нужную форму, активно восстанавливая нормальную осанку.



Рис. 35. Воротник Шанца
Fig. 35. Shants Collar



Рис. 36. Головодержатели жесткой фиксации (типа Филадельфия)
Fig. 36. Rigid fixation head holders (Philadelphia type)



Рис. 37. Корректоры осанки (реклинаторы)
Fig. 37. Posture correctors (reclinators)



Рис. 38. Корсет – ортопедический
Fig. 38. Corset – orthopedic



Рис. 39. Тугор коленного сустава
Fig. 39. Knee splint



Рис. 40. Эластичный бандаж на голеностоп с затяжкой
Fig. 40. Elastic ankle brace with tightening

Корсеты – ортопедические устройства, предназначенные для фиксации, разгрузки и коррекции деформаций в различных отделах позвоночника (рис. 38).

Основу изделия составляет металлический каркас из шин, на котором крепят гильзу корсета. Гильзу изготавливают из кожи, текстильных материалов или пластика. По конструкции различают гильзы сплошные и скелетированные, или окончатые корсеты.

В зависимости от основного целевого назначения и конструктивных особенностей различают несколько видов ортопедических корсетов: грудные, поясничные, пояснично-крестцовые, абдоминальные и др. Основное назначение корсетов – оказать воздействие на искривленный позвоночник с целью его исправления. Все корсеты этой группы, помимо коррекции, в той или иной степени разгружают и поддерживают позвоночник. Например, при сколиозе II–III степени применяют корригирующие функциональные корсеты, которые наряду с исправлением нарушений статики сохраняют максимум функции позвоночника.

Тугоры – это приспособления, предназначенные для фиксации суставов конечностей или их сегментов в определенном положении после травмы или оперативных вмешательств. Тугор применяют в случае необ-

ходимости исключения активных и пассивных движений в суставе, а также для того, чтобы удерживать конечность в физиологическом положении с целью предупреждения развития или рецидива деформации сустава (рис. 39).

Ортопедические тугоры позволяют сокращать сроки реабилитации больных. Это достигается коррекцией изгиба стенок основания устройства по форме травмированной конечности, а также обеспечением регулируемого давления вдоль конечности.

Бандажи – это трикотажные изделия, плотно облегающие сустав и улучшающие его стабильность. Бандажи могут иметь специальные силиконовые вставки для лучшей фиксации надколенника, ремни на липучке и другие элементы. Бандажи для суставов делятся на группы, в зависимости от сустава, для которого они используются. Различают коленные, голеностопные, плечевые, локтевые и лучезапястные бандажи (рис. 40).

Ортопедический матрац предназначен для лечения и профилактики различных заболеваний: искривлений позвоночника и остеохондроза, болей в спине, профилактики пролежней и отеков, а также усталости скелетных мышц. Ортопедические матрацы помимо способности принимать очертания тела человека обеспечивают поддержку позвоночнику, препятствуя его искривлению (рис. 41).

Какое бы положение ни занимал человек во время сна, на ортопедическом матраце его позвоночник не будет прогибаться, межпозвоночные диски, связки, мышцы всегда будут находиться в нормальном расслабленном состоянии, сохраняя физиологические изгибы. За счет конструктивных особенностей ортопедического матраца происходит растяжение позвоночника без смещений позвонков и межпозвоночных дисков, а также растяжения мышц и связок.

Ортопедическая подушка отличается от обычной в первую очередь своей конструкцией и формой, обеспечивающих мягкую и прочную поддержку по всей длине шеи (рис. 42). Такие подушки предназначены для лечения и профилактики различных заболеваний позвоночника и суставов (например, сколиоз, шейный остеохондроз и многие другие заболевания).



Рис. 41. Ортопедический матрац
Fig. 41. Orthopedic mattress



Рис. 42. Ортопедическая подушка с эффектом памяти
Fig. 42. Orthopedic pillow with memory effect

Нормальный сон на ортопедической подушке связан с положением головы и шейного отдела позвоночника, при котором не возникают боли в области предплечья и шеи, а также головы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная травматология и ортопедия стремительно развиваются в направлении уменьшения травматичности хирургических вмешательств, разработки малоинвазивных хирургических технологий и средств для их осуществления. Появляются новые технические средства (для фиксации сломанных костей или для замещения больных или поврежденных суставов), позволяющие наиболее быстро восстанавливать функцию опорно-двигательного аппарата. Последнее обеспечивает возможность активной реабилитации пациента, не дожидаясь сращения сломанной кости или полного приживания искусственного сустава (эндопротеза).

Искусственный протез воспроизводит естественный сустав, в нем также находится пара трущихся поверхностей, т.н. «пара трения» эндопротеза. Для снижения коэффициента трения в искусственном суставе и предотвращения раннего изнашивания его компонентов в современных конструкциях используются такие материалы, как: композитная керамика на основе окиси алюминия и окиси циркония; сверхвысокомолекулярный полиэтилен, насыщенный антиоксидантами (витамином «Е»), металлокерамика («оксиниум»).

Совершенствование ортезов идет в направлении создания 3D-печатных конструкций, а также разработки



Рис. 43. 3D-печатные ортезы
Fig. 43. 3D printed orthoses

технологий их применения в остром периоде патологии костей и суставов.

Главным плюсом технологии 3D-печатных конструкций является низкая стоимость материала и низкая себестоимость самой модели. Модель ортеза формируется с помощью послойного нанесения расплавленной пластиковой нити (рис. 43). В ведущих фирмах, производителях ортезов от сканирования конечности до производства ортопедического устройства проходит от 15 до 30 мин. Это достигается специальным креплением камеры на iPad и разработкой программного обеспечения – приложения. Конечность пациента фотографируется со всех сторон, и литая пространственная модель формируется за считанные секунды. Таким образом, отпадает необходимость более длительного отдельного 3D-сканирования и моделирования. В конструкции ортезов используются якорные точки, называемые уплотнительными кольцами. Они позволяют повторно отливать одну и ту же модель несколько раз, что делает продукт многоразовым.

На текущий период большинство ортопедических средств предназначено для использования только в поздние сроки восстановительного периода с целью закрепления полученного эффекта от специализированных методов лечения. Вместе с тем имеются единичные сообщения о положительном опыте применении ортезов в раннем периоде лечения детей с компрессионными переломами. Однако модели лечебных ортопедических изделий и методология их применения в острый период заболеваний опорно-двигательного аппарата у взрослых и детей до сих пор являются предметом научных исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Патология / А. И. Тюкавин, А. Г. Васильев, Т. Д. Власов [и др.]. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Научно-издательский центр ИНФРА-М», 2020. – 844 с. – (Высшее образование: Специалист). – ISBN 978-5-16-016260-7. – DOI 10.12737/1090595.
2. Наследственные болезни обмена веществ / Р. Н. Мустафин, Е. В. Сайфулина, С. Ш. Мурзабаева [и др.]. – Уфа: Башкирский государственный медицинский университет, 2020. – 89 с.
3. Вербовой А. Ф. Остеопороз: современное состояние проблемы / А. Ф. Вербовой, А. В. Пашенцева, Л. А. Шаронова // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 5. – С. 90–97. – DOI 10.17116/terarkh201789590-97.
4. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение / под ред. О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленский. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – (Клинические рекомендации / Российская ассоц. по остеопорозу). – ISBN 978-5-9704-0954-1.

5. Боткина А. С. Рахит у детей раннего возраста: новое о старом / А. С. Боткина // Практика педиатра. – 2016. – № 4. – С. 4–10.
6. Аврунин А. С. Остеопороз и остеомаляция – клинико-диагностические проблемы / А. С. Аврунин // Травматология и ортопедия России. – 2014. – № 4(74). – С. 68–76.
7. Стогов М. В., Леончук Д. С., Ключин Н. М., Тушина Н. В. Лабораторные критерии мониторинга патологического процесса у больных с хроническим остеомиелитом голени на этапах восстановительного лечения // Гений ортопедии. 2017. – Т. 23. – № 3. – С. 346–350. DOI 10.18019/1028-4427-2017-23-3-346-350
8. Котельников Г. П. Травматология. Национальное руководство / под ред. Г. П. Котельникова, С. П. Миронова – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 528 с. – ISBN 978-5-9704-4221-0. – Текст: электронный // URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442210.html> (дата обращения: 06.03.2023)
9. Загородний Н. В. Эндопротезирование тазобедренного сустава. Основы и практика: руководство / Загородний Н. В. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 704 с. – ISBN 978-5-9704-2225-0. – Текст: электронный // URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970422250.html> (дата обращения: 11.09.2022)
10. Зоря В. И. Деформирующий артроз коленного сустава: руководство для врачей / В. И. Зоря, Г. Д. Лазишвили, Д. Е. Шпаковский; В. И. Зоря, Г. Д. Лазишвили, Д. Е. Шпаковский. – Москва: Литтерра, 2010. – 320 с. – ISBN 978-5-904090-76-0.
11. Комплексное лечение пациента с множественными переломами позвонков в грудном отделе позвоночника / С. В. Виссарионов, И. В. Павлов, М. Г. Гусев, Г. А. Леин // Травматология и ортопедия России. – 2012. – № 2(64). – С. 91–95.
12. Оказание первой помощи при ушибах, вывихах и переломах: Учебно-практическое пособие. – Курган: Курганский государственный университет, 2016. – 100 с. – ISBN 978-5-4217-0350-1.
13. Епифанов В. А. Реабилитация в травматологии и ортопедии / В. А. Епифанов, А. В. Епифанов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 416 с. – ISBN 978-5-9704-3445-1. – Текст: электронный // URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434451.html> (дата обращения: 04.09.2022)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Александр Иванович Тюкавин – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и патологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, alexander.tukavin@pharminnotech.com

Александр Васильевич Соломенников – д-р мед. наук, профессор кафедры физиологии и патологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, aleksandr.solomennikov@pharminnotech.com

Сергей Закирджанович Умаров – д-р фарм. наук, заведующий кафедрой медицинского и фармацевтического товароведения Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, sergei.umarov@pharminnotech.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.

Pharmacy Formulas. 2022. Vol. 4, no. 3. P. 64–80

PHARMACEUTICAL LEARNING ACTIVITY

Lecture

Latest technologies of diagnostics and treatment of diseases of the musculoskeletal system

© 2022. Alexander I. Tyukavin¹, Alexander V. Solomennikov¹, Sergei Z. Umarov¹¹Saint Petersburg Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

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

ABSTRACT. This lesson outlines the latest data on bone structure and physiology, as well as those related to the mechanisms of bone development and regeneration. The most common diseases of musculoskeletal system are caused by genetic and metabolic disorders, infectious agents, and mechanical stress, all of which are discussed. Innovative technologies for diagnosing osteoporosis (X-ray absorptiometry, quantitative computed tomography (QCT), ultrasonic bone densitometry, etc.) are shown. The joints diseases (arthropathies) followed by inflammation are highlighted. The basic principles of conservative and surgical treatment of arthrosis are explored. Different types of bone injuries caused by mechanical stress are thoroughly described as well as the latest technologies and equipment used in modern trauma centers. Basic orthopedic aids for disabled patients are listed. The main directions for improving the diagnosis and conservative treatment of diseases of the musculoskeletal system, as well as methods for prosthetics of large joints are described.

KEYWORDS: structure and physiology of bone tissue; diseases of the musculoskeletal system; diagnosis and treatment of arthrosis; orthoses; modern technologies for restoring the functions of the joints

REFERENCES

1. Pathology / A. I. Tyukavin, A. G. Vasiliev, T. D. Vlasov [and others]. – Moscow: Limited Liability Company “Scientific Publishing Center INFRA-M”, 2020. – 844 p. – (Higher education: Specialist). – ISBN 978-5-16-016260-7. – DOI 10.12737/1090595. (In Russ.).
2. Hereditary metabolic diseases / R. N. Mustafin, E. V. Saifullina, S. Sh. Murzabayeva [and others]. – Ufa: Bashkir State Medical University, 2020. – 89 p. (In Russ.).
3. Verbovoy A. F. Osteoporosis: the current state of the problem / A.F. Verbovoy, A.V. Pashentseva, L.A. Sharonova // Therapeutic archive. – 2017. – T. 89, No. 5. – S. 90–97. – DOI 10.17116/terarkh201789590-97. (In Russ.).
4. Osteoporosis: diagnosis, prevention and treatment / ed. O. M. Lesnyak, L. I. Benevolensky. – 2nd ed., revised and additional. – Moscow: GEOTAR-Media, 2009. – (Clinical recommendations / Russian assoc. on osteoporosis). – ISBN 978-5-9704-0954-1. (In Russ.).
5. Botkina A. S. Rickets in young children: new about the old / A. S. Botkina // Pediatric practice. – 2016. – No. 4. – P. 4–10. (In Russ.).
6. Avrunin A. S. Osteoporosis and osteomalacia – clinical and diagnostic problems / A. S. Avrunin // Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2014. – No. 4 (74). – S. 68–76. (In Russ.).
7. Stogov M. V., Leonchuk D. S., Kljushin N. M., Tushina N. V. Laboratornye kriterii monitoringa patologicheskogo processau bol'nyh s hronicheskim osteomielitom goleni na jetapah vosstanovitel'nogo lechenija // Genij ortopedii. 2017. – T. 23. – № 3. – S. 346–350. DOI 10.18019/1028-4427-2017-23-3-346-350. (In Russ.).
8. Kotel'nikov G. P. Travmatologija. Nacional'noe rukovodstvo / pod red. G. P. Kotel'nikova, S. P. Mironova. – Moskva: GJeOTAR-Media, 2017. – 528 s. – ISBN 978-5-9704-4221-0. – Tekst : jelektronnyj // URL : <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442210.html>. (In Russ.).

9. Zagorodnij N. V. Jendoprotezirovanie tazobedrennogo sustava. Osnovy i praktika : rukovodstvo / Zagorodnij N. V. – Moskva: GJeOTAR-Media, 2012. – 704 s. – ISBN 978-5-9704-2225-0. – Tekst: jelektronnyj // URL : <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970422250.html>. (In Russ.).
10. Zorya V. I. Deforming arthrosis of the knee joint: a guide for doctors / V. I. Zorya, G. D. Lazishvili, D. E. Shpakovsky; V. I. Zorya, G. D. Lazishvili, D. E. Shpakovsky. – Moscow: Litterra, 2010. – 320 p. – ISBN 978-5-904090-76-0. (In Russ.).
11. Comprehensive treatment of a patient with multiple vertebral fractures in the thoracic spine / S. V. Vissarionov, I. V. Pavlov, M. G. Gusev, G. A. Lein // Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2012. – No. 2 (64). – S. 91–95. (In Russ.).
12. First aid for bruises, dislocations and fractures: Educational and practical guide. - Kurgan: Kurgan State University, 2016. – 100 p. – ISBN 978-5-4217-0350-1. (In Russ.).
13. Epifanov V. A. Reabilitacija v travmatologii i ortopedii / V. A. Epifanov, A. V. Epifanov. – 2-e izd., pererab. i dop. – Moskva : GJeOTAR-Media, 2015. – 416 s. – ISBN 978-5-9704-3445-1. – Tekst : jelektronnyj // URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434451.html>. (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexander I. Tyukavin – Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Department of Physiology and Pathology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, alexander.tukavin@pharminnotech.com

Alexander V. Solomennikov – Doctor of Medicine (MD), Professor of the Department of Physiology and Pathology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, aleksandr.solomennikov@pharminnotech.com

Sergei Z. Umarov – Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Medical and Pharmaceutical Commodity Science, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, sergei.umarov@pharminnotech.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, № 3. С. 82–96

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ: ДИСКУССИОННАЯ ТРИБУНА

Обзорная статья

УДК 612.824; 615.21; 616.03

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf120109>

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

Часть 2. Современные способы доставки фармакологических агентов в центральную нервную систему

© 2022. М. В. Литвинова^{1,2}, А. Н. Трофимов^{1,2}, П. Д. Шабанов², А. А. Лебедев², Е. Р. Бычков², Н. А. Арсениев¹, А. И. Тюкавин¹

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

²Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Литвинова Мария Владимировна, Litvinova-masha@bk.ru

АННОТАЦИЯ. Одной из нерешенных проблем на пути совершенствования фармакотерапии заболеваний ЦНС является разработка и создание технологий, позволяющих лекарствам преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В обзоре обсуждаются современные методы доставки лекарственных веществ в ЦНС. Показаны преимущества и недостатки основных фармакологических стратегий прямого преодоления ГЭБ и альтернатива этому. Рассмотрены новые методы доставки лекарств в мозг с повреждением (физические, химические и др.) и без нарушений структуры гематоэнцефалического барьера (малые молекулы, клеточно-опосредованный транспорт, стволовые клетки). Обсуждены перспективы использования искусственных наноразмерных транспортеров лекарств. Показана перспективность альтернативной стратегии фармакологического воздействия на структуры ЦНС (интраназальный путь). Рассмотрены возможные механизмы воздействия фармакологических агентов на структуры ЦНС в обход ГЭБ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гематоэнцефалический барьер; центральная нервная система; стратегии доставки лекарственных препаратов в ЦНС; интраназальное введение

СОКРАЩЕНИЯ:

АГ – алкилглицеролы; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; КИ – клинические испытания; ЛП – лекарственный препарат; ЦНС – центральная нервная система.

ВВЕДЕНИЕ

Самыми распространенными видами патологии центральной нервной системы (ЦНС) в мире являются: болезнь Альцгеймера, эпилепсия, паркинсонизм, рассеянный энцефаломиелит, детский церебральный паралич. Современными американскими исследователями установлено, что только на долю болезни Альцгеймера приходится около 60% всех случаев слабоумия (деменции) в странах ЕС и Северной Америки. Общемировая заболеваемость на 2006 год этим типом слабоумия составляла 26,6 млн человек, а к 2050 году число больных может вырасти вчетверо. По данным Росстата (2017) в Российской Федерации количество пациентов неврологического профиля, в том числе с заболеваниями центральной нервной системы, с начала XXI века практически не изменилось.

Население Земли ежедневно увеличивается более, чем на 250 тысяч человек, при этом, по данным Центра демографии и экологии человека, люди старше 60 лет – самая быстрорастущая группа населения. Устойчивая тенденция увеличения больных с актуальной патологией ЦНС в странах с высокой продолжительностью жизни населения является важным фактором ускорения разработок и получения инновационных лекарственных препаратов для неврологии и психиатрии. Вместе с тем, в медицине наблюдается несколько парадоксальная ситуация, когда количество перспективных фармакологических агентов, способных корригировать расстройства нервно-психической сферы человека в пожилом и старческом возрасте, непрерывно растет, в то время как число лекарственных препаратов, оказывающих выраженный терапевтический эффект на течение хронических заболеваний ЦНС существенно, не увеличивается.

Одним из препятствий на пути повышения результативности лечения пациентов психоневрологического профиля, является нерешенность проблемы лекарственного преодоления гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). ГЭБ – это морфофункциональная система, отделяющая структуры ЦНС от крови и содержащихся в ней веществ (в том числе лекарств). Барьер имеет сложную морфофункциональную организацию и обладает высокой транспортной избирательностью, что существенно ограничивает возможности лекарственной терапии заболеваний спинного и головного мозга (Марьянович А. Т., 2014; 2020; Трофимов А. Н., Литвинова М. А., Шварц А. П. и др., 2022). Многолетние попытки исследователей создать оптимальную систему доставки лекарств в ЦНС завершились признанием того, что в настоящее время проблема фармакотерапии патологии ЦНС – создание лекарственных препаратов, преодолевающих ГЭБ или вызывающих лечебные эффекты в ЦНС без участия этого барьера (в обход), далека от своего разрешения [1].

В настоящее время в мире проводятся комплексные научно-исследовательские и конструкторские разработки, направленные на создание лекарственных форм и систем, обеспечивающих доставку сложных молекулярных фармакологических агентов в различные структуры ЦНС. Наибольшие успехи в этом направлении достигнуты в таких биофармацевтических компаниях как Biogen. Был создан Адуканумаб – первый препарат в США за последние 18 лет, одобренный FDA для лечения болезни Альцгеймера. Российская биофармацевтическая компа-

ния Биокад интенсивно работает в направлении получения оригинальных препаратов для лечения этого вида патологии. Однако по-прежнему большинство инновационных препаратов не доходят до конца клинических исследований (Соланезумаб (Eli Lilly), Бапинеизумаб (Pfizer), Гантенеумаб (Johnson&Johnson, Roche), Верубецестат (AstraZeneca) и многие другие).

Основные этапы решения проблемы доставки ЛС в ЦНС. Интенсивные разработки систем доставки лекарств в мозг ведутся с начала 80-х годов прошлого столетия. Были созданы первые инвазивные методы введения препаратов в ткань мозга, а также физические методы повышения проницаемости ГЭБ для лекарственных средств [2]. Для доставки препаратов в ЦНС использовали внутримозговые имплантаты, в том числе полимеры или генноинженерные фибробласты, которые защищают нейроны от гибели, вызванной механизмами, подобными тем, которые, как считается, возникают при нейродегенеративных расстройствах человека [3]. Применялись абсорбтивные методы доставки лекарств – катионные векторы, с помощью которых катионизированный альбумин, в отличие от нативного белка, быстро поступал в спинномозговую жидкость (ЦСЖ) из крови. В качестве еще одной системы доставки был предложен рецептор-опосредованный трансцитоз рецепторных лигандов через ГЭБ. Клетки имеют большое количество рецепторов для захвата лигандов различных молекул, включая гормоны, факторы роста, ферменты и белки плазмы. Рецепторно-опосредованный эндоцитоз играет важную роль в транспортных функциях ГЭБ и работает селективно для определенных веществ, например, инсулина, лептина и других веществ.

Первые нанотехнологические разработки в области систем доставки лекарств в мозг были связаны с *липосомами*, *наночастицами*, а также с *дендримерами* – полимерами с контролируемыми физическими и химическими параметрами. С целью повышения проницаемости ГЭБ для микропузырьков использовали фокусированные ультразвуковые воздействия (ФУЗ). Временное повышение проницаемости ГЭБ у человека было достигнуто путем внутрикаротидного введения гипертонических растворов маннитола [3] или аналогов брадикинина [4] в сонную артерию (*внутрикаротидная инъекция*). Однако в силу повышенной опасности такой манипуляции и невозможности многократного применения этот метод в клинической практике себя не нашел.

Современные фармакологические стратегии прямого преодоления ГЭБ. В начале текущего столетия вновь предпринимались попытки воздействовать на структуры ЦНС для прямого преодоления ГЭБ или каким-либо альтернативным способом (в обход этой структуры).

Доставка лекарств в мозг с нарушением структуры гематоэнцефалического барьера. Для преодоления ГЭБ были созданы системы, обеспечивающие непродолжительное проникновение ЛС в ЦНС. В их основу были положены химические и физические воздействия, которые изменяли структурно-функциональную организацию барьера в направлении повышения его проницаемости для лекарств.

Химические воздействия на гематоэнцефалический барьер осуществляли внутрикаротидным (через сонные артерии) введение веществ (лейкотриен C₄, брадикинин и др.), аналогов медиаторов воспаления.



Рис. 1. Способы доставки веществ через гематоэнцефалический барьер
Fig. 1. Methods of drug delivery through the blood-brain barrier

Общим эффектом медиаторов воспаления является их способность временно повышать проницаемость ГЭБ. Учитывая это, становится ясно, почему разработка синтетических производных этих биомолекул представляет интерес для доставки лекарств в ЦНС. Компания Alkermes разработала пептидное производное брадикинина (RMP-7 (Cereport)), которое нацелено на рецептор брадикинина B₂. Благодаря особенностям своего химического строения и неионным амфифильным свойствам, RMP-7 быстро встраиваются в мембрану эндотелиальных клеток микрососудов мозга, вызывая повышенную проницаемость ГЭБ в течение 3–15 мин. С помощью другого химического агента – пептида кининовой группы – брадикинина, посредством лиганд-рецепторного взаимодействия (B₂-рецептор) на клетках эндотелия микрососудов мозга, вызывалась непродолжительная активацию NO-синтазы. Увеличение концентрации оксида азота в сосудистой стенке сопровождалось ее расслаблением и повышением проницаемости для ЛС.

Однако в клинической практике этот и другие подобные методы не нашли своего применения, поскольку синтетический аналог брадикинина (KMP-7), имея более продолжительный период полураспада, не подтвердил устойчивый эффект на стадии доклинических испытаний. Исключение составляют системы KMP-7 доставки препаратов, которые используются при глиоме головного мозга.

Физические воздействия. В результате многочисленных исследований эффективности и безопасности физических воздействий (лазера, ультразвука, магнитного поля и вибрации) на ГЭБ предпочтение было отдано воздействиям сфокусированного ультразвука [5].

Сфокусированный ультразвук – это метод, в котором используются звуковые волны для механического или теплового воздействия на целевую ткань без необходимости облучения или хирургического вмешательства. Ультразвук как фактор повышения проницаемости ГЭБ был впервые применен в середине прошлого века. В текущем столетии именно ультразвуковые системы доставки лекарств в ЦНС стали центром внимания исследователей. В многочисленных экспериментах на различных видах лабораторных животных, а также

по результатам клинических исследований создатели ультразвуковых систем пришли к выводу об их перспективности для оптимизации процессов доставки лекарств в ЦНС [6–9]. В настоящее время прецизионные механизмы, лежащие в основе опосредованного ультразвуком повышения проницаемости ГЭБ, остаются неясными. Полагают, что в качестве ведущего фактора, изменяющего морфофункциональную структуру барьера, являются биомеханические воздействия ультразвука (Рис. 2.)

Выраженность нарушений структуры и функции ГЭБ в значительной степени зависело от параметров ультразвука. При использовании повышенной мощности ультразвуковых волн на головной мозг отмечались: точечный выход эритроцитов за пределы стенки микрососудов (экстравазации), внутримозговые кровоизлияния, а также грубые повреждения мозговой ткани (отек, гибель нейронов и др.) [11, 12]. Основным патогенетическим фактором повреждающего действия ультразвука было образование в жидких средах мозга большого количества нестабильных микропузырьков. В результате нестабильной кавитации (иннерционной) микропузырьки интенсивно разрушаются («взрываются»), оказывая механическое воздействие на эндотелий микрососудов (экстравазация) жидкой части крови, повреждение мембран эритроцитов и лейкоцитов в микрососудах мозга. В связи с относительной безопасностью ультразвуковой технологии повышения проницаемости ГЭБ для ЛС этот подход дальнейшего развития пока не получил [5].

Таким образом, в настоящее время системы доставки лекарств в ЦНС с использованием химических и физических факторов воздействия на ГЭБ применения в клинической практике не получили. Оба метода имеют серьезные побочные эффекты: при физическом воздействии возможны кровоизлияния, апоптоз нейронов, при использовании химических факторов очевидна опасность отека головного мозга. Дополнительными факторами, сдерживающими использование методов физического воздействия в клинике, являются приобретение специальной аппаратуры, подготовка медико-технического персонала, а также соблюдение мер безопасности для больных и персонала.

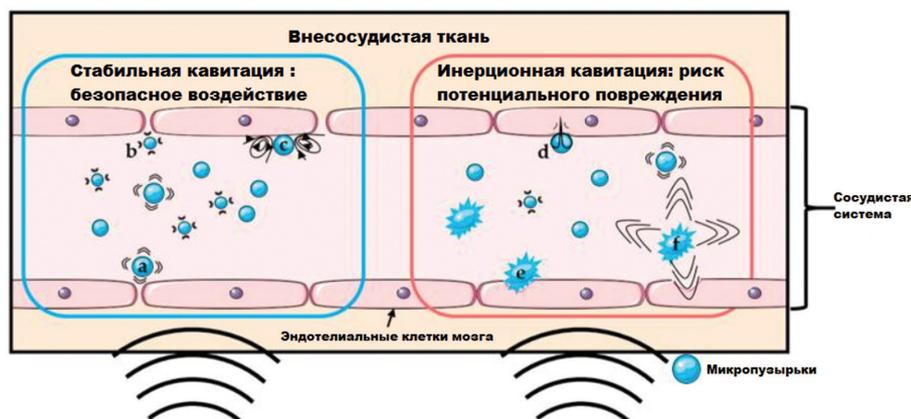


Рис. 2. Механизм модуляции гематоэнцефалического барьера сфокусированным ультразвуком. Схематическое изображение нескольких механизмов разрушения ГЭБ: стабильная кавитация вызывает механизм выталкивания (а) и вытягивания (b) микропотоков (с), которые могут безопасно преодолевать гематоэнцефалический барьер. Инерционная кавитация вызывает микроструйное (г) дробление (д) и ударную волну (е), которые могут увеличить риск повреждения ГЭБ [10]

Fig. 2. Mechanism of modulation of the blood-brain barrier by focused ultrasound. Schematic representation of several mechanisms of BBB destruction: stable cavitation causes the mechanism of pushing (a) and pulling (b) microflows (c), which can safely cross the blood-brain barrier. Inertial cavitation causes microjet (d) fragmentation (e) and shock wave (e), which can increase the risk of damage to the BBB [10]

Системы доставки лекарств в ЦНС без нарушений ГЭБ.

Отсутствие успеха в транспорте лекарств через ГЭБ с помощью физических и химических воздействий послужило стимулом для развития новых методов доставки лекарств в мозг без нарушений морфофункциональной организации ГЭБ (малые молекулы, липосомы, экзосомы). Особый интерес исследователей вызывает поиск методов и агентов, способных обеспечить целевую («адресную») доставку лекарственного средства. Внимание к малым молекулам как средствам доставки было обусловлено их способностью проникать сквозь липидные слои клеточной мембраны, чтобы достичь внутриклеточных мишеней. Не меньший интерес вызвали и наночастицы, размер которых находится в пределах от 10 до 1000 нм. Исследователей привлекла идея присоединения лекарственных препаратов к природоподобным нанотранспортерам, что позволяло направленно доставлять фармакологические агенты к органам-мишеням. Такой механизм способствует повышению биодоступности лекарственной формы, улучшая растворимость и обеспечивая преодоление гематоэнцефалического барьера, позволяет целенаправленно воздействовать на поврежденную область. Немаловажным дополнительным преимуществом является возможность создания препаратов пролонгированного действия.

Малые молекулы – это химические соединения, то есть низкомолекулярные вещества, обладающие биологической активностью. Наиболее важными свойствами для этого являются: малый размер молекул (не более 40 kDa), липофильность и незаряженность молекулы. Благодаря физическим и химическим свойствам они могут проникать через ГЭБ и оказывать лечебный эффект (пролин, аланин) или выступать в качестве способа доставки (наночастицы). На фармацевтическом рынке лекарственные препараты-малые молекулы до сих пор пре-

обладают, составляя около 90% из всех наименований современных лекарств. Эти лекарственные формы не являются исключением для лечения заболеваний ЦНС. Известными низкомолекулярными препаратами являются Леводопа (Тева), Гопантенная кислота (Biotech), соли Магния (Верофарм), Финголимод (Новартис), Церебролизин (Эвер Фарма Йена ГмбХ) и др.

Оценка эффективности более 6000 препаратов в базе данных Комплексной медицинской химии, показала, что только 6% препаратов активны в ЦНС. Кроме того, эти препараты обычно применяются при лечении психических расстройств (бессонницы и др.) [13]. Основной причиной такого количества лекарств, действующих на ЦНС, заключается в том, что малые молекулы, проникающие через ГЭБ посредством свободной диффузии, должны обладать двумя необходимыми свойствами: молекулярная масса менее 450 Да и структура, которая образует менее восьми водородных связей.

Подавляющее большинство потенциальных низкомолекулярных лекарственных средств не обладает данными молекулярными свойствами, поэтому они не могут быть использованы в нативном виде для лечения заболеваний ЦНС. Чтобы сделать молекулы возможными для использования в терапии, осуществляют модификацию молекул, например, лиофилизация путем ацетилирования или алкилирования для замены водорода у соединений. Одним из таких препаратов для ЦНС является диметилфумарат (Biogen), применяемый для лечения рассеянного склероза (РС). Фумарат представляет собой дикарбоновую кислоту, не проникающую через ГЭБ. Метилловая этерификация обеих карбоксильных групп снижает гидрофильность исходного фумарата и делает возможным его преодоление ГЭБ. Вторым подходом к модификации для увеличения прохождения через ГЭБ является применение ряда гидрофобных носителей. Одним из гидрофобных носителей является

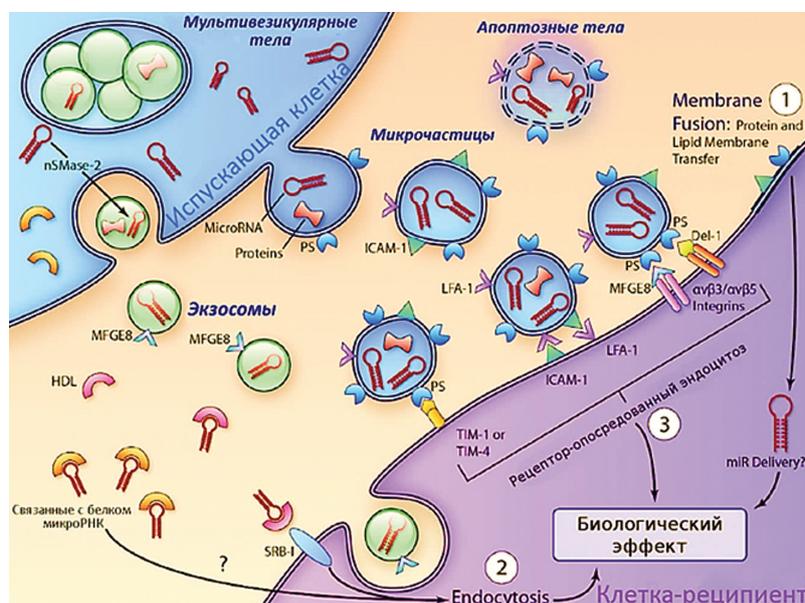


Рис. 3. Межклеточные взаимодействия посредством экстравезикул [14]
 Fig. 3. Intercellular interactions through extravesicles [14]

дигидропиридин (ДГП). Гидрофильный препарат, непроницающий через ГЭБ, был конъюгирован с носителем ДГП. Однако этот подход не блокирует функциональные группы, образующие водородные связи на самом фармацевтическом агенте, и транспорт ГЭБ может не усиливаться при конъюгации с ДГП.

Таким образом, использование химических модификаций малых молекул для блокирования полярных функциональных групп в гидрофильных препаратах-кандидатах, конъюгация гидрофильных препаратов с липидными носителями не позволяют повысить способность препаратов проникать в ЦНС через ГЭБ. Они не решают проблему преодоления ГЭБ с помощью новых и эффективных препаратов-кандидатов для лечения заболеваний ЦНС.

Клеточно-опосредованный транспорт. Клеточно-опосредованный транспорт осуществляется за счет специальных клеток, это могут быть иммунocyты, лимфоциты, нейтрофилы и стволовые клетки. Такие системы доставки обладают следующими преимуществами: адресная транспортировка лекарств к очагам заболевания; длительный период полувыведения препарата; контролируемое по времени высвобождение лекарства; сниженные профили иммуногенности и цитотоксичности препарата. Несмотря на такие преимущества, успех пока ограничен по нескольким причинам. Во-первых, концентрация лекарственного средства в клеточных носителях низкая. Во-вторых, существуют ограничения из-за способности иммунocyтов и стволовых клеток эффективно разрушать и выводить захваченные терапевтические агенты и, наконец, все используемые препараты должны быть безопасными как для клеточного носителя, так и для организма.

Многие из этих ограничений могут быть устранены путем включения лекарств в защитные полимерные наночастицы (липосомы, мицеллы, твердые наночастицы и др.). Низкомолекулярные препараты не имеют ткане-

вой и органной специфичности, быстро выводятся из организма *in vivo* и часто сопровождаются многими побочными эффектами. Использование системы-носителя может помочь повысить специфичность и безопасность терапевтических, диагностических или профилактических средств и еще больше повысить их эффективность.

Экзосомы. Отсутствие успеха в доставке лекарств в мозг с помощью вышеперечисленных методов привело к развитию новых потенциальных подходов в качестве путей доставки лекарств в мозг [13].

Экзосомы – пузырьки диаметром 30–100 нм, выделяемые клетками в межклеточное пространство. Экзосомы продуцируются клетками большинства тканей и обнаружены в биологических жидкостях (кровь, спинномозговая жидкость, моча, слюна, грудное молоко). Функции экзосом разнообразны: межклеточная коммуникация, участие в секреции белков, облегчение иммунного ответа, участие в регенерации и процессах старения (рис. 3.) [14]. Экзосомы применяются в медицине для ранней диагностики различных заболеваний (например, онкологических патологий), поскольку они переносят специфические биомаркеры состояния продуцирующих их клеток.

Исследования последних лет продемонстрировали, что экзосомы могут использоваться не только для диагностики, но и как средство доставки лекарственных средств для таргетной терапии. Экзосомы с точки зрения метода доставки лекарств обладают несколькими преимуществами. Они имеют небольшой размер для проникновения в ткани, сходство с клеточными мембранами, что позволяет экзосомам преодолевать физиологические барьеры (в том числе гематоэнцефалический), а также некоторые экзосомы не подвергаются разрушающему действию со стороны клеток иммунной системы (низкая иммуногенность) [15].

В настоящее время идет интенсивная разработка систем доставки лекарств в клетки органов и тканей с помощью экзосом. Была разработана экзосомальная

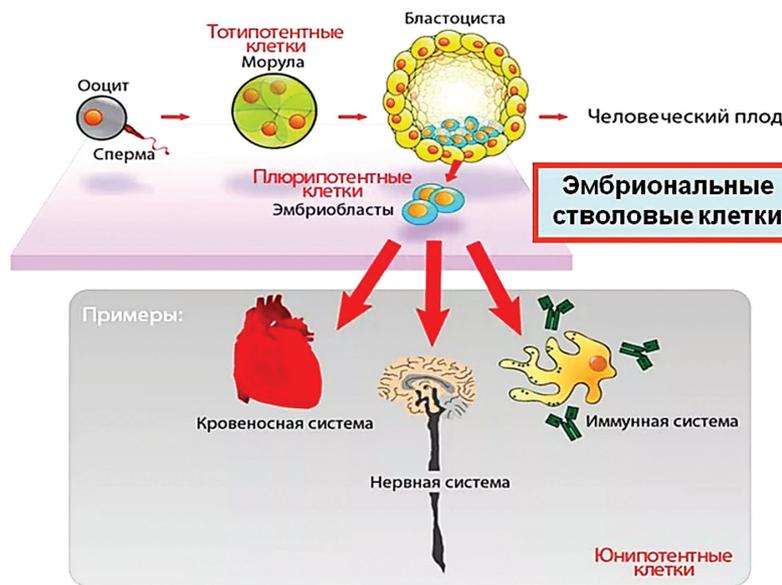


Рис. 4. Стволовые клетки в период внутриутробного развития
 Fig. 4. Stem cells during fetal development

система доставки антиоксидантного фермента каталазы (ЕхoСAТ) для терапии болезни Паркинсона [16]. На моделях болезни Паркинсона *in vitro* и *in vivo* установлено, что ЕхoСAТ легко захватывается клетками нейронов, обеспечивает значительное нейропротекторное действие. Показано, что экзосомальная система на основе каталазы обладает хорошим потенциалом для разработки универсальной стратегии лечения воспалительных и нейродегенеративных расстройств.

Тем не менее существует много проблем в понимании возможности использования экзосом как элементов систем транспорта терапевтических средств в организме. Одна из них заключается в разработке и создании технологии выделения и разделения экзосом с высокой степенью чистоты в промышленных масштабах. Процесс инкапсуляции лекарств в экзосомы требует высокотехнологичных и дорогостоящих процедур (электропорация и др.). Кроме того, до сих пор неизвестна стабильность экзосом. Многие терапевтические средства могут вытекать из экзосом при хранении, подобно выходу лекарств из липосом, поэтому нет ни одного препарата на рынке, применяемого для лечения заболеваний ЦНС [17].

Стволовые клетки как лечебные и транспортные системы через ГЭБ. Стволовая клетка – недифференцированная клетка, способная к самообновлению и дифференцировке в различных направлениях. Стволовые клетки способны образовывать новые стволовые клетки, делиться и дифференцироваться в специализированные клетки, то есть превращаться в клетки различных органов и тканей (рис. 4.). Стволовые клетки имеют преимущества легкого культивирования *in vitro*, индуцирования для дифференцировки в специализированные клетки при определенных условиях. Эти свойства стволовых клеток делают их многообещающими кандидатами для адресной доставки лекарств.

Для лечения неврологических заболеваний используются различные стволовые клетки (эмбриональные,

мезенхимальные и др.) [18]. Исследования показывают, что терапия стволовыми клетками представляет собой многообещающий метод лечения регенерации и восстановления тканей при многих заболеваниях центральной нервной системы или нейродегенеративных заболеваниях. В одной из экспериментальных работ стволовые клетки вводили внутривенно через 1–6 недель после моделирования ушиба спинного мозга. Авторы Yvonne Cashinn Chia и его коллеги не нашли доказательств, что стволовые клетки проходят через ГЭБ, как это обсуждалось в их обзоре [19]. В работе Brian W Soper et. al. (2010), изучавших распределение стволовых клеток в головном мозге после внутривенной инъекции, было показано, что хотя стволовые клетки проникают в мозговые оболочки, где нет ГЭБ, они не обнаруживаются в паренхиме головного мозга [20]. На сегодняшний день клинических технологий лечения заболеваний головного мозга с помощью стволовых клеток не существует.

Искусственные наноразмерные транспортеры лекарств. Создание препаратов на основе наноразмерных транспортеров является одним из перспективных направлений современной медицины. Наночастицы обладают рядом несомненных преимуществ: защищают клетки организма от токсического действия лекарственных веществ, пролонгируют действие введенного в организм лекарственного препарата, защищают ЛВ от деградации, способствуют проявлению нацеленной специфичности за счет селективного проникновения из крови в ткани, что приводит к избирательной их концентрации в зоне очага поражения; изменяют фармакокинетику лекарственных препаратов, повышая их фармакологическую эффективность.

В настоящее время выделяют три обширных класса наночастиц: наночастицы на основе полимеров, которые включают полимерные наночастицы, дендримеры, мицеллы и белковые наночастицы (например, альбумина); наночастицы на основе липидов, которые включают

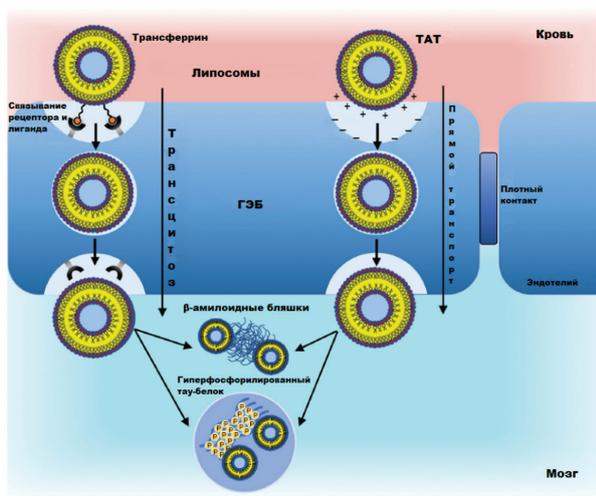


Рис. 5. Перспективные транспортные механизмы липосом для преодоления ГЭБ

Fig. 5. Promising transport mechanisms of liposomes to overcome the BBB

липосомы с водной внутренней частью и твердыми липидными наночастицами, у которых отсутствует водная внутренняя часть; не полимерные наночастицы, которые включают углеродные нанотрубки (УНТ), фуллерены или квантовые точки из оксида графена (ОО) и металлические наночастицы [5].

Наноразмерность частиц, многофункциональность и модифицируемость делают их привлекательными агентами для нацеливания на ЦНС. Наночастицы можно использовать в качестве визуализирующих агентов для получения изображений опухолей с более высоким разрешением, определения границ опухоли, а также мониторинга доставки лекарств и терапевтического ответа. Результаты исследований на животных демонстрируют перспективность наночастиц для улучшения результатов у пациентов, страдающих опухолями головного мозга, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы воплотить эти результаты в рутинную практику [21].

Наночастицы активно изучаются для доставки лекарств в мозг. Например, фармацевтический агент APN-1105 (новый модулятор альфа-секретазы) находится на 2 фазе клинических испытаний для пациентов с болезнью Альцгеймера легкой и средней степени тяжести. Из-за малого количества заявок на исследования новых лекарств с наночастицами, нацеленными на мозг, эти системы доставки лекарств не подвергались тщательным доклиническим фармакологическим и токсикологическим исследованиям безопасности надлежащей лабораторной практики. Несмотря на активную разработку препаратов на основе наночастиц за последние 30 лет FDA не было одобрено ни одного лекарственного средства для лечения заболеваний ЦНС [22]. Полагают, что эффективность применения наночастиц для доставки препаратов в ЦНС может повышаться в комбинации с другими стратегиями доставки: использовании сфокусированного ультразвука, внутримозговой доставки с усиленной конвекцией диффузией или трансназальной доставки [5].

Липосомы. Среди нанотранспортеров лекарственных средств наиболее изученными являются липосомы. Липосомы представляют собой наночастицы (от 100 нм), образованные из липидов с водной внутренней частью [5]. Липосомы привлекают к себе много внимания, т.к. обладают высокой биосовместимостью и способностью к биологическому разложению, а также минимальной токсичностью, целенаправленной доставкой лекарств и контролируемым высвобождением лекарств. Поверхность липосом может быть дополнительно изменена путем добавления макромолекул, таких как полимеры, полисахариды, пептиды или антитела для усиления кровообращения и специфической доставки в мозг [23]. Благодаря своим свойствам, перечисленным выше, липосомы интересны в качестве кандидатов для доставки лекарств через ГЭБ.

В настоящее время установлено два механизма преодоления ГЭБ – клеточно-опосредованный транцитоз и прямое проникновение (Рис. 5). При клеточно-опосредованном транцитозе липосома связывается рецептором, затем происходит ее интернализация и проникновение в мозг. Ведущая роль в процессе интернализации (внедрения) липосом принадлежит пептидам, проникающим в клетку положительно заряженными аминокислотами, обеспечивающим эндоцитоз за счет взаимодействия с отрицательно заряженной мембраной эндотелиальных клеток. Оказавшись в головном мозге, многофункциональные липосомы могут быть направлены на соответствующую мишень (например, белок тау или амилоиды при болезни Альцгеймера).

Несмотря на преимущества липосом, которые включают в себя безопасность и биосовместимость, их основным недостатком в качестве наноносителей является их нестабильность в плазме. Когда липосомы попадают в кровоток, селективные сывороточные белки (опсины) связываются с их поверхностью, сигнализируя об их присутствии. Этот сигнал распознается макрофагами, которые захватывают липосомы и удаляют их из кровотока. В целом, более крупные липосомы выводятся из кровотока быстрее, чем более мелкие, а отрицательно заряженные липосомы имеют более короткий период полураспада в кровотоке, чем нейтральные липосомы.

С теоретической точки зрения липосомы преодолевают ГЭБ, однако данные, получаемые из статей современных исследователей, являются противоречивыми. Об одном из первых исследований доставки лекарств в мозг с помощью липосом сообщалось в конце прошлого века. Липосомы фосфатидилхолина/холестерина были приготовлены и введены в сонную артерию крыс с внутримозговой глиомой. Липосомы не проникали в здоровое полушарие мозга, что указывало на то, что липосомы не пересекают ГЭБ в нормальном физиологическом состоянии, но при этом наблюдалось поглощение липосом опухолью. Использовать внутримозговой способ введения невозможно, т.к. липосомы быстро выводятся из крови [5]. Более поздние исследования показывают неоднозначные результаты. Липосомы в настоящее время не используются в клинической практике для доставки лекарств, специфичных для мозга [24].

Альтернативные стратегии воздействия на структуры ЦНС (обход ГЭБ). Интраназальный путь (ИН) доставки лекарственных средств в структуры головного мозга, минуя ГЭБ, представляет собой стратегию, которая является альтернативой рассмотренных выше трансбарьерных методов поступления фармакологических агентов в ЦНС. Эту стратегию нельзя отнести к неизвестной ранее. Одним из пионеров ИН доставки лекарств в ЦНС является Фрей [1989], который использовал этот путь для транспортировки нейротрофических факторов роста в структуры головного мозга [25, 26]. Интраназальная технология фармакотерапии патологии головного мозга вызвала большой интерес исследователей. Она выглядела очень привлекательной для клинического использования, поскольку априори имела целый ряд очевидных преимуществ при лечении заболеваний ЦНС по сравнению с другими инвазивными методами фармакотерапии. Было показано, что ИН введение лекарств позволяет достигать необходимого лечебного эффекта при патологии ЦНС без необходимости преодоления ГЭБ. Оказалось, что многие препараты для ЦНС при системном приеме уступали неинвазивному ИН введению, поскольку этот путь напрямую связан с ЦНС [26].

Интраназальная доставка начинается со всасывания лекарства на поверхности слизистой оболочки носа. На рис. 6 представлены общие ключевые элементы ме-

ханизма интраназального транспорта веществ. Полагают, что фармакологические средства, доставляемые интраназально, попадают в ЦНС через обонятельные пути и нейроны тройничного нерва. Полость носа иннервируется как обонятельным, так и тройничным нервами, напрямую связанными со стволовыми структурами ЦНС. Когда-то даже считалось, что обонятельный путь отвечает за прямую доставку лекарств из носа в мозг [27]. В последнее время появились сведения, свидетельствующие о том, что в системе транспорта веществ при ИН фармакотерапии важная роль принадлежит нервным волокнам тройничного нерва, особенно в направлении каудальных отделов головного и спинного мозга [28]. Доставка лекарственных веществ со слизистой оболочки в ЦНС осуществляется по двум путям – *внеклеточному* и *внутриклеточному*. Внеклеточный путь осуществляет связь с субарахноидальным пространством головного мозга. При внеклеточном механизме лекарственные средства транспортируются непосредственно в спинномозговую жидкость, последовательно проходя парацеллюлярное пространство, а затем, через периневральное пространство, в субарахноидальное пространство головного мозга. При внутриклеточном пути ключевую роль в переносе лекарств отводят аксональному транспорту (Рис. 7) [29].

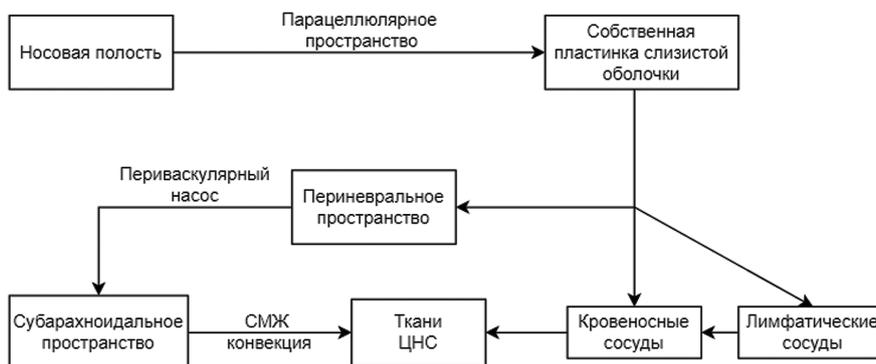


Рис. 6. Внеклеточный механизм доставки веществ при интраназальном введении
 Fig. 6. Extracellular mechanism of drug delivery during intranasal administration



Рис. 7. Внутриклеточный механизм доставки веществ при интраназальном введении
 Fig. 7. Intracellular mechanism of substance delivery during intranasal administration

Единой точки зрения ученых о путях и механизмах доставки лекарств в ЦНС при ИН введении препаратов не сложилось. Вместе с тем, в литературе появляются факты, которые свидетельствуют, что волокна, иннервирующие слизистую носа, могут участвовать в доставке полисахаридов и белков в структуры ЦНС при их интраназальном введении. В экспериментах на мелких лабораторных животных J. J. Lochhead et. al. [30], сравнили интенсивность проникновения декстрана (3 кДа) с иммунофлуоресцентной меткой в ЦНС при интраназальном и внутриартериальном введении полисахарида. Показано, что после интраназального введения течение 20 мин метка декстрана выявлялась в периваскулярном пространстве мозга у 80% животных. Наиболее значительная флуоресценция обнаружена на вентральной и латеральной поверхностях головного мозга, в том числе в точках входа обонятельных (обонятельная луковица) и тройничного (мост) нервов. Флуоресцентного сигнала на поверхности головного мозга после внутриартериального введения меченого полисахарида выявлено не было [30]. Схожие результаты были получены при исследовании распределения белков, меченных 125 I, в ЦНС после ИН введения в экспериментах на крысах и обезьянах. Метки белков обнаруживались в окончаниях волокон обонятельного и тройничного нервов эпителиальной выстилки носа, а также в структурах обонятельной луковицы и ствола головного мозга [31].

По мере изучения механизмов и эффектов перспективность ИН пути доставки лекарств в ЦНС неуклонно возрастает. На животных моделях болезни Альцгеймера было показано, что нейродегенерация, тау-патология, накопление амилоида и потеря памяти уменьшаются нейротрофическим фактором после интраназального введения. Установлено, что ИН введение белков, повышающих выживаемость нейронов (нейротрофинов) вызывало торможение процесса нейродегенерации в ЦНС и улучшало когнитивные функции животных в мышинной модели болезни Альцгеймера. В настоящее время данный нейротрофический фактор с его пептидным фрагментом изучается в рамках II фазы клинических исследований в качестве потенциального средства для лечения болезни Альцгеймера и легких психических нарушений.

Интраназальное введение 6-ГДА широко применяется при моделировании паркинсонизма у мышей и крыс [32]. Показано, что повреждающие нейроны эффекты при интраназальном методе моделирования нейродегенерации начинают проявляться уже в первые минуты после введения. Комбинация интраназального пути введения фармакологических агентов с другими методами доставки лекарств в головной мозг также оказалась эффективной. Так, установлено, что ИН введение ривастигмина [33] или липосом галантамина (применяемые при деменции) является перспективным методом повышения биодоступности лекарств в головном мозге. Интраназальное введение липосом, содержащих кверцетин (антиоксидант), также показало эффективность такого метода доставки лекарства в ЦНС [34]. Выявлено, что использование липосом кверцетина уменьшает окислительный стресс нейронов, который является важным фактором нейропатогенеза болезни Альцгеймера.

Таким образом, интраназальный путь доставки лекарств является перспективным направлением для разработки и создания систем транспортировки фармакологических агентов в структуры ЦНС при различных видах патологии нервной системы. При этом способе введения лекарств наблюдается синергизм в достижении ЦНС веществами, проникающими и не проникающими через ГЭБ. Данный путь доставки лекарств заслуживает отдельного внимания и продолжения его изучения с целью разработки лекарственных препаратов для лечения заболеваний ЦНС. В пользу такого суждения свидетельствуют многочисленные клинические исследования препаратов, вводимых интраназально. В первую очередь, это относится к группе препаратов, действующих на эффекты инсулина при болезни Альцгеймера: рекомбинантный человеческий инсулин в интраназальной сокристаллической форме – humulin RU-100 (НИН), разработанный компанией «Metabolic Solutions» и другие [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Каждая система доставки лекарственных препаратов в органы и ткани организма имеет свои преимущества и недостатки при их клиническом использовании. Одним из первых применяемых методов оптимизации транспорта лекарств через ГЭБ в ЦНС явилось химическое воздействие на стенку сосудов головного мозга. Факторы воспаления, составляющие основу таких препаратов, повышали проницаемости ГЭБ, что облегчало попадание лекарственных веществ в структуры ЦНС. Однако у данного метода были выявлены существенные недостатки (инвазивность, низкий период полураспада, опасные для жизни пациента побочные эффекты и др.), а также четкий мониторинг при проведении процедуры, что резко ограничило область его применения. Альтернативой химическому воздействию стало использование физических факторов на ГЭБ, прежде всего ультразвуковых технологий. Однако физические воздействия не позволили достичь желаемых результатов и избавиться от нежелательных эффектов (инициация апоптоза, точечные и локальные кровоизлияния).

Последние 20 лет активно исследуют методы доставки с применением транспортеров относительно небольших размеров – малые молекулы, наночастицы, липосомы. Они являются неинвазивными, биосовместимыми, обладают низкой иммуногенностью, но распределяются неоднородно и быстро выводятся из организма.

Сильной стороной экзосом является нацеленность на мишень за счет наличия лигандов, но малый выход при получении данной формы, отсутствие стандартной изоляции и протокола очистки значительно затрудняет их масштабирование и промышленное производство. Стволовые клетки обладают низкой иммуногенностью и высокой биосовместимостью, однако, как и экзосомы, имеют трудности в получении и масштабировании производства и, самое главное, они повышают риск онкологических заболеваний головного мозга.

Одним из наиболее эффективных и перспективных для практической медицины методов является система доставки лекарств в мозг посредством интраназального введения. Этот метод имеет многочисленные преимущества по сравнению с вышеперечисленными тех-

нологиями доставки лекарств в мозг – неинвазивность и удобство применения. Его использование не требует стационарных условий для пациента, лекарства начинают быстро действовать на ЦНС и обладают повышенной биодоступностью, резко сокращается количество побочных нежелательных эффектов. Однако ИН также имеет и недостатки – возможна деградация лекарств

через слизистые ферменты и сложность дозирования. Исследования на ранних стадиях в целом дают перспективные результаты, но отсутствие эффективности на более поздних фазах испытаний и прекращение исследований указывают на необходимость более систематического, стандартизированного подхода к дизайну проведения исследований в этой области.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Terstappen G. C., Meyer A. H., Bell R. D., Zhang W. Strategies for delivering therapeutics across the blood-brain barrier. *Nat Rev Drug Discov.* 2021 May;20 (5): 362–383. DOI: 10.1038/s41573-021-00139-y. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33649582.
2. Gandhi K., Barzegar-Fallah A., Banstola A., Rizwan S. B., Reynolds J. N. J. Ultrasound-Mediated Blood-Brain Barrier Disruption for Drug Delivery: A Systematic Review of Protocols, Efficacy, and Safety Outcomes from Preclinical and Clinical Studies. *Pharmaceutics.* 2022 Apr 11;14(4):833. DOI: 10.3390/pharmaceutics14040833. PMID: 35456667; PMCID: PMC9029131.
3. Frim D. M., Uhler T. A., Galpern W. R., Beal M. F., Breakefield X. O., Isacson O. Implanted fibroblasts genetically engineered to produce brain-derived neurotrophic factor prevent 1-methyl-4-phenylpyridinium toxicity to dopaminergic neurons in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994;91:5104–5108. DOI: 10.1073/pnas.91.11.5104.
4. Pardridge W. M. The Blood-Brain Barrier: Bottleneck in Brain Drug Development. *NeuroRx.* 2005;2:3–14. DOI: 10.1602/neurorx.2.1.3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
5. Aryal M., Arvanitis C. D., Alexander P. M., McDannold N. Ultrasound-mediated blood-brain barrier disruption for targeted drug delivery in the central nervous system. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2014;72:94–109. DOI: 10.1016/j.addr.2014.01.008.
6. Abrahao A., Meng Y., Llinas M., Huang Y., Hamani C., Mainprize T., Aubert I., Heyn C., Black S. E., Hynynen K., et al. First-in-human trial of blood-brain barrier opening in amyotrophic lateral sclerosis using MR-guided focused ultrasound. *Nat. Commun.* 2019;10:4373. DOI: 10.1038/s41467-019-12426-9.
7. Goldwirth L., Canney M., Horodyckid C., Poupon J., Mourah S., Vignot A., Chapelon J. Y., Carpentier A. Enhanced brain distribution of carboplatin in a primate model after blood-brain barrier disruption using an implantable ultrasound device. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2016;77: 211–216. DOI: 10.1007/s00280-015-2930-5.
8. Lipsman N., Meng Y., Bethune A. J., Huang Y., Lam B., Masellis M., Herrmann N., Heyn C., Aubert I., Boutet A., et al. Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound. *Nat. Commun.* 2018;9:2336. DOI: 10.1038/s41467-018-04529-6.
9. Mainprize T., Lipsman N., Huang Y., Meng Y., Bethune A., Ironside S., Heyn C., Alkins R., Trudeau M., Sahgal A., et al. Blood-Brain Barrier Opening in Primary Brain Tumors with Non-invasive MR-Guided Focused Ultrasound: A Clinical Safety and Feasibility Study. *Sci. Rep.* 2019;9:321. DOI: 10.1038/s41598-018-36340-0.
10. Dauba A., Delalande A., Kamimura H. A. S., Conti A., Larrat B., Tsapis N., Novell A. Recent Advances on Ultrasound Contrast Agents for Blood-Brain Barrier Opening with Focused Ultrasound. *Pharmaceutics.* 2020 Nov 21;12(11):1125. DOI: 10.3390/pharmaceutics12111125. PMID: 33233374; PMCID: PMC7700476.
11. Kovacs Z. I., Kim S., Jikaria N., Qureshi F., Milo B., Lewis B. K., Bresler M., Burks S. R., Frank J. A. Disrupting the blood-brain barrier by focused ultrasound induces sterile inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017;114: E75–E84. DOI: 10.1073/pnas.1614777114.
12. Tsai H. C., Tsai C. H., Chen W. S., Inserra C., Wei K. C., Liu H. L. Safety evaluation of frequent application of microbubble-enhanced focused ultrasound blood-brain-barrier opening. *Sci. Rep.* 2018; 8:17720. DOI: 10.1038/s41598-018-35677-w.
13. Morad G., Carman C. V., Hagedorn E. J., Perlin J. R., Zon L. I., Mustafaoglu N., Park T. E., Ingber D. E., Daisy C. C., Moses M. A. Tumor-Derived Extracellular Vesicles Breach the Intact Blood-Brain Barrier via Transcytosis. *ACS Nano.* 2019 Dec 24;13(12):13853–13865. DOI: 10.1021/acsnano.9b04397. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31479239; PMCID: PMC7169949.
14. Патология / А. И. Тюкавин, А. Г. Васильев, Т. Д. Власов [и др.]. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Научно-издательский центр ИНФРА-М», 2020. – 844 с. – (Высшее образование: Специалитет). – ISBN 978-5-16-016260-7. – DOI 10.12737/1090595.
15. Whelan R., Hargaden G. C., Knox A. J. S. Modulating the Blood-Brain Barrier: A Comprehensive Review. *Pharmaceutics.* 2021 Nov 22;13(11):1980. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111980. PMID: 34834395; PMCID: PMC8618722.
16. Haney M. J., Zhao Y., Harrison E. B., Mahajan V., Ahmed S., He Z., Suresh P., Hingtgen S. D., Klyachko N. L., Mosley R. L., Gendelman H. E., Kabanov A. V., Batrakova E. V. Specific transfection of inflamed brain by macrophages: a new therapeutic strategy for neurodegenerative diseases. *PLoS One.* 2013 Apr 19;8(4): e61852. DOI: 10.1371/journal.pone.0061852. PMID: 23620794; PMCID: PMC3631190.



17. Patil S. M., Sawant S. S., Kunda N. K. Exosomes as drug delivery systems: A brief overview and progress update. *Eur J Pharm Biopharm.* 2020 Sep;154: 259–269. DOI: 10.1016/j.ejpb.2020.07.026. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32717385.
18. Lo Furno D., Mannino G., Giuffrida R. Functional role of mesenchymal stem cells in the treatment of chronic neurodegenerative diseases. *Journal of Cellular Physiology.* 2018;233(5):3982–3999. DOI: 10.1002/jcp.26192.; Salem N. A. Mesenchymal stem cell based therapy for Parkinson's disease. *International Journal of Stem Cell Research & Therapy.* 2019;6(1): p. 62. DOI: 10.23937/2469-570x/1410062
19. Chia Y. C., Anjum C. E., Yee H. R., Kenisi Y., Chan M. K. S., Wong M. B. F., Pan S. Y. Stem Cell Therapy for Neurodegenerative Diseases: How Do Stem Cells Bypass the Blood-Brain Barrier and Home to the Brain? *Stem Cells Int.* 2020 Sep 4;2020:8889061. DOI: 10.1155/2020/8889061. PMID: 32952573; PMCID: PMC7487096
20. Soper B. W., Duffy T. M., Lessard M. D., Jude C. D., Schuldt A. J., Vogler C. A., Levy B., Barker J. E. Transplanted ER-MP12hi20–58med/hi myeloid progenitors produce resident macrophages from marrow that are therapeutic for lysosomal storage disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2004 Jan-Feb;32(1):199–213. DOI: 10.1016/j.bcmd.2003.09.003. PMID: 14757436.
21. Bulbake U., Doppalapudi S., Kommineni N., Khan W. Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics.* 2017;9:12. DOI: 10.3390/pharmaceutics9020012.
22. Yetisgin A. A., Cetinel S., Zuvini M., Kosar A., Kutlu O. Therapeutic Nanoparticles and Their Targeted Delivery Applications. *Molecules.* 2020;25:2193. DOI: 10.3390/molecules25092193.
23. Teleanu R. I., Preda M. D., Niculescu A. G., Vladăncenco O., Radu C. I., Grumezescu A. M., Teleanu D. M. Current Strategies to Enhance Delivery of Drugs across the Blood-Brain Barrier. *Pharmaceutics.* 2022 May 4;14(5):987. DOI: 10.3390/pharmaceutics14050987. PMID: 35631573; PMCID: PMC9145636.
24. Loyse A., Thangaraj H., Easterbrook P., Ford N., Roy M., Chiller T., Govender N., Harrison T.S., Bicanic T. Cryptococcal meningitis: Improving access to essential antifungal medicines in resource-poor countries. *Lancet Infect. Dis.* 2013;13:629–637. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70078-1.
25. Yetisgin A. A., Cetinel S., Zuvini M., Kosar A., Kutlu O. Therapeutic Nanoparticles and Their Targeted Delivery Applications. *Molecules.* 2020; 25:2193. DOI: 10.3390/molecules25092193.
26. Hersh A. M., Alomari S., Tyler B. M. Crossing the Blood-Brain Barrier: Advances in Nanoparticle Technology for Drug Delivery in Neuro-Oncology. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 9;23(8):4153. DOI: 10.3390/ijms23084153. PMID: 35456971; PMCID: PMC9032478
27. Mitchell M. J., Billingsley M. M., Haley R. M., Wechsler M. E., Peppas N. A., Langer R. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021;20:101–124. DOI: 10.1038/s41573-020-0090-8.
28. Thorne R. G., Pronk G. J., Padmanabhan V., Frey W. H. Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration. *Neuroscience.* 2004;127: 481–496. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.05.029.
29. Mitusova K., Peltek O. O., Karpov T. E., Muslimov A. R., Zyuzin M. V., Timin A. S. Overcoming the blood-brain barrier for the therapy of malignant brain tumor: current status and prospects of drug delivery approaches. *J Nanobiotechnology.* 2022 Sep 15;20(1): 412. DOI: 10.1186/s12951-022-01610-7. PMID: 36109754; PMCID: PMC9479308.
30. Lochhead J. J., Wolak D. J., Pizzo M. E., Thorne R. G. Rapid transport within cerebral perivascular spaces underlies widespread tracer distribution in the brain after intranasal administration. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015 Mar;35(3):371–81. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.215. Epub 2014 Dec 10. PMID: 25492117; PMCID: PMC4348383.
31. Lochhead J. J., Thorne R. G. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012 May 15;64(7):614–28. DOI: 10.1016/j.addr.2011.11.002. Epub 2011 Nov 15. PMID: 22119441.
32. Knox E. G., Aburto M. R., Clarke G., Cryan J. F., O'Driscoll C. M. The blood-brain barrier in aging and neurodegeneration. *Mol Psychiatry.* 2022 Jun;27(6):2659–2673. DOI: 10.1038/s41380-022-01511-z. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35361905; PMCID: PMC9156404.
33. National Center for Biotechnology Information PubChem Patent Summary for WO9107947-A1. [(accessed on 16 April 2022)]; Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/patent/WO-9107947-A1>. Дата обращения: ноябрь 2022 30.
34. Costa C. P., Moreira J. N., Sousa Lobo J. M., & Silva A. C. (2021). Intranasal delivery of nanostructured lipid carriers, solid lipid nanoparticles and nanoemulsions: A current overview of in vivo studies. *Acta pharmaceutica Sinica B*, 11(4), 925–940. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.02.012>
35. Rompicherla S. K. L., Arumugam K., Bojja S. L., Kumar N., Rao C. M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of nasal liposome and nanoparticle based rivastigmine formulations in acute and chronic models of Alzheimer's disease. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2021;394:1737–1755. DOI: 10.1007/s00210-021-02096-0.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мария Владимировна Литвинова – аспирант отдела нейрофармакологии РАМН им. С. В. Аничкова Института экспериментальной медицины; лаборант кафедры физиологии и патологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, litvinova-masha@bk.ru

Александр Николаевич Трофимов – канд. биол. наук., старший научный сотрудник физиологического отдела им. И. П. Павлова Института экспериментальной медицины; доцент кафедры физиологии и патологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, Санкт-Петербург, Россия, aleksandr.trofimov@pharminnotech.com

Шабанов Петр Дмитриевич – д-р мед. наук., профессор, заведующий отделом нейрофармакологии РАМН им. С. В. Аничкова Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия, pdshabanov@mail.ru

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

Бычков Евгений Рудольфович – канд. мед. наук., старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии РАМН им. С. В. Аничкова Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия, bychkov@mail.ru

Николай Анатольевич Арсениев – канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии и патологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, nikolay.arseniev@pharminnotech.com

Александр Иванович Тюкавин – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и патологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, alexander.tukavin@pharminnotech.com

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.

Molecular mechanisms of transport of substances across the blood-brain barrier as targets for pharmacological action

Part 2. Modern methods of delivery of pharmacological agents to the central nervous system

© 2022. Maria V. Litvinova^{1,2}, Alexander N. Trofimov^{1,2}, Petr D. Shabanov², Andrey A. Lebedev², Evgeny R. Bychkov², Nikolai A. Arseniyev¹, Alexander I. Tyukavin¹

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

²Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Maria V. Litvinova, Litvinova-masha@bk.ru

ABSTRACT. One of the unresolved problems on the way to improving the pharmacotherapy of CNS diseases is the development and creation of technologies that allow drugs to cross the blood-brain barrier (BBB). The review discusses modern methods of drug delivery to the CNS. The advantages and disadvantages of the main pharmacological strategies for directly overcoming the BBB and an alternative to this are shown. New methods of drug delivery to the brain with damage (physical, chemical, etc.) and without disruption of the blood-brain barrier structure (small molecules, cell-mediated transport, stem cells) are considered. The prospects for the use of artificial nanosized drug transporters are discussed. An alternative strategy of pharmacological action on the CNS structures (intranasal route) is shown to be promising. Possible mechanisms of action of pharmacological agents on CNS structures bypassing the BBB are considered.

KEYWORDS: blood-brain barrier; central nervous system; drug delivery strategies to the CNS; intranasal administration

REFERENCES

1. Terstappen G. C., Meyer A. H., Bell R. D., Zhang W. Strategies for delivering therapeutics across the blood-brain barrier. *Nat Rev Drug Discov.* 2021 May;20 (5):362-383. doi: 10.1038/s41573-021-00139-y. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33649582.
2. Gandhi K., Barzegar-Fallah A., Banstola A., Rizwan S. B., Reynolds J. N. J. Ultrasound-Mediated Blood-Brain Barrier Disruption for Drug Delivery: A Systematic Review of Protocols, Efficacy, and Safety Outcomes from Preclinical and Clinical Studies. *Pharmaceutics.* 2022 Apr 11;14(4):833. doi: 10.3390/pharmaceutics14040833. PMID: 35456667; PMCID: PMC9029131.
3. Frim D. M., Uhler T. A., Galpern W. R., Beal M. F., Breakefield X. O., Isacson O. Implanted fibroblasts genetically engineered to produce brain-derived neurotrophic factor prevent 1-methyl-4-phenylpyridinium toxicity to dopaminergic neurons in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994;91:5104–5108. doi: 10.1073/pnas.91.11.5104.
4. Pardridge W. M. The Blood-Brain Barrier: Bottleneck in Brain Drug Development. *NeuroRx.* 2005;2:3–14. doi: 10.1602/neurorx.2.1.3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
5. Aryal M., Arvanitis C. D., Alexander P. M., McDannold N. Ultrasound-mediated blood-brain barrier disruption for targeted drug delivery in the central nervous system. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2014;72:94–109. doi: 10.1016/j.addr.2014.01.008.
6. Abrahao A., Meng Y., Llinas M., Huang Y., Hamani C., Mainprize T., Aubert I., Heyn C., Black S. E., Hynynen K., et al. First-in-human trial of blood-brain barrier opening in amyotrophic lateral sclerosis using MR-guided focused ultrasound. *Nat. Commun.* 2019;10:4373. doi: 10.1038/s41467-019-12426-9.
7. Goldwirt L., Canney M., Horodyckid C., Poupon J., Mourah S., Vignot A., Chapelon J. Y., Carpentier A.

- Enhanced brain distribution of carboplatin in a primate model after blood-brain barrier disruption using an implantable ultrasound device. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2016;77: 211–216. doi: 10.1007/s00280-015-2930-5.
8. Lipsman N., Meng Y., Bethune A. J., Huang Y., Lam B., Masellis M., Herrmann N., Heyn C., Aubert I., Bou-tet A., et al. Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound. *Nat. Commun.* 2018;9:2336. doi: 10.1038/s41467-018-04529-6.
9. Mainprize T., Lipsman N., Huang Y., Meng Y., Bethune A., Ironside S., Heyn C., Alkins R., Trudeau M., Sahgal A., et al. Blood-Brain Barrier Opening in Primary Brain Tumors with Non-invasive MR-Guided Focused Ultrasound: A Clinical Safety and Feasibility Study. *Sci. Rep.* 2019;9:321. doi: 10.1038/s41598-018-36340-0.
10. Dauba A., Delalande A., Kamimura H. A. S., Conti A., Larrat B., Tsapis N., Novell A. Recent Advances on Ultrasound Contrast Agents for Blood-Brain Barrier Opening with Focused Ultrasound. *Pharmaceutics.* 2020 Nov 21;12(11):1125. doi: 10.3390/pharmaceutics12111125. PMID: 33233374; PMCID: PMC7700476.
11. Kovacs Z. I., Kim S., Jikaria N., Qureshi F., Milo B., Lewis B. K., Bresler M., Burks S. R., Frank J. A. Disrupting the blood-brain barrier by focused ultrasound induces sterile inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017;114:E75–E84. doi: 10.1073/pnas.1614777114.
12. Tsai H. C., Tsai C. H., Chen W. S., Inserra C., Wei K. C., Liu H. L. Safety evaluation of frequent application of microbubble-enhanced focused ultrasound blood-brain-barrier opening. *Sci. Rep.* 2018; 8:17720. doi: 10.1038/s41598-018-35677-w.
13. Morad G., Carman C. V., Hagedorn E. J., Perlin J. R., Zon L. I., Mustafaoglu N., Park T. E., Ingber D. E., Daisy C. C., Moses M. A. Tumor-Derived Extracellular Vesicles Breach the Intact Blood-Brain Barrier via Transcytosis. *ACS Nano.* 2019 Dec 24;13(12):13853–13865. doi: 10.1021/acsnano.9b04397. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31479239; PMCID: PMC7169949.
14. Pathology / A. I. Tyukavin, A. G. Vasiliev, T. D. Vlasov [and others]. - Moscow: Limited Liability Company "Scientific Publishing Center INFRA-M", 2020. - 844 p. - (Higher education: Specialist). - ISBN 978-5-16-016260-7. - DOI 10.12737/1090595.
15. Whelan R., Hargaden G. C., Knox A. J. S. Modulating the Blood-Brain Barrier: A Comprehensive Review. *Pharmaceutics.* 2021 Nov 22;13(11):1980. doi: 10.3390/pharmaceutics13111980. PMID: 34834395; PMCID: PMC8618722.
16. Haney M. J., Zhao Y., Harrison E. B., Mahajan V., Ahmed S., He Z., Suresh P., Hingtgen S. D., Klyachko N. L., Mosley R. L., Gendelman H. E., Kabanov A. V., Batrakova E. V. Specific transfection of inflamed brain by macrophages: a new therapeutic strategy for neurodegenerative diseases. *PLoS One.* 2013 Apr 19;8(4):e61852. doi: 10.1371/journal.pone.0061852. PMID: 23620794; PMCID: PMC3631190.
17. Patil S. M., Sawant S. S., Kunda N. K. Exosomes as drug delivery systems: A brief overview and progress update. *Eur J Pharm Biopharm.* 2020 Sep;154: 259–269. doi: 10.1016/j.ejpb.2020.07.026. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32717385.
18. Lo Furno D., Mannino G., Giuffrida R. Functional role of mesenchymal stem cells in the treatment of chronic neurodegenerative diseases. *Journal of Cellular Physiology.* 2018;233(5):3982–3999. doi: 10.1002/jcp.26192.; Salem N. A. Mesenchymal stem cell based therapy for Parkinson's disease. *International Journal of Stem Cell Research & Therapy.* 2019;6(1):p. 62. doi: 10.23937/2469-570x/1410062
19. Chia Y. C., Anjum C. E., Yee H. R., Kenisi Y., Chan M. K. S., Wong M. B. F., Pan S. Y. Stem Cell Therapy for Neurodegenerative Diseases: How Do Stem Cells Bypass the Blood-Brain Barrier and Home to the Brain? *Stem Cells Int.* 2020 Sep 4;2020:8889061. doi: 10.1155/2020/8889061. PMID: 32952573; PMCID: PMC7487096
20. Soper B. W., Duffy T. M., Lessard M. D., Jude C. D., Schuldt A. J., Vogler C. A., Levy B., Barker J. E. Transplanted ER-MP12hi20-58med/hi myeloid progenitors produce resident macrophages from marrow that are therapeutic for lysosomal storage disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2004 Jan-Feb;32(1):199–213. doi: 10.1016/j.bcmd.2003.09.003. PMID: 14757436.
21. Bulbake U., Doppalapudi S., Kommineni N., Khan W. Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics.* 2017;9:12. doi: 10.3390/pharmaceutics9020012.
22. Yetisgin A. A., Cetinel S., Zuvin M., Kosar A., Kutlu O. Therapeutic Nanoparticles and Their Targeted Delivery Applications. *Molecules.* 2020;25:2193. doi: 10.3390/molecules25092193.
23. Teleanu R. I., Preda M. D., Niculescu A. G., Vladăncu O., Radu C. I., Grumezescu A. M., Teleanu D. M. Current Strategies to Enhance Delivery of Drugs across the Blood-Brain Barrier. *Pharmaceutics.* 2022 May 4;14(5):987. doi: 10.3390/pharmaceutics14050987. PMID: 35631573; PMCID: PMC9145636.
24. Loyse A., Thangaraj H., Easterbrook P., Ford N., Roy M., Chiller T., Govender N., Harrison T. S., Bicanic T. Cryptococcal meningitis: Improving access to essential antifungal medicines in resource-poor countries. *Lancet Infect. Dis.* 2013;13:629–637. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70078-1.
25. Yetisgin A. A., Cetinel S., Zuvin M., Kosar A., Kutlu O. Therapeutic Nanoparticles and Their Targeted Delivery Applications. *Molecules.* 2020; 25:2193. doi: 10.3390/molecules25092193.
26. Hersh A. M., Alomari S., Tyler B. M. Crossing the Blood-Brain Barrier: Advances in Nanoparticle Technology for Drug Delivery in Neuro-Oncology. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 9;23(8):4153. doi: 10.3390/ijms23084153. PMID: 35456971; PMCID: PMC9032478
27. Mitchell M. J., Billingsley M. M., Haley R. M., Wechsler M. E., Peppas N. A., Langer R. Engineering

precision nanoparticles for drug delivery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021;20:101–124. doi: 10.1038/s41573-020-0090-8.

28. Thorne R. G., Pronk G. J., Padmanabhan V., Frey W. H. Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration. *Neuroscience.* 2004;127:481–496. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.05.029.

29. Mitusova K., Peltek O. O., Karpov T. E., Muslimov A. R., Zyuzin M. V., Timin A. S.. Overcoming the blood-brain barrier for the therapy of malignant brain tumor: current status and prospects of drug delivery approaches. *J Nanobiotechnology.* 2022 Sep 15;20(1):412. doi: 10.1186/s12951-022-01610-7. PMID: 36109754; PMCID: PMC9479308.

30. Lochhead J. J., Wolak D. J., Pizzo M. E., Thorne R. G. Rapid transport within cerebral perivascular spaces underlies widespread tracer distribution in the brain after intranasal administration. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015 Mar;35(3):371–81. doi: 10.1038/jcbfm.2014.215. Epub 2014 Dec 10. PMID: 25492117; PMCID: PMC4348383.

31. Lochhead J. J., Thorne R. G. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Adv Drug Deliv Rev.*

2012 May 15;64(7):614–28. doi: 10.1016/j.addr.2011.11.002. Epub 2011 Nov 15. PMID: 22119441.

32. Knox E. G., Aburto M. R., Clarke G., Cryan J. F., O'Driscoll C. M. The blood-brain barrier in aging and neurodegeneration. *Mol Psychiatry.* 2022 Jun;27(6):2659–2673. doi:10.1038/s41380-022-01511-z. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35361905; PMCID: PMC9156404.

33. National Center for Biotechnology Information PubChem Patent Summary for WO9107947-A1. [(accessed on 16 April 2022)]; Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/patent/WO-9107947-A1>. Дата обращения: ноябрь 2022 30.

34. Costa C. P., Moreira J. N., Sousa Lobo J. M., & Silva A. C. (2021). Intranasal delivery of nanostructured lipid carriers, solid lipid nanoparticles and nanoemulsions: A current overview of in vivo studies. *Acta pharmaceutica Sinica B*, 11(4), 925–940. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.02.012>

35. Rompicherla S. K. L., Arumugam K., Bojja S. L., Kumar N., Rao C. M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of nasal liposome and nanoparticle based rivastigmine formulations in acute and chronic models of Alzheimer's disease. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2021;394:1737–1755. doi: 10.1007/s00210-021-02096-0.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Maria V. Litvinova – Ph.D. Student at the S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Laboratory Assistant at the Department of Physiology and Pathology, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University. 14, Prof. Popov st., St. Petersburg, 197376, Russian Federation; e-mail: litvinova-masha@bk.ru

Alexander N. Trofimov – Ph.D. of Biological Sciences, Senior Researcher at the I.P. Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Associate Professor at the Department of Physiology and Pathology, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University. 14, Prof. Popov st., St. Petersburg, 197376, Russian Federation; e-mail: alexander.n.trofimov@gmail.com, aleksandr.trofimov@pharminnotech.com

Petr D. Shabanov – Dr. of Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, S. V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru

Andrei A. Lebedev – Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Professor, Leading Researcher, S. V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Evgeny R. Bychkov – PhD (Biochemistry), Senior Researcher, S. V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: bychkov@mail.ru

Nikolay A. Arseniev – Ph.D, Biology, docent, docent of the Department to Physiology and Pathology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 14, Prof. Popov st., St. Petersburg, 197376, Russian Federation; e-mail: nikolay.arseniev@pharminnotech.com

Alexander I. Tyukavin – Dr. of Medicine (MD), Professor, Head of the Department to Physiology and Pathology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 14, Prof. Popov st., St. Petersburg, 197376, Russian Federation; e-mail: alexander.tukavin@pharminnotech.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.

Стерин Иосиф Афроимович

© 2022. С. М. Напалкова¹, С. В. Оковитый¹, О. Ф. Веселова²,
В. В. Перелыгин¹, К. В. Дёмина³

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

²Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

³Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку:

Светлана Михайловна Напалкова, svetlana.napalkova@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. В статье на основе неопубликованных источников из Центрального государственного архива Санкт-Петербурга показаны основные вехи жизненного пути и научных достижений Иосифа Афроимовича Стерина, возглавлявшего с 1946 по 1951 годы кафедру фармакологии в Ленинградском фармацевтическом институте (в настоящее время Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет). И. А. Стерин начал свою научную деятельность в 1926 году и не прекращал её даже во время Великой отечественной войны. С августа 1941 года до апреля 1942 года на И. А. Стерина были возложены обязанности заведующего кафедрой фармакологии 2-го ЛМИ. После эвакуации с вузом в 1941 году в Пятигорск он возглавил кафедру фармакологии в Пятигорском медицинском институте, а с 1942 года – во вновь образованном Красноярском медицинском институте. После возвращения из эвакуации, с 1946 года, И. А. Стерин был утвержден в должности заведующего кафедрой фармакологии Ленинградского фармацевтического института, которую возглавлял до 1951 года.

В 1945 году Иосиф Афроимович Стерин защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Научные исследования И. А. Стерина были направлены на изучение механизмов мышечного утомления, разработку коррекции метгемоглобинемии, оценку фармакологической активности лекарственных растений Сибири. Часть работ, выполнявшихся под его руководством, была посвящена фармакологическому изучению растений, в частности их спазмолитическому и гипотензивному действию, а также поиску новых антиреоеидных средств – выяснялась связь между химической структурой вещества и его фармакологическим действием.

Жизненный путь Иосифа Афроимовича – прекрасный пример бесконечной преданности своему делу, мужества, целеустремленности, профессиональной и гражданской ответственности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Иосиф Афроимович Стерин; заведующий кафедрой; фармакология; архивные данные; Ленинградский фармацевтический институт; Красноярский медицинский институт; Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет

СОКРАЩЕНИЯ:

ВАК – Высшая аттестационная комиссия; ВКП (б) – Всесоюзная Коммунистическая партия (большевиков); ГИМЗ – Государственный институт медицинских знаний; ЛМИ – Ленинградский медицинский институт; ЛФИ – Ленинградский фармацевтический институт; РСФСР – Российская Советская Федеративная Социалистическая Республика; СПХФУ – Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет; СНК СССР – Совет народных комиссаров Союза советских социалистических республик.



Иосиф Афроимович Стерин (рис. 1) родился 15 февраля 1901 года в деревне Зайцы под городом Невель Витебской губернии (по документам место рождения – город Невель Витебской области), где в то время работал служащим (бракером) на лесном участке у частного лесопромышленника его отец – Афроим Абрамович Стерин. Мать – Эйдля Израилевна (Изроелевна) – была домашней хозяйкой. Следует отметить, что И. А. Стерина в разных документах называли то Иосифом Ефроимовичем, то Иосифом Ефремовичем, иногда ошибочно менялись местами инициалы. Вероятно, эти разночтения были связаны с тем, что информацию брали или из неразборчиво написанных рукописных текстов, или записывали на слух (при личной беседе, по телефону).

Постоянным местом проживания семьи было местечко Лиозно Могилёвской губернии (в настоящее время посёлок городского типа в Белоруссии, административный центр Лиозненского района Витебской области), где И. А. Стерин провел своё детство.

Иосиф Афроимович Стерин рано осиротел, его отец умер в начале 1904 года, а мать – в 1909 году. Воспитывался И. А. Стерин на средства тетки. С 6 до 10 лет учился в хедере (частной еврейской школе). Несколько раз пытался поступить в среднюю школу, но безуспешно, так как для евреев, как писал впоследствии в своей автобиографии И. А. Стерин, «существовала процентная норма» (рис. 2). Занимался самообразованием. Зарабатывать деньги своим трудом начал с конца 1916 года, давая частные уроки, в основном, по латинскому языку, «подготавливая желающих к экзамену на звание аптекарского помощника» [1].

С июля 1917 по сентябрь 1918 года жил в городе Петрограде, где, после предварительной подготовки, экстерном сдавал экзамены в мужской гимназии (в комиссии при Петроградском учебном округе), одновременно работая репетитором в женской гимназии, обучая математику и другим востребованным предметам. Этим зарабатывал себе на жизнь.

После получения документа о среднем образовании И. А. Стерин подал заявление и был зачислен в Психоневрологический институт. В 1917 году институт был реорганизован во 2-й Петроградский университет, который имел медицинский, юридический и педагогический факультеты. Однако И. А. Стерин не смог продолжать учебу из-за материальных обстоятельств и в октябре 1918 года переехал в город Невель Витебской губернии. Там устроился на работу заведующим библиотечной и театральной секциями уездного отдела народного образования.

В феврале 1919 года И. А. Стерина мобилизовали бойцом Рабоче-крестьянской Красной армии, где он выполнял обязанности инструктора Городского политико-просветительского отдела и члена комиссии по культурно-массовой работе 125-го отдельного стрелкового батальона.

В августе 1920 года он был снят с военного учета по болезни и был отправлен в город Петроград для обучения в Государственном институте медицинских знаний (ГИМЗ), который в этом же году был преобразован в медицинский факультет 2-го Петроградского государственного университета (впоследствии факультет будет реорганизован во 2-й Ленинградский медицинский институт). Учебу в ГИМЗ он успешно совмещал как с пре-



Рис. 1. Иосиф Афроимович Стерин, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии ЛФИ (1946–1951)

Fig. 1. Iosif Afroimovich Sterin, Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pharmacology of LFI (1946–1951)

подавательской деятельностью в Высшей военно-политической школе им. Н. Г. Толмачева, так и с частным репетиторством.

После окончания вуза в 1925 году И. А. Стерину была присвоена квалификация «терапевт-фармаколог», и в соответствии со специальностью Иосиф Афроимович Стерин продолжил свою трудовую деятельность в должности врача в медпункте завода «Красный Путиловец». В это время жена И. А. Стерина (Прайна Гиршевна), на которой он женился в 1920 году, работала врачом туберкулезного санатория в городе Пушкине [2–4].

В октябре 1926 года И. А. Стерина решением городского комитета по здравоохранению перевели в амбулаторию фабрики «Северная Звезда», а уже в мае 1930 года он перешёл на работу в амбулаторию № 21 в качестве врача квартирной помощи. Работая врачом, И. А. Стерин опубликовал свою первую научную работу, посвященную диагностике хронического эндокардита (рис. 3) [5].

Подав заявление в аспирантуру в 1931 году, И. А. Стерин сделал важный выбор, который определил весь его жизненный путь и научную деятельность. И. А. Стерина зачислили в аспирантуру при кафедре фармакологии ГИМЗа с окладом 200 рублей в месяц. Научную работу он выполнял под руководством заведующего кафедрой фармакологии профессора М. И. Граменицкого.

В этот период И. А. Стерин проживал на проспекте им. С. М. Нахимсона (ныне Владимирский проспект), д. 19, кв. 38. Вёл занятия по фармакологии как ассистент, в том числе и в Педиатрическом институте (1933–1934 гг.), где проводил экспериментальные исследования под руководством профессора А. Г. Гинецинского.

27 февраля 1934 года Народный комиссариат здравоохранения РСФСР направил И. А. Стерина в Алма-Атинский Медицинский институт в качестве ассистента кафедры фармакологии сроком на 3 года. Однако в это время, по решению администрации вуза, И. А. Стерин находился в Хабаровском медицинском институте, где в течение 3-х месяцев изучал методики исследования отравляющих веществ. Учитывая это обстоятельство, обучение в аспирантуре было продлено до 15 мая 1934 года, а срок явки в Алма-Ату – до 12 июня 1934 года. После завершения аспирантуры по ходатайству директора



Рис. 5. Строительство Красноярского медицинского института в 1941 году
Fig. 5. Construction of the Krasnoyarsk Medical Institute in 1941

А потом грянула Великая Отечественная война. Заведующий кафедрой фармакологии 2-го ЛМИ Михаил Иванович Граменицкий, под руководством которого работал И. А. Стерин, вместе с семьей начало войны встретил в Вырице, где гостил в доме провизора В. Т. Томберга. В связи с быстрым наступлением немцев, Михаил Иванович не смог выехать из Вырицы, и 16 января 1942 года умер от инфаркта и голода во временно оккупированном немцами пригороде Ленинграда [10, 11]. С августа 1941 г. до апреля 1942 г. на И. А. Стерина были возложены обязанности заведующего кафедрой фармакологии.

Война стала тяжелым испытанием для студентов и сотрудников вуза. Сохранились и опубликованы записи из дневника студентки 2-го ЛМИ Зинаиды Седелъниковой об этом времени:

«29/XI 41 г. Хватило сил добраться до больницы Мечникова. Отлично сдала фармакологию. Запомнилась неподвижная фигура экзаменатора с почти безразличным взглядом. Было видно, что ему не выдержать экзамен на холод и голод, а он молча еще пожал мне руку.

1/XII 41 г. Узнала взволновавшую меня весть: оказывается, преподаватель, который принимал у меня экзамен по фармакологии, в тот же день умер у себя в кабинете... Смерть ходит где-то рядом с нами» [12–14].

В 1942 году в блокадном Ленинграде не стало и первого заведующего кафедрой фармакологии Ленинградского фармацевтического института (ЛФИ) Алексея Алексеевича Лихачева, совмещавшего свою деятельность с работой в 1-м Ленинградском медицинском институте им. И. П. Павлова, где он также возглавлял кафедру фармакологии.

В апреле 1942 года некоторых сотрудников и студентов 2-го Ленинградского мединститута и Ленинградского фармацевтического института одним эшелоном эвакуировали в город Пятигорск, куда уже в августе 1941 года был эвакуирован и Днепропетровский фармацевтиче-

ский институт со значительной частью своей материальной базы. В числе этих эвакуированных сотрудников был заведующий кафедрой фармакологии ЛМИ И. А. Стерин, который затем вплоть до прихода немцев исполнял обязанности заведующего кафедрой фармакологии в Пятигорском медицинском институте.

В августе 1942 г. город Пятигорск был оккупирован немецко-фашистскими войсками. Согласно решению Совета народных комиссаров СССР от 15 августа 1942 г., Ленинградский и Днепропетровский фармацевтический институты были объединены под руководством директора профессора М. Б. Волынской и направлены по маршруту: Тбилиси – Баку – Красноводск – Ташкент – Семипалатинск. 10 октября 1942 года приказом Всесоюзного комитета по делам высшей школы при СНК СССР и Народного комиссариата здравоохранения СССР профессорам, преподавателям и студентам, ранее эвакуированным из города Ленинграда, в том числе и И. А. Стерину, было предписано прибыть в город Красноярск, где создавался Красноярский медицинский институт (рис. 5).

21 ноября 1942 года, приказом Всесоюзного комитета по делам высшей школы при СНК СССР и Народного комиссариата здравоохранения СССР, эвакуированные в город Красноярск Воронежский стоматологический, части Ленинградского стоматологического института, Ленинградского педиатрического института, 1-го Ленинградского медицинского института и 2-го Ленинградского медицинского института, стали одним целым – Красноярским государственным медицинским институтом. В ВУЗе были открыты 33 кафедры и два курса, в том числе кафедра фармакологии, которую возглавил И. А. Стерин. Несмотря на трудные военные годы, Иосиф Афроимович Стерин сумел организовать не только учебную и методическую работу в данном вузе, но и еще активно помогал Харьковскому мединституту, эвакуированному в город Чкалов (ныне Оренбург), в организации учебного

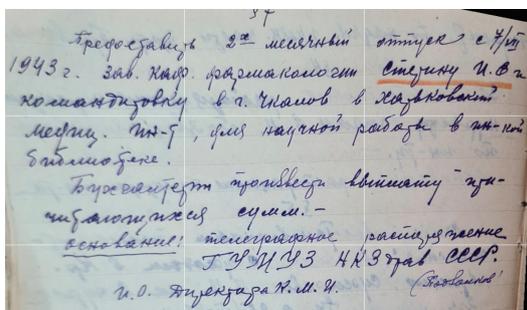


Рис. 6. Приказ о предоставлении отпуска И. А. Стерину для научной работы

Fig. 6. Order on granting leave to I. A. Sterin for scientific work

процесса на кафедре фармакологии. При всем этом не снижал темп и объем научных изысканий (рис. 6). Под его руководством в эти годы было начато активное изучение лекарственных растений Красноярского края, ставшее одним из направлений научной работы кафедры [15].

Научные исследования И. А. Стерина были направлены на изучение механизмов мышечного утомления, а также выяснение способов борьбы с метгемоглобинообразованием путём использования производных бензола. Для продолжения этой работы И. А. Стерин выезжал в апреле – мае 1944 года в Ленинград [15]. Эти исследования были обобщены и завершены защитой докторской диссертации «Влияние диоксibenзолов на скелетную мускулатуру» 5 июля 1944 года в Совете 2-го Ленинградского медицинского института. 26 мая 1945 года ВАК Всесоюзной комиссии по делам Высшей школы при СНК СССР принял решение о присуждении И. А. Стерину учёной степени доктора медицинских наук на основании защиты диссертации (решение утверждено 27.06.1945 года).

3 апреля 1945 г. И. А. Стерин вернулся на кафедру фармакологии 2-го ЛМИ в качестве временно исполняющего обязанности заведующего кафедрой, сохранив руководство кафедрой фармакологии в Красноярском медицинском институте до 20 ноября 1946 года. Иосиф Афроимович Стерин сменил на должности заведующего кафедрой фармакологии 2-го ЛМИ К. А. Мещерскую и исполнял свои обязанности до возвращения в Ленинград С. В. Аничкова, который принял кафедру в августе 1945 г. На кафедре фармакологии 2-го ЛМИ И. А. Стерин продолжал работать до 3 февраля 1947 года, когда его в должности доцента сменил М. Л. Беленький. Проживал И. А. Стерин тогда на Литейном проспекте, д. 58, кв. 32 [16].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Стерин Иосиф Афроимович, 1940 // ЦГАИПД СПб. Фонд Р-1728. Опись 1-27. Дело 213107. Л. 11.
2. Стерин Иосиф Афроимович, 1918–1919 (дело об окончании университета) // ЦГА СПб. Фонд Р-3081. Опись 1. Дело 2906. Л. 35.

Между тем в 1945 году возобновил работу Ленинградский фармацевтический институт. Вернулись преподаватели, ведущие основные дисциплины, а также многие студенты старших курсов. 31 мая 1946 года был объявлен конкурс на вакантную должность заведующего кафедрой фармакологии ЛФИ. С. В. Аничков рекомендовал директору ЛФИ на эту должность д. м. н. И. А. Стерина, который к тому времени был известным ученым, являлся автором 19 научных работ, относящихся к вопросам фармакологии скелетных мышц, в частности мышечного утомления, фармакологии сердца и крови. 18 сентября 1946 года И. А. Стерин, после прохождения по конкурсу, был утвержден в должности заведующего кафедрой фармакологии Ленинградского фармацевтического института. В 1946 г. Иосифу Афроимовичу Стерину было присвоено ученое звание профессора [16].

Тематика исследований кафедры, проводимых под его руководством, отличалась большим разнообразием. Часть работ была посвящена фармакологическому изучению растений, в частности их спазмолитическому и гипотензивному действию, часть – изучению новых антигипертензивных средств – выяснялась связь между химической структурой вещества и его фармакологическим действием [17].

В должности заведующего кафедрой фармакологии ЛФИ И. А. Стерин работал до 1951 года. В этом году было принято решение об объединении кафедры фармакологии с кафедрой гигиены под руководством Д. А. Зильбера. К сожалению, в 1952 г. Иосиф Афроимович Стерин ушел из жизни в самом расцвете творческих сил, оставив после себя большое научное наследие и благодарных учеников. За курс фармакологии с 1 сентября 1952 года стала отвечать Мельникова Тамара Александровна, до этого работавшая во 2-м ЛМИ [16, 18].

На протяжении истории существования кафедры менялись заведующие, приходили новые талантливые ученые: доцент Элеонора Григорьевна Громова, профессора Мельникова Тамара Александровна, Александра Никитична Поскаленко, Леонид Васильевич Пастушков, Елена Евгеньевна Лесиовская, Владислав Алексеевич Крауз [19, 20]. В настоящее время коллектив кафедры фармакологии и клинической фармакологии под руководством профессора Сергея Владимировича Оквитого продолжает традиции, заложенные прекрасным педагогом и ученым, возглавлявшим кафедру в самые сложные для страны военные и послевоенные годы – Иосифом Афроимовичем Стериним.

Авторы выражают искреннюю благодарность Ксении Неведюк и Александре Смирновой, принимавшим непосредственное участие в поиске архивных материалов.

3. Стерин Иосиф Афроимович, 1923 (дело о приеме на работу) // ЦГА СПб. Фонд Р-4301. Опись 4. Дело 3113. Л. 8.
4. Стерин Иосиф Афроимович, доцент кафедры фармакологии, 1925–1945 // ЦГА СПб. Фонд Р-3081. Опись 12. Дело 239. Л. 43.

5. Стерин Е. И. Симптом перетяжки при хронических эндокардитах / И. А. Стерин // Журнал для усовершенствования врачей. – 1929. – № 1. – С. 22–24.
6. Стерин Иосиф Ефремович, доцент кафедры фармакологии, 1935–1945 // ЦГА СПб. Фонд Р-3081. Опись 12. Дело 238. Л. 34.
7. Граменицкий М. И. О порядке вхождения и действия вегетативных ядов группы адреналина-атропина на сердце / М. И. Граменицкий, И. Е. Стерин // Физиологический журнал СССР. – 1933. – Т. 16. – № 1. – С. 213–214.
8. Граменицкий М. И. Об условиях и порядке действия на сердце (лягушки) антагонистов ядов группы мускарин-атропин / М. И. Граменицкий, И. Е. Стерин // Физиологический журнал СССР. – 1933. – Т. 16. – № 1. – С. 209–215.
9. Стерин Е. И. О парадоксальном действии кальция и кальций-калиевой контрактуры изолированного сердца лягушки / Е. И. Стерин // Физиологический журнал СССР. – 1934. – Т. 17. – № 4. – С. 869–877.
10. Граменицкий Е. М. Воспоминания об отце / Е. М. Граменицкий // Коммунар. – 1989. – 5 июля. – С. 3.
11. Филимонов В. П. Иеросхимонах Серафим Вырицкий и Русская Голгофа / В. П. Филимонов. – СПб: Сатись, 1999. – 314 с.
12. Профессора Красноярской государственной медицинской академии / Под ред. В. И. Прохоренкова, С. В. Клеменкова. – Красноярск: Растр, 2002. – С. 290.
13. Богдашина И. В. Женская социальная память о привычном и обыденном в дневниках (1951–1969 гг.) жительницы Сталинграда (Волгограда) // Вестник Рязанского государственного университета им. С. А. Есенина. – 2020. – № 3 (68). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhenskaya-sotsialnaya-pamyat-o-privychnom-i-obydennom-v-dnevnikah-1951-1969-gg-zhitelnitsy-staljingrada-volgograda> (дата обращения: 10.06.2022).
14. Государственный архив Волгоградской области (ГАВО). Ф. Р-6880. Оп. 6. Д. 66. Л. 2.
15. Vivat Academia! Vivat professors! 80 лет Красноярскому государственному медицинскому университету им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого. – Красноярск: ООО «Издательство Поликор», 2022. – 286 с.
16. Стерин Иосиф Афроимович – заведующий кафедрой фармакологии, 09.09.1946–14.09.1946 // ЦГА СПб. Фонд Р-3133. Оп. 2. Д. 80. Л. 7.
17. Отчеты кафедр о научно-исследовательской работе за 1950 год // ЦГА СПб. Ф. Р-3133. Оп. 2. Д. 249. Л. 72.
18. Дело на присвоение ученого звания «Доцент» Мельниковой Тамаре Александровне // ЦГА СПб. Ф. Р-3133. Оп. 2. Д. 374. Л. 24.
19. Фармакология в Санкт-Петербурге (исторические очерки) / под ред. Ю. Д. Игнатова, Н. С. Сапронова, П. Д. Шабанова. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2007. – 416 с.
20. Оковитый С. В., Крауз В. А. 100 лет кафедре фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (1919–2019) // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т. 82. – № 8. – С. 41–44.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Светлана Михайловна Напалкова – д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Сергей Владимирович Оковитый – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, sergey.okovity@pharminnotech.com

Ольга Федоровна Веселова – канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия, veselovaof@mail.ru

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

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 30.05.2022 г., одобрена после рецензирования 20.09.2022 г., принята к публикации 28.09.2022 г.

Joseph Afroimovich Sterin

© 2022. Svetlana M. Napalkova¹, Sergey V. Okovityi¹, Olga F. Veselova², Vladimir V. Pereygin¹, Ksenia V. Demina³

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

²Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voino-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia

³Saint Petersburg Electrotechnical University 'LETI', Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Svetlana M. Napalkova, svetlana.napalkova@pharminnotech.com

ABSTRACT. The article, based on unpublished sources from the Central State Archive of St. Petersburg, shows the main milestones of the life and scientific achievements of Joseph Afroimovich Sterin, who headed the Department of Pharmacology at the Leningrad Pharmaceutical Institute from 1946 to 1951 (currently St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University). I.A. Sterin began his scientific activity in 1926 and did not stop it even during the Great Patriotic War. From August 1941 to April 1942, I.A. Sterin was assigned the duties of the head of the Department of Pharmacology of the 2nd LMI. After evacuation from the university in 1941 to Pyatigorsk, he headed the Department of Pharmacology at the Pyatigorsk Medical Institute, and since 1942 – at the newly formed Krasnoyarsk Medical Institute. After returning from evacuation, since 1946, I.A. Sterin was confirmed as the head of the Department of Pharmacology of the Leningrad Pharmaceutical Institute, which he headed until 1951.

In 1945, Joseph Afroimovich Sterin defended his dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. I.A. Sterin's scientific research was aimed at studying the mechanisms of muscle fatigue, developing the correction of methemoglobinemia, and evaluating the pharmacological activity of medicinal plants in Siberia. Part of the work carried out under his leadership was devoted to the pharmacological study of plants, in particular their antispasmodic and hypotensive effects, as well as the search for new antithyroid drugs – the relationship between the chemical structure of the substance and its pharmacological action was clarified.

The life path of Joseph Afroimovich Sterin is a wonderful example of endless dedication, courage, dedication, professional and civic responsibility.

KEYWORDS: Iosif Afroimovich Sterin; Head of the Department; Pharmacology; archival data; Leningrad Pharmaceutical Institute; Krasnoyarsk Medical Institute; St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical University

REFERENCES

1. Sterin Joseph Afroimovich, 1940 // TSGAIPD SPb. Fund R-1728. Inventory 1-27. Case 213107. L. 11. (In Russ.).
2. Sterin Joseph Afroimovich, 1918-1919 // Central State Administration of St. Petersburg. Fund R-3081. Inventory 1. Case 2906. L. 35. (In Russ.).
3. Sterin Joseph Afroimovich, 1923 // Central State Administration of St. Petersburg. Fund R-4301. Inventory 4. Case 3113. L. 8. (In Russ.).
4. Iosif Efremovich Sterin, Associate Professor of the Department of Pharmacology, 1925–1945 // Central State Administration of St. Petersburg. Fund R-3081. Inventory 12. Case 239. L. 43. (In Russ.).
5. Sterin E. I. The symptom of constriction in chronic endocarditis / I. A. Sterin // Journal for the improvement of doctors. – 1929. – No. 1. – pp. 22–24. (In Russ.).
6. Iosif Efremovich Sterin, Associate Professor of the Department of Pharmacology, 1935–1945 // Central State Administration of St. Petersburg. Fund R-3081. Inventory 12. Case 238. L. 34. (In Russ.).
7. Gramenitsky M. I. On the order of occurrence and action of vegetative poisons of the adrenaline-atropine group on the heart / M. I. Gramenitsky, I. E. Sterin // Physiological Journal of the USSR. – 1933. – Vol. 16. – No. 1. – pp. 213–214. (In Russ.).
8. Gramenitsky M. I. On the conditions and procedure of action on the heart (frog) antagonists of the muscarin-atropine group of poisons / M. I. Gramenitsky, I. E. Sterin // Physiological Journal of the USSR. – 1933. – Vol. 16. – No. 1. – pp. 209–215. (In Russ.).
9. Sterin E. I. On the paradoxical effect of calcium and calcium-potassium contracture of an isolated frog heart /

- E. I. Sterin // *Physiological Journal of the USSR*. – 1934. – Vol. 17. – No. 4. – pp. 869–877. (In Russ.).
10. Gramenitsky E. M. Memories of his father / E. M. Gramenitsky // *Kommunar*. – 1989. – July 5. – p. 3. (In Russ.).
11. Filimonov V. P. Hieroschemonach Seraphim Vyritsky and the Russian Golgotha / V. P. Filimonov. – St. Petersburg: Satis, 1999. – 314 p. (In Russ.).
12. Professors of the Krasnoyarsk State Medical Academy / Edited by V. I. Prokhorenkov, S. V. Klemenkov. – Krasnoyarsk: Raster, 2002. – p. 290. (In Russ.).
13. Bogdashina I. V. Women's social memory of the familiar and ordinary in the diaries (1951–1969) of a resident of Stalingrad (Volgograd) // *Bulletin of Ryazan State University named after S. A. Yesenin*. – 2020. – No. 3 (68). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhenskaya-sotsialnaya-pamyat-oprivychnom-i-obyedennom-v-dnevnikah-1951-1969-gg-zhitelnitsy-stalingrada-volgograda> (date of address: 10.06.2022).
14. State Archive of the Volgograd region (GAVO). F. R-6880. Op. 6. D. 66. L. 2. (In Russ.).
15. Vivat Academia! Vivat professors! 80 years of Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky. – Krasnoyarsk: LLC “Polikor Publishing House”, 2022. – 286 p. (In Russ.).
16. Sterin Joseph Afroimovich – Head of the Department of Pharmacology, 09.09.1946–14.09.1946 // *Central State Administration of St. Petersburg. Fund R-3133. Op. 2. D. 80. L. 7.* (In Russ.).
17. Reports of departments on research work for 1950 // *TSGA SPb. F. R 3133. Op. 2. D. 249. L. 72.* (In Russ.).
18. The case for awarding the academic title of “Associate Professor” to Tamara Melnikova // *Central State University of St. Petersburg. F. R. 3133. Op. 2. D. 374. L. 24.* (In Russ.).
19. *Pharmacology in St. Petersburg (historical essays)* / edited by Yu. D. Ignatov, N. S. Saprionov, P. D. Shabanov. Saint Petersburg: Albi-SPb, 2007. – 416 p. (In Russ.).
20. Okovity S. V., Krauz V. A. 100 years of the Department of Pharmacology and clinical Pharmacology of the St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (1919–2019) // *Experimental and clinical pharmacology*. – 2019. – Vol. 82. – No. 8. – p. 41–44. (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Svetlana M. Napalkova – D.Sc. in Biology, Professor, Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Sergey V. Okovityi – Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, sergey.okovity@pharminnotech.com

Olga F. Veselova – C.Sc in Medicine, associate professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia, veselovaof@mail.ru

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, ksdyomina@gmail.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted May 30, 2022; approved after reviewing September 20, 2022; accepted for publication September 28, 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 30.09.2022 Заказ 14

Мнение редакции может не совпадать с мнениями авторов публикуемых материалов.