



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

Научно-практический журнал
Scientific and practical journal

ФОРМУЛЫ АРМАЦИИ Pharmacy Formulas

Том
Volume

5

№
Number

3

2023

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!

Интерес фармакологов к исследованию субстанций, продуцируемых грибами, наметился в 50-х гг. прошлого столетия. Особенно ценными оказались глюкоаны и гетерогликоны грибного происхождения. Член редакционного совета журнала «Формулы Фармации» И.В. Змитрович знакомит читателей с особенностями структуры этих веществ и их воздействия на молекулярные мишени иммунных и раковых клеток.

Глюкоаны и гетерогликоны грибов – наиболее перспективные в фармакологическом отношении вещества. Они в большом количестве нарабатываются как искусственно выращиваемым мицелием, так и плодовыми телами, не требуют сложных методов очистки, лишены токсичности и, обладая комплексным действием на раковые клетки, не требуют сложных процедур фракционирования.

Глюкоаны представляет собой полисахариды на основе мономеров D-глюкозы, связанных α - и β -гликозидными связями. Из α -глюкоанов у грибов наиболее широко представлен гликоген, накапливающийся внутриклеточно, но он быстро окисляется и требует специальных техник извлечения, поэтому наибольшее практическое значение имеют более устойчивые к ферментативному воздействию β -глюкоаны, составляющие аморфный матрикс клеточной стенки. Гетерогликоны имеют в качестве мономерной основы различные моносахариды, соединенные O-гликозидными связями и обычно связанные с молекулами липидов или белков (гликолипиды или гликопротеины).

По мере прохождения желудочно-кишечного тракта линейная гликозидная цепь глюкоанов и гетерогликоанов не расщепляется, при этом их всасывание происходит преимущественно в проксимальном отделе тонкой кишки. В печени часть молекул глюкоанов захватываются макрофагами, в их вакуолях она грубо фрагментируется и затем переносится макрофагами в ретикуло-эндотелиальную систему. Фрагментированные β -глюкоаны и гетерогликоны обладают выраженной физиологической активностью и именуется модификаторами биологического ответа.

Длинные и часто разветвленные цепи этих биополимеров, а также ковалентно связанных с ними пептидов и липидов имеют фрагменты, комплементарные участкам связывания поверхностных рецепторов животной клетки и выступают, таким образом, их агонистами (активируют, наподобие естественных лигандов) или антагонистами (блокируют участок связывания и прерывают гуморальную сигнализацию). Рецепторами антигенпрезентирующих клеток иммунной системы они распознаются в качестве патоген-ассоциированных молекулярных образов (PAMP, pathogen-associated molecular patterns), что ведет к активации цитотоксического крыла

иммунной системы, однако описано их непосредственное воздействие на ряд рецепторов раковых клеток, ведущее к торможению пролиферации и апоптозу, а также опухоль-ассоциированных макрофагов, ведущее к снижению их толерогенной и иммуносупрессивной сигнализации. Такого рода биологическая активность изучается, прежде всего, в связи с развитием подходов в иммунотерапии злокачественных новообразований.

Для терапии с использованием глюкоанов характерна эндогенная стимуляция высвобождения цитокинов, связанная с тем, что образраспознающие рецепторы иммунной системы настроены на молекулярные фрагменты клеточной стенки бактерий, грибов, водорослей, покрыты протистов, а иммунный ответ связан с цитотоксическим действием лимфоцитов, т. е. такую тактику лечения можно с некоторыми оговорками назвать «эндогенной цитокинотерапией». Важная роль в активации Т-клеточного ответа принадлежит дендритным

клеткам. Это – специализированные В-лимфоциты или моноциты, экспрессирующие молекулы главного комплекса гистосовместимости I (MHC-I) и II (MHC-II), на которых они представляют фрагменты антигенов Т-лимфоцитам и естественным киллерным клеткам. Без участия антигенпрезентирующих клеток эти популяции лимфоцитов не смогут распознать антиген.

Эксперименты по обработке «перевербованных» опухолью макрофагов β -глюкоаном, полученным из дрожжей, привели к приобретению этими клетками фенотипа с мощной иммуностимулирующей активностью. Этот процесс включал метаболическое перепрограммирование макрофагов с усилением гликолиза, активизацией цикла Кребса и утилизации глутамина. Было показано, что β -глюкоан воздействует на Dectin-1 рецептор. Дальнейшие исследования *in vivo* показали, что пероральное лечение β -глюкоаном значительно замедляет рост опухоли, что связано с активацией перепрограммированными макрофагами эффекторных Т-клеток.

Дальнейшая идентификация антигенных детерминант гетерогликоанов грибов, связанных с прямым ингибированием роста рецепторов раковой клетки, является новым направлением в таргетной терапии злокачественных новообразований, поскольку ранее глюкоаны грибов рассматривались в основном как средства иммуноопосредованной терапии.

Уважаемые читатели, учитывая междисциплинарный характер исследования в сфере фармацевтических, медико-биологических и биологических наук на примере данного направления, редколлегия издания приглашает к дальнейшим комплексным подходам в своей деятельности, ориентированной на получение значимых научно-практических результатов.

Иван Змитрович,
Член Редакционного Совета



Dear colleagues!

The interest of pharmacologists in the study of substances produced by medicinal mushrooms arose from the 1950s. Such substances as glucans and heteroglycans of fungal origin turned out to be especially valuable. The member of the editorial board of the journal "Formula Pharmacy" I.V. Zmitrovich introduces the readers to structural features of these substances and their effects on the molecular targets of immune and cancer cells.

Glucans and heteroglycans of fungal origin are the most promising substances in pharmacological terms. They are produced in large quantities both artificially by mycelium cultivation and in fruit bodies, require no complex purification methods, are non-toxic, and, possessing a comprehensive effect on cancer cells, do not require intricate fractionation procedures.

Glucans are polysaccharides based on monomers of D-glucose, linked through α - and β -glycosidic bonds. Among the α -glucans in fungi, glycogen is the most widely represented, accumulating intracellularly. However, it rapidly oxidizes and requires special extraction techniques. Therefore, β -glucans, which are more resistant to enzymatic degradation and form an amorphous matrix of the fungal cell wall, hold the greatest practical value. Heteroglycans have various monosaccharides as their monomer basis, bound by O-glycosidic linkages, and are usually associated with lipid or protein molecules (glycolipids or glycoproteins).

As they transit through the gastrointestinal tract, the linear glycosidic chains of glucans and heteroglycans remain intact; their absorption primarily occurs in the proximal part of the small intestine. In the liver, a portion of the glucan molecules are captured by macrophages. Within their vacuoles, the molecules are roughly fragmented and then transported by the macrophages into the reticuloendothelial system. The fragmented β -glucans and heteroglycans exhibit pronounced physiological activity and are referred to as biological response modifiers.

The long and often branched chains of these biopolymers, as well as the peptides and lipids covalently linked to them, contain segments that are complementary to binding sites on the surface receptors of animal cells, thereby acting as agonists (activating, similar to natural ligands) or antagonists (blocking binding sites and interrupting paracrine signaling). Recognized by immune system antigen-presenting cell receptors as pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), these biopolymers lead to the activation of the cytotoxic arm of the immune system.

However, their direct effects on several tumor cell receptors have been documented, leading to the inhibition of proliferation and apoptosis, as well as tumor-associated macrophages, resulting in a reduction of their tolerogenic and immunosuppressive signaling. Such biological activity is primarily studied in the context of developing approaches in immunotherapy for malignant neoplasms.

Therapy using glucans is characterized by the endogenous stimulation of cytokine release, linked to the fact that immune system pattern recognition receptors are tuned to molecular fragments of bacterial cell walls, fungi, algae, and protozoans, and the immune response is associated with the cytotoxic action of lymphocytes. With some caveats, this treatment approach can be called "endogenous cytokine therapy". Dendritic cells play a crucial role in activating the T-cell response. These are specialized B-lymphocytes or monocytes that express molecules of the major histocompatibility complex I (MHC-I) and II (MHC-II), presenting antigen fragments to T-lymphocytes and natural killer cells. Without the involvement of antigen-presenting cells, these populations of lymphocytes would be unable to recognize antigens.

Experiments involving the treatment of «reversed» tumor macrophages with β -glucan derived from yeast led to the acquisition of a phenotype by these cells with potent immune-stimulating activity. This process involved the metabolic reprogramming of macrophages, intensifying glycolysis, activating the Krebs cycle, and utilizing glutamine. It was demonstrated that β -glucan affects the Dectin-1 receptor. Further *in vivo* studies showed that oral treatment with β -glucan significantly slows tumor growth, which is associated with the activation of effector T-cells by reprogrammed macrophages.

Further identification of the antigenic determinants of fungal heteroglycans, linked to the direct inhibition of cancer cell receptors, represents a new direction in targeted therapy for malignancies, as previously, fungal glucans were mainly considered for immunotherapy.

Dear readers, given the interdisciplinary nature of research in the pharmaceutical, biomedical, and biological sciences, as illustrated by this field, the editorial board of this publication invites further comprehensive approaches aimed at achieving significant scientific and practical results.

Ivan Zmitrovich,
Editorial Council Member

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) | ○ Ш. И. Левит, д-р мед. наук, проф.
(Тель-Авив, Израиль) |
| ○ В. К. Донченко, д-р экон. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ В. В. Перельгин, д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ И. В. Змитрович, д-р биол. наук
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ А. Г. Софронов, чл.-корр. РАН,
д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ В. М. Мерабишвили, 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) | ○ Shmuel Levit,
Doctor of Medicine (MD), Professor
(Tel-Aviv, Israel) |
| ○ Vladislav K. Donchenko,
D.Sc. in Economics, Professor
(St. Petersburg, Russia) | ○ Vladimir V. Perelygin,
Doctor of Medicine (MD), Professor
(St. Petersburg, Russia) |
| ○ Ivan V. Zmitrovich,
D.Sc. in Biology,
(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) |

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)
- **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. Немятых**, д-р фармацевт. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
- **С. В. Оковитый**, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
- **А. С. Орлов**, канд. фармацевт. наук, доц. (Санкт-Петербург, Россия)
- **В. В. 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. Galynkin**, D.Sc. in Engineering, Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Vladimir A. Dadali**, D.Sc. in Chemistry, Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Eduard J. Javadov**, academician of the Russian Academy of Sciences, D.Sc. in veterinary Sciences, Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Vladislav K. Donchenko**, D.Sc. in Economics, Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Igor V. Dorovsky**, Doctor of Medicine (MD), Professor (Moscow, Russia)
- **Nikolai V. Efimov**, Doctor of Medicine (MD), Professor (St. Petersburg, Russia)
- **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

Изучение терапевтической
эффективности нового
комплексного препарата
в птицеводстве

А. С. Хлебалина, С. В. Енгашев,
А. А. Комаров, А. М. Лунегов

10

Studying the therapeutic
effectiveness of a new
complex drug in poultry
farming

A. S. Khlebalina, S. V. Engashev,
A. A. Komarov, A. M. Lunegov

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Состояние онкологической
помощи в России: возраст и рак.
Особенности локализационной
структуры, качества учета
и выживаемость больных ЗНО
пожилого возраста (популяционное
исследование). Часть 4

В. М. Мерабишвили, А. О. Шахзадова,
В. В. Перельгин

16

The state of cancer
care in Russia: age and cancer.
Features of localization structure,
quality of accounting and survival
of elderly patients with ZNO
(population study).
Part 4

V. M. Merabishvili, A. O. Shakhzadova,
V. V. Perelygin

Стандартный образец
как обязательный элемент
в диагностике отравлений
токсичными веществами

В. В. Лукша, А. А. Ельцов, Н. С. Юдина

30

Standard sample as an
obligatory element in the
diagnosis of poisoning by
toxic substances

V. V. Luksha, A. A. Eltsov, N. S. Judina

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Домен *Archaea* – обзор
системы, метаболизм,
биотехнологический потенциал

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

38

Domain *Archaea* –
system overview, metabolism,
biotechnological potential

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

Коррекция иммунного статуса
поросят в критические периоды
выращивания

И. В. Лунегова, А. М. Лунегов,
А. Ф. Кузнецов, В. В. Тыц

38

Correction of piglets' immune
status during critical growing
periods

I. V. Lunegova, A. M. Lunegov,
A. F. Kuznetsov, V. V. Tyts

НАСЛЕДИЕ

Леонид Аркадьевич Лошаков:
«Знания бесценны. Проверено»
Н. Г. Золотарева, Е. В. Похваленко



HERITAGE

Leonid Arkadyevich Loshakov:
“Knowledge is priceless. Verified”
N. G. Zolotareva, E. V. Pokhvalenko

Изучение терапевтической эффективности нового комплексного препарата в птицеводстве

© 2023. А. С. Хлебалина¹, С. В. Енгашев², А. А. Комаров³, А. М. Лунегов⁴

¹Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт птицеводства (ВНИВИП) – филиал Федерального научного центра «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

²Общество с ограниченной ответственностью «Научно-внедренческий центр Агроветзащита», Москва, Россия

³Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ), Москва, Россия

⁴Санкт-Петербургский государственный ветеринарный университет, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Алена Сергеевна Хлебалина, sergeevna.science@gmail.com

АННОТАЦИЯ. Исследование было проведено на 38 000 курах 36-недельного возраста кросса «РОСС-308». Представлены результаты клинического исследования лекарственного препарата Амоксиантарь при заболеваниях бактериальной этиологии у кур. Посредством бактериологических исследований патологического материала от павших кур, были выявлены следующие возбудители: *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter agglomerans*, *Proteus mirabilis* и *Escherichia coli*. Для оценки эффективности препарата были одновременно сформированы четыре опытные группы: 4000, 13000, 15000 и 6000 голов. Птице выпаивали Амоксиантарь в суточной дозе 17,5–35 мг препарата на 1 кг массы животного в течение 3–5 дней. Эффективность препарата оценивалась на основании исчезновения клинических признаков заболевания и отсутствия возбудителей заболевания в биоматериале после последнего введения препарата. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности препарата Амоксиантарь в отношении *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter agglomerans*, *Proteus mirabilis* и *Escherichia coli*, при этом не наблюдались побочные действия на организм птицы при указанной дозировке. Предлагаем нашим читателям посмотреть с разных сторон на представленную тему и результаты нашего исследования и призываем Вас присоединиться к их обсуждению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: птицеводство; «Росс-308»; лекарственный препарат; антибиотик; амоксициллин; Амоксиантарь; терапевтическая эффективность

ВВЕДЕНИЕ

Птицеводство – одна из важнейших и особо интенсивно развивающихся отраслей животноводства [1, 2]. В настоящее время спрос на яйца и мясо птицы с годами лишь растёт, а поэтому и темпы производства данной продукции постоянно увеличиваются [3].

Однако несмотря на стремительные темпы развития птицеводства, бактериальные заболевания сельскохозяйственных птиц всё ещё очень широко распространены в условиях хозяйств и причиняют большой экономический ущерб предприятиям за счет падежа, снижения яйценоскости и низких привесов птицы. Это обстоятельство подчеркивает актуальность и важность высокоэффективных антибактериальных препаратов в современном птицеводстве [4, 5]. Они играют ключевую роль в поддержании здоровья и повышении продуктивности птиц, а также в минимизации экономических потерь предприятий от бактериальных инфекций.

Такие препараты обеспечивают не только профилактику заболеваний, но и эффективное лечение при возникновении инфекций. Поэтому исследования, направленные на оценку и улучшение терапевтической эффективности данных препаратов, играют важную роль в обеспечении устойчивости птицеводства и увеличении качества птицеводческой продукции.

Ветеринарный препарат Амоксиантарь содержит в своём составе амоксициллин, являющийся широко применяемым антибиотиком как в медицине, так и ветеринарии [6, 7]. Он относится к группе полусинтетических β-лактамов антибиотиков широкого спектра действия. Активен в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов [8–11]. В состав препарата Амоксиантарь входит янтарная кислота, она способствует повышению резистентности организма птицы, увеличению массы цыплят-бройлеров, повышает яйценоскость кур-несушек [12, 13]. Кроме того, янтарная кислота увеличивает проницаемость мембраны бактериальной клетки, таким образом увеличивая чувствительность микроорганизма к амоксициллину [14, 15].

Целью исследования является изучение терапевтической эффективности препарата Амоксиантарь при заболеваниях бактериальной этиологии у кур, вызываемых микроорганизмами, чувствительными к амоксициллину.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования использовали куры 36-недельного возраста кросса «РОСС-308» в количестве 38 000 голов. Животные имели признаки воспалительной респираторной и желудочно-кишечной инфекции бактериальной этиологии, а также положительные результаты наличия возбудителей инфекции в биоматериале (патологическом материале от павшей птицы и образцах фекалий).

В течение всего исследования птица находилась в крытом помещении в производственных условиях с циклическими режимами кормления и ухода. Кормление соответствовало рациону и нормам кормления для данного вида и возраста птицы. Доступ к воде не ограничивали.

Было сформировано четыре подопытных группы: 4000, 13 000, 15 000 и 6000 голов. Животные находились в разных корпусах. Амоксиантарь вводили перорально групповым способом с водой по схеме, представленной в таблице 1.

Чувствительность изолированных бактерий к антимикробным препаратам изучалась с использованием стандартных индикаторных дисков Oxoid. Определение чувствительности микроорганизма к антибиотику проводилось на основе изменения диаметра зоны ингибирования роста: если зона превышала 20 мм, микроорганизм считался чувствительным; если зона составляла менее 15 мм, – малочувствительным; отсутствие зоны ингибирования роста свидетельствовало об устойчивости микроорганизма к антибиотику.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам представлены в таблице 2.

После применения препарата Амоксиантарь, положительная динамика течения заболевания была отмечена во всех группах, независимо от дозы и длительности курса лечения.

Применение препарата Амоксиантарь при выращивании кур способствовало повышению сохранности поголовья, снижению падежа и стабилизации показателей бактериального роста в опытных группах в сравнении с фоновыми показателями.

Схема введения препарата Амоксиантарь

Табл. 1.

The scheme of administration of the drug Amoxiyantar

Table 1.

Группы животных	Доза препарата	Возбудитель инфекции в биоматериале
Корпус № 3 (4000 голов)	Выпойка препарата течение 3 суток, в дозе 35,0 мг/кг;	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterobacter agglomerans</i> , <i>Proteus mirabilis</i>
Корпус № 4 (13000 голов)	Выпойка препарата в течение 3 суток, в дозе 17,5 мг/кг;	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterobacter agglomerans</i> , <i>Proteus mirabilis</i>
Корпус № 5 (15000 голов)	Выпойка препарата течение 5 суток, в дозе по 35,0 мг/кг	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i>
Корпус № 6 (6000 голов)	Выпойка препарата течение 5 суток, в дозе 17,5 мг/кг	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i>

Результаты определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам

Табл. 2.

Results of determining the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs

Table 2.

Препараты	Зоны задержки роста микроорганизмов, мм				Для чувств. культур, мм
	<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Pr. mirabilis</i>	<i>E. agglomerans</i>	
Колистин	–	16	12	19	>20
Амоксициллин (АВЗ)	34	32	21	25	>20
Гентамицин	15	12	–	17	>16
Флорфеникол	18	20	21	19	>20
Доксициклин	16	20	16	19	>20

При использовании препарата Амоксиантарь не наблюдалось раздражение кожи, беспокойства, зуда, отечности или изменения перьевого покрова. Побочные действия препарата Амоксиантарь в ходе исследования также не выявлены.

ВЫВОДЫ

По результатам проведенных исследований можно сделать следующие выводы: 1. Применение препарата Амоксиантарь перорально групповым способом (в течение 3 суток, в дозе 35,0 мг/кг; в течение 3 суток, в дозе 17,5 мг/кг; в течение 5 суток, в дозе по 35,0 мг/кг; в течение 5 суток, в дозе 17,5 мг/кг) высокоэффективно при смешанной респираторной и желудочно-кишечной инфек-

ции у кур, вызванной *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter agglomerans*, *Proteus mirabilis* и *Escherichia coli*.

Амоксиантарь не оказывает отрицательного и побочного действия на организм кур при применении в рекомендуемых терапевтических дозах, что доказано при клиническом исследовании в течение опыта и подтверждено бактериологическими исследованиями. Нежелательные реакции, осложнения, аллергические реакции со стороны птицы во время и после применения препарата отсутствовали.

Полученные результаты позволяют рекомендовать применение препарата Амоксиантарь в комплексных лечебных мероприятиях при смешанной респираторной и желудочно-кишечной инфекции у птицы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Козерод Ю. М. Современное состояние птицеводства России: проблемы и решения / Ю. М. Козерод, Н. В. Воробьева // Экономика, труд, управление в сельском хозяйстве. – 2021. – № 3(72). – С. 85–93. – DOI: 10.33938/213-85.

2. Куркина Н. Р. Формирование системы устойчивого экономического развития предприятий отрасли птицеводства / Н. Р. Куркина, А. И. Рузаев // Фундаментальные исследования. – 2023. – № 2. – С. 37–41. – DOI 10.17513/fr.43432.

3. Хорошильцева Е. В. Инновационная модернизация птицеводства как приоритетное направление развития АПК в условиях открытой экономики / Е. В. Хорошильцева // Инновационная наука. – 2016. – № 6–1. – С. 275–278.

4. Нуралиев Е. Р. Лечебно-профилактические мероприятия при колибактериозе в промышленном птицеводстве / Е. Р. Нуралиев, К. Ж. Кушалиев // Известия Самарской государственной сельскохозяйственной академии. – 2021. – № 2. – С. 51–57.

5. Портянко А. В. Эффективная схема лечения цыплат-бройлеров при ассоциативной кишечной инфекции / А. В. Портянко, С. Б. Лыско // Птицеводство. – 2020. – № 2. – С. 47–53. – DOI: 10.33845/0033-3239-2020-69-2-47-53.

6. Хлебалина А. С., Енгашев С. В., Лунегов А. М. Результаты исследования крови лабораторных животных при субхронической пероральной токсичности

препарата Амоксиантарь. / Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. – 2023. – № 2. – С. 88–91. – DOI: 10.52419/issn2782-6252.2023.2.88.

7. Хлебалина А. С. Янтарная кислота, как дополнительный компонент композиционных препаратов / А. С. Хлебалина, А. М. Лунегов // Актуальные вопросы ветеринарной медицины и лабораторной диагностики: материалы международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора В. В. Рудакова, Санкт-Петербург, 25–26 мая 2023 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2023. – С. 278–279.

8. Амоксициллин и янтарная кислота: эффективные лекарственные средства для защиты здоровья животных (обзор) / А. А. Комаров, С. В. Енгашев, Е. С. Енгашева [и др.] // Хранение и переработка сельхозсырья. – 2021. – № 4. – С. 98–117. – DOI: 10.36107/spfr.2021.259.

9. ВЭЖХ-МС/МС определение амоксициллина в плазме крови с использованием дериватизации / Е. Н. Гончарова, Д. Э. Габидулина, Р. Н. Селимов [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2022. – Т. 22, № 6. – С. 816–828. – DOI: 10.17308/sorpchrom.2022.22/10888.

10. Гавриков А. В. Особенности фармакодинамики суспензий амоксициллина / А. В. Гавриков, А. Е. Оборин // Ветеринария. – 2013. – № 3. – С. 10–13.

11. Современные принципы антибиотикотерапии в птицеводстве / С. В. Щепеткина, О. Б. Новикова, А. В. Забровская [и др.]. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, 2015. – 160 с.

12. Влияние кормовых добавок на прирост живой массы цыплят-бройлеров / Э. К. Папуниди, С. Ю. Смоленцев, Л. В. Абдуллина [и др.] // Вестник Марийского государственного университета. Серия: Сельскохозяйственные науки. Экономические науки. – 2019. – Т. 5, № 4(20). – С. 402–407. – DOI 10.30914/2411-9687-2019-5-4-402-406.

13. Соловьева А. А. Влияние кормовых добавок на динамику живой массы цыплят-бройлеров / А. А. Соловьева // Инициативы молодых – науке и производству: Сборник статей IV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Пенза, 30 ноября 2022 года / Под научной редакцией А.В. Носова. –

Пенза: Пензенский государственный аграрный университет, 2022. – С. 473–477.

14. Енгашев С. В. Изучение местнораздражающего и аллергизирующего действия нового препарата Амоксиантарь / С. В. Енгашев, А. М. Лунегов, А. С. Хлебалина // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2023. – Т. 12, № 1. – С. 261–266.

15. Лунегов А. М. Использование янтарной кислоты в животноводстве / А. М. Лунегов, И. В. Лунегова // Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии: материалы II Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов, посвященного восьмидесятилетию заслуженного деятеля науки РФ, профессора Соколова Владимира Дмитриевича, Санкт-Петербург, 22–24 мая 2012 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, 2012. – С. 173–175.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Алена Сергеевна Хлебалина – аспирант отдела фармакологии и токсикологии Всероссийского научно-исследовательского ветеринарного института птицеводства (ВНИВИП) – филиал Федерального научного центра «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия, sergeevna.science@gmail.com

Сергей Владимирович Енгашев – д-р ветеринар. наук, профессор, академик РАН, Общество с ограниченной ответственностью «Научно-внедренческий центр Агроветзащита», Москва, Россия, admin@vetmag.ru

Александр Анатольевич Комаров – д-р биол. наук, профессор, профессор РАН, профессор кафедры Ветеринарной медицины Российского биотехнологического университета (РОСБИОТЕХ), Россия, komarov1965@hotmail.com

Александр Михайлович Лунегов – канд. ветеринар. наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и токсикологии Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия, a.m.lunegov@spbguvmt.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 12.12.2023 г., одобрена после рецензирования 15.12.2023 г., принята к публикации 18.12.2023 г.

Studying the therapeutic effectiveness of a new complex drug in poultry farming

© 2023. Alyona S. Khlebalina¹, Sergey V. Engashev²,
Alexander A. Komarov³, Alexander M. Lunegov⁴

¹All-Russian Scientific Research Veterinary Institute of Poultry Farming (VNIVIP) - branch of the Federal Scientific Center "All-Russian Scientific Research and Technological Institute of Poultry Farming" of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia,

²LLC "Research and Development Center Agrovetzashchita", Moscow, Russia,

³Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Moscow, Russia,

⁴Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Alyona S. Khlebalina, sergeevna.science@gmail.com

ABSTRACT. The study was conducted on 38,000 36-week-old chickens of the "ROSS-308" breed. The results of a clinical study of the drug "Amoxyantare" in cases of bacterial etiology diseases in poultry are presented. Bacteriological examinations of pathological material from deceased chickens revealed the following pathogens: *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter agglomerans*, *Proteus mirabilis*, and *Escherichia coli*. To evaluate the efficacy of the drug, four experimental groups were simultaneously formed, consisting of 4000, 13,000, 15,000, and 6000 birds, respectively. The chickens were administered Amoxyantare at a daily dose of 17.5–35 mg per 1 kg of body weight for 3–5 days. The effectiveness of the drug was assessed based on the disappearance of clinical signs of the disease and the absence of disease agents in the biomaterial after the last administration of the drug. The obtained results indicate the high efficacy of the Amoxyantare drug against *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter agglomerans*, *Proteus mirabilis*, and *Escherichia coli*, with no observed side effects on the birds at the specified dosage.

KEYWORDS: poultry farming; Ross-308; medicinal product; antibiotic; amoxicillin; Amoxyantare; therapeutic efficacy

REFERENCES

1. Kozherod Yu. M. Current state of poultry farming in Russia: problems and solutions / Yu. M. Kozherod, N. V. Vorobyova // Economics, labor, management in agriculture. – 2021. – No. 5(74). – pp. 85–93. – DOI 10.33938/215-114. (In Russ).
2. Kurkina N. R. Formation of a system for sustainable economic development of poultry industry enterprises / N. R. Kurkina, A. I. Ruzaev // Fundamental Research. – 2023. – No. 2. – P. 37–41. – DOI 10.17513/fr.43432. (In Russ).
3. Khoroshiltseva E. V. Innovative modernization of poultry farming as a priority direction for the development of the agro-industrial complex in an open economy / E. V. Khoroshiltseva // Innovative science. – 2016. – No. 6–1. – pp. 275–278. (In Russ).
4. Nuraliev E. R. Treatment and preventive measures for colibacillosis in industrial poultry farming / E. R. Nuraliev, K. Z. Kushaliev // News of the Samara State Agricultural Academy. – 2021. – No. 2. – P. 51–57. (In Russ).
5. Portyanko A.V. Effective treatment regimen for broiler chickens with associative intestinal infection / A.V. Portyanko, S.B. Lysko // Poultry farming. – 2020. – No. 2. – P. 47–53. – DOI 10.33845/0033-3239-2020-69-2-47-53. (In Russ).
6. Khlebalina A. S. Results of a study of the blood of laboratory animals with subchronic oral toxicity of the drug Amoxyantare / A. S. Khlebalina, S. V. Engashev, A. M. Lunegov // Legal regulation in veterinary medicine. – 2023. – No. 2. – P. 88–91. – DOI 10.52419/issn2782-6252.2023.2.88. (In Russ).
7. Khlebalina A. S. Succinic acid as an additional component of composite preparations / A. S. Khlebalina,

- A. M. Lunegov // Current issues of veterinary medicine and laboratory diagnostics: materials of the international scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of the birth Professor V. V. Rudakova, St. Petersburg, May 25–26, 2023. – St. Petersburg: St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, 2023. – P. 278–279. (In Russ).
8. Komarov S. V. Engashev E. S. Engasheva [et al.] // Storage and processing of agricultural raw materials. – 2021. – No. 4. – P. 98–117. – DOI: 10.36107/spfp.2021.259
9. HPLC-MS/MS determination of amoxicillin in blood plasma using derivatization / E. N. Goncharova, D. E. Gabidullina, R. N. Selimov [et al.] // Sorption and chromatographic processes. – 2022. – T. 22, No. 6. – P. 816–828. – DOI: 10.17308/sorphrom.2022.22/10888. (In Russ).
10. Gavrikov A.V. Features of the pharmacodynamics of amoxicillin suspensions / A.V. Gavrikov, A.E. Oborin // Veterinary Medicine. – 2013. – No. 3. – P. 10–13. (In Russ).
11. Modern principles of antibiotic therapy in poultry farming / S. V. Shchepetkina, O. B. Novikova, A. V. Zabrovskaya [et al.]. – St. Petersburg: St. Petersburg State Academy of Veterinary Medicine, 2015. – 160 p. (In Russ).
12. The influence of feed additives on the increase in live weight of broiler chickens / E. K. Papunidi, S. Yu. Smolentsev, L. V. Abdullina [et al.] // Bulletin of the Mari State University. Series: Agricultural Sciences. Economic Sciences. – 2019. – T. 5, No. 4(20). – pp. 402–407. – DOI: 10.30914/2411-9687-2019-5-4-402-406. (In Russ).
13. Solovyova A. A. The influence of feed additives on the dynamics of live weight of broiler chickens / A. A. Solovyova // Initiatives of the young - science and production: Collection of articles of the IV All-Russian Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students, Penza, November 30, 2022 / Scientifically edited by A. V. Nosova. – Penza: Penza State Agrarian University, 2022. – P. 473–477. (In Russ).
14. Engashev S. V. Izuchenie mestnorazdrachayushchego i allergiziruyushchego deistviya novogo preparata Amoksiyantar' / S. V. Engashev, A. M. Lunegov, A. S. Khlebalina // Sbornik nauchnykh trudov Krasnodarskogo nauchnogo tsentra po zootekhnii i veterinarii. – 2023. – V. 12, № 1. – S. 261–266. (In Russ).
15. Lunegov A. M. Ispol'zovanie yantarnoi kisloty v zhivotnovodstve / A. M. Lunegov, I. V. Lunegova // Effektivnye i bezopasnye lekarstvennye sredstva v veterinarii : materialy II Mezhdunarodnogo kongressa veterinarnykh farmakologov i toksikologov, posvyashchennogo vos'midesyatiletuyu zaslužhennogo deyatela nauki RF, professora Sokolova Vladimira Dmitrievicha, Sankt-Peterburg, 22–24 maya 2012 goda. – Sankt-Peterburg: Sankt-Peterburgskaya gosudarstvennaya akademiya veterinarnoi meditsiny, 2012. – S. 173–175. (In Russ)

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alyona S. Khlebalina – Postgraduate student of the Department of Pharmacology and Toxicology of the All-Russian Scientific Research Veterinary Institute of Poultry Farming (VNIVIP) – branch of the Federal Scientific Center “All-Russian Scientific Research and Technological Institute of Poultry Farming” of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia, sergeevna.science@gmail.com

Sergey V. Engashev – Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, LLC “Research and Development Center Agrovetzashchita”, Moscow, Russia, admin@vetmag.ru

Alexander A. Komarov – Doctor of Biological Sciences, Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Veterinary Medicine of the Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Russia, komarov1965@hotmail.com

Alexander M. Lunegov – Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Toxicology, Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia, a.m.lunegov@spbguvm.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted December 12, 2023; approved after reviewing December 15, 2023; accepted for publication December 18, 2023

Состояние онкологической помощи в России: возраст и рак. Особенности локализационной структуры, качества учета и выживаемость больных ЗНО пожилого возраста (популяционное исследование). Часть 4

© 2023. В. М. Мерабишвили¹, А. О. Шахзадова², В. В. Перелыгин³

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

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, Москва, Россия

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

Автор, ответственный за переписку: Вахтанг Михайлович Мерабишвили, MVM@niioncologii.ru

АННОТАЦИЯ. В предыдущей серии статей мы подробно рассмотрели особенности распространенности, качество первичного учета, локализационную структуру и выживаемость больных злокачественными новообразованиями в различных возрастных категориях населения России от детей и подростков до среднего возраста – (45–59 лет). В настоящем исследовании все эти аспекты рассмотрим для следующей возрастной категории лиц **пожилого возраста**. В соответствии с распределением возрастной структуры, рекомендуемой Всемирной организацией здравоохранения, к пожилому населению относятся лица от 60 до 79 лет. Классификация возраста ВОЗ не является абсолютным критерием для причисления человека к определенной возрастной структуре, особенно для жителей различных стран, учитывая их социально-экономические особенности. **Пожилой возраст** по воровской характеристике определяется тем, что происходит снижение жизненной активности. Специфические особенности заболеваемости, смертности и выживаемости пожилого населения России мы будем рассматривать подробно по каждой пятилетней возрастной группы пожилых – 60–64 года, 65–69 лет, 70–74 года.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЗНО; пожилой возраст; локализационная структура; достоверность учета; выживаемость больных; эффективность лечения

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); РМЖ – рак молочной железы.

ВВЕДЕНИЕ

Определение **пожилого возраста** является важным критерием для анализа демографической ситуации. В этот период большая часть населения меняет образ жизни, большинство выходит, как принято говорить, «на заслуженную пенсию». Наступает период физиологического и психологического старения. Люди становятся малоподвижными, приобретают массу хронических заболеваний, снижается внимательность, ухудшается память, хотя далеко не у всех. Народная мудрость гласит: «Человеку столько лет, на сколько он себя ощущает». Сильные духом люди, оптимисты, способны принимать свой возраст и поддерживать активный образ жизни.

В возрастной структуре России доля пожилого населения постоянно растет. Важно отметить, что определение критерия пожилого возраста чрезвычайно важно для различных сфер деятельности; кроме здравоохранения, это социальное обеспечение, трудовое законодательство и др.

Наша задача рассмотреть особенности влияния возрастных изменений среди больных ЗНО пожилого возраста.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель четвертой части работы остается прежней – изучить особенности распространенности ЗНО среди населения и выживаемости онкологических больных среди пожилых в последующих трех возрастных группах: 60–64, 65–69 и 70–74 года, выявить особенности локализационной структуры онкологической заболеваемости, оценить качество учета и исчислить однолетнюю и пятилетнюю выживаемость больных для определения эффективности лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования являются справочники МНИОИ им. П. А. Герцена, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова», база данных популяционного ракового регистра СЗФО РФ. Использованы стандартные методы анализа аналитических данных, в том числе программа Eurocare.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Установлены следующие специфические особенности заболеваемости и выживаемости больных **пожилого возраста**. Больные пожилого возраста – 60–74 года

несут основную нагрузку возрастной структуры онкологической заболеваемости (более 50% всех первично учтенных больных ЗНО). Здесь же установлено наибольшее влияние эпидемии коронавируса. В связи с концентрацией в этой возрастной группе большего удельного веса больных с высоким уровнем летальности, выявлен более высокий уровень величин ИДУ, хотя отмечено его уменьшение с 2000 года, что свидетельствует об увеличении качества учета больных. Во всех трех возрастных группах пожилых произошло существенное снижение смертности от ЗНО. На четверть с 2000 года улучшился показатель однолетней выживаемости среди пожилого мужского населения и на 12–18% среди женского, имеющего более благоприятную локализационную структуру.

Демография

Общая численность населения пожилого возраста России в 2021 году составила более 25 млн (25 164 552), в том числе 9 870 360 мужского и 15 294 192 женского. От общей численности населения России жители пожилого возраста составили на оба пола 17,25%, среди мужского населения 14,57%, среди женского – 19,58%. Доля больных ЗНО этой группы составила на оба пола более 50% (50,6%), среди мужского населения 56,8%, среди женского – 45,4% (Табл. 1).

Заболеваемость

В таблице 2 представлено абсолютное число первично зарегистрированных больных ЗНО пожилого возраста в России по детальным возрастным группам (оба пола). Прежде всего следует отметить, что больные ЗНО пожилого возраста (60–74 года) несут основную нагрузку (более 50%) выявленных первичных случаев злокачественных опухолей. За период с 2000 по 2021 год число больных этой возрастной группы увеличилось на 33,04%. Во всех пятилетних возрастных группах отмечено увеличение численности больных, наибольшее среди возрастной группы 65–69 лет (более, чем на 60%). Отмечено наибольшее влияние коронавируса за период с 2019 по 2020 год, число больных, не получивших специализированной онкологической помощи уменьшилось на 18 827 человек или на 13,37%. [1]

В таблице 3 представлена динамика повозрастных показателей заболеваемости для группы больных **пожилого возраста**. Рост интенсивных показателей отмечен скромнее, особенно среди мужского населения,

Табл. 1. Среднегодовая численность населения России пожилого возраста в 2021 году. Данные Федеральной службы государственной статистики

The average annual population of the elderly in Russia in 2021. Data from the Federal State Statistics Service

Возрастная группа	Оба пола	Мужчины	Женщины
60–64	10 310 296	4 362 008	5 948 288
65–69	8 513 207	3 273 662	5 239 545
70–74	6 341 049	2 234 690	4 106 359
Всего по группам	25 164 552	9 870 360	15 294 192
% от общей численности населения	17,25%	14,57%	19,58%
Всего по России	145 864 296	67 751 042	78 113 254

Табл. 2.

Абсолютное число первично зарегистрированных больных ЗНО пожилого возраста в России по детальным возрастным группам (оба пола) [2–8]

Table 2.

The absolute number of primary registered elderly patients with ZNO in Russia by detailed age groups (Both sexes) [2–8]

Возрастная группа	Год взятия на учет							Прирост/убыль, %	Прирост/убыль, %
	2000	2005	2010	2015	2019	2020	2021		
60–64	76293	42244	76174	95057	104547	90822	94433	23,78	-13,13
65–69	65223	85672	50612	95173	115133	99742	105013	61,01	-13,37
70–74	79334	63452	89739	55753	87259	82855	94377	18,96	-5,05
60–74	220850	191368	216525	245983	306939	273419	293823	33,04	-10,92
% от всех ЗНО	49,23	40,79	41,89	41,74	47,93	49,17	50,62		

Табл. 3.

Возрастные показатели заболеваемости ЗНО среди больных пожилого возраста в России по детальным возрастным группам (на 100 000) [2–8]

Table 3.

Age-related indicators of the incidence of ZNO among elderly patients in Russia by detailed age groups (per 100,000) [2–8]

Оба пола									
Возрастная группа	Год взятия на учет							Прирост/убыль, %	Прирост/убыль, %
	2000	2005	2010	2015	2019	2020	2021		
60–64	870,79	884,42	1104,46	1016,41	1038,55	890,12	915,91	5,18	-14,29
65–69	1092,55	1136,87	1129,84	1390,29	1394,07	1186,86	1233,53	12,90	-14,86
70–74	1290,26	1327,44	1454,61	1521,22	1712,85	1406,56	1488,35	15,35	-17,88
Мужчины									
60–64	1156,58	1152,2	1393,49	1269,33	1274,52	1095,15	1109,65	-4,06	-14,07
65–69	1558,82	1570,36	1583,29	1880,58	1874,7	1618,27	1671,65	7,24	-13,68
70–74	1939,86	1935,03	2111,91	2194,38	2402,72	2004,68	2122,85	9,43	-16,57
Женщины									
60–64	668,99	703,68	902,87	839,36	869,38	741,37	773,84	15,67	-14,72
65–69	803,59	876,1	866,9	1082,64	1093,44	917,21	959,8	19,44	-16,12
70–74	963,27	1011,13	1121,43	1178,03	1333,88	1079,25	1143,06	18,66	-19,09

влияние пандемии коронавирусной инфекции оказалось более сильным, особенно среди женского населения. Интенсивные возрастные показатели заболеваемости ЗНО среди **пожилых** – наибольшие среди всех возрастных групп, особенно среди больных 70–74 лет (оба пола – 1488,35‰, с еще более высоким уровнем для этой группы среди мужского населения – (2122,85 на 100 000) – 2021 год. [8]

Достоверность учета

Индекс достоверности учета (ИДУ) для больных пожилого возраста один из наиболее высоких в связи с тяжелой локализационной структурой, по сравнению с более молодыми возрастными группами. С 2000 по 2021 год величины ИДУ для всех пожилых возрастных групп существенно снизились, что свидетельствует об успехах проводимых противораковых мероприятиях в стране. Отмечается заметное влияние коронавирусной инфекции, отбросившее в 2020 году показатель ИДУ на 3–5 лет назад, но с 2021 года он стал снижаться, качество первичного учета больных возросло. (Табл. 4)

Смертность

Несмотря на самые высокие уровни онкологической заболеваемости среди населения пожилого возраста, смертность здесь ниже, чем среди лиц **старческого возраста**. За период с 2000 до 2021 года **смертность пожилых** во всех трех возрастных группах снизилась на 18–29%, особенно среди мужчин в возрасте 60–64 года (на 33,14%). С каждой последующей возрастной группой **пожилого возраста** риск смертности от ЗНО существенно возрастает. (Табл. 5)

Динамика локализационной структуры онкологической заболеваемости среди пожилого населения

На рисунке 1–6 представлена локализационная структура заболеваемости ЗНО среди мужского и женского населения **пожилого возраста**. Основными локализациями ЗНО среди мужчин этих трех возрастных групп **пожилого населения** является рак легкого и рак предстательной железы, на третьем месте кожа (С44), далее ЗНО желудочно-кишечного тракта (желудок, ободочная и прямая кишка). Последующие места принадлежат

Табл. 4.

Величины индекса достоверности учета для больных пожилого возраста в России [9, 10]

Table 4.

Values of the index of reliability of accounting for elderly patients in Russia [9, 10]

Возрастная группа	Оба пола					Прирост/убыль, %	Прирост/убыль, %
	2000	2010	2019	2020	2021		
60–64	0,68	0,53	0,44	0,50	0,46	-32,57	14,71
65–69	0,70	0,59	0,46	0,53	0,48	-31,15	15,72
70–74	0,72	0,61	0,47	0,56	0,51	-29,36	19,72
Мужчины							
60–64	0,79	0,63	0,53	0,60	0,55	-30,31	-3,45
65–69	0,79	0,67	0,53	0,61	0,56	-29,33	10,00
70–74	0,78	0,67	0,53	0,63	0,57	-27,22	9,38
Женщины							
60–64	0,54	0,43	0,34	0,40	0,36	-33,69	-5,88
65–69	0,60	0,50	0,38	0,45	0,41	-32,67	6,67
70–74	0,66	0,54	0,41	0,50	0,45	-31,89	5,56

Табл. 5.

Смертность населения от ЗНО больных пожилого возраста в России [2–8]

Table 5.

Mortality of the population from ZNO of elderly patients in Russia [2–8]

Возрастная группа	Оба пола							Прирост/убыль, %
	Год взятия на учет							
	2000	2005	2010	2015	2019	2020	2021	
60–64	591,17	554,53	589,61	501,45	452,3	444,69	419,29	-29,07
65–69	769,12	724,59	664,88	677,46	639,68	630,22	597,84	-22,27
70–74	934,57	872,38	882,65	817,52	805,61	792,01	761,53	-18,52
Мужчины								
60–64	913,59	851,75	882,14	747,69	670,9	652,07	610,84	-33,14
65–69	1225,74	1152,31	1065,76	1048,18	1001,97	980,91	928,99	-24,21
70–74	1520,77	1417,59	1423,79	1311,84	1270,59	1262,87	1211,17	-20,36
Женщины								
60–64	363,52	353,93	385,57	329,08	295,57	294,23	278,82	-23,30
65–69	486,15	467,29	432,43	444,84	413,08	411,03	390,93	-19,59
70–74	639,5	588,55	608,34	565,49	550,19	534,33	516,83	-19,18

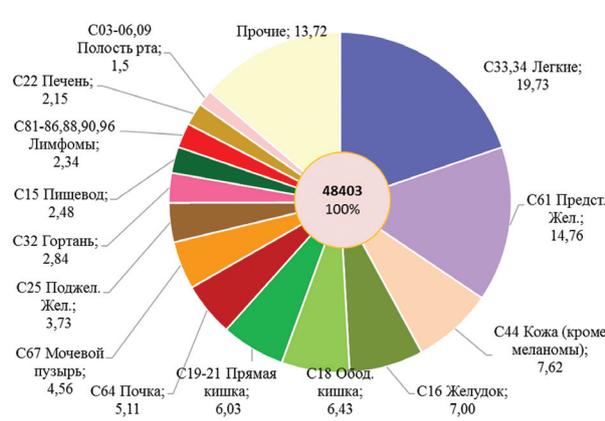


Рис. 1. Основная локализационная структура ЗНО среди мужского населения России возрастной группы 60–64 года (2021) [8]
Fig. 1. The main localization structure of ZNO among the male population of Russia age group 60–64 years (2021) [8]

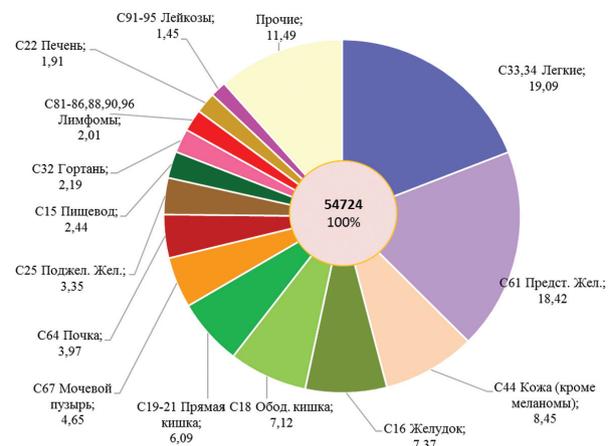


Рис. 2. Основная локализационная структура ЗНО среди мужского населения России возрастной группы 65–69 лет (2021) [8]
Fig. 2. The main localization structure of ZNO among the male population of Russia age group 65–69 years (2021) [8]

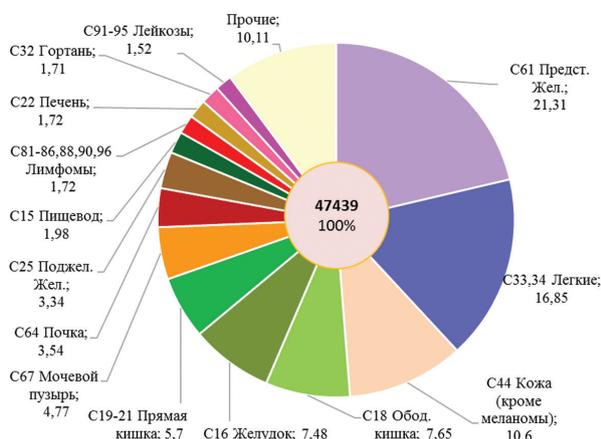


Рис. 3. Основная локализационная структура ЗНО среди мужского населения России возрастной группы 70–74 года (2021) [8]
Fig. 3. The main localization structure of ZNO among the male population of Russia age group 70–74 years (2021) [8]

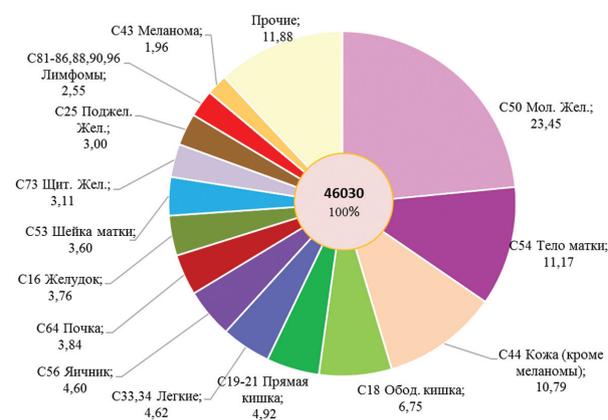


Рис. 4. Основная локализационная структура ЗНО среди женского населения России возрастной группы 60–64 года (2021) [8]
Fig. 4. The main localization structure of ZNO among the female population of Russia age group 60–64 years (2021) [8]

Дополнение к детальной локализационной структуре заболеваемости ЗНО среди мужского населения России возрастной группы 60–64 года (2021) [8]

Табл. 6.

Addition to the detailed localization structure of the incidence of ZNO among the male population of Russia age group 60–64 years (2021) [8]

Table 6.

№	Локализация, нозологическая форма	Код МКБ 10	Абс. число	Повозрастной	Уд. вес, %
15	Лейкозы	C91–95	692	15,86	1,42
16	Головной мозг	C70–72	623	14,28	1,29
17	Меланома кожи	C43	600	13,76	1,24
18	Ротоглотка	C10	521	11,94	1,08
19	Язык	C01,02	498	11,42	1,03
20	Гортаноглотка	C12,13	473	10,84	0,98
21	Губа	C00	291	6,67	0,60
22	Щитовидная железа	C73	267	6,12	0,55
23	Желчный пузырь	C23,24	217	4,97	0,45
24	Соед. и др. мягкие ткани	C47;49	204	4,68	0,42
25	Тонкий кишечник	C17	139	3,19	0,29
26	Половой член	C60	105	2,41	0,22
27	Полость носа, среднее ухо	C30,31	105	2,41	0,22
28	Большие слюнные железы	C07,08	103	2,36	0,21
29	Кости и суставные хрящи	C40,41	81	1,86	0,17
30	Молочная железа	C50	80	1,83	0,17
31	Глаз и его придаточный аппарат	C69	73	1,67	0,15
32	Носоглотка	C11	67	1,54	0,14
33	Яичко	C62	51	1,17	0,11

раку почки и мочевого пузыря, пищеводу и лимфомам. На последних местах в диаграмме лимфомы, рак печени и гортани.

Учитывая скромные возможности секторных диаграмм и большой перечень других учтенных случаев ЗНО, мы полагаем необходимым добавить к ним табличный материал с последующими локализациями ЗНО, что в обычных случаях не показываются. Как видно из таблиц 6–11 все последующие локализации ЗНО располагаются во всех трех возрастных группах больных **пожилого возраста** в близких по долям величинах. Среди

женского населения распределение возрастной структуры заболеваемости ЗНО имеет существенные различия. Все три возрастных периода **РМЖ** сохраняет первое место с удельным весом от 19 до 23%.

Занимающий в возрастной группе 60–64 года рак тела матки второе место, к 70 годам перемещается на четвертое. Его удельный вес в структуре заболеваемости женщин ЗНО снижается с 11,17 до 7,76%. Существенно увеличивается доля ЗНО кожи (C44) с 10,79 до 17,03%. Сохраняется значительная доля опухолей желудочно-кишечного тракта. Стабильно 4–5% занимает рак легкого.

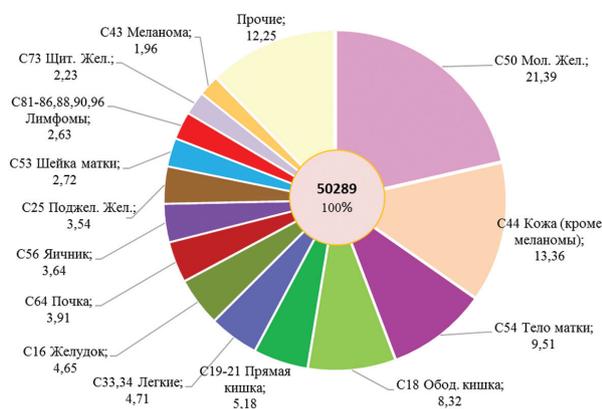


Рис. 5. Основная локализационная структура ЗНО среди женского населения России возрастной группы 65–69 лет (2021) [8]
 Fig. 5. The main localization structure of ZNO among the female population of Russia age group 65–69 years (2021) [8]

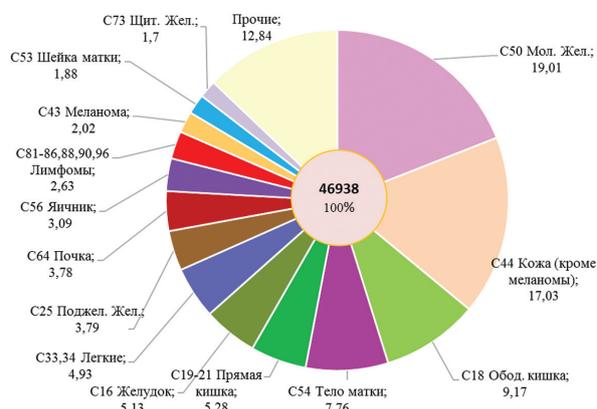


Рис. 6. Основная локализационная структура ЗНО среди женского населения России возрастной группы 70–74 года (2021) [8]
 Fig. 6. The main localization structure of ZNO among the female population of Russia age group 70–74 years (2021) [8]

Дополнение к детальной локализационной структуре заболеваемости ЗНО среди мужского населения России возрастной группы 65–69 лет (2021) [8]

Табл. 7.

Addition to the detailed localization structure of the incidence of ZNO among the male population of Russia age group 65–69 years (2021) [8]

Table 7.

№	Локализация, нозологическая форма	Код МКБ 10	Абс. число	Повозрастной	Уд. вес, %
15	Меланома кожи	C43	744	22,73	1,36
16	Полость рта	C03–06, 09	612	18,69	1,12
17	Головной мозг	C70–72	516	15,76	0,94
18	Язык	C01,02	421	12,86	0,77
19	Гортаноглотка	C12,13	410	12,52	0,75
20	Ротоглотка	C10	371	11,33	0,68
21	Губа	C00	301	9,19	0,55
22	Желчный пузырь	C23,24	240	7,33	0,44
23	Соед. и др. мягкие ткани	C47;49	231	7,06	0,42
24	Щитовидная железа	C73	214	6,54	0,39
25	Тонкий кишечник	C17	150	4,58	0,27
26	Половой член	C60	131	4,00	0,24
27	Молочная железа	C50	92	2,81	0,17
28	Полость носа, среднее ухо	C30,31	86	2,63	0,16
29	Большие слюнные железы	C07,08	75	2,29	0,14
30	Глаз и его придаточный аппарат	C69	79	2,41	0,14
31	Носоглотка	C11	53	1,62	0,10
32	Кости и суставные хрящи	C40,41	54	1,65	0,10
33	Яичко	C62	36	1,10	0,07

Заметно снижается доля рака шейки матки, с 3,6 до 1,88%. В целом структура заболеваемости ЗНО женщин более благоприятна по сравнению с мужской. Для полного представления особенностей структуры заболеваемости ЗНО пожилых женщин представляем в таблицах полный перечень всех учтенных в России в 2021 году ЗНО (Табл. 9–11)

Выживаемость

Однолетняя и пятилетняя выживаемость больных ЗНО пожилого населения заметно меньше, чем во всех предыдущих возрастных группах (Табл. 12). Исследо-

вание проведено на основе БД ПРР СЗФО РФ. Для проведения этого исследования мы отобрали 405 999 наблюдений, в том числе 197 222 среди пожилых мужчин и 208 777 среди пожилых женщин. За период с 2000 до 2019 года однолетняя выживаемость среди мужского населения возросла среди трех возрастных групп от 24,9 до 26,5%, среди женского – от 12,3 до 18%.

Показатель однолетней выживаемости среди пожилых мужчин находится в пределе 63%, среди женского населения в пределах 73,6–81,0%. Пятилетняя выживаемость за период с 2000 до 2014 года возросла среди пожилого

Дополнение к детальной локализационной структуре заболеваемости ЗНО среди мужского населения России
возрастной группы 70–74 года (2021) [8]

Табл. 8.

Addition to the detailed localization structure of the incidence of ZNO among the male population of Russia
age group 70–74 years (2021) [8]

Table 8.

№	Локализация, нозологическая форма	Код МКБ 10	Абс. число	Повозрастной	Уд. вес, %
15	Меланома кожи	C43	680	30,43	1,43
16	Головной мозг	C70–72	375	16,78	0,79
17	Полость рта	C03–06, 09	333	14,90	0,70
18	Ротоглотка	C10	255	11,41	0,54
19	Губа	C00	246	11,01	0,52
20	Гортаноглотка	C12,13	245	10,96	0,52
21	Язык	C01,02	244	10,92	0,51
22	Желчный пузырь	C23,24	240	10,74	0,51
23	Соед. и др. мягкие ткани	C47;49	193	8,64	0,41
24	Щитовидная железа	C73	151	6,76	0,32
25	Тонкий кишечник	C17	119	5,33	0,25
26	Половой член	C60	105	4,70	0,22
27	Большие слюнные железы	C07,08	98	4,39	0,21
28	Молочная железа	C50	79	3,54	0,17
29	Полость носа, среднее ухо	C30,31	74	3,31	0,16
30	Кости и суставные хрящи	C40,41	52	2,33	0,11
31	Глаз и его придаточный аппарат	C69	53	2,37	0,11
32	Яичко	C62	34	1,52	0,07
33	Носоглотка	C11	30	1,34	0,06

Дополнение к детальной локализационной структуре заболеваемости ЗНО среди женского населения России
возрастной группы 60–64 года (2021) [8]

Табл. 9.

Addition to the detailed localization structure of the incidence of ZNO among the female population of Russia
age group 60–64 years (2021) [8]

Table 9.

№	Локализация, нозологическая форма	Код МКБ 10	Абс. число	Повозрастной	Уд. вес, %
15	Лейкозы	C91–95	685	11,51	1,48
16	Головной мозг	C70–72	609	10,24	1,32
17	Мочевой пузырь	C67	467	7,85	1,01
18	Печень	C22	443	7,45	0,96
19	Желчный пузырь	C23,24	267	4,49	0,58
20	Пищевод	C15	254	4,27	0,55
21	Полость рта	C03–06, 09	250	4,20	0,54
22	Вульва	C51	214	3,60	0,46
23	Соед. и др. мягкие ткани	C47;49	189	3,18	0,41
24	Язык	C01,02	186	3,13	0,40
25	Тонкий кишечник	C17	135	2,27	0,29
26	Глаз и его придаточный аппарат	C69	122	2,05	0,27
27	Большие слюнные железы	C07,08	86	1,45	0,19
28	Гортань	C32	87	1,46	0,19
29	Влагалище	C52	83	1,40	0,18
30	Ротоглотка	C10	85	1,43	0,18
31	Кости и суставные хрящи	C40,41	71	1,19	0,15
32	Полость носа, среднее ухо	C30,31	49	0,82	0,11
33	Гортаноглотка	C12,13	48	0,81	0,10
34	Губа	C00	33	0,55	0,07
35	Носоглотка	C11	28	0,47	0,06

Дополнение к детальной локализационной структуре заболеваемости ЗНО среди женского населения России возрастной группы 65–69 лет (2021) [8]

Табл. 10.

Addition to the detailed localization structure of the incidence of ZNO among the female population of Russia age group 65–69 years (2021) [8]

Table 10.

№	Локализация, нозологическая форма	Код МКБ 10	Абс. число	Повозрастной	Уд.вес, %
15	Лейкозы	C91–95	761	14,53	1,51
16	Головной мозг	C70–72	603	11,51	1,20
17	Печень	C22	595	11,36	1,18
18	Мочевой пузырь	C67	585	11,17	1,16
19	Желчный пузырь	C23,24	348	6,64	0,69
20	Вульва	C51	316	6,03	0,63
21	Пищевод	C15	302	5,76	0,60
22	Полость рта	C03–06, 09	219	4,18	0,44
23	Соед. и др. мягкие ткани	C47;49	214	4,08	0,43
24	Язык	C01,02	174	3,32	0,35
25	Тонкий кишечник	C17	141	2,69	0,28
26	Глаз и его придаточный аппарат	C69	115	2,19	0,23
27	Большие слюнные железы	C07,08	90	1,72	0,18
28	Влагалище	C52	88	1,68	0,17
29	Гортань	C32	87	1,66	0,17
30	Ротоглотка	C10	74	1,41	0,15
31	Губа	C00	68	1,30	0,14
32	Кости и суставные хрящи	C40,41	61	1,16	0,12
33	Полость носа, среднее ухо	C30,31	52	0,99	0,10
34	Гортаноглотка	C12,13	37	0,71	0,07
35	Носоглотка	C11	18	0,34	0,04

Дополнение к детальной локализационной структуре заболеваемости ЗНО среди женского населения России возрастной группы 70–74 года (2021) [8]

Табл. 11.

Addition to the detailed localization structure of the incidence of ZNO among the female population of Russia age group 70–74 years (2021) [8]

Table 11.

№	Локализация, нозологическая форма	Код МКБ 10	Абс. число	Повозрастной	Уд. вес, %
15	Лейкозы	C91–95	766	18,65	1,63
16	Печень	C22	666	16,22	1,42
17	Мочевой пузырь	C67	621	15,12	1,32
18	Головной мозг	C70–72	481	11,71	1,02
19	Вульва	C51	372	9,06	0,79
20	Желчный пузырь	C23,24	349	8,50	0,74
21	Пищевод	C15	279	6,79	0,59
22	Соед. и др. мягкие ткани	C47;49	207	5,04	0,44
23	Полости рта	C03–06, 09	185	4,51	0,39
24	Язык	C01,02	137	3,34	0,29
25	Тонкий кишечник	C17	131	3,19	0,28
26	Глаз и его придаточный аппарат	C69	103	2,51	0,22
27	Влагалище	C52	76	1,85	0,16
28	Гортань	C32	77	1,88	0,16
29	Большие слюнные железы	C07,08	69	1,68	0,15
30	Губа	C00	62	1,51	0,13
31	Ротоглотка	C10	58	1,41	0,12
32	Полость носа, среднее ухо	C30,31	46	1,12	0,10
33	Кости и суставные хрящи	C40,41	45	1,10	0,10
34	Гортаноглотка	C12,13	25	0,61	0,05
35	Носоглотка	C11	18	0,44	0,04

Табл. 12.

Table 12.

Выживаемость больных ЗНО среди возрастных групп 0-74 года в СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ) Соо-96
Survival of patients with ZNO among age groups 0-74 years in the Northwestern Federal District of the Russian Federation (DB PRR Northwestern Federal District of the Russian Federation) Соо-96

Возрастная группа	2000-2009			2010-2014			2015-2019			Прирост 1-летней выживаемости (%) 2000-2019			
	Абсолютное число	%	Выживаемость			Абсолютное число	%	Абсолютное число	%				
			1-летняя	5-летняя	10-летняя						1-летняя	5-летняя	
МУЖЧИНЫ													
Дети и подростки													
0-4	465	25,8	81,1	69,3	66,2	350	36,5	88,2	79,9	436	38,4	91,7	13,1
5-9	265	14,7	84,2	66,7	62,4	170	17,8	91,4	76,8	251	22,0	93,2	10,7
10-14	355	19,7	83,5	66,6	64,1	157	16,4	89,2	70,1	209	18,3	89,0	6,6
15-19	716	39,8	79,6	59,5	55,5	280	29,3	87,7	70,9	243	21,3	87,2	9,5
0-19	1801					957					1139		
Молодые мужчины													
20-24	971	8,3	78,0	59,6	54,4	487	8,2	84,0	66,3	389	5,2	87,1	11,7
25-29	1205	10,3	75,8	57,3	52,4	701	11,8	83,3	64,4	750	10,0	85,9	13,3
30-34	1516	13,0	72,8	55,4	49,7	977	16,4	80,0	62,9	1371	18,3	81,9	12,5
35-39	2484	21,3	67,3	47,7	41,1	1424	23,9	74,3	51,7	1926	25,7	76,2	13,2
40-44	5480	47,1	60,1	38,9	32,0	2361	39,7	68,7	46,5	3068	40,8	69,4	15,5
20-44	11656					5950					7504		
Средний возраст													
45-49	11677	21,1	54,2	31,9	24,9	4481	15,4	63,4	41,0	4820	15,7	66,4	22,5
50-54	19832	35,8	51,8	29,0	21,1	9524	32,6	59,3	35,5	8983	29,3	64,3	24,1
55-59	23819	43,1	52,9	28,8	20,0	15186	52,0	59,0	32,8	16865	55,0	62,7	18,5
45-59	55328					29191					30668		
Пожилый возраст													
60-64	25766	29,4	50,2	26,2	17,2	18613	39,5	59,6	33,7	23073	36,9	62,7	24,9
65-69	32154	36,8	50,2	25,2	15,4	12948	27,5	61,2	34,9	25001	39,9	63,5	26,5
70-74	29616	33,8	50,5	25,2	13,8	15560	33,0	58,5	31,4	14491	23,2	63,0	24,8
60-74	87536					47121					62565		

Возрастная группа	2000–2009				2010–2014				2015–2019			Прирост 1-летней выживаемости (%) 2000–2019	
	Абсолютное число	%	Выживаемость		Абсолютное число	%	Выживаемость		Абсолютное число	%	Выживаемость 1-летняя		
			1-летняя	5-летняя			1-летняя	5-летняя					
ЖЕНЩИНЫ													
Дети и подростки													
0–4	450	27,5	81,5	71,2	70,7	308	37,4	88,5	80,3	376	37,7	92,9	14,0
5–9	196	12,0	81,3	69,6	67,0	121	14,6	92,2	79,0	204	20,5	91,5	12,5
10–14	284	17,3	85,4	70,5	67,5	140	16,9	90,0	79,5	154	15,4	92,6	8,4
15–19	709	43,2	85,9	72,4	69,9	257	31,1	90,0	78,2	263	26,4	92,9	8,1
0–19	1639				826				997				
Молодые женщины													
20–24	1329	5,6	86,7	74,6	72,0	626	4,7	90,1	80,6	515	3,0	93,4	7,7
25–29	2175	9,1	86,1	70,2	66,0	1602	11,9	91,3	78,8	1595	9,2	90,8	5,5
30–34	3658	15,3	86,2	69,3	63,1	2388	17,8	89,1	72,8	3214	18,6	92,6	7,4
35–39	5829	24,4	85,2	66,3	59,5	3637	27,1	88,4	69,3	4990	28,9	90,8	6,6
40–44	10906	45,6	84,1	64,4	56,0	5179	38,5	88,0	69,7	6982	40,3	89,6	6,5
20–44	23897				13432				17296				
Средний возраст													
45–49	18440	27,9	82,4	62,4	53,8	8240	20,9	86,4	67,6	9255	21,7	88,3	7,2
50–54	23745	36,0	79,7	58,2	49,6	13571	34,5	84,3	64,2	13008	30,5	85,2	6,9
55–59	23848	36,1	76,8	54,9	45,1	17541	44,6	81,7	61,4	20417	47,8	84,1	9,5
45–59	66033				39352				42680				
Пожилый возраст													
60–64	23941	27,3	72,1	50,1	39,5	19825	38,1	79,4	57,8	25118	36,3	81,0	12,3
65–69	31281	35,7	68,1	45,6	33,7	13729	26,4	76,3	54,3	26900	39,0	77,9	14,4
70–74	32482	37,0	62,4	38,7	25,1	18469	35,5	70,8	47,5	17032	24,7	73,6	17,9
60–74	87704				52023				69050				

мужского населения в возрасте 60–64 года на 28,6% для возрастной группы 65–69 лет на 38,5%, для лиц в возрасте 70–74 года на 24,6%. Среди пожилых женщин рост пятилетней наблюдаемой выживаемости в этих возрастных группах увеличился на 15,4 и 22,7%.

Несмотря на постепенное снижение с возрастом величины однолетней и пятилетней наблюдаемой выживаемости мы видим существенное ее увеличение в каждой возрастной группе. Относительная однолетняя выживаемость была на 1–2% выше, 5-летняя на 5–7%. Для расчёта показателей выживаемости больных ЗНО использован комплекс модифицированных методических разработок программ Eurocare [11–21].

ВЫВОДЫ

Таким образом установлены следующие специфические особенности заболеваемости и выживаемости

больных **пожилого возраста**. Больные пожилого возраста – 60–74 года несут основную нагрузку возрастной структуры онкологической заболеваемости (более 50% всех первично учтенных больных ЗНО). Здесь же установлено наибольшее влияние эпидемии коронавируса. В связи с концентрацией в этой возрастной группе большего удельного веса больных с высоким уровнем летальности, выявлен более высокий уровень величин ИДУ, хотя отмечено его уменьшение с 2000 года, что свидетельствует об увеличении качества учета больных. Во всех трех возрастных группах пожилых произошло существенное снижение смертности от ЗНО. На четверть с 2000 года улучшился показатель однолетней выживаемости среди пожилого мужского населения и на 12–18% среди женского, имеющего более благоприятную локализационную структуру.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Мерабишвили В. М. Коронавирусы и рак в России // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 4. – С. 381–392. – DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-4-381-392.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Злокачественные новообразования в России в 2019 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, 2020. – 214 с.
7. 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.
8. 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.
9. Мерабишвили В. М. Аналитические показатели. индекс достоверности учета // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64, № 3. – С. 445–452.
10. Мерабишвили В. М. Индекс достоверности учета-важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций ЗНО, независимо от уровня летальности больных // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 4. – С. 510–515.
11. Выживаемость онкологических больных / В. М. Мерабишвили, И. В. Кисельникова, О. Ф. Чепик [и др.]. Том Выпуск 2, Часть I. – Санкт-Петербург: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. – 332 с. – ISBN978-5-91258-176-2.
12. Мерабишвили В. М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть II / Под ред. Ю.А. Щербука – СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. – 408 с.
13. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый / Под ред. проф. А. М. Беляева, проф. А. М. Щербука. СПб.: Т. 8 Издательские технологии, 2020
14. 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 ред. чл.-корр. РАН, проф. А. М. Беляева. – СПб, 2023
15. Мерабишвили В. М., Беляев А. М. Состояние онкологической помощи в России: однолетняя выживаемость больных злокачественными новообразованиями и летальность на первом году жизни по всем локализациям опухолей. (популяционное исследование на уровне федерального округа). // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 1. – С. 55–66. – DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66.

16. Мерабишвили В. М., Беляев А. М. Состояние онкологической помощи в России: динамика пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями и её ранговое распределение по всем локализациям опухолей. Популяционное исследование на уровне Северо-Западного федерального округа / Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 2. – С. 227–237. – DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237.

17. Berrino F., Sant M., Verdecchia V., Capocaccia R., Hakulinen T., Estéve J., eds. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE Study (IARC Scientific Publications No. 132). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995.

18. Berrino F., Capocaccia R., Coleman M.P., Esteve J., Gatta G., Hakulinen T., Micheli M., Sant M., Verdecchia V., eds. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-2 study (IARC Scientific Publications No. 151). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999.

19. Berrino F., Capocaccia R., Esteve J., Gatta G., Hakulinen T., Micheli M., Sant M., Verdecchia V., eds. EURO CARE-3: the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990–94. *Ann Oncol* 2003; 14 (Suppl. 5): pp 1–155

20. Capocaccia R., Gavin A., Hakulinen T., Lutz J.M., Sant M. (eds.) Survival of cancer patients in Europe, 1995–2002. The EURO CARE-4 study. *Eur J Cancer* 2009; 45.

21. De Angelis R., Sant M., Coleman M., Francisci S., Baili P., Pierannunzio D., Trama A., Visser O., Brenner H., Ardanaz E., Bielska-Lasota M., Engholm G., Nennecke A., Siesling S., Berrino F., Capocaccia R., and the EURO CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15:23–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Вахтанг Михайлович Мерабишвили – д-р мед. наук, профессор, руководитель научной лаборатории онкологической статистики Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; Руководитель ПРП СЗФО РФ, MVM@nioncologii.ru

Анна Олеговна Шахзадова – старший научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии в составе МНИОИ им. МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; ученый секретарь Ассоциации организаторов здравоохранения в онкологии, Москва, Россия, ann4761@yandex.ru

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 09.10.2023 г., одобрена после рецензирования 17.10.2023 г., принята к публикации 25.10.2023 г.

The state of cancer care in Russia: age and cancer. Features of localization structure, quality of accounting and survival of elderly patients with ZNO (population study). Part 4

© 2023. Vakhtang M. Merabishvili¹, Anna O. Shakhzadova², Vladimir V. Perelygin³

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

²Moscow Scientific Research Oncology Institute named after P. A. Herzen is a branch of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Radiology under the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

³Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

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

ABSTRACT. In the previous series of articles, we examined in detail the features of the prevalence, the quality of primary registration, the localization structure and survival of patients with malignant neoplasms in various age categories of the Russian population from children and adolescents to middle age (45–59 years). In this study, we will consider all these aspects for the following age category of elderly people. In accordance with the distribution of the age structure recommended by the World Health Organization, the elderly population includes people from 60 to 79 years old. The WHO age classification is not an absolute criterion for classifying a person to a certain age structure, especially for residents of different countries, taking into account their socio-economic characteristics. The elderly age according to the university characteristic is determined by the fact that there is a decrease in vital activity. The specific features of morbidity, mortality and survival of the elderly population of Russia will be considered in detail for each five-year age group of the elderly – 60–64 years, 65–69 years, 70–74 years.

KEYWORDS: ZNO; elderly age; localization structure; reliability of accounting; survival of patients; effectiveness of treatment

REFERENCES

1. 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).
2. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2000 godu (zabolevaemost' i smertnost') / Pod red. V. I. Chissova, V. V. Starinskogo. – M.: MNIOL im. P. A. Gercena, 2002. – 264 s. (In Russ).
3. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2005 godu (zabolevaemost' i smertnost') / Pod red. V. I. Chissova, V. V. Starinskogo. – M.: MNIOL im. P. A. Gercena, 2007. – 252 s. (In Russ).
4. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2010 godu (zabolevaemost' i smertnost') / Pod red. V. I. Chissova, V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoj – M.: MNIOL im. P. A. Gercena, 2012. – 260 s. (In Russ).
5. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost') / Pod red. A. D. Kaprina, V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoj. – M.: MNIOL im. P. A. Gercena – filial FGBU “NMIC radiologii” Minzdrava Rossii, 2017. – 250 s. (In Russ).
6. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost') / Pod red. A. D. Kaprina, V. V. Starinskogo, A. O. Shakhzadovoj. – M.: MNIOL im. P. A. Gercena – filial FGBU “NMIC radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. – 214 s. (In Russ).
7. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost') / Pod red.

A. D. Kaprina, V. V. Starinskogo, A. O. Shahzadovoj. – M.: MNIIO im. P. A. Gercena – filial FGBU “NMIC radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. – 252 s. (In Russ).

8. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost') / Pod red. A. D. Kaprina, V. V. Starinskogo, A. O. Shahzadovoj. – M.: MNIIO im. P. A. Gercena – filial FGBU “NMIC radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. – 252 s. (In Russ).

9. Merabishvili V. M. Analytical indicators. Accounting Reliability Index / V. M. Merabishvili // Questions of Oncology. – 2018. – T. 64, No. 3. – S. 445–452. (In Russ).

10. Merabishvili V. M. The index of accounting reliability is the most important criterion for an objective assessment of the oncological service for all localizations of cancer, regardless of the level of mortality of patients / V. M. Merabishvili // Problems of oncology. – 2019. – T. 65, No. 4. – S. 510–515. (In Russ).

11. Survival of cancer patients / V. M. Merabishvili, I. V. Kiselnikova, O. F. Chepik [et al.]. Volume Issue 2, Part I. – St. Petersburg: Publishing and printing company “COSTA”, 2011. – 332 p. – ISBN: 978-5-91258-176-2. (In Russ).

12. Merabishvili V. M. Vyzhivaemost' onkologicheskikh bol'nyh. Vypusk vtoroj. Chast' II / Pod red. Ju. A. Shherbuka. – SPb.: OOO «Izdatel'sko-poligraficheskaja kompanija “COSTA”, 2011. – 408 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 pjatyj. / Pod red. prof. A. M. Beljaeva, prof. A. M. Shherbakova. SPb.: Vol. 8, Izdatel'skie tehnologii, 2020. (In Russ).

14. 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. chl. – korr. RAN, prof. A. M. Beljaeva. – SPb, 2023. (In Russ).

15. Merabishvili V. M. The state of oncological care in Russia: one-year survival of patients with malignant

neoplasms and mortality in the first year of life for all tumor locations. (population study at the level of the federal district) / V. M. Merabishvili, A. M. Belyaev // Problems of oncology. – 2023. – T. 69, No. 1. – S. 55–66. – DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66. (In Russ).

16. Merabishvili V. M. The state of oncological care in Russia: the dynamics of five-year survival of patients with malignant neoplasms and its rank distribution across all tumor sites. Population study at the level of the North-Western Federal District / V. M. Merabishvili, A. M. Belyaev // Issues of Oncology. – 2023. – T. 69, No. 2. – P. 227–237. – DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237. (In Russ)..

17. Berrino F., Sant M., Verdecchia V., Capocaccia R., Hakulinen T., Estéve J., eds. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE Study (IARC Scientific Publications No. 132). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995.

18. Berrino F., Capocaccia R., Coleman M.P., Esteve J., Gatta G., Hakulinen T., Micheli M., Sant M., Verdecchia V., eds. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-2 study (IARC Scientific Publications No. 151). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999.

19. Berrino F., Capocaccia R., Esteve J., Gatta G., Hakulinen T., Micheli M., Sant M., Verdecchia V., eds. EURO CARE-3: the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990–94. *Ann Oncol* 2003; 14 (Suppl. 5): pp 1–155

20. Capocaccia R., Gavin A., Hakulinen T., Lutz J.M., Sant M. (eds.) Survival of cancer patients in Europe, 1995–2002. The EURO CARE-4 study. *Eur J Cancer* 2009; 45.

21. De Angelis R., Sant M., Coleman M., Francisci S., Baili P., Pierannunzio D., Trama A., Visser O., Brenner H., Ardanaz E., Bielska-Lasota M., Engholm G., Nennecke A., Siesling S., Berrino F., Capocaccia R., and the EURO CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15:23–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Anna O. Shakhzadova – Senior Researcher at the Russian Center for Information Technology and Epidemiological Research in the Field of Oncology as part of the P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – Branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia; Scientific Secretary of the Association of Healthcare Organizers in Oncology, Moscow, Russia, ann4761@yandex.ru

Vladimir V. Perelygin – Dr.Med.Sci., 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

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted October 9, 2023; approved after reviewing October 17, 2023; accepted for publication October 25, 2023.

Стандартный образец как обязательный элемент в диагностике отравлений токсичными веществами

© 2023. В. В. Лукша¹, А. А. Ельцов¹, Н. С. Юдина¹

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

Автор, ответственный за переписку: Валерия Вячеславовна Лукша, gniiivm_7@mail.ru

АННОТАЦИЯ. Одной из важнейших проблем диагностики отравлений остается большое разнообразие токсичных веществ и постоянное появление новых природных и синтетических соединений. Классы соединений, к которым могут относиться токсичные вещества крайне разнообразны. Токсины растительного, животного, бактериального, а также биотехнологического происхождения могут стать причиной острых отравлений. Широкое различие их физико-химических свойств и химической структуры осложняет проведение достоверного и своевременного обнаружения токсина в организме человека. В обзоре авторами описаны основные современные диагностические методы, позволяющие проводить качественную и количественную оценку содержания токсина. Методы аналитического контроля, результатом которых является количественная характеристика анализируемого компонента, в свою очередь, предусматривают применение стандартного образца, поскольку это позволяет не только идентифицировать токсикант, но и оценить его содержание в организме человека. В обзоре рассмотрена роль стандартного образца в диагностике отравлений токсичными веществами, в том числе в соответствии с требованиями, предъявляемыми законодательной базой Российской Федерации в сфере обеспечения единства измерений. Данные требования включают обеспечение метрологической прослеживаемости результатов измерений, контроль точности результатов измерений, проведение процедур валидации и верификации аналитических методик, которые требуют применения сертифицированного (аттестованного) стандартного образца. Указаны основные проблемы, с которыми сталкиваются специалисты в процессе диагностики и определения направления деятельности для их решения. На сегодняшний день, в связи с ограниченной номенклатурой сертифицированных отечественных аналитических стандартов важное значение приобретает необходимость разработки отечественных стандартных образцов, в связи с ограничениями доступа Российской Федерации к мировым хранилищам стандартных образцов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анализ; диагностика; масс-спектрометрия; стандартный образец; токсин; точность измерений; хроматография

СОКРАЩЕНИЯ:

СО – стандартный образец; МС – масс-спектрометрия; ИХА – иммунохроматография; ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; ГХ – газовая хроматография; ИК – спектрометрия – инфракрасная спектрометрия; УФ – спектрофотометрия – ультрафиолетовая спектрофотометрия; ИФА – иммуноферментный метод анализа; ГСО – государственные стандартные образцы; ОСО – отраслевые стандартные образцы; СОП – стандартные образцы предприятия.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема оказания специализированной токсикологической помощи гражданскому населению и воинским контингентам в настоящее время достаточно актуальна. По обобщенным данным Российская Федерация занимает лидирующее место по количеству острых химических отравлений, распространенность которых составляет 68,2 случаев на 1000 населения, с высоким показателем смертности – 4,2%. [1]. Основными причинами отравлений становятся случайные бытовые (ошибочный прием, передозировки лекарственных средств) и привычные (токсикомании и наркомании), также велика доля суицидальных отравлений.

Спектр высокотоксичных веществ разнообразен и включает широкий перечень классов соединений натурального и искусственного происхождения. Особое место в этом ряду занимают вещества токсинной природы растительного, животного и бактериального, в том числе биотехнологического, происхождения. Уникальность токсинов, затрудняющая диагностику, заключается в их высокой биологической активности и способности маскировать клинику поражений под соматические заболевания. Для ряда веществ данного класса, средства специфической диагностики и терапии отравлений лишь только разрабатываются, что выводит своевременное определение этиологического фактора в разряд средств спасения жизни.

К примеру, растения как высшие, так и низшие содержат токсические агенты, относящиеся к классу белков, алкалоидов, терпенов и пр. Многие из них, особенно используемые в медицине, давно известны и наиболее полно описаны. Это, например, опиум, морфин, атропин, сердечные гликозиды, хинин, резерпин, салицилаты и др. [2].

Ряд патогенных микроорганизмов и продукты их метаболизма при попадании с пищей в организм человека способны вызывать сильнейшие отравления. Токсические продукты биотрансформации выделяют и микроскопические грибы. Среди микотоксинов известны своими токсическими свойствами и широкой распространенностью выделяются охратотоксины, афлатоксины, трихотецены, зеараленон и патулин. Всего известно около 100 микотоксинов, которые вырабатываются 250 видами грибов [3–5].

Токсины животного происхождения продуцируют более 5000 видов ядовитых животных, обитающих на планете. К ним относятся простейшие, кишечнополостные, моллюски, млекопитающие, рыбы, рептилии, иглокожие, паукообразные [6–8]. Около 1500 видов ядовитых животных обитают на территории Российской Федерации [1].

Помимо вышеперечисленных, множество веществ небиологической природы являются причиной отравления человека. К ним относятся: газы, сельскохозяйственные, промышленные, бытовые и лекарственные яды [9].

В связи с большим разнообразием токсикантов, имеющих различные физико-химические свойства, оказание специализированной токсикологической помощи требует от медико-токсикологических и судебно-медицинских лабораторий проведения специфической диагностики, что в свою очередь предусматривает применения лабораторией эталона анализируемого соединения – стандартного образца (СО).

Цель исследования – отражение роли стандартного образца в современной аналитической лаборатории при диагностике отравлений токсичными веществами, анализ проблематики применения стандартных образцов в РФ для определения направления их решения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор доступной научной отечественной и зарубежной литературы проведен в базах данных eLibrary.Ru, Google Scholar, PubMed. Доступ к нормативно-технической документации и законодательным актам осуществлен в профессиональных справочных системах «Техэксперт» и «Консультант Плюс».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Возможности современных лабораторных методов диагностики отравлений токсичными веществами, таких как масс-спектрометрия (МС) и иммунохроматография (ИХА) позволяют идентифицировать токсикант без непосредственного использования СО [10]. Однако, результаты анализа, полученные подобным образом, не могут служить основанием для диагностики отравления, поскольку несут качественную оценку и свидетельствуют лишь о факте наличия либо отсутствия анализируемого токсина в исследуемом образце.

Крайне важна количественная оценка, так как наличие в организме человека токсиканта не обязательно свидетельствует о случае отравления. Многие алкалоиды, барбитураты и другие азотсодержащие соединения, обладающие токсичными свойствами, в терапевтической дозе являются лекарственными препаратами, а тяжелые металлы (свинец, мышьяк, ртуть и др.) в следовых количествах являются естественными составными частями клеток и тканей организма.

Любой метод аналитического контроля, результатом которого является количественная характеристика анализируемого компонента, требует использование СО, поскольку это позволяет не только идентифицировать токсикант, но и оценить его содержание в организме.

Современные лабораторные методы химико-токсикологического анализа, такие как: масс-спектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газовая хроматография (ГХ), инфракрасная спектрометрия (ИК-спектрометрия), ультрафиолетовая спектрофотометрия (УФ-спектрофотометрия) позволяют определять вышеописанные классы веществ в организме.

Наиболее распространенными методами, в силу достаточной специфичности и чувствительности, являются высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и газовая хроматография (ГХ), в частности, с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС, ГХ-МС) [11–14].

Хромато-масс-спектрометрия – гибридный метод анализа, позволяющий разделять вещества методом газовой или жидкостной хроматографии, а идентификацию и количественное определение проводить методом масс-спектрометрии. Основой для количественного измерения служит ионизация пробы, позволяющая различать компоненты на основе характеризующего их отношения массы к заряду и, измеряя интенсивность ионного тока, производить подсчет доли каждого из них в исследуемой пробе [15].

Существует множество способов ионизации, использование которых, как правило, зависит от природы исследуемого вещества. Химическая ионизация, электронная ионизация, электроспрей, прямая лазерная десорбция, матрично-активационная лазерная десорбция, лазерная абляция и др. Полученные при ионизации ионы под действием электрического поля переносятся в масс-анализатор, где происходит распределение ионов по отношению массы к заряду. Детектирование образующихся ионов проводят, используя диодные вторично-электронные умножители, фотоумножители, коллекторы и др [14].

Неизвестное соединение считают идентифицированным, если масс-спектр вещества в смеси совпадает с масс-спектром стандартного вещества. При этом исследование неизвестного и стандартного веществ проводят в одинаковых условиях.

Помимо вышеперечисленных химических методов анализа широкое применение в лабораторной диагностике, при обнаружении токсинов белковой природы, находит иммуноферментный метод анализа (ИФА), основанный на реакции «антиген-антитело». Данный метод способствует выявлению специфических антител с помощью специальных биохимических реакций и позволяет проводить их количественную оценку. За счет своей специфичности и высокой чувствительности ИФА является прямым конкурентом хромато-масс-спектрометрии. Однако метод имеет ряд существенных недостатков, таких, например, как возможность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов, вследствие нарушения обмена веществ, приема лекарственных средств пациентом, перекрестной иммунореактивности соединений, а также технических ошибок при постановке реакции [16].

Вне зависимости от метода количественного токсикологического анализа, полученный результат должен быть максимально точным и иметь минимальные расхождения показателей при анализе в различных лабораториях, разными методами и операторами, т. е. обеспечивать так называемую метрологическую прослеживаемость результатов измерений. Обеспечение метрологической прослеживаемости результатов измерений – важнейшая функция СО [17].

Другой важной функцией СО является поверка средств измерений, используемых для химико-токсикологического анализа, однако поверка сама по себе не является гарантией точности результата количественного химического анализа. Метрологический контроль точности также может быть обеспечен путем проведения СО в качестве объекта анализа через всю процедуру: пробоподготовку и непосредственно измерение. Подобным образом СО используют при проведении процедуры оценки показателей качества методики анализа, так называемой валидации и верификации аналитических методик [18].

Обеспечение прозрачности аналитической процедуры и полной метрологической прослеживаемости результатов измерений – основная задача современной аналитической лаборатории. Соблюдение положений государственных стандартов [19, 20] и закона о единстве измерений [21, 22] является гарантией доверия и признания результатов измерений.

Для возможности применения СО в целях обеспечения точности анализа, проведения поверки, валидации, а также непосредственно самого токсикологического анализа, обязательной, согласно законодательству РФ, является сертификация (аттестация) СО, процедура проведения которой зависит от вида СО и предусматривает определение аттестованного значения и его погрешности [23].

В зависимости от применения, уровня признания (утверждения), а также способа сертификации все СО подразделяются на следующие категории:

- государственные стандартные образцы (ГСО), утвержденные Госстандартом и зарегистрированные в Государственном реестре средств измерений;
- отраслевые стандартные образцы (ОСО), утвержденные и зарегистрированные министерством, применяемые по отраслевым методикам;
- стандартные образцы предприятия (СОП), утвержденные и зарегистрированные руководителем предприятия [24].

В иерархии СО в каждой категории могут быть выделены различные группы: первичные и вторичные СО.

Подлинность и аттестованное значение первичного СО осуществляют без сравнения с существующими СО. В то время как вторичные СО аттестуют путем сравнения с первичным стандартным образцом [25].

Перечень отечественных производителей, выпускающих СО достаточно обширен и насчитывает несколько сотен компаний, таких как «ХромЛаб», «Экрос», Уральский НИИ Метрологии и др., однако российские производители преимущественно выпускают СО, относящиеся к классу ГСО, используемые при работе в области «государственного регулирования обеспечения единства измерений». Номенклатура отечественных СО ограничена и содержит скромный перечень органических соединений, необходимый для токсикологического анализа. В то же время список токсичных веществ, подлежащих контролю, непрерывно растет, и требует постоянного расширения базы СО, их доступности для лабораторий, которая определяет способность к идентификации конкретного вида токсиканта при диагностике отравления человека [26–30].

На данный момент научно-исследовательские и диагностические организации России большую часть стандартных образцов закупают у иностранных производителей, что влечет за собой определенные трудности, связанные с зависимостью отрасли от валютных колебаний, сложностью таможенного оформления, логистическими проблемами. Как показывает практика, срок поставки потребителю в РФ зарубежных стандартных образцов может растягиваться на срок до года. Особенно остро вопрос логистики встал во время пандемии COVID-19, которая повсеместно привела к сбою импортных поставок.

Кроме того, возможность приобретения стандартных образцов усложнилась, а в некоторых случаях исчезла вовсе, в результате введения санкций в отношении РФ. В ситуации ограничений, прямой доступ для РФ к мировым компаниям, производителям СО, таким как Sigma-Aldrich, Acros organics и др., приостановлен, либо полностью закрыт. Ситуация в этой области постоянно меняется и не поддается контролю. Фактически, недоступность СО парализует работу аналитических лабораторий всех отраслей, в том числе и медицинских.

Единственно возможным решением данных проблем является расширение номенклатуры ГСО отечественными компаниями, что отвечает политике государственного импортозамещения. Однако ряд проблем законодательного и административного характера, о которых говорят производители, требует внушительных затрат, и процедура выпуска ГСО растягивается на долгий срок [31]. Способом решения проблемы в более короткие сроки может служить разработка и аттестация первичного, либо вторичного СО категории СОП научно-исследовательскими институтами, исследовательскими лабораториями, заинтересованными в его использовании. Подобные разработки, при сотрудничестве научно-исследовательских институтов и производителей ГСО, могут являться базой для реализации процедуры сертификации СО по типу ГСО, организациями аккредитованными на выполнение данной работы, и быть подспорьем для расширения номенклатуры ГСО в РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российская Федерация. Федеральная служба государственной статистики. Росстат. Здравоохранение в России: статистический сборник методика. – Москва, 2021–171 с.
2. Еремин С. А., Калетин Г. И., Калетина Н. И. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
3. Ефимочкина Н. Р., Седова И. Б., Шевелева С. А. Токсигенные свойства микроскопических грибов // Вестник Томского государственного университета. 2019. № 45. С. 6–33. DOI: 10.17223/19988591/45/1.
4. Kepinska-Pacelik J., Biel W. Alimentary risk of mycotoxins for human and animals // *Toxins (Basel)*. 2021. Vol. 13. No. 11. P. 822. DOI: 10.3390/toxins13110822.
5. Sivamaruthi B. S., Kesika P., Chaiyasut C. Toxins in fermented foods: prevalence and preventions – a mini review // *Toxins (Basel)*. 2018. Vol. 24. No. 11. P. 4. DOI: 10.3390/toxins11010004.
6. Herzig V., Christofori-Armstrong B., Israel M. R. et al. Animal toxins – Nature’s evolutionary-refined toolkit for basic research and drug discovery // *Biochem Pharmacol*. 2020. No. 181. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114096.
7. Baron A., Diochot S., Salinas M. et al. Venom toxins in the exploration of molecular, physiological and pathophysiological functions of acid-sensing ion channels // *Toxicon*. 2013. No. 75. P. 187–204. DOI: 10.1016/j.toxicon.2013.04.008.
8. Solino L., Costa P. R. Differential toxin profiles of ciguatoxins in marine organisms: chemistry, fate and global distribution // *Toxicon*. 2018. No. 150. P. 124–143. DOI: 10.1016/j.toxicon.2018.05.005.
9. Eizadi-Mood N., Lalehzar S. S., Niknam S. et al. Toxicological study of patients poisoned with household products; a two-year cross-sectional study // *BMC Pharmacol Toxicol*. 2022. Vol. 23. No. 1. P. 96. DOI: 10.1186/s40360-022-00640-z.
10. Назаренко Г. Г. Иммунная хроматография как предварительный метод химико-токсикологического анализа. Анализ ложноположительных результатов // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы; 11 декабря, 2017; Хабаровск Т. 16. С. 56–60.
11. Крылов А. И., Михеева А. Ю., Будко А. Г. Аттестация стандартного образца «диоксинов» в животном жире методом тандемной хромато-масс-спектрометрии // Стандартные образцы. 2020. Т. 16. № 2. С. 31–40. DOI: 10.20915/2687-0886-2020-16-2-31-40.
12. Шохина О. С., Медведевских М. Ю., Крашенинина М. П. Разработка государственного вторичного эталона и стандартных образцов состава на основе жидкостной и газовой хроматографии // Стандартные образцы. 2017. Т. 13. № 1. С. 9–26. DOI: 10.20915/2077-1177-2017-13-1-9-26.
13. George R., Haywood A., Khan S. Enhancement and suppression of ionization in drug analysis using HPLC-MS/MS in support of therapeutic drug monitoring: a review of current knowledge of its minimization and assessment // *Drug Monit*. 2018. Vol. 40. No. 1. P. 1–8. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000471.
14. Sotgia S., Murphy R. B., Zinellu A. Development of an LC-tandem mass spectrometry method for the quantitative analysis of hircynine in human whole blood // *Molecules*. 2018. Vol. 23. No. 12. P. 3326. DOI: 10.3390/molecules23123326.
15. Малютин А. Е. Достоверность методов идентификации в хромато-масс-спектрометрии // Вестник Рязанского государственного радиотехнического университета. 2022. № 79 С. 133–140. DOI: 10.21667/1995-4565-2002-79-133-140.
16. Бородин Е. А. ИФА и ПЦР – современные методы клинической лабораторной диагностики // Поликлиника. 2012. Т. 2–2 С. 16–22.
17. ГОСТ 8.315-2019. Государственная система обеспечения единства измерений. Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. Основные положения:

издание официальное от 30 октября 2019 г. № 1059-ст: введен впервые: дата введения 2020–10 / разработан ФГУП «УНИИМ». – Москва: Стандартинформ, 2019.

18. РМГ 61-2010. ГСИ. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа: издание официальное от 13 декабря 2011 г. № 1064-ст: переиздан: дата переиздания 2013–04 / разработан ФГУП «УНИИМ». – Москва: Стандартинформ, 2013. – 59 с.

19. ГОСТ 17025-2019. Государственная система обеспечения единства измерений. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий: издание официальное от 15 июля 2019 г. № 385-ст: переиздан: дата переиздания 2021–03 / разработан РУП «БГЦА». – Москва: Стандартинформ, 2021. – 32 с.

20. ГОСТ 17034-2021. Государственная система обеспечения единства измерений. Общие требования к компетентности производителей стандартных образцов: издание официальное от 6 октября 2021 г. № 1074-ст: переиздан: дата переиздания 2021–10 / разработан ФГУП «УНИИМ». – Москва: Стандартинформ, 2021. – 28 с.

21. Российская Федерация. Законы. Об обеспечении единства измерений: Федеральный закон № 102-ФЗ от 11 июня 2008 г.: одобрен Советом Федерации Федерального Собрания Российской Федерации 18 июня 2008 г. – 23 с.

22. Российская Федерация. Распоряжение. Стратегия обеспечения единства измерений в Российской Федерации на период до 2025 года: Распоряжение Правительства Российской Федерации № 737-р от 19 апреля 2017 г.: одобрен Председателем Правительства Российской Федерации 19 апреля 2017 г. – 61 с.

23. РМГ 53-2002. ГСИ. Оценивание метрологических характеристик с использованием эталонов и образцовых средств измерений: издание официальное от 26 января 2004 г. № 32-ст: введен впервые: дата введения 2004–07 / разработан ФГУП «УНИИМ». – Москва: ИПК Издательства стандартов, 2004. – 6 с.

24. ГОСТ 8.315-2019. Государственная система обеспечения единства измерений. Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. Основные

положения: издание официальное от 30 октября 2019 г. № 1059-ст: введен впервые: дата введения 2020–10 / разработан ФГУП «УНИИМ». – Москва: Стандартинформ, 2019. – 34 с.

25. ГОСТ 17034-2021. Государственная система обеспечения единства измерений. Общие требования к компетентности производителей стандартных образцов: издание официальное: от 6 октября 2021 г. № 1074-ст: переиздан: дата переиздания 2021–10 / разработан ФГУП «УНИИМ». – Москва: Стандартинформ, 2021. – 28 с.

26. Меньшиков В. В. Аналитическая достоверность клинической лабораторной информации и роль эталонов в ее обеспечении // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 12. С. 52–61.

27. Ковалева Н. Г. Стандартные образцы: будут ли перемены? // Контроль качества продукции. 2018. № 2. С. 47–48.

28. Богачева А. М., Пономарева О. Б., Канаева Ю. В. Разработка образцов для МСИ и стандартных образцов для обеспечения качества результатов измерений показателей состава воздушных сред // Стандартные образцы. 2018. Т. 14. № 3–4. С. 43–50. DOI: 10.20915/2077-1177-2018-14-3-4-43-50.

29. Грязских Н. Ю., Иванов А. В., Муравская Н. П. Разработка референтных методик измерений и государственных стандартных образцов белков в области физико-химического анализа крови // IV Международная научно-техническая конференция «Метрология физико-химических измерений»; сентябрь: 17–19, 2019; Суздаль. С. 20–22.

30. Малов А. М., Сибиряков В. К., Глушков Р. К. Опыт разработки референтных материалов для создания стандартных образцов состава мочи, содержащей токсичные металлы // Клиническая токсикология. 2017. Т. 18. С. 237–246.

31. Атанов А. Н. Стандартные образцы как основа метрологического обеспечения контроля безопасности и качества продукции // Контроль качества продукции (МОС). 2014. № 12. С. 15–17.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Валерия Вячеславовна Лукша – научный сотрудник Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, gniivm_7@mil.ru

Анатолий Анатольевич Ельцов – научный сотрудник Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, gniivm_7@mil.ru

Надежда Сергеевна Юдина – научный сотрудник Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, gniivm_7@mil.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 02.11.2023 г., одобрена после рецензирования 15.11.2023 г., принята к публикации 28.11.2023 г.

Pharmacy Formulas. 2023. Vol. 5, no. 3. P. 30–37

BIOMEDICAL SCIENCES

Review article

Standard sample as an obligatory element in the diagnosis of poisoning by toxic substances

© 2023. Valeriya V. Luksha¹, Anatoliy A. Eltsov¹, Nadezhda S. Judina¹¹State scientific-research test Institute of military medicine of Defense Ministry of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Valeriya V. Luksha, gniiivm_7@miL.ru

ABSTRACT. One of the actual problems of poisoning diagnosing remains a wide variety of toxic substances and the constant emergence of new natural and synthetic compounds. Classes of compounds to which toxic substances may belong are extremely diverse. Plant, animal, bacterial and biotechnological toxins can cause acute poisoning. The difference in their physicochemical properties and chemical structure complicates the reliable and timely detection of the toxin in the human body. In the review, the authors describe the main modern diagnostic methods that allow for a qualitative and quantitative assessment of the content of the toxin. Methods of analytical control, the result of which is a quantitative characteristic of the analyzed component, in turn provide for the use of a standard sample, since this allows not only to identify the toxicant, but also to evaluate its content in the human body. The review considers the role of a standard sample in the diagnosis of poisoning by toxic substances, including in accordance with the requirements of the legislative framework of the Russian Federation in the field of ensuring the uniformity of measurements. This requirement includes ensuring the metrological traceability of measurement results, monitoring the accuracy of measurement results, conducting validation and verification procedures for analytical methods that require the use of a certified standard sample. The main problems specialists face in the process of diagnosing and determining the direction of activity for their solution are indicated. Today, the need to develop domestic analytical standards is becoming important, which is associated with the difficulties of acquiring them in other countries and restricting the access of the Russian Federation to world biobanks, storages of reference samples.

KEYWORDS: analysis; chromatography; diagnosis; dimensional measurement accuracy; mass spectrometry; reference standards; mass spectrometry; toxin

REFERENCES

1. Rossijskaja Federacija. Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Rosstat. Zdravoohranenie v Rossii: statisticheskij sbornik metodika. – Moskva, 2021–171 s. (In Russ).
2. Eremin S. A., Kaletin G. I., Kaletina N. I. Toksikologicheskaja himija. Metabolizm i analiz toksikantov. Moscow: GJOTAR-Media, 2010. (In Russ).
3. Efimochkina N. R., Sedova I. B., Sheveleva S. A. Toksigennye svoistva mikroskopicheskikh gribov. Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. 2019;45: 6–33. DOI: 10.17223/19988591/45/1. (In Russ).
4. Kepinska-Pacelik J., Biel W. Alimentary risk of mycotoxins for human and animals. *Toxins (Basel)*. 2021;13(11):822. DOI: 10.3390/toxins13110822. (In Russ).
5. Sivamaruthi B.S., Kesika P., Chaiyasut C. Toxins in fermented foods: prevalence and preventions – a mini review. *Toxins (Basel)*. 2018; 24(11):4. DOI: 10.3390/toxins11010004.
6. Herzig V., Christofori-Armstrong B., Israel M. R. et al. Animal toxins – Nature's evolutionary-refined toolkit for basic research and drug discovery. *Biochem Pharmacol*. 2020;181. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114096.
7. Baron A., Diochot S., Salinas M. et al. Venom toxins in the exploration of molecular, physiological and pathophysiological functions of acid-sensing ion channels. *Toxicol*. 2013;75: 187–204. DOI: 10.1016/j.toxicol.2013.04.008.
8. Solino L., Costa P. R. Differential toxin profiles of ciguatoxins in marine organisms: chemistry, fate and global distribution. *Toxicol*. 2018; 150: 124–143. DOI: 10.1016/j.toxicol.2018.05.005.

9. Eizadi-Mood N., Lalehzar S. S., Niknam S. et al. Toxicological study of patients poisoned with household products; a two-year cross-sectional study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2022;23(1):96. DOI: 10.1186/s40360-022-00640-z.
10. Nazarenko G. G. Immunnaya khromatografiya kak predvaritel'nyi metod khimiko-toksikologicheskogo analiza. Analiz lozhnopolozhitel'nykh resul'tatov. Izbrannye voprosy sudebno-meditsinskoj ekspertizy; 11 dekabrya, 2017; Khabarovsk; 16:56–60 (In Russ).
11. Krylov A. I., Mischeeva A. U., Buduo A. G. Attestacija standartnogo obrazca "dioksinov" v zhitvotnom zhire metodom tandemnoj hromato-mass-spektrometrii. *Standartnye obrazcy.* 2020;16(2):31–40. DOI: 10.20915/2687-0886-2020-16-2-31-40. (In Russ).
12. Shohina O. S., Medvedevskih M. J., Krashenina M. P. Razrabotka gosudarstvennogo vtorignogo jetalona i standartnykh obrazcov sostava na osnove zhidkostnoj i gazovoj hromatografii. *Standartnye obrazcy.* 2017;13(1):9–26. DOI: 10.20915/2077-1177-2017-13-1-9-26. (In Russ).
13. George R., Haywood A., Khan S. Enhancement and suppression of ionization in drug analysis using HPLC-MS/MS in support of therapeutic drug monitoring: a review of current knowledge of its minimization and assessment. *Drug. Monit.* 2018;40(1):1–8. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000471.
14. Sotgia S., Murphy R. B., Zinellu A. Development of an LC-tandem mass spectrometry method for the quantitative analysis of herycynine in human whole blood. *Molecules.* 2018;23(12):3326. DOI: 10.3390/molecules23123326
15. Malyutin A. E. Dostovernost' metodov identifikatsii v khromato-mass-spektrometrii. *Vestnik Ryazanskogo gosudarstvennogo radiotekhnicheskogo universiteta.* 2022;79:133–140. DOI: 10.21667/1995-4565-2002-79-133-140. (In Russ).
16. Borodin E. A. IFA i PTsR – sovremennye metody klinicheskoi laboratornoi diagnostiki // *Poliklinika.* 2012;2–2: 16–22 (In Russ).
17. GOST 8,315-2019. Gosudarstvennaja sistema obespechenija edinstva izmerenij. Standartnye obrazcy sostava i svoystv veshhestv i materialov. Osnovnye polozhenija: izdanie oficial'noe ot 30 oktjabrja 2019 g. № 1059-st: vveden v pervye: data vvedenija 2020–10 / razrabotan FGUP "UNIIM". – Moskva: Standartinform, 2019. (In Russ).
18. RMG 61-2010. GSI. Pokazateli tochnosti, pravil'nosti, precizionnosti metodik kolichestvennogo himicheskogo analiza: izdanie oficial'noe ot 13 dekabrja 2011 g. № 1064-st: pereizdan: data pereizdaniya 2013–04 / razrabotan FGUP "UNIIM". – Moskva: Standartinform, 2013. – 59 p. (In Russ).
19. GOST 17025-2019. Gosudarstvennaya sistema obespecheniya edinstva izmerenii. Obschie trebovaniya k kompetentnosti ispytatel'nykh i kalibrovochnykh laboratorii: izdanie ofitsial'noe ot 15 iyulya 2019 g. № 385-st: pereizdan: data pereizdaniya 2021–03 / razrabotan RUP "BGTSA". – Moskva: Standartinform 2021. – 32 p. (In Russ).
20. GOST 17034-2021. Gosudarstvennaja sistema obespechenija edinstva izmerenij. Obschie trebovaniya k kompetentnosti proizvoditelej standartnykh obrazcov: izdanie oficial'noe ot 6 oktjabrja 2021 g. № 1074-st: pereizdan: data pereizdaniya 2021–10 / razrabotan FGUP "UNIIM". – Moskva: Standartinform, 2021. – 28 c. (In Russ).
21. Rossijskaja Federacija. Zakony. Ob obespechenii edinstva izmerenij: Federal'nyj zakon № 102-FZ ot 11 ijunya 2008 g.: odobren Sovetom Federacii Federal'nogo Sobranija Rossijskoj Federacii 18 ijunya 2008 g. – 23 s. (In Russ).
22. Rossijskaja Federacija. Rasporjazhenie. Strategija obespechenija edinstva izmerenij v Rossijskoj Federacii na period do 2025 goda: Rasporjazhenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii № 737-r ot 19 aprilja 2017 g.: odobren Predsedatelem Pravitel'stva Rossijskoj Federacii 19 aprilja 2017 g. – 61 s. (In Russ).
23. RMG 53-2002. GSI. Ocenivanie metrologicheskikh harakteristik s ispol'zovaniem jetalona i obrazcovykh sredstv izmerenij: izdanie oficial'noe ot 26 janvarja 2004 g. № 32-st: vveden v pervye: data vvedenija 2004–07 / razrabotan FGUP "UNIIM". – Moskva: IPK Izdatel'stva standartov, 2004. – 6 p. (In Russ).
24. GOST 8,315-2019. Gosudarstvennaja sistema obespechenija edinstva izmerenij. Standartnye obrazcy sostava i svoystv veshhestv i materialov. Osnovnye polozhenija: izdanie oficial'noe ot 30 oktjabrja 2019 g. № 1059-st: vveden v pervye: data vvedenija 2020–10 / razrabotan FGUP "UNIIM". – Moskva: Standartinform, 2019. – 34 p. (In Russ).
25. GOST 17034-2021. Gosudarstvennaja sistema obespechenija edinstva izmerenij. Obschie trebovaniya k kompetentnosti proizvoditelej standartnykh obrazcov: izdanie oficial'noe: ot 6 oktjabrja 2021 g. № 1074-st: pereizdan: data pereizdaniya 2021–10 / razrabotan FGUP "UNIIM". – Moskva: Standartinform, 2021. – 28 p. (In Russ).
26. Men'shikov V. V. Analiticheskaya dostovernost' klinicheskoi laboratornoi informatsii i rol' etalona v ee obespechenii. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2012;12:52–61 (In Russ).
27. Kovaleva N. G. Standartnye obraztsy: budut li peremeny? *Kontrol' kachestva produktsii.* 2018;2:47–48 (In Russ).
28. Bogacheva A. M., Ponomareva O. B., Kanaeva Y. V. Razrabotka obraztsov dlya MSI i standartnykh obraztsov dlya obespecheniya kachestva resul'tatov izmerenii pokazatelei sostava vozdušnykh sred. *Standartnye obraztsy.* 2018;14 (3–4):43–50. DOI: 10.20915/2077-1177-2018-14-3-4-43-50 (In Russ).
29. Gryazskikh N. Y., Ivanov A. V., Muravskaya N. P. Razrabotka referentnykh metodik izmerenii i gosudarstvennykh standartnykh obraztsov belkov v oblasti fiziko-khimicheskogo analiza krovi. IV Mezhdunarodnaya nauchno-tehnicheskaya konferentsiya "Metrologiya fiziko-khimicheskikh izmerenii"; sentyabr': 17–19, 2019; Suzdal'. P. 20–22 (In Russ).

30. Malov A. M., Sibirjakov V. K., Glushkov R. K. Opyt razrabotri referentnyh materialov dlja sozdaniya standartnyh obrazcov sostava mochi, sodержashhej toksichnye metally. Klinicheskaja toksikologija. 2017; 18: 237–246 (In Russ).

31. Atanov A. N. Standartnye obrazcy kak osnova metrologiskogo obespenija kontrolja bezopasnosti i kachestva produkcii. Kontrol' kachestva produkcii (MOS). 2014;12: 15–17 (In Russ).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Valeriya V. Luksha – researcher at the State Scientific-research Test Institute of Military Medicine of Defense Ministry of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, gniiivm_7@mil.ru

Anatolij A. Eltsov – researcher at the State Scientific-research Test Institute of Military Medicine of Defense Ministry of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, gniiivm_7@mil.ru

Nadezhda S. Yudina – researcher at the State Scientific-research Test Institute of Military Medicine of Defense Ministry of the Russian Federation, Russia, Saint Petersburg, Russia, gniiivm_7@mil.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted November 02, 2023; approved after reviewing November 15, 2023; accepted for publication November 28, 2022.

Домен *Archaea* – обзор системы, метаболизм, биотехнологический потенциал

© 2023. И. В. Змитрович¹, В. В. Перельгин², М. В. Жариков²

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

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

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

АННОТАЦИЯ. Проведен обзор древнейшего домена жизни – архей (*Archaea*). Рассмотрены филогенетические отношения архей с бактериями и эукариотами, а также дана морфофизиологическая характеристика входящих в этот домен групп. Обсуждается биотехнологический потенциал архей. Рентабельными продуктами биосинтеза архей являются бактериоруберин, сквален, бактериородопсин и полярные липиды. Получение других продуктов метаболизма архей, таких как каротиноиды, водород, полигидроксиалканоаты и метан, находятся на продвинутых стадиях разработки. Хотя биологическое производство метана и водорода пока уступает в рентабельности нефтехимическим предприятиям, исследования по повышению эффективности этого процесса с привлечением архей имеют стратегическое значение. Археи также являются перспективным объектом для применения в нанотехнологиях и биоинжиниринге. Цель настоящего обзора – раскрытие биотехнологического потенциала архей, обзор основных групп этого домена и их морфофизиологических особенностей, представление обобщенного метаболитного профиля группы и спектра производств, в которых задействованы (и могут быть задействованы) эти интересные микроорганизмы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ацидофилы; бактериоруберин; биогенный водород; биотехнология; галофилы; метаногены; прокариоты; термофилы; эукариоты

ГЛОССАРИЙ:

Аморфеи – супергруппа эукариот, объединяющая амебозоев, опистоконтов и ряд «орфанных» групп жгутиконосцев (например, коллодиктион).

Археи Asgard – суперфилум домена *Archaea*, наиболее близкий к эукариотам, объединяющий несколько недавно описанных групп, например, локиархеи, торархеи, хеймдалльархеи, хельархеи и гердархеи.

Архепластиды – супергруппа эукариот, включающая растения, красные водоросли, глаукофиты и некоторые др. Пластиды у большинства представителей этой группы являются дериватами прокариотного автотрофного симбионта.

Горизонтальный перенос генов – процесс, в котором организм передает генетический материал организму, не являющемуся его прямым потомком.

Дискобы – супергруппа эукариот, включающая организмы с дисковидными кристами, либо вторично-безмитохондриальные организмы. К этой группе относятся эвгленозои, акразиевые слизевики, некоторые «орфанные» группы жгутиконосцев.

Домен (Dominion) – наиболее крупное классификационное подразделение органического мира.

Метагеномный анализ – секвенирование и видовая атрибуция всего генетического материала, полученного из образцов окружающей среды.

Метамонады – сборная группа гетеротрофных жгутиконосных эукариот, лишенных митохондрий; в ее составе обычно рассматривались ретортамонады, дипломонады, парабазалиды и оксимонады.

Нанопланктон – группа мелких (длина клетки менее 0,05 мм) планктонных организмов (б. ч. бактерии), проходящих сквозь мелкие ячейки шелковой планктонной сетки.

Нуклеоцитоплазма – компонент эукариотной клетки, противопоставляемый митохондриям и пластидам: последние приобретены в процессе симбиогенеза.

Прокариоты – организмы, характеризующиеся мелкими клетками и отсутствием ядра, развитой эндомембранной системы, митохондрий и пластид.

Протеом – набор всех белков организма.

Рибосомная РНК малой субъединицы рибосомы – 16S рРНК у прокариот или 18S рРНК (SSU рРНК) у эукариот, непрерывная ковалентносвязанная полирибонуклеотидная цепь, определяющая базовые функции клетки, не подверженная рекомбинации, характеризующаяся высокой степенью консерватизма и используемая в молекулярно-филогенетических исследованиях. Филогенетические деревья, построенные на основании последовательностей SSU рРНК (или кодирующего ее гена), обычно конгруэнтны полногеномным деревьям.

«САР» (SAR: Stramenopila + Alveolata + Rhizaria) – кроновая область древа эукариот, включающая три супергруппы: страминипилы, альвеоляты и ризарии.

Сольфатары – горячие испарения сернистого газа и паров воды с примесью углекислого газа, сероводорода и других веществ, выделяющиеся из трещин и каналов на стенках и дне вулканического кратера, а также на склонах вулканов.

Сплайсинг – вырезание в ходе процессинга РНК определенных нуклеотидных последовательностей из молекул РНК и соединения последовательностей, сохраняющихся в «зрелой» молекуле.

Сплайсосома – ядерная структура, состоящая из молекул РНК и белков и осуществляющая удаление некодирующих последовательностей (интронов) из предшественников мРНК.

Цианобактерии (сине-зеленые водоросли) – древняя группа фотоавтотрофных прокариот.

Цикл Ивенса–Бьюкенена–Арнона – обратный цикл трикарбоновых кислот, последовательность химических реакций, которую некоторые бактерии используют для синтеза органических соединений из диоксида углерода и воды.

Экскарваты – понятие, изначально синонимичное метамонадам. В дальнейшем различные авторы, помимо метамонад, рассматривали среди экскават дискобы и малавимоноады. В настоящее время – сборное понятие, объединяющее три отдельные группы – парабазалии, форникаты и преаксостили.

Эукариоты – организмы, клетка которых характеризуется наличием ограниченного мембраной ядра, цитоскелета и развитой эндомембранной системы.

ВВЕДЕНИЕ

Наличие стабильно жидкой водной фазы – по всей видимости, временное [1] – является необычным свойством нашей планеты и именно с ним связан феномен жизни, которую можно рассматривать как интенсивное развитие на границе раздела трех сред самовоспроизводящихся каталитических процессов. Очевидно, направленность этих процессов определяется тенденцией к «сбросу» поверхностями свободной энергии, проявляющейся в окислении изначально восстановительной атмосферы [2, 3] и прогрессирующем связывании воды седиментами, биогермами, капиллярными системами и кавернозными поверхностями суши. В зонах оптимального сочетания тепла и влаги в стационарном и ритмическом аспектах мы наблюдаем усложнение «биокаталитических систем» и перепроизводство биомассы; в эволюции живого наблюдается диверсифика-

ция метаболизмов и расширяется спектр биогенных субстратов на фоне выработки механизмов саморегуляции равновесных параметров трех взаимодействующих фаз [4, 5].

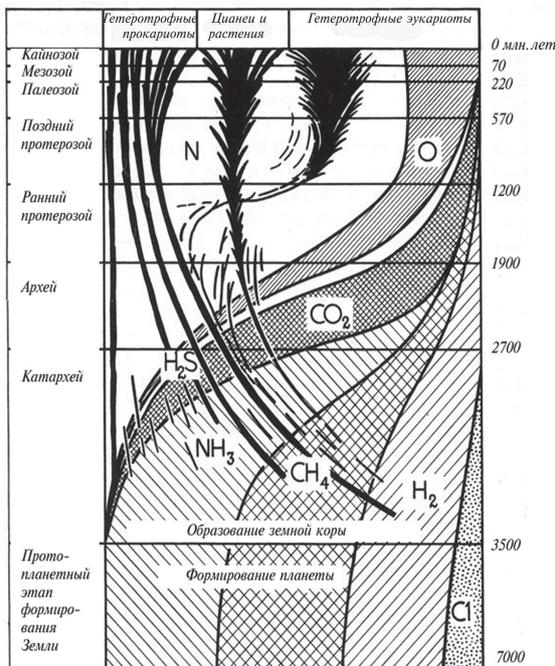
Группа одноклеточных прокариот археев (*Archaea*), выделенная в отдельный домен живого в 1974 г., представляет древнейшие следы клеточной жизни на Земле. Единичных представителей группы архей можно обнаружить в специфических местообитаниях, таких как подводные и наземные геотермальные источники, где они являются единственными представителями жизни, многочисленны они в гиперсалинных водоемах, болотах, глубоководных морских седиментах и нанопланктоне морей, в толще глин, входят в микробные сообщества анаэробных местообитаний, в частности, желудочно-кишечного тракта позвоночных животных, и, по современным оценкам, являются одной из доминирующих по биомассе групп живых организмов [6]. Как показывает метагеномный анализ, особенно велико разнообразие нуклеотидных последовательностей (т. н. «environmental sequences») архей в толще морских вод [7].

Метаболизм архей несет следы приспособленности к восстановительной атмосфере юной Земли, когда весь кислород планеты был связан водой и окислами металлов (рис. 1), хотя по причине широкого распространения в мире прокариот горизонтального переноса генов, ряд метаболических путей архей был заимствован ими у других групп прокариот [8]. С археями связаны происхождением наиболее развитые и разнообразные в большинстве биомов эукариотные организмы.

Биотехнологический потенциал архей задействован не в полной мере, хотя в связи с развитием в рамках «зеленой химии» подходов к получению биотоплива, в частности, водорода и метана, на повестку дня встал вопрос о повышении рентабельности производств с использованием микроорганизмов, принадлежащих домену *Archaea*. Цель настоящего обзора – раскрытие биотехнологического потенциала архей, обзор основных групп этого домена и их морфофизиологических особенностей, представление обобщенного метаболического профиля группы и спектра производств, в которых задействованы (и могут быть задействованы) эти интересные микроорганизмы.

1. АРХЕИ – ОБОБЩЕННЫЙ ПРОФИЛЬ

В ноябре 1977 г. Вёзе и Фокс [9] на основе сравнительного изучения консервативной последовательности рРНК малой субъединицы рибосомы показали, что живые организмы разделяются не на две группы – прокариоты и эукариоты, как считалось ранее, а на три – «уркариоты» (этим термином был обозначен цитоплазматический компонент клеток эукариот), «эубактерии» (большую часть прокариот, именуемой бактериями в биологическом обиходе) и «археобактерии» – небольшую и малоизученную группу, именованную в те времена также метанобактериями. Позднее Вёзе, Кэндлер и Уиллис предложили для археобактерий новое название – археи (*Archaea*) [10] во избежание путаницы, ибо филогенетически эти прокариотные организмы оказались ближе к эукариотам, чем к другим группам прокариот, за которыми по настоящее время закрепилось обобщенное



а



б

Рис. 1. Эволюция состава атмосферы Земли (а) и увеличение содержания в ней кислорода (б) [2, 3]
 Fig. 1. Evolution of Earth's atmosphere composition (а) and an increase of the oxygen content (б) [2, 3]

название бактерий. Последовавшее изучение метаногенов *Halococcus* и *Methanosarcina* [11] показало, что в их клеточной оболочке отсутствует пептидогликан, характерный для других прокариот. Торнабене и др. [12] исследовали липиды *Methanobacterium thermoautotrophicum* и обнаружили, что их основу составляют эфиры фитанилглицерина и сквалены. После этих важных открытий большинство микробиологов признали обособленное положение архей в системе организмов, хотя, например, Кавалье-Смит выступил критиком концепции архей как третьего домена жизни [13].

В целом археи и бактерии имеют сходную морфологию, будучи прокариотными одноклеточными организмами (коккоидные, палочковидные, нитевидные формы, одиночные, нераспавшиеся, например, диплококки, колониальные), хотя некоторые археи имеют специфическую форму клетки – например, плоскую квадратную, как у *Haloquadratum walsbyi* [14]. Несмотря на морфологическое сходство с бактериями, археи обладают генами и метаболическими путями, более тесно связанными с таковыми эукариот. Особенно сходны с эукариотическими ферменты, участвующие в транскрипции и трансляции. Ряд аспектов биохимии архей уникален, например, наличие эфиров в клеточных мембранах. Археи используют более разнообразные источники энергии, нежели эукариоты – от органических соединений до аммиака, ионов металлов и даже газообразного водорода. Некоторые солеустойчивые археи используют солнечный свет в качестве источника энергии, а другие виды архей фиксируют углерод (автотрофы), но, в отличие от цианобактерий и растений, ни один из известных видов архей не сочетает эти метаболические пути, т.е. не является фотоавторофом. Размножаются археи бесполом путем – бинарным делением, фрагментацией или почкованием но, в отличие от бактерий, ни один из известных видов архей не образует эндоспор.

Как уже было упомянуто, структура плазматической мембраны архей специфична. Вместо неразветвленных жирных кислот, свойственных мембранным липидам бактерий и эукариот, у архей обнаружены разветвленные изопреновые цепи, а фосфолипиды располагаются в виде монослоев, соединенных изопреновыми цепями. Основу мембраны бактерий и эукариот составляет фосфолипидный бислой (рис. 2).

Клеточная стенка у архей, как и у бактерий, представляет собой жесткую полупроницаемую структуру, хотя пептидогликан, составляющий основу клеточной стенки бактерий, у архей отсутствует. При этом археи демонстрируют большое разнообразие надмембранных образований, которые могут и не быть оформленными в «классическую» клеточную стенку. У многих видов архей важной структурной частью клеточной стенки является белковый S-слой (в то время как у бактерий S-слой представляет собой самостоятельную структуру), у некоторых видов S-слой является единственным компонентом клеточной стенки, а у других к нему присоединяются дополнительные компоненты (рис. 3). S-слой у архей представлен белками или гликопротеидами и обычно закреплен в плазматической мембране клетки. Белки образуют двухмерный кристаллический массив с гладкой внешней поверхностью. Хотя у архей

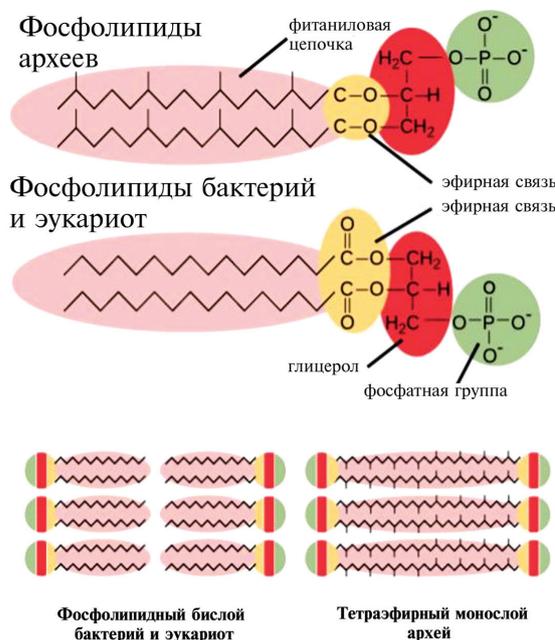


Рис. 2. Сравнительная характеристика строения клеточной мембраны архей, бактерий и эукариот [15]

Fig. 2. Comparative characteristics of the cell membrane structure in archaeans, bacteria and eukaryotes [15]

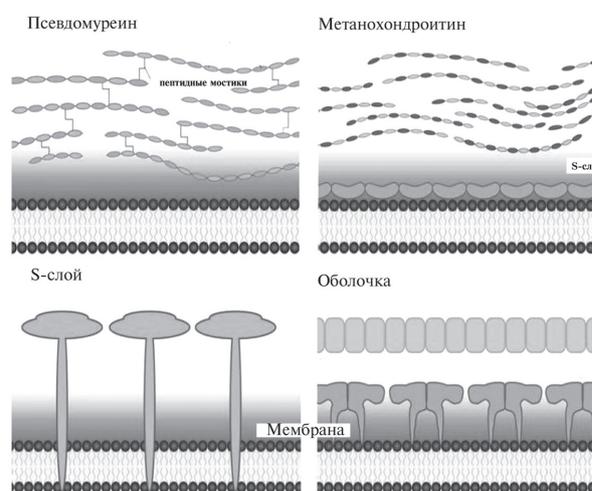


Рис. 3. Разнообразие структуры надмембранных образований у архей [15]

Fig. 3. Diversity of the structure of archaean envelopes [15]

отсутствует пептидогликан, некоторые из них откладывают экстрацеллюлярно химически сходный комплекс – псевдомуреин, основу которого составляет N-ацетилалозаминуриновая кислота. Интересно, что надмембранные образования некоторых архей содержат метанохондроитин – вещество, аналогичное по составу хондроитину позвоночных животных. Отдельные виды имеют белковую оболочку решетчатой структуры, похожую на S-слой. Такие клетки часто встречаются в виде нитевидных цепочек, причем белковая оболочка окружает всю цепочку, а не отдельные клетки (рис. 3).

2. АРХЕИ И ЭУКАРИОТОГЕНЕЗ

Нуклеоцитоплазма эукариот представляет филогенетическую линию, сестринскую археям [16] (рис. 4). Определяющими чертами эукариотной клетки являются большой размер в сочетании с наличием сложной эндомембранной системы, которая включает ядро, наделенное ядерными порами, и аппарат сплайсинга, связанный с ядерно-цитоплазматическим транспортом. Эукариотическая клеточная организация неустойчива без преобразующих энергию органелл, таких как митохондрии [17]. В настоящее время хорошо разработаны сценарии происхождения эндомембран, ядра и сплайсосома-опосредованного сплайсинга в результате эндосимбиоза [18–20]. Молекулярные данные полностью подтвердили теорию серийного симбиогенеза, согласно которой происхождение эукариотной организации связано с приобретением архееподобной клеткой протеобактериеподобной митохондрии, а также автотрофных эндосимбионтов в различных «растительных» линиях эволюции [8].

Очевидно, архейный предок эукариот не имел жесткой клеточной стенки и обладал зачаточными способностями к фагоцитозу. Такими свойствами обладают современные мезофильные археи *Methanosarcina* или *Halobacterium*, хотя многие современные гены этих групп были приобретены путем горизонтального переноса от более молодых групп прокариот [8, 21, 22]. Более того, результаты сравнительной геномики позволяют утверждать, что массовое приобретение бактериальных генов лежит в основе появления большинства основных

типов архей [8], причем в эволюции основных групп архей преобладала редукция и рационализация генома [23].

Определить наиболее древнюю группу эукариот довольно сложно. Еще 20 лет назад сравнительный анализ по гену ядерной рРНК малой субъединицы подтверждал «концепцию архезоев» [24], согласно которой отсутствие митохондрий у метамонад и некоторых других групп гетеротрофных эукариот является первичным, т. е. первые эукариоты были безмитохондриальными. В дальнейшем выяснилось, что схождение длинных ветвей эукариот в базальной области древа является биоинформатическим артефактом (т. н. «long branch attraction») [25], в геномах основных групп безмитохондриальных эукариот обнаружили гены митохондриального происхождения, а «архезои» были распределены по разным не связанным непосредственным родством группам. «Корень» эукариот стали искать между экскаватами (группировка, включающая метамонады) и аморфеями [26] или рядом с дискобами [27]. Полногеномные сравнения позволили сделать вывод о близком возрасте метамонад и аморфей [28], а объединенное выравнивание аминокислотных последовательностей 183 белков эукариот подтвердило древность метамонад (экскават), а также показало порядок дивергенции их основных групп на эукариотном древе: «парабазалии – форникаты – преакстоили» (рис. 5). Все эти группы лишены митохондрий, в связи с чем на повестку обсуждения вновь встал вопрос об их первично-безмитохондриальном состоянии [29].

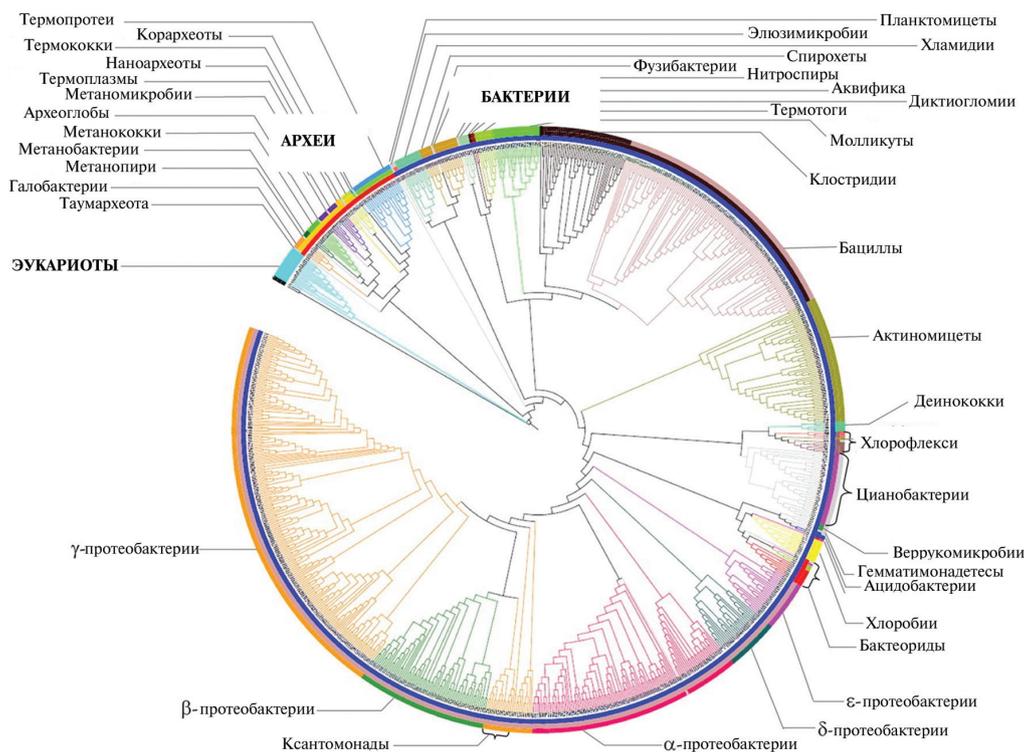


Рис. 4. Филогенетические отношения между основными группами прокариот, основанные на сравнительном изучении полного протеома модельных организмов, и положение эукариот на глобальном древе жизни [16]
 Fig. 4. Phylogenetic relationships within the main groups of prokaryotes, based on whole-proteome comparative studies, and the position of eukaryotes on the global tree of life [16]

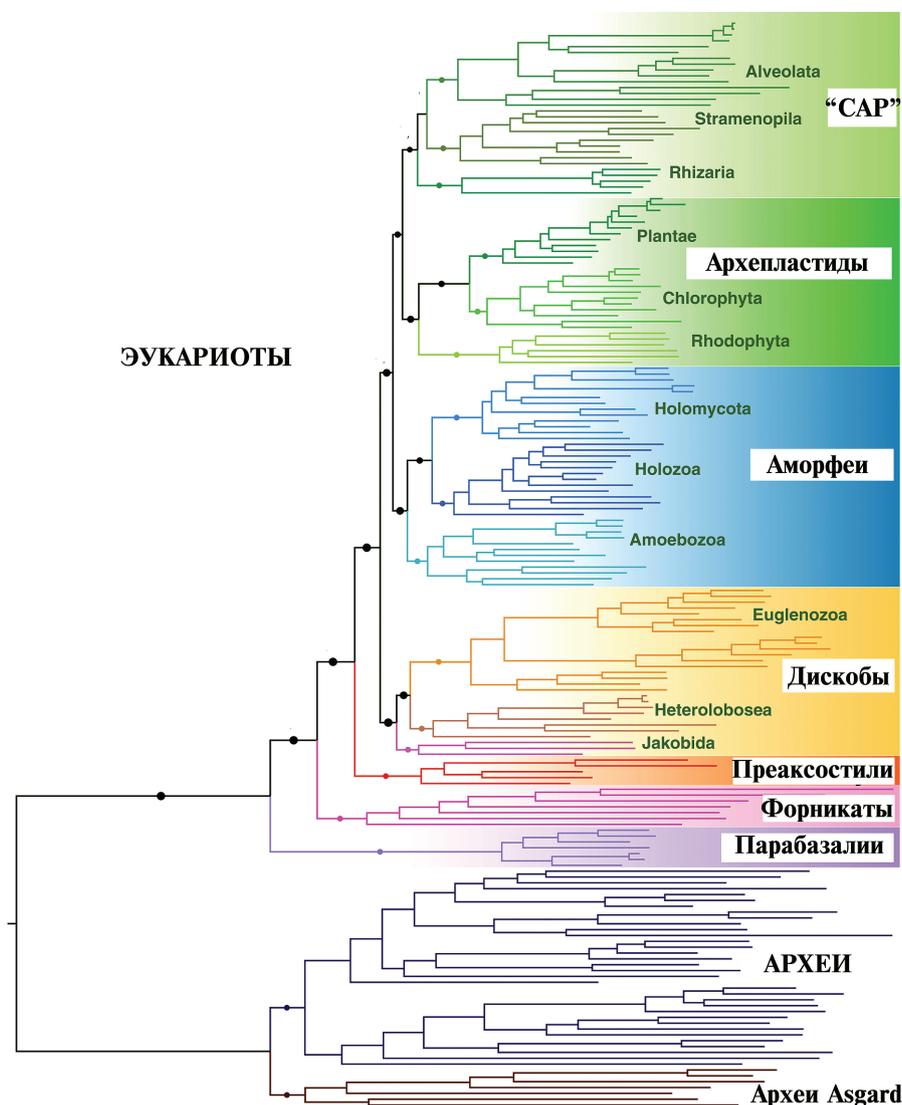


Рис. 5. Базальная дивергенция эукариот на основе мультипротеинового анализа [29]
 Fig. 5. Basal divergence of eukaryotes basing on multi-protein analyses [29]

3. АРХЕИ В БИОГЕОХИМИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

Археи встроены в важнейшие блоки круговорота веществ биосферы. Они являются частью микробиоты всех многоклеточных организмов. В микробиоме человека они играют важную роль в кишечнике, ротовой полости и на кожных покровах. Их морфологическое и метаболическое разнообразие позволяет им выполнять множество экологических функций: фиксацию углерода, круговорот азота, редукцию органических соединений. Выраженные паразитические свойства у археев отсутствуют, но среди них много мутуалистов или комменсалов. Метаногены, обитающие в желудочно-кишечном тракте человека и жвачных животных, интенсифицируют процесс пищеварения [30–32].

Для жизнеобеспечения различные группы архей используют разные источники энергии. Некоторые археи являются литотрофами, получающими энергию из неор-

ганических соединений, таких как элементарная сера, H_2S или аммиак. Литотрофы являются одновременно автотрофами, используя атмосферный CO_2 в качестве источника углерода, включая последний в биомассу. «Классические» археи являются метаногенами. Эти организмы уникальны тем, что могут восстанавливать углекислый газ в присутствии водорода, образуя метан. Некоторые роды метаногенов, особенно *Methanosarcina*, могут расти и производить метан в присутствии кислорода, хотя подавляющее большинство из них являются строгими анаэробами. Метаногены способствуют образованию бескислородных отложений, производят сероводород, образуют «болотный» и «свалочный» газы, кишечные газы у жвачных животных и человека.

Группа *Halobacteria* включает галофильные («солелюбивые») археи, способные жить в условиях высокой концентрации хлорида натрия в водной среде (до 36%) – к таким средам относится Мертвое море и некоторые

озера в Антарктиде и в Средней Азии. Одной из примечательных особенностей этих организмов является то, что они являются фототрофами, т. е. используют в качестве источника энергии солнечный свет. Однако они не являются фотосинтезирующими организмами, а извлекают углерод и большую часть энергии из органических молекул. Их факультативная фототрофия связана с активируемым светом «протонным насосом» бактериородопсином, генерирующим под действием света протонный мембранный потенциал. Светопоглощающий пигмент, связанный с бактериородопсином, придает этим археям и водоемам, в которых они обитают, красивый красно-фиолетовый цвет. *Halobacterium salinarum* производит газовые везикулы, придающие ему способность перемещаться в толще воды в зоны с оптимальной освещенностью.

Археи являются наиболее многочисленными организмами в океанах, где они играют доминирующую роль в фиксации углерода и окислении аммиака. Некоторые из них являются гипертермофилами, а некоторые (в частности, род *Pyrolobus*) способны расти при температуре до 113 °С. Гипертермофильные археи составляют основу уникальной пищевой цепи в жерлах подводных вулканов, используя исходящий из кратеров H_2S в качестве источника энергии и фиксирующие содержащийся в воде CO_2 . Виды рода *Thermoproteus* являются строгими анаэробами, использующими серу или сульфат в качестве конечных акцепторов электрона. Их оптимальная температура роста составляет 85 °С. Археи рода *Sulfolobus* термофильны (предпочитают температуру около 70–80 °С) и ацидофильны, развиваясь в средах с pH 2–3 в аэробной или анаэробной среде. В присутствии кислорода представители рода *Sulfolobus* используют метаболические процессы, сходные с таковыми у гетеротрофов. В анаэробной среде они окисляют серу с образованием серной кислоты, которая инкапсулируется в специальные гранулы. Некоторые другие ацидофильные археи получают энергию из восстановленного железа.

Археи играют существенную роль в наблюдаемом ныне глобальном потеплении. Концентрация метана в атмосфере примерно в 4000 раз меньше, чем углекислого газа, но его потенциал в глобальном потеплении примерно в 30 раз выше. Основным биогенным поставщиком метана в атмосферу являются метаногенные археи. Глобальное потепление способствует увеличению численности метаногенов и усилению их активности, что создает рискованную для планеты «петлю положительной обратной связи». По мере протаивания вечной мерзлоты органическое вещество становится доступным для разложения метаногенами. В первые месяцы после таяния льда на водно-болотных угодьях доминируют гидрогенотрофные метаногены, которые производят метан за счет водорода и углекислого газа. Позднее на полностью протаивших болотистых территориях разнообразие метаногенов увеличивается и начинают доминировать ацетокластические метаногены, которые производят метан за счет ацетата. Ацетокластический метаногенез более эффективен в плане продукции метана и приводит к увеличению концентрации этого газа в атмосфере [33].

4. ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ АРХЕЙ И ИХ МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Таумархеоты – Thaumarchaeota

Археи, принадлежащие группе таумархеот (представители: *Nitrosopumilus*, *Nitrososphaera*) – нерегулярно-кокковидные или палочковидные микроорганизмы 0,5–1 мкм в наибольшем измерении, неподвижные или подвижные с помощью пилий (известно также много выделяемых из проб последовательностей ДНК, близких к *Nitrosopumilus*); выделяются в большом количестве (до 20% общей биомассы микроорганизмов) из почвы и морской воды; хемолитотрофы – окисляют свободный аммиак до нитритов [34].

Галобактерии – Halobacteria

Археи, принадлежащие группе галобактерий (представители: *Halobacterium*, *Haladaptatus*, *Halalkalicoccus*, *Halarchaeum*, *Halarchaeobius*, *Haloarcula*, *Halobaculum*, *Halobellus*, *Halobiforma*, *Halococcus*, *Haloferax*, *Halogeometricum*, *Halogranum*, *Halolamina*, *Halomarina*, *Halomicrobium*, *Halonotius*, *Halopelagius*, *Halopenitus*, *Halopiger*, *Haloplanus*, *Haloquadratum*, *Halorhabdus*, *Halorientalis*, *Halorubrum*, *Halosarcina*, *Halosimplex*, *Halostagnicola*, *Haloterrigena*, *Halovenus*, *Halovivax*, *Natrialba*, *Natrinema*, *Natronoarchaeum*, *Natronobacterium*, *Natronococcus*, *Natronolimnobius*, *Natronomonas*, *Natronorubrum*, *Salarchaeum*) – палочковидные, кокковидные или коккобациллярные неподвижные или скользящие микроорганизмы 0,5–1,5 мкм в наибольшем измерении. Живут они в соленых водоемах, часто в гиперсалинных условиях. Факультативные фототрофы (см. выше) либо гетеротрофы – в большинстве случаев аэробы, окисляющие углеводные субстраты. Имеются анаэробы, вызывающие ферментацию аргинина, а также факультативные анаэробы, осуществляющие в бедных кислородом условиях денитрификацию, т. е. восстанавливающие нитраты до N_2O и N_2 и использующие кислород нитратов как акцептор электрона [35].

Метанопиры – Methanopyri

Археи, принадлежащие этой группе (представитель: *Methanopyrus*) – удлиненно-палочковидные неподвижные микроорганизмы до 14 × 1 мкм, приуроченные к экстремальным условиям внутри вулканов (глубина до 2000 м, температура 84–120 °С, высокие концентрации солей). Все они – хемолитоавтотрофы и облигатные анаэробы. В качестве источника электронов используют водород и восстанавливают углекислый газ в метан (метаногены) [36].

Метанобактерии – Methanobacteria

Метанобактерии (представители: *Methanobacterium*, *Methanomicrobium*, *Methanosaeta*) – удлиненно-палочковидные или палочковидные неподвижные грамположительные микроорганизмы до 1 мкм шир., приуроченные к анаэробным зонам пресноводных и морских бассейнов. Все они анаэробы, использующие в качестве субстрата смесь «водород – углекислый газ» (метаногены) [36].

Метанококки – Methanococci

Археи группы метанококков (представители: *Methanococcus*, *Methanothermococcus*) – удлиненно-палочковидные или палочковидные грамположительные

неподвижные микроорганизмы до 1 мкм шир., приуроченные к анаэробным зонам пресноводных и морских бассейнов. Анаэробы, использующие в качестве субстрата смесь «водород – углекислый газ» (метаногены) [36].

Археоглобы – *Archaeoglobi*

Археоглобы (представители: *Archaeoglobus*, *Ferroglobus*, *Geoglobus*) – коккоидные микроорганизмы до 1 мкм шир., приуроченные к анаэробным зонам гидротермальных источников, вулканов, глубоководных морских осадков. Многие представители – термофилы, развивающиеся при 75–95 °С. Это анаэробы с разнообразным метаболизмом – хемолитоавтотрофы, гетеротрофы (например, редуценты гуматов), сульфатвосстановители, нитритвосстановители, железоокислители и железовосстановители [37].

Метаномикробии – *Methanomicrobia*

Археи группы *Methanomicrobia* (представители: *Methanomicrobium*, *Methanoculleus*, *Methanofollis*, *Methanogenium*, *Methanolacinia*, *Methanoplanus*) – палочковидные или нерегулярно-коккоидные (грамотрицательные) неподвижные или подвижные при помощи единственного полярного жгутика микроорганизмы до 2,5 мкм в наибольшем измерении, приуроченные к анаэробным зонам (морские осадки). Все они – анаэробы, использующие в качестве субстрата смесь «водород – углекислый газ», формиат, этанол (метаногены) [36].

Термоплазмы – *Thermoplasmata*

Термоплазмы (представитель: *Thermoplasma*) – лишённые клеточной стенки плеоморфные коккоидные микроорганизмы до 5 мкм в наибольшем измерении, приуроченные к сульфатарам на склонах вулканов и к глубоководным гидротермальным источникам. Это облигатные ацидофильные гетеротрофы и факультативные аэробы, использующие в качестве субстрата сахарозу, глюкозу и маннозу, отдельные виды способны к анаэробному росту («серное дыхание») с выделением H_2S [36].

Наноархеоты – *Nanoarchaeota*

Наноархеоты (единственный представитель: *Nanoarchaeum equitans*) – мелкие (350–500 нм) коккоидные организмы, приуроченные исключительно к поверхности археи *Ignicoccus hospitalis* (*Thermoprotei*), выделенные из илов в подземном гидротермальном источнике. *Nanoarchaeum equitans* – термофильный анаэроб, растущий при температуре 95 °С, использующий в качестве источника энергии восстановленную серу и молекулярный водород, а в качестве источника углерода – CO_2 [36].

Термококки – *Thermococci*

Термококки (представители: *Thermococcus*, *Pyrococcus*, *Palaeococcus*) – коккоидные (монококки, диплококки) неподвижные микроорганизмы 0,5–2,5 мкм в наибольшем измерении, приуроченные к анаэробным зонам (глубоководные, мелководные, наземные гидротермальные источники). Это гипертермофильные (80–90 °С) аэробные гетеротрофы, способные к окислению пептидов, СО и формиата [36].

Корархеоты – *Korarchaeota*

Корархеоты (представители: *Korarchaeum*, *Methanodesulfokores*) – палочковидные (до нитевидных) неподвижные микроорганизмы удлинённые до 16 (100) мкм, приуроченные к морским и наземным гидротермальным источникам. Это гипертермофильные (50–120 °С) анаэробные гетеротрофы, способные к окислению пептидов и фиксации CO_2 [36].

Термопротеи – *Thermoprotei*

Эта интересная группа (представители: *Thermoproteus*, *Caldivirga*, *Pyrobaculum*, *Thermocladium*, *Vulcanisaeta*) включает палочковидные (до нитевидных) неподвижные или скользящие микроорганизмы удлинённые до 30 (80) мкм, приуроченные к морским и наземным гидротермальным источникам. Все термопротеи – это гипертермофильные (75–100 °С) анаэробные или микроаэрофильные хемолитоавтотрофы (получают энергию за счёт анаэробного серного дыхания, в анабиотических процессах в качестве источника углерода используется CO_2 , ассимилируемый в цикле Ивенса – Бьюкенена – Арнона) и хемоорганогетеротрофы (получают энергию за счёт окисления пептидов, углеводов, этанола, малата, фумарата с S, O_2 , NO_3^- , NO_2^- , Fe^{3+}). В микроаэрофильных условиях они окисляют молекулярный водород кислородом. *Pyrobaculum islandicum* может восстанавливать водородом U^{4+} , Te^{4+} , Cr^{4+} , Co^{3+} , Mn^{4+} [36].

5. BIOTECHNOLOGICAL ASPECTS

Следует отметить, что используемые человеком запасы природного газа сами по себе являются продуктом активности архей минувших геологических эпох, поэтому до исчерпания его запасов конверсия в метан и пропан современных органических субстратов, в том числе с участием архей, является нерентабельной. Однако уже сегодня ведутся поиски альтернативных путей получения углеводородного сырья, и в этой области группа архей привлекает особое внимание биотехнологов. Кроме того, водорастворимые и спирторастворимые продукты биосинтеза архей по рентабельности производства вполне конкурентоспособны. Ряд специфических свойств архей также представляет интерес для перспективных разработок.

Производство метана

Субстратами для производства метана с использованием культур архей могут быть отходы различных сельскохозяйственных производств в твердой, жидкой и газообразной фазах [38–42]. С использованием резервуарных биореакторов с непрерывным перемешиванием [40, 43], половолоконных биореакторов с неподвижным слоем и биореакторов высокого давления [44–46] показаны высокая биосинтетическая активность и чистота конечного продукта при использовании штаммов *Methanothermobacter marburgensis* [47], *M. marburgensis* и *Methanobacterium* sp. [48].

Производство водорода

Водород – один из важнейших продуктов в промышленности и энергетике, 75% мирового производства которого зависит от природного газа и угля и лишь оставшаяся часть производится из электроэнергии

и возобновляемых ресурсов [49]. Повышение рентабельности производства биоводорода принадлежит к числу приоритетных задач биотехнологии [50]. Водород производят кислородные и анаэробные фототрофные бактерии а также факультативные и строгие анаэробные археи [51]. Неметаногенные продуцирующие водород археи (*Desulfurococcus amylolyticus*, *Pyrococcus furiosus*, *Thermococcus barophilus*, *T. kodakarensis*, *T. onnurineus*, *T. paralvinellae* и *Thermococcuslitoralis* sp.) [52, 53] в качестве восстановительного ферментного комплекса используют ферредоксин с мембраносвязанными гидрогеназами, обладающий высоким восстановительным потенциалом, поэтому многие их штаммы в высшей степени продуктивны [54], причем с повышением температуры до 100 °С значительно повышается и выход водорода [48, 54].

Ряд исследований был направлен на оптимизацию условий продукции этих видов на различных субстратах, таких как CO, карбоксилат-анионы [53], пептиды и аминокислоты [52], моно-, ди- и полисахариды [48], лигноцеллюлозы [55]. Наиболее рентабельным субстратом при *Archaea*-опосредованным производстве водорода является муравьиная кислота [48, 56].

Полигидроксиалканоаты

Полигидроксиалканоаты – полиэфиры оксикислот, являющиеся альтернативой ряду синтетических полимеров. В клетке архей они являются запасным питательным веществом. На себестоимость полигидроксиалканоатов архейного происхождения во многом влияет себестоимость сырья и соли, необходимых для культивирования микроорганизмов [57]. Подходящими субстратами для получения полигидроксиалканоатов являются гидролизованная сыворотка молочной промышленности [58, 59], барда от производства биоэтанола [57, 60], глицерин-сырец от производства биотоплива [61], сырой нефти и сточных вод нефтехимических перерабатывающих заводов [62], сахарного тростника и отходы от производства крахмала Саго и богатые фенолом сточные воды заводов по производству оливок. Ряд субстратов нуждается в предварительном кислотном гидролизе, последующей нейтрализации и в ряде случаев диализе, что является факторами удорожания продукции [48, 63].

Бактериородопсин

Бактериородопсин представляет собой 7-спиральный трансмембранный аналог зрительного родопсина млекопитающих. Впервые он был обнаружен у *Halobacterium salinarum*. Стабильность этого пигмента, его фотоэлектрические и протонно-транспортные свойства востребованы в экспериментах по созданию искусственной сетчатки, оптической памяти, биосенсоров (датчики движения, детекторы рентгеновского излучения, иммуносенсоры), катализаторов фотоэлектрохимического расщепления воды, фотоэлектрических элементов [48, 64–67]. Это – перспективное направление научно-практических исследований, а внедрение в производство связанных с этими исследованиями инноваций возможно в ближайшее десятилетие.

Каротиноиды

Каротиноиды – изопреноидные углеводороды, являющиеся вторичными метаболитами архей, бактерий и эукариот. Они включены в реализацию таких важных клеточных функций как фотосинтез, фотопротекция, демпфирование окислительного стресса. Животные нуждаются в каротиноидах в качестве предшественника ретиноидов, антиоксидантов и пигментов. Мировой рынок каротиноидов составляет 1,5 млрд долларов, а наиболее востребованными являются β-каротин, астаксантин, лютеин, кантаксантин, ликопин, бактериоруберин [68].

Бактериоруберин представляет собой ярко-красный каротиноид на основе ликопина. Он обладает высокой антиоксидантной способностью. В промышленности он нашел применение в качестве альтернативы синтетическим антиоксидантам, таким как бутилгидрокситолуол, а также эффективный краситель. Среди архей основными продуцентами бактериоруберина являются *Haloferax volcanii*, *Haloarcula japonica*, *H. vallismortis*, *Halobacterium salinarum*, *Halorubrum sodomense* и *H. mediterranei*. В ряде исследований были предприняты различные подходы для увеличения выхода бактериоруберина и выяснено, что продукция бактериоруберина увеличивается, когда клетки архей подвергаются осмотическому стрессу [68, 69].

Сквалены – углеводороды тритерпенового ряда, принадлежащие группе каротиноидов. Они обладают выраженной антиоксидантной, кардиопротективной и антиканцерогенной активностью и противовоспалительными свойствами, поэтому востребованы фармацевтической промышленностью. Ежегодная потребность мирового рынка в скваленах выросла до более чем 2,7 т, основным их источником остается печень акулы и биосинтез некоторыми штаммами дрожжей [69]. Тем не менее, было установлено, что сквалены в заметных количествах синтезируют такие археи как *Methanocaldococcus villosus*, *Methanothermococcus okinawensis*, *Sulfolobus* sp. и *Halobacterium salinarum*, причем рентабельным оказался синтез сквалена на основе *H. salinarum* [48, 70, 71].

Гликопротеины S-слоя

Гликопротеины S-слоя архей участвуют в поддержании формы клеток и их делении, а также влияют на устойчивость клетки к осмотическому стрессу [72, 73]. Кроме того, было показано, что гликаны, связанные с этими белками, участвуют в контроле гидратации клеточной стенки [74]. Гликопротеины S-слоя архей сохраняют свою структуру и функции в широком диапазоне кислотности и температуры (рН от 1 до 12 и температура от 20 до 120 °С), а также устойчивы к действию протеаз. Перечисленные свойства делают гликопротеины S-слоя архей (например, *Sulfolobus acidocaldarius*) востребованными в нанотехнологиях, в частности, для наноструктурирования поверхностей и формирования нанокластеров [75, 76].

Газовые везикулы

Газовые везикулы были обнаружены у галофильных архей *Halobacterium salinarum* и представляют собой «органеллу планирования» клетки в толще воды [48]. Они могут быть использованы в качестве эпитоп-репрезентирующих структур при разработке вакцин, а также

в качестве агентов контрастирования при ультразвуковой и МРТ-диагностике [77–79].

Полярные липиды

Экстрагированные и очищенные полярные липиды архей в водной среде самоорганизуются в везикулы, именуемые археасомами (по аналогии с липосомами эукариот). Первые археасомы были получены с использованием культур галофилов, метаногенов и термофилов. Липиды, ограничивающие археасомы, образуют двойной слой. В биомедицинских исследованиях эти везикулы тестируются в качестве переносчиков антигенов. Археасомы на основе *Methanobrevibacter smithii* дают улучшенный иммунный ответ в сравнении с ответом, вызванным эукариотными липосомами [80]. Доклинические исследования показали также, что археасомы превосходят коммерческие адъюванты [81, 82].

Помимо антигенов, археасомы способны доставлять к органам-мишеням лекарства и здесь они оказываются также эффективнее эукариотных липосом, поскольку более устойчивы к кислотной среде ЖКТ. Эксперименты в этом направлении продолжаются. Основной проблемой доставки антигенов и лекарств посредством археасом остается их активное поглощение клетками ретикуло-эндотелиальной системы [83, 84].

Ферменты для биокатализа

Ферменты архей уже используются в микробиологических производствах. Обычно эти ферменты клонируются мезофильными бактериями (*Escherichia coli*) или дрожжами, но иногда для наработки фермента используются и штаммы архей. Например, ген β -галактозидазы холодостойкого архея *Halorubrum lacusprofundi* был клонирован в культуре архея *Halo bacterium* sp. С помощью гетерологичной экспрессии в культуре *Haloferax volcanii* изучена функция новой щелочной сериновой протеазы галолизина, идентифицированной в геноме некультивируемого галофила. Кроме того, *H. volcanii* использовался в качестве системы экспрессии обонятельного рецептора млекопитающих, успешно интегрировав белок в липидную мембрану [85–89].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Сорохтин О. Г. Глобальная эволюция Земли / О. Г. Сорохтин, С. А. Ушаков. – Москва: Издательство Московского университета, 1991. – 446 с.: ил. – ISBN5-211-01072-8: 6.50.
2. Вологдин А. Г. Земля и жизнь [Текст] / А. Г. Вологдин – 2-е изд. – Москва: Недра, 1976–239 с.
3. Hayes J. Evolution of the atmosphere // Encyclopaedia Britannica. 2020. <https://www.britannica.com/topic/evolution-of-the-atmosphere-1703862>
4. Lovelock J. E. Gaia as seen through the atmosphere // Atmospheric Environment 1972. V. 6. P. 579–580.
5. James E., Lovelock J. E., Margulis L. Atmospheric homeostasis by and for the biosphere: the Gaia hypothesis // Tellus. 1974. V. 26. P. 1–2; 2–10. DOI: 10.3402/tellusa.v26i1-2.9731

Использование архей в выщелачивании редкоземельных элементов

Редкоземельные элементы являются важной составляющей современных технологий, охватывающей почти все отрасли, а добыча этих элементов сопровождается перерасходом воды и существенным загрязнением окружающей среды. Биологическое выщелачивание редкоземельных элементов (меди, золота, никеля, кадмия, цинка, урана) из руд, богатых сульфидами и пиритом – сравнительно новая технология [90]. В последние десятилетия применение биологического выщелачивания распространилось и на такую отрасль, как переработка твердых и сжигаемых бытовых отходов [48]. Среди архей наилучшие биовыщелачивающие свойства в отношении сульфидных руд (пирит, сфалерит, халькопирит) показали *Acidianus brierleyi*, *Sulfolobus metallicus* и *Metallosphaera sedula* при культивировании этих организмов в прогреваемых ротируемых биореакторах. Это – хемолитоавтотрофные археи, способные окислять серу и железо при повышенных температурах в кислой среде [91–94].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Археи, представляющие древнейшую форму жизни, демонстрируют разнообразие метаболических путей и уникальные адаптивные структуры, привлекающие внимание ученых-биотехнологов. Существенным преимуществом архей является возможность их культивирования в нестерильных условиях, а также способность многих видов к конверсии дешевого сырья. В настоящее время рентабельным является производство археями бактериородопсина, сквалена и полярных липидов. Биогенное производство метана и водорода пока уступает по рентабельности нефтехимическим предприятиям, но разработки по повышению его эффективности с использованием архей имеют стратегическое значение. Перспективными областями применения архей являются также нанотехнологии и биоинжиниринг.

6. Offre P., Spang A., Schleper C. Archaea in biogeochemical cycles // Annual Review of Microbiology. 2013. V. 67. P. 437–457. DOI: 10.1146/annurev-micro-092412-155614
7. Santoro A. E., Richter R. A., Dupont C. L. Planktonic marine Archaea // Annual Review of Marine Science. 2019. V. 3(11). P. 131–158. DOI: 10.1146/annurev-marine-121916-063141
8. Koonin E. V. Origin of eukaryotes from within archaea, archaeal eukaryome and bursts of gene gain: eukaryogenesis just made easier? // Philosophical Transactions of the Royal Society. B. Biological Sciences. 2015. V. 370(1678). e20140333. DOI: 10.1098/rstb.2014.0333
9. Woese C. R., Fox G. E. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdoms // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1977. V. 74(11). P. 5088–5090. DOI: 10.1073/pnas.74.11.5088

10. Woese C. R., Kandler O., Wheelis M. L. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1990. V. 87(12). P. 4576–4579. DOI: 10.1073/pnas.87.12.4576
11. Kandler O., Hippe H. Lack of peptidoglycan in the cell walls of *Methanosarcina barkeri* // *Archives of Microbiology*. 1977. V. 113(1–2). P. 57–60. DOI: 10.1007/BF00428580
12. Tornabene T. G., Wolfe R. S., Balch W. E., Holzer G., Fox G. E., Oro J. Phytanyl-glycerol ethers and squalenes in the archaeobacterium *Methanobacterium thermoautotrophicum* // *Journal of Molecular Evolution*. 1978. V. 11(3). P. 259–266. DOI: 10.1007/BF01734487
13. Cavalier-Smith T. Bacteria and eukaryotes // *Nature*. 1992. V. 356. P. 570. DOI: 10.1038/356570a0
14. Stoekenius W. Walsby's square bacterium: fine structure of an orthogonal prokaryote // *Journal of Bacteriology*. 1981. V. 148(1). P. 352–360. DOI: 10.1128/jb.148.1.352-360.1981
15. Keenleyside W. *Microbiology: Canadian edition*. Pressbooks, Toronto, 2019.
16. Jun S. R., Sims G. E., Wu G. A., Kim S. H. Whole-proteome phylogeny of prokaryotes by feature frequency profiles: An alignment-free method with optimal feature resolution // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010. V. 107(1). P. 133–138. DOI: 10.1073/pnas.0913033107
17. Lane N., Martin W. The energetics of genome complexity // *Nature*. 2010. V. 467(7318). P. 929–934. DOI: 10.1038/nature09486
18. Martin W., Koonin E.V. Introns and the origin of nucleus-cytosol compartmentalization // *Nature*. 2006. V. 440(7080). P. 41–45. DOI: 10.1038/nature04531
19. López-García P., Moreira D. Selective forces for the origin of the eukaryotic nucleus // *Bioessays*. 2006. V. 28(5). P. 525–533. DOI: 10.1002/bies.20413
20. Koonin E.V. The origin of introns and their role in eukaryogenesis: a compromise solution to the introns-early versus introns-late debate? // *Biology Direct*. 2006. V. 1. P. 22. DOI: 10.1186/1745-6150-1-22
21. Koonin E.V., Makarova K.S., Aravind L. Horizontal gene transfer in prokaryotes: quantification and classification // *Annual Review of Microbiology*. 2001. V. 55. P. 709–742. DOI: 10.1146/annurev.micro.55.1.709
22. Wolf Y.I., Makarova K. S., Yutin N., Koonin E. V. Updated clusters of orthologous genes for Archaea: a complex ancestor of the Archaea and the byways of horizontal gene transfer // *Biology Direct*. 2012. V. 7. P. 46. DOI: 10.1186/1745-6150-7-46
23. Wolf Y. I., Koonin E. V. Genome reduction as the dominant mode of evolution // *Bioessays*. 2013. V. 35(9). P. 829–837. DOI: 10.1002/bies.201300037
24. Cavalier-Smith T. A 6-kingdom classification and a unified phylogeny // H. E. A. Schenk, W. Schwemmler (eds). *Endocytobiology II*. De Gruyter, Berlin, 1983, pp. 1027–1034.
25. Philippe H., Adoutte A. The molecular phylogeny of Eukaryota: solid facts and uncertainties. // G. Coombs, K. Vickerman, M. Sleight, A. Warren (eds). *Evolutionary relationships among Protozoa*. Chapman and Hall, London, 1998, pp. 25–56.
26. Baldauf S. L. The deep roots of eukaryotes // *Science*. 2003. V. 300(5626). P. 1703–1706. DOI: 10.1126/science.1085544
27. Cavalier-Smith T., Chao E. E., Lewis R. Multiple origins of Heliozoa from flagellate ancestors: New cryptist subphylum Corbihelia, superclass Corbistoma, and monophyly of Haptista, Cryptista, Hacrobia and Chromista // *Molecular Phylogenetics and Evolution*. 2015. V. 93. P. 331–362. DOI: 10.1016/j.ympev.2015.07.004
28. Strasser J.F.H., Irisarri I., Williams T.A., Burki F. A molecular timescale for eukaryote evolution with implications for the origin of red algal-derived plastids // *Nature Communications*. 2021. V. 12(1). P. 1879. DOI: 10.1038/s41467-021-22044-z
29. Al Jewari C., Baldauf S. L. An excavate root for the eukaryote tree of life // *Science Advances*. 2023. V. 9(17). eade4973. DOI: 10.1126/sciadv.ade4973
30. Chow C., Padda K. P., Puri A., Chanway C. P. An archaic approach to a modern issue: endophytic Archaea for sustainable agriculture // *Current Microbiology*. 2022. V. 79(11). P. 322. DOI: 10.1007/s00284-022-03016-y
31. Bang C., Schmitz R. A. Archaea associated with human surfaces: not to be underestimated // *FEMS Microbiol Reviews*. 2015. V. 39(5). P. 631–648. DOI: 10.1093/femsre/fuv010
32. Moissl-Eichinger C., Pausan M., Taffner J., Berg G., Bang C., Schmitz R. A. Archaea are interactive components of complex microbiomes // *Trends in Microbiology*. 2018. V. 26(1). P. 70–85. DOI: 10.1016/j.tim.2017.07.004
33. McCalley C. K., Woodcroft B. J., Hodgkins S. B., Wehr R. A., Kim E. H., Mondav R., Crill P. M., Chanton J. P., Rich V. I., Tyson G. W., Saleska S. R. Methane dynamics regulated by microbial community response to permafrost thaw // *Nature*. 2014. V. 514(7523). P. 478–481. DOI: 10.1038/nature13798
34. Stieglmeier M., Alves R. J. E., Schleper C. The phylum Thaumarchaeota // E. Rosenberg, E. F. DeLong, S. Lory, E. Stackebrandt, F. Thompson (eds). *The Prokaryotes*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2014. DOI: 10.1007/978-3-642-38954-2_338
35. McGenety T. J., Grant W. D., Kamekura M., Genus X. *Natrinema* McGenety, Gemmell et Grant 1998, 1194VP // D. R. Boone, R. W. Castenholz, G. M. Garrity (eds). *Bergey's manual of systematic bacteriology*. V. 1. The Archaea and the deeply branching and phototrophic bacteria. Springer, N.Y., 2001, pp. 327–329.

36. Rosenberg E. (ed.). The Prokaryotes. Other major lineages of Bacteria and the Archaea. Springer, N.Y. etc., 2014, pp. 1–1028.
37. Garrity G. M., Holt J. G. Class V I. Archaeoglobi // D. R. Boone, R. W. Castenholz, G. M. Garrity (eds). *Bergey's manual of systematic bacteriology*. V. 1, 2nd edn. Springer, N.Y., 2001, pp. 349–353.
38. Martin M. R., Fornero J. J., Stark R., Mets L., Angenent L. T. A single-culture bioprocess of *Methanothermobacter thermoautotrophicus* to upgrade digester biogas by CO₂-to-CH₄ conversion with H₂ // *Archaea*. 2013. e157529. DOI: 10.1155/2013/157529
39. Rittmann S. K. M. R., Seifert A. H., Krajete A. Biomethanisierung – ein Prozess zur Ermöglichung der Energiewende? // *Biospektrum*. 2014. V. 20. P. 816–817. DOI: 10.1007/s12268-014-0521-3
40. Seifert A. H., Rittmann S., Herwig C. Analysis of process related factors to increase volumetric productivity and quality of biomethane with *Methanothermobacter marburgensis* // *Applied Energy*. 2014. V. 132, pp. 155–162. DOI: 10.1016/j.apenergy.2014.07.002
41. Taubner R. S., Pappenreiter P., Zwicker J., Smrzka D., Pruckner C., Kolar P., Bernacchi S., Seifert A.H., Krajete A., Bach W., Peckmann J., Paulik C., Firneis M.G., Schleper C., Rittmann S. K. M. R. Biological methane production under putative Enceladus-like conditions // *Nature Communications*. 2018. V. 9(1). DOI: 10.1038/s41467-018-02876-y
42. Hoffarth M. P., Broeker T., Schneider J. Effect of N₂ on biological methanation in a continuous stirred-tank reactor with *Methanothermobacter marburgensis* // *Fermentation*. 2019. V. 5(56). DOI: 10.3390/fermentation5030056
43. Nishimura N., Kitaura S., Mimura A., Takahara Y. Cultivation of thermophilic methanogen KN-15 on H₂ – CO₂ under pressurized conditions // *Journal of Fermentation and Bioengineering*. 1992. V. 73. P. 477–480. DOI: 10.1016/0922-338X(92)90141-G
44. Jee H. S., Nishio N., Nagai S. CH₄ production from H₂ and CO₂ by *Methanobacterium thermoautotrophicum* cells fixed on hollow fibers // *Biotechnology Letters*. 1988. V. 10. P. 243–248. DOI: 10.1007/BF01024413
45. Jee H. S., Yano T., Nishio N., Nagai S. Biomethanation of H₂ and CO₂ by *Methanobacterium thermoautotrophicum* in membrane and ceramic bioreactors // *Journal of Fermentation Technology*. 1987. V. 65. P. 413–418. DOI: 10.1016/0385-6380(87)90137-3
46. Pappenreiter P. A., Zwirtmayr S., Mauerhofer L. M., Rittmann S. K. R., Paulik C. Development of a simultaneous bioreactor system for characterization of gas production kinetics of methanogenic archaea at high pressure // *Engineering in Life Sciences*. 2019. V. 19(7). P. 537–544. DOI: 10.1002/elsc.201900035
47. Abdel Azim A., Rittmann S. K. R., Fino D., Bochnermann G. The physiological effect of heavy metals and volatile fatty acids on *Methanococcus maripaludis* S2 // *Biotechnology for Biofuels and Bioproducts*. 2018. V. 11. P. 301. DOI: 10.1186/s13068-018-1302-x
48. Pfeifer K., Ergal Í., Koller M., Basen M., Schuster B., Rittmann S. K. R. *Archaea biotechnology // Biotechnology Advances*. 2021. V. 47. e107668. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2020.107668
49. Stolten D. *Hydrogen and fuel cells: fundamentals, technologies and applications*. John Wiley and Sons, Hoboken etc., 2010.
50. Handelsblatt. Drei-Phasen-Plan: Die Wasserstoff-Welt der Zukunft: So will die EU das Energiesystem umbauen. 2020 <https://www.handelsblatt.com/unternehmen/energie/drei-phasen-plan-die-wasserstoff-welt-der-zukunft-so-will-die-eu-das-energiesystem-umbauen/25984390.html>
51. Fiala G., Stetter K. O. *Pyrococcus furiosus* sp. nov. represents a novel genus of marine heterotrophic archaeobacteria growing optimally at 100 °C // *Archives of Microbiology*. 1986. V. 145. P. 56–61. DOI: 10.1007/BF00413027
52. Bálint B., Bagi Z., Tóth A., Rákhely G., Perei K., Kovács K. L. Utilization of keratin-containing bio-waste to produce biohydrogen // *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2005. V. 69(4). P. 404–410. DOI: 10.1007/s00253-005-1993-3
53. Bae S. S., Kim T. W., Lee H. S., Kwon K. K., Kim Y. J., Kim M. S., Lee J. H., Kang S. G. H₂ production from CO, formate or starch using the hyperthermophilic archaeon, *Thermococcus onnurineus* // *Biotechnology Letters*. 2012. V. 34(1). P. 75–79. DOI: 10.1007/s10529-011-0732-3
54. Ergal Í., Fuchs W., Hasibar B., Thallinger B., Bochnermann G., Rittmann S. K. R. The physiology and biotechnology of dark fermentative biohydrogen production // *Biotechnology Advances*. 2018. V. 36(8). P. 2165–2186. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.10.005
55. Osłowski D. M., Jung J. H., Seo D. H., Park C. S., Holden J. F. Production of hydrogen from α-1,4- and β-1,4-linked saccharides by marine hyperthermophilic Archaea // *Applied and Environmental Microbiology*. 2011. V. 77(10). P. 3169–3173. DOI: 10.1128/AEM.01366-10
56. Müller V. New horizons in acetogenic conversion of one-carbon substrates and biological hydrogen storage // *Trends in Biotechnology*. 2019. V. 37(12). P. 1344–1354. DOI: 10.1016/j.tibtech.2019.05.008
57. Bhattacharyya A., Jana K., Halder S., Bhowmic A., Mukhopadhyay U. K., De S., Mukherjee J. Integration of poly-3-(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) production by *Haloferax mediterranei* through utilization of stillage from rice-based ethanol manufacture in India and its techno-economic analysis // *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2015. V. 31(5). P. 717–727. DOI: 10.1007/s11274-015-1823-4
58. Koller M., Puppi D., Chiellini F., Braunegg G. Comparing chemical and enzymatic hydrolysis of whey lactose to generate feedstocks for haloarchaeal poly(3-hydroxybutyr-

- ate-co-3-hydroxyvalerate) biosynthesis // *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2016. V. 3. P. 112. DOI: 10.15344/2394-1502/2016/112
59. Pais J., Serafim L. S., Freitas F., Reis M. A. Conversion of cheese whey into poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) by *Haloferax mediterranei* // *New Biotechnology*. 2016. V. 33(1). P. 224–230. DOI: 10.1016/j.nbt.2015.06.001
60. Pramanik A., Mitra A., Arumugam M., Bhattacharyya A., Sadhukhan S., Ray A., Haldar S., Mukhopadhyay U. K., Mukherjee J. Utilization of vinasse for the production of polyhydroxybutyrate by *Haloarcula marismortui* // *Folia Microbiologica*. 2012. V. 57(1). P. 71–79. DOI: 10.1007/s12223-011-0092-3
61. Koller M., Bona R., Braunegg G., Hermann C., Horvat P., Kroutil M., Martinz J., Neto J., Pereira L., Varila P. Production of polyhydroxyalkanoates from agricultural waste and surplus materials // *Biomacromolecules*. 2005. V. 6(2). P. 561–565. DOI: 10.1021/bm049478b
62. Taran M. Utilization of petrochemical wastewater for the production of poly(3-hydroxybutyrate) by *Haloarcula* sp. IRU1 // *Journal of Hazardous Materials*. 2011. V. 188(1–3). P. 26–28. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2011.01.036
63. Amaro T. M. M. M., Rosa D., Comi G., Iacumin L. Prospects for the use of whey for polyhydroxyalkanoate (PHA) production // *Frontiers in Microbiology*. 2019. V. 10. P. 992. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00992
64. Armstrong R. E., Warner J. B. Biology and the battlefield // *Defence Horizons*. 2003. № 25. P. 1–8.
65. Khaled M., Knopf G. K., Bassi A. S. Organic photovoltaic cells based on photoactive bacteriorhodopsin proteins // *Proc. SPIE8615, Microfluidics, BioMEMS, and Medical Microsystems XI*, 86150Q. 2013. DOI: 10.1117/12.2004018
66. Bertoncetto P., Nicolini D., Paternolli C., Bavas-trello V., Nicolini C. Bacteriorhodopsin-based langmuir-schaefer films for solar energy capture // *IEEE Transactions on NanoBioscience*. 2003. V. 2(2). P. 124–132. DOI: 10.1109/tnb.2003.813940
67. Das S., Wu C., Song Z., Hou Y., Koch R., Somasundaran P., Priya S., Barbiellini B., Venkatesan R. Bacteriorhodopsin enhances efficiency of Perovskite solar cells // *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2019. V. 11(34). P. 30728–30734. DOI: 10.1021/acsami.9b06372
68. Mandelli F., Miranda V. S., Rodrigues E., Mercadante A. Z. Identification of carotenoids with high antioxidant capacity produced by extremophile microorganisms // *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2012. V. 28(4). P. 1781–1790. DOI: 10.1007/s11274-011-0993-y
69. Rammuni M. N., Ariyadasa T. U., Nimarshana P. H. V., Attalage R. A. Comparative assessment on the extraction of carotenoids from microalgal sources: astaxanthin from *H. pluvialis* and β -carotene from *D. salina* // *Food Chemistry*. 2019. V. 277. P. 128–134. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.10.066
70. Jehlička J., Edwards H. G., Oren A. Bacterioruberin and salinixanthin carotenoids of extremely halophilic Archaea and Bacteria: a Raman spectroscopic study // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2013. V. 106. P. 99–103. DOI: 10.1016/j.saa.2012.12.081
71. Naziri D., Hamidi M., Hassanzadeh S., Tarhriz V., Maleki Zanjani B., Nazemyieh H., Hejazi M. A., Hejazi M. S. Analysis of carotenoid production by *Haloarcula* sp. TBZ126; an extremely halophilic archeon from Urmia lake // *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2014. V. 4(1). P. 61–67. DOI: 10.5681/apb.2014.010
72. Baumann L. M. F., Taubner R. S., Bauersachs T., Steiner M., Schleper C., Peckmann J., Birgel D. Intact polar lipid and core lipid inventory of the hydrothermal vent methanogens *Methanocaldococcus villosus* and *Methanothermococcus okinawensis* // *Organic Geochemistry*. 2018. DOI: 10.1016/j.orggeochem.2018.10
73. Gilmore S. F., Yao A. I., Tietel Z., Kind T., Facciotti M. T., Parikh A. N. Role of squalene in the organization of monolayers derived from lipid extracts of *Halobacterium salinarum* // *Langmuir*. 2013. V. 29(25). P. 7922–7930. DOI: 10.1021/la401412t
74. Engelhardt H. Mechanism of osmoprotection by archaeal S-layers: a theoretical study. *Journal of Structural Biology* // 2007. V. 160(2). P. 190–199. DOI: 10.1016/j.jsb.2007.08.004
75. Zink I. A., Pfeifer K., Wimmer E., Sleytr U. B., Schuster B., Schleper C. CRISPR-mediated gene silencing reveals involvement of the archaeal S-layer in cell division and virus infection // *Nature Communications*. 2019. V. 10(1). P. 4797. DOI: 10.1038/s41467-019-12745-x
76. Schuster B., Sleytr U. B. Relevance of glycosylation of S-layer proteins for cell surface properties. *Acta Biomaterialia* // 2015. V. 19. P. 149–157. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.03.020
77. Douglas K., Devaud G., Clark N. A. Transfer of biologically derived nanometer-scale patterns to smooth substrates // *Science*. 1992. V. 257(5070). P. 642–644. DOI: 10.1126/science.257.5070.642
78. Winningham T. A., Whipple S. G., Douglas K. Pattern transfer from a biomolecular nanomask to a substrate via an intermediate transfer layer // *Journal of Vacuum Science and Technology. B. Microelectronics and Nanometer Structures Processing Measurement and Phenomena*. 2001. V. 19. P. 1796–1802. DOI: 10.1116/1.1396643
79. Bulte J.W.M. Gas vesicles as collapsible MRI contrast agents // *Nature Materials*. 2018. V. 17(5). P. 386–387. DOI: 10.1038/s41563-018-0073-x
80. DasSarma P., Negi V. D., Balakrishnan A., Kim J. M., Karan R., Chakravorty D., DasSarma S. Haloarchaeal gas vesicle nanoparticles displaying *Salmonella* antigens as a novel approach to vaccine development // *Procedia in Vaccinology*. 2015. V. 9. P. 16–23. DOI: 10.1016/j.provac.2015.05.003

81. Farhadi A., Ho G., Kunth M., Ling B., Lakshmanan A., Lu G., Bourdeau R. W., Schröder L., Shapiro M. G. Recombinantly expressed gas vesicles as nanoscale contrast agents for ultrasound and hyperpolarized MRI // *AICHE Journal*. 2018. V. 64(8). P. 2927–2933. DOI: 10.1002/aic.16138
82. Krishnan L., Sprott D. G. Archaeosomes as self-adjuvanting delivery systems for cancer vaccines // *Journal of Drug Targeting*. 2003. V. 11(8–10). P. 515–524. DOI: 10.1080/10611860410001670044
83. Akache B., Stark F. C., Jia Y., Deschatelets L., Dudani R., Harrison B. A., Agbayani G., Williams D., Jamshidi M. P., Krishnan L., McCluskie M. J. Sulfated archaeol glycolipids: comparison with other immunological adjuvants in mice // *PLoS One*. 2018. V. 13(12). e0208067. DOI: 10.1371/journal.pone.0208067
84. Li Z., Chen J., Sun W., Xu Y. Investigation of archaeosomes as carriers for oral delivery of peptides // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010. V. 394(2). P. 412–417. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.03.041
85. Littlechild J. A. Thermophilic archaeal enzymes and applications in biocatalysis // *Biochemical Society Transactions*. 2011. V. 39(1). P. 155–158. DOI: 10.1042/BST0390155
86. Martínez-Espinosa R. M. Heterologous and homologous expression of proteins from Haloarchaea: denitrification as case of study // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. V. 21(1). P. 82. DOI: 10.3390/ijms21010082
87. Alsafadi D., Al-Mashaqbeh O. A one-stage cultivation process for the production of poly-3-(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) from olive mill wastewater by *Haloferax mediterranei* // *New Biotechnology*. 2017. V. 34. 47–53. DOI: 10.1016/j.nbt.2016.05.003
88. Karan R., Capes M. D., DasSarma P., DasSarma S. Cloning, overexpression, purification, and characterization of a polyextremophilic β -galactosidase from the Antarctic haloarchaeon *Haloarubrum lacusprofundi* // *BMC Biotechnology*. 2013. V. 13. P. 3. DOI: 10.1186/1472-6750-13-3
89. Lobasso S., Vitale R., Lopalco P., Corcelli A. Haloferax volcanii, as a novel tool for producing mammalian olfactory receptors embedded in archaeal lipid bilayer // *Life*. 2015. V. 5(1). P. 770–782. DOI: 10.3390/life5010770
90. Fathollahzadeh H., Eksteen J. J., Kaksonen A. H., Watkin E. L. J. Role of microorganisms in bioleaching of rare earth elements from primary and secondary resources // *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2019. V. 103(3). P. 1043–1057. DOI: 10.1007/s00253-018-9526-z
91. Konishi Y., Tokushige M., Asai S. Bioleaching of chalcopyrite concentrate by acidophilic thermophile *Acidianus brierleyi* // R. Amils, A. Ballester (eds). *Process metallurgy, biohydrometallurgy and the environment toward the mining of the 21 century – proceedings of the International Biohydrometallurgy Symposium*, Elsevier, 1999, pp. 367–376. DOI: 10.1016/S1572-4409(99)80037-6
92. Howard D., Crundwell F. K. A kinetic study of the leaching of chalcopyrite with *Sulfolobus metallicus* // R. Amils, A. Ballester (eds). *Process metallurgy, biohydrometallurgy and the environment toward the mining of the 21 century – proceedings of the International Biohydrometallurgy Symposium*, Elsevier, 1999, pp. 209–217. DOI: 10.1016/S1572-4409(99)80020-0
93. Auernik K. S., Kelly R. M. Impact of molecular hydrogen on chalcopyrite bioleaching by the extremely thermoacidophilic archaeon *Metallosphaera sedula* // *Applied and Environmental Microbiology*. 2010. V. 76(8). P. 2668–2672. DOI: 10.1128/AEM.02016-09
94. Blazevic A., Albu M., Mitsche S., Rittmann S. K. R., Habler G., Milojevic T. Biotransformation of scheelite CaWO_4 by the extreme thermoacidophile *Metallosphaera sedula*: tungsten-microbial interface // *Frontiers in Microbiology*. 2019. V. 10. P. 1492. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01492

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 01.11.2023 г., одобрена после рецензирования 15.11.2023 г., принята к публикации 29.11.2023 г.

Domain Archaea – system overview, metabolism, biotechnological potential

© 2023. Ivan V. Zmitrovich¹, Vladimir V. Perelygin², Mikhail V. Zharikov²

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

²Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

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

ABSTRACT. An overview of *Archaea*, the most ancient domain of life, was carried out. The phylogenetic relationship of *Archaea* with bacteria and eukaryotes are considered, and the morpho-physiological characteristics of their main groups are given. The biotechnological potential of *Archaea* is discussed. Cost-effective products of archaeal biosynthesis are bacterioruberin, squalene, bacteriorhodopsin and diester/tetraether lipids. The production of other metabolic products of *Archaea*, such as carotenoids, hydrogen, polyhydroxyalkanoates and methane, are in advanced stages of development. While the biological production of methane and hydrogen currently lags behind the profitability of petrochemical plants, research aimed at enhancing the efficiency of this process with the involvement of archaea holds strategic significance. *Archaea* also represent a promising target for application in nanotechnology and bioengineering. The aim of the present review is to unveil the biotechnological potential of *Archaea*, provide an overview of the main groups within this domain, their morphophysiological characteristics, present a generalized metabolite profile of these groups, and outline the spectrum of productions involving these intriguing microorganisms.

KEYWORDS: acidophiles; bacterioruberin; biogenic hydrogen; biotechnology; eukaryotes; halophiles; methanogens; prokaryotes; thermophiles

REFERENCES

1. Sorokhtin O. G. Globalnaya evolyutsiya Zemli [Global evolution of the Earth]. Izdatelstvo Moskovskogo universiteta, Moscow, 1991 (in Russ).
2. Vologdin A. G. Zemlya i zhizn [Earth and life]. Nedra, Moscow, 1976 (in Russ).
3. Hayes J. Evolution of the atmosphere. 2020. Encyclopedia Britannica. <https://www.britannica.com/topic/evolution-of-the-atmosphere-1703862>
4. Lovelock J. E. Gaia as seen through the atmosphere. Atmospheric Environment 1972. V. 6. P. 579–580.
5. James E., Lovelock J. E., Margulis L. Atmospheric homeostasis by and for the biosphere: the gaia hypothesis. Tellus. 1974. V. 26. P. 1–2; 2–10. DOI: 10.3402/tellusa.v26i1-2.9731
6. Offre P., Spang A., Schleper C. *Archaea* in biogeochemical cycles. Annual Review of Microbiology. 2013. V. 67. P. 437–457. DOI: 10.1146/annurev-micro-092412-155614
7. Santoro A. E., Richter R. A., Dupont C. L. Planktonic marine *Archaea*. Annual Review of Marine Science. 2019. V. 3(11). P. 131–158. DOI: 10.1146/annurev-marine-121916-063141
8. Koonin E. V. Origin of eukaryotes from within archaea, archaeal eukaryome and bursts of gene gain: eukaryogenesis just made easier? Philosophical Transactions of the Royal Society. B. Biological Sciences. 2015. V. 370(1678). e20140333. DOI: 10.1098/rstb.2014.0333
9. Woese C. R., Fox G. E. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdoms. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1977. V. 74(11). P. 5088–5090. DOI: 10.1073/pnas.74.11.5088
10. Woese C. R., Kandler O., Wheelis M. L. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains *Archaea*, *Bacteria*, and *Eucarya*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1990. V. 87(12). P. 4576–4579. DOI: 10.1073/pnas.87.12.4576
11. Kandler O., Hippe H. Lack of peptidoglycan in the cell walls of *Methanosarcina barkeri*. Archives of Microbiology. 1977. V. 113(1–2). P. 57–60. DOI: 10.1007/BF00428580
12. Tornabene T. G., Wolfe R. S., Balch W. E., Holzer G., Fox G. E., Oro J. Phytanyl-glycerol ethers and squalenes

- in the archaeobacterium *Methanobacterium thermoautotrophicum*. *Journal of Molecular Evolution*. 1978. V. 11(3). P. 259–266. DOI: 10.1007/BF01734487
13. Cavalier-Smith T. Bacteria and eukaryotes. *Nature*. 1992. V. 356. P. 570. DOI: 10.1038/356570a0
14. Stoeckenius W. Walsby's square bacterium: fine structure of an orthogonal prokaryote. *Journal of Bacteriology*. 1981. V. 148(1). P. 352–360. DOI: 10.1128/jb.148.1.352-360.1981
15. Keenleyside W. *Microbiology: Canadian edition*. Pressbooks, Toronto, 2019.
16. Jun S. R., Sims G. E., Wu G. A., Kim S. H. Whole-proteome phylogeny of prokaryotes by feature frequency profiles: An alignment-free method with optimal feature resolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010. V. 107(1). P. 133–138. DOI: 10.1073/pnas.0913033107
17. Lane N., Martin W. The energetics of genome complexity. *Nature*. 2010. V. 467(7318). P. 929–934. DOI: 10.1038/nature09486
18. Martin W., Koonin E. V. Introns and the origin of nucleus-cytosol compartmentalization. *Nature*. 2006. V. 440(7080). P. 41–45. DOI: 10.1038/nature04531
19. López-García P., Moreira D. Selective forces for the origin of the eukaryotic nucleus. *Bioessays*. 2006. V. 28(5). P. 525–533. DOI: 10.1002/bies.20413
20. Koonin E. V. The origin of introns and their role in eukaryogenesis: a compromise solution to the introns-early versus introns-late debate? *Biology Direct*. 2006. V. 1. P. 22. DOI: 10.1186/1745-6150-1-22
21. Koonin E. V., Makarova K. S., Aravind L. Horizontal gene transfer in prokaryotes: quantification and classification. *Annual Review of Microbiology*. 2001. V. 55. P. 709–742. DOI: 10.1146/annurev.micro.55.1.709
22. Wolf Y. I., Makarova K. S., Yutin N., Koonin E. V. Updated clusters of orthologous genes for *Archaea*: a complex ancestor of the *Archaea* and the byways of horizontal gene transfer. *Biology Direct*. 2012. V. 7. P. 46. DOI: 10.1186/1745-6150-7-46
23. Wolf Y. I., Koonin E. V. Genome reduction as the dominant mode of evolution. *Bioessays*. 2013. V. 35(9). P. 829–837. DOI: 10.1002/bies.201300037
24. Cavalier-Smith T. A 6-kingdom classification and a unified phylogeny. In: H.E.A. Schenk, W. Schwemmler (eds). *Endocytobiology II*. De Gruyter, Berlin, 1983, pp. 1027–1034.
25. Philippe H., Adoutte A. The molecular phylogeny of *Eukaryota*: solid facts and uncertainties. In: G. Coombs, K. Vickerman, M. Sleight, A. Warren (eds). *Evolutionary relationships among Protozoa*. Chapman and Hall, London, 1998, pp. 25–56.
26. Baldauf S. L. The deep roots of eukaryotes. *Science*. 2003. V. 300(5626). P. 1703–1706. DOI: 10.1126/science.1085544
27. Cavalier-Smith T., Chao E. E., Lewis R. Multiple origins of *Heliozoa* from flagellate ancestors: New cryptist subphylum *Corbihelia*, superclass *Corbistoma*, and monophyly of *Haptista*, *Cryptista*, *Hacrobia* and *Chromista*. *Molecular Phylogenetics and Evolution*. 2015. V. 93. P. 331–362. DOI: 10.1016/j.ympev.2015.07.004
28. Strassert J. F. H., Irisarri I., Williams T. A., Burki F. A molecular timescale for eukaryote evolution with implications for the origin of red algal-derived plastids. *Nature Communications*. 2021. V. 12(1). P. 1879. DOI: 10.1038/s41467-021-22044-z
29. Al Jewari C., Baldauf S. L. An excavate root for the eukaryote tree of life. *Science Advances*. 2023. V. 9(17). eade4973. DOI: 10.1126/sciadv.ade4973
30. Chow C., Padda K. P., Puri A., Chanway C. P. An archaic approach to a modern issue: endophytic *Archaea* for sustainable agriculture. *Current Microbiology*. 2022. V. 79(11). P. 322. DOI: 10.1007/s00284-022-03016-y
31. Bang C., Schmitz R. A. *Archaea* associated with human surfaces: not to be underestimated. *FEMS Microbiol Reviews*. 2015. V. 39(5). P. 631–648. DOI: 10.1093/femsre/fuv010
32. Moissl-Eichinger C., Pausan M., Taffner J., Berg G., Bang C., Schmitz R. A. *Archaea* are interactive components of complex microbiomes. *Trends in Microbiology*. 2018. V. 26(1). P. 70–85. DOI: 10.1016/j.tim.2017.07.004
33. McCalley C. K., Woodcroft B. J., Hodgkins S. B., Wehr R. A., Kim E. H., Mondav R., Crill P. M., Chanton J. P., Rich V. I., Tyson G. W., Saleska S. R. Methane dynamics regulated by microbial community response to permafrost thaw. *Nature*. 2014. V. 514(7523). P. 478–481. DOI: 10.1038/nature13798
34. Stieglmeier M., Alves R. J. E., Schleper C. The phylum *Thaumarchaeota*. In: E. Rosenberg, E. F. DeLong, S. Lory, E. Stackebrandt, F. Thompson (eds). *The Prokaryotes*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2014. DOI: 10.1007/978-3-642-38954-2_338
35. McGenety T. J., Grant W. D., Kamekura M. Genus *X. Natrinema* McGenety, Gemmell et Grant 1998, 1194VP. In: D. R. Boone, R. W. Castenholz, G. M. Garrity (eds). *Bergey's manual of systematic bacteriology*. V. 1. The *Archaea* and the deeply branching and phototrophic bacteria. Springer, N.Y., 2001, pp. 327–329.
36. Rosenberg E. (ed.). *The Prokaryotes*. Other major lineages of *Bacteria* and the *Archaea*. Springer, N.Y. etc., 2014, pp. 1–1028.
37. Garrity G. M., Holt J. G. Class V I. *Archaeoglobi*. In: D. R. Boone, R. W. Castenholz, G. M. Garrity (eds). *Bergey's manual of systematic bacteriology*. V. 1, 2nd edn. Springer, N.Y., 2001, pp. 349–353.
38. Martin M. R., Fornero J. J., Stark R., Mets L., Angelet L. T. A single-culture bioprocess of *Methanothermobacter thermoautotrophicus* to upgrade digester biogas by CO₂-to-CH₄ conversion with H₂. *Archaea*. 2013. e157529. DOI: 10.1155/2013/157529

39. Rittmann S. K. M. R., Seifert A. H., Krajete A. Biomethanisierung – ein Prozess zur Ermöglichung der Energiewende? Biospektrum. 2014. V. 20. P. 816–817. DOI: 10.1007/s12268-014-0521-3
40. Seifert A. H., Rittmann S., Herwig C. Analysis of process related factors to increase volumetric productivity and quality of biomethane with *Methanothermobacter marburgensis*. Applied Energy. 2014. V. 132, pp. 155–162. DOI: 10.1016/j.apenergy.2014.07.002
41. Taubner R. S., Pappenreiter P., Zwicker J., Smrzka D., Pruckner C., Kolar P., Bernacchi S., Seifert A. H., Krajete A., Bach W., Peckmann J., Paulik C., Firneis M. G., Schleper C., Rittmann S. K. M. R. Biological methane production under putative *Enceladus*-like conditions. Nature Communications. 2018. V. 9(1). DOI: 10.1038/s41467-018-02876-y
42. Hoffarth M. P., Broeker T., Schneider J. Effect of N₂ on biological methanation in a continuous stirred-tank reactor with *Methanothermobacter marburgensis*. Fermentation. 2019. V. 5(56). DOI: 10.3390/fermentation5030056
43. Nishimura N., Kitaura S., Mimura A., Takahara Y. Cultivation of thermophilic methanogen KN-15 on H₂ – CO₂ under pressurized conditions. Journal of Fermentation and Bioengineering. 1992. V. 73. P. 477–480. DOI: 10.1016/0922-338X(92)90141-G
44. Jee H. S., Nishio N., Nagai S. CH₄ production from H₂ and CO₂ by *Methanobacterium thermoautotrophicum* cells fixed on hollow fibers. Biotechnology Letters. 1988. V. 10. P. 243–248. DOI: 10.1007/BF01024413
45. Jee H. S., Yano T., Nishio N., Nagai S. Biomethanation of H₂ and CO₂ by *Methanobacterium thermoautotrophicum* in membrane and ceramic bioreactors. Journal of Fermentation Technology. 1987. V. 65. P. 413–418. DOI: 10.1016/0385-6380(87)90137-3
46. Pappenreiter P. A., Zwirtmayr S., Mauerhofer L. M., Rittmann S. K. R., Paulik C. Development of a simultaneous bioreactor system for characterization of gas production kinetics of methanogenic archaea at high pressure. Engineering in Life Sciences. 2019. V. 19(7). P. 537–544. DOI: 10.1002/elsc.201900035
47. Abdel Azim A., Rittmann S. K. R., Fino D., Bochmann G. The physiological effect of heavy metals and volatile fatty acids on *Methanococcus maripaludis* S2. Biotechnology for Biofuels and Bioproducts. 2018. V. 11. P. 301. DOI: 10.1186/s13068-018-1302-x
48. Pfeifer K., Ergal Í., Koller M., Basen M., Schuster B., Rittmann S. K. R. *Archaea* biotechnology. Biotechnology Advances. 2021. V. 47. e107668. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2020.107668
49. Stolten D. Hydrogen and fuel cells: fundamentals, technologies and applications. John Wiley and Sons, Hoboken etc., 2010.
50. Handelsblatt. Drei-Phasen-Plan: Die Wasserstoff-Welt der Zukunft: So will die EU das Energiesystem umbauen. 2020 <https://www.handelsblatt.com/unternehmen/energie/drei-phasen-plan-die-wasserstoff-welt-der-zukunft-so-will-die-eu-das-energiesystem-umbauen/25984390.html>
51. Fiala G., Stetter K. O. *Pyrococcus furiosus* sp. nov. represents a novel genus of marine heterotrophic archaeobacteria growing optimally at 100°C. Archives of Microbiology. 1986. V. 145. P. 56–61. DOI: 10.1007/BF00413027
52. Bálint B., Bagí Z., Tóth A., Rákhely G., Perei K., Kovács K. L. Utilization of keratin-containing biowaste to produce biohydrogen. Applied Microbiology and Biotechnology. 2005. V. 69(4). P. 404–410. DOI: 10.1007/s00253-005-1993-3
53. Bae S. S., Kim T. W., Lee H. S., Kwon K. K., Kim Y. J., Kim M. S., Lee J. H., Kang S. G. H₂ production from CO, formate or starch using the hyperthermophilic archaeon, *Thermococcus onnurineus*. Biotechnology Letters. 2012. V. 34(1). P. 75–79. DOI: 10.1007/s10529-011-0732-3
54. Ergal Í., Fuchs W., Hasibar B., Thallinger B., Bochmann G., Rittmann S. K. R. The physiology and biotechnology of dark fermentative biohydrogen production. Biotechnology Advances. 2018. V. 36(8). P. 2165–2186. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.10.005
55. Osłowski D. M., Jung J. H., Seo D. H., Park C. S., Holden J. F. Production of hydrogen from α-1,4- and β-1,4-linked saccharides by marine hyperthermophilic *Archaea*. Applied and Environmental Microbiology. 2011. V. 77(10). P. 3169–3173. DOI: 10.1128/AEM.01366-10
56. Müller V. New horizons in acetogenic conversion of one-carbon substrates and biological hydrogen storage. Trends in Biotechnology. 2019. V. 37(12). P. 1344–1354. DOI: 10.1016/j.tibtech.2019.05.008
57. Bhattacharyya A., Jana K., Haldar S., Bhowmic A., Mukhopadhyay U. K., De S., Mukherjee J. Integration of poly-3-(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) production by *Haloferax mediterranei* through utilization of stillage from rice-based ethanol manufacture in India and its techno-economic analysis. World Journal of Microbiology and Biotechnology. 2015. V. 31(5). P. 717–727. DOI: 10.1007/s11274-015-1823-4
58. Koller M., Puppi D., Chiellini F., Braunegg G. Comparing chemical and enzymatic hydrolysis of whey lactose to generate feedstocks for haloarchaeal poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) biosynthesis. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 2016. V. 3. P. 112. DOI: 10.15344/2394-1502/2016/112
59. Pais J., Serafim L. S., Freitas F., Reis M. A. Conversion of cheese whey into poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) by *Haloferax mediterranei*. New Biotechnology. 2016. V. 33(1). P. 224–230. DOI: 10.1016/j.nbt.2015.06.001
60. Pramanik A., Mitra A., Arumugam M., Bhattacharyya A., Sadhukhan S., Ray A., Haldar S., Mukhopadhyay U. K., Mukherjee J. Utilization of vinasse for the production of polyhydroxybutyrate by *Haloarcula marismortui*. Folia Microbiologica. 2012. V. 57(1). P. 71–79. DOI: 10.1007/s12223-011-0092-3

61. Koller M., Bona R., Braunegg G., Hermann C., Horvat P., Kroutil M., Martinz J., Neto J., Pereira L., Varila P. Production of polyhydroxyalkanoates from agricultural waste and surplus materials. *Biomacromolecules*. 2005. V. 6(2). P. 561–565. DOI: 10.1021/bm049478b
62. Taran M. Utilization of petrochemical wastewater for the production of poly(3-hydroxybutyrate) by *Haloarcula* sp. IRU1. *Journal of Hazardous Materials*. 2011. V. 188(1–3). P. 26–28. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2011.01.036
63. Amaro T. M. M. M., Rosa D., Comi G., Iacumin L. Prospects for the use of whey for polyhydroxyalkanoate (PHA) production. *Frontiers in Microbiology*. 2019. V. 10. P. 992. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00992
64. Armstrong R. E., Warner J.B. Biology and the battlefield. *Defence Horizons*. 2003. N 25. P. 1–8.
65. Khaled M., Knopf G. K., Bassi A. S. Organic photovoltaic cells based on photoactive bacteriorhodopsin proteins. In: Proc. SPIE 8615, Microfluidics, BioMEMS, and Medical Microsystems XI, 86150Q. 2013. DOI: 10.1117/12.2004018
66. Bertonecello P., Nicolini D., Paternolli C., Bavas-trello V., Nicolini C. Bacteriorhodopsin-based langmuir-schaefer films for solar energy capture. *IEEE Transactions on NanoBioscience*. 2003. V. 2(2). P. 124–132. DOI: 10.1109/tnb.2003.813940
67. Das S., Wu C., Song Z., Hou Y., Koch R., Somasundaran P., Priya S., Barbiellini B., Venkatesan R. Bacteriorhodopsin enhances efficiency of Perovskite solar cells. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2019. V. 11(34). P. 30728–30734. DOI: 10.1021/acsami.9b06372
68. Mandelli F., Miranda V. S., Rodrigues E., Mercadante A. Z. Identification of carotenoids with high antioxidant capacity produced by extremophile microorganisms. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2012. V. 28(4). P. 1781–1790. DOI: 10.1007/s11274-011-0993-y
69. Rammuni M. N., Ariyadasa T. U., Nimarshana P. H. V., Attalage R. A. Comparative assessment on the extraction of carotenoids from microalgal sources: astaxanthin from *H. pluvialis* and β -carotene from *D. salina*. *Food Chemistry*. 2019. V. 277. P. 128–134. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.10.066
70. Jehlička J., Edwards H. G., Oren A. Bacterioruberin and salinixanthin carotenoids of extremely halophilic *Archaea* and *Bacteria*: a Raman spectroscopic study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2013. V. 106. P. 99–103. DOI: 10.1016/j.saa.2012.12.081
71. Naziri D., Hamidi M., Hassanzadeh S., Tarhriz V., Maleki Zanjani B., Nazemyieh H., Hejazi M. A., Hejazi M. S. Analysis of carotenoid production by *Halorubrum* sp. TBZ126; an extremely halophilic archeon from Urmia lake. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2014. V. 4(1). P. 61–67. DOI: 10.5681/apb.2014.010
72. Baumann L. M. F., Taubner R. S., Bauersachs T., Steiner M., Schleper C., Peckmann J., Birgel D. Intact polar lipid and core lipid inventory of the hydrothermal vent methanogens *Methanocaldococcus villosus* and *Methanothermococcus okinawensis*. *Organic Geochemistry*. 2018. DOI: 10.1016/j.orggeochem.2018.10
73. Gilmore S. F., Yao A. I., Tietel Z., Kind T., Facciotti M. T., Parikh A. N. Role of squalene in the organization of monolayers derived from lipid extracts of *Halobacterium salinarum*. *Langmuir*. 2013. V. 29(25). P. 7922–7930. DOI: 10.1021/la401412t
74. Engelhardt H. Mechanism of osmoprotection by archaeal S-layers: a theoretical study. *Journal of Structural Biology*. 2007. V. 160(2). P. 190–199. DOI: 10.1016/j.jsb.2007.08.004
75. Zink I. A., Pfeifer K., Wimmer E., Sleytr U. B., Schuster B., Schleper C. CRISPR-mediated gene silencing reveals involvement of the archaeal S-layer in cell division and virus infection. *Nature Communications*. 2019. V. 10(1). P. 4797. DOI: 10.1038/s41467-019-12745-x
76. Schuster B., Sleytr U. B. Relevance of glycosylation of S-layer proteins for cell surface properties. *Acta Biomaterialia*. 2015. V. 19. P. 149–157. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.03.020
77. Douglas K., Devaud G., Clark N. A. Transfer of biologically derived nanometer-scale patterns to smooth substrates. *Science*. 1992. V. 257(5070). P. 642–644. DOI: 10.1126/science.257.5070.642
78. Winningham T. A., Whipple S. G., Douglas K. Pattern transfer from a biomolecular nanomask to a substrate via an intermediate transfer layer. *Journal of Vacuum Science and Technology. B. Microelectronics and Nanometer Structures Processing Measurement and Phenomena*. 2001. V. 19. P. 1796–1802. DOI: 10.1116/1.1396643
79. Bulte J. W. M. Gas vesicles as collapsible MRI contrast agents. *Nature Materials*. 2018. V. 17(5). P. 386–387. DOI: 10.1038/s41563-018-0073-x
80. DasSarma P., Negi V. D., Balakrishnan A., Kim J. M., Karan R., Chakravorty D., DasSarma S. Haloarchaeal gas vesicle nanoparticles displaying *Salmonella antigens* as a novel approach to vaccine development. *Procedia in Vaccinology*. 2015. V. 9. P. 16–23. DOI: 10.1016/j.provac.2015.05.003
81. Farhadi A., Ho G., Kunth M., Ling B., Lakshmanan A., Lu G., Bourdeau R. W., Schröder L., Shapiro M. G. Recombinantly expressed gas vesicles as nanoscale contrast agents for ultrasound and hyperpolarized MRI. *AIChE Journal*. 2018. V. 64(8). P. 2927–2933. DOI: 10.1002/aic.16138
82. Krishnan L., Sprott D. G. Archaeosomes as self-adjuvanting delivery systems for cancer vaccines. *Journal of Drug Targeting*. 2003. V. 11(8–10). P. 515–524. DOI: 10.1080/10611860410001670044
83. Akache B., Stark F. C., Jia Y., Deschatelets L., Dudani R., Harrison B. A., Agbayani G., Williams D., Jamshidi M. P., Krishnan L., McCluskie M. J. Sulfated archaeol glycolipids: comparison with other immunological adjuvants in mice. *PLoS One*. 2018. V. 13(12).e0208067. DOI: 10.1371/journal.pone.0208067

84. Li Z., Chen J., Sun W., Xu Y. Investigation of archaeosomes as carriers for oral delivery of peptides. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010. V. 394(2). P. 412–417. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.03.041
85. Littlechild J. A. Thermophilic archaeal enzymes and applications in biocatalysis. *Biochemical Society Transactions*. 2011. V. 39(1). P. 155–158. DOI: 10.1042/BST0390155
86. Martínez-Espinosa R. M. Heterologous and homologous expression of proteins from *Haloarchaea*: denitrification as case of study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. V. 21(1). P. 82. DOI: 10.3390/ijms21010082
87. Alsafadi D., Al-Mashaqbeh O. A one-stage cultivation process for the production of poly-3-(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) from olive mill wastewater by *Haloferax mediterranei*. *New Biotechnology*. 2017. V. 34. 47–53. DOI: 10.1016/j.nbt.2016.05.003
88. Karan R., Capes M. D., DasSarma P., DasSarma S. Cloning, overexpression, purification, and characterization of a polyextremophilic β -galactosidase from the Antarctic haloarchaeon *Halorubrum lacusprofundi*. *BMC Biotechnology*. 2013. V. 13. P. 3. DOI: 10.1186/1472-6750-13-3
89. Lobasso S., Vitale R., Lopalco P., Corcelli A. *Haloferax volcanii*, as a novel tool for producing mammalian olfactory receptors embedded in archaeal lipid bilayer. *Life*. 2015. V. 5(1). P. 770–782. DOI: 10.3390/life5010770
90. Fathollahzadeh H., Eksteen J. J., Kaksonen A. H., Watkin E. L. J. Role of microorganisms in bioleaching of rare earth elements from primary and secondary resources. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2019. V. 103(3). P. 1043–1057. DOI: 10.1007/s00253-018-9526-z
91. Konishi Y., Tokushige M., Asai S. Bioleaching of chalcocopyrite concentrate by acidophilic thermophile *Acidianus brierleyi*. In: R. Amils, A. Ballester (eds). *Process metallurgy, biohydrometallurgy and the environment toward the mining of the 21 century – proceedings of the International Biohydrometallurgy Symposium*, Elsevier, 1999, pp. 367–376. DOI: 10.1016/S1572-4409(99)80037-6
92. Howard D., Crundwell F. K. A kinetic study of the leaching of chalcocopyrite with *Sulfolobus metallicus*. In: R. Amils, A. Ballester (eds). *Process metallurgy, biohydrometallurgy and the environment toward the mining of the 21 century – proceedings of the International Biohydrometallurgy Symposium*, Elsevier, 1999, pp. 209–217. DOI: 10.1016/S1572-4409(99)80020-0
93. Auernik K. S., Kelly R. M. Impact of molecular hydrogen on chalcocopyrite bioleaching by the extremely thermoacidophilic archaeon *Metallosphaera sedula*. *Applied and Environmental Microbiology*. 2010. V. 76(8). P. 2668–2672. DOI: 10.1128/AEM.02016-09
94. Blazevic A., Albu M., Mitsche S., Rittmann S. K. R., Habler G., Milojevic T. Biotransformation of scheelite CaWO₄ by the extreme thermoacidophile *Metallosphaera sedula*: tungsten-microbial interface. *Frontiers in Microbiology*. 2019. V. 10. P. 1492. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01492

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted November 01, 2023; approved after reviewing November 15, 2023; accepted for publication November 29, 2023.

Коррекция иммунного статуса поросят в критические периоды выращивания

© 2023. И. В. Лунегова¹, А. М. Лунегов², А. Ф. Кузнецов², В. В. Тыц¹

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

²Санкт-Петербургский государственный ветеринарный университет, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Ирина Владимировна Лунегова, irina.lunegova@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. Исследования были проведены в промышленных условиях на племенном предприятии «Вердазернопродукт» Сараевского района Рязанской области на 1380 поросятах. Всех опытных поросят, находящихся в эксперименте, разделили на 2 подопытные группы по 690 голов в каждой. Поросята первой подопытной группы с 16-ти дневного возраста, в течение одного месяца перорально с кормом, получали кормовую смесь «Энерджи» в количестве 250 мг/кг массы тела. Поросята второй подопытной группы служили контролем и получали стандартный рацион, принятый в хозяйстве. Выявлено положительное воздействие адаптогена на показатели иммунной системы поросят в период - отъема от матери. В результате эксперимента установлено, что скармливание испытуемой кормовой смеси поросятам отъемышам в период доращивания, способствует активизации обменных процессов в организме, естественной резистентности, лучшему усвоению питательных веществ и получение более высоких среднесуточных приростов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: поросята; иммунитет; адаптоген; янтарная кислота; среднесуточные приросты; кормовая смесь; «Энерджи»

ВВЕДЕНИЕ

Доктрина продовольственной безопасности, предусматривает повышение качества жизни россиян за счет обеспечения качественными и безопасными продуктами питания, и является основополагающим фактором суверенного государства. Реализация доктрины осуществляется за счет интенсификации сельского хозяйства, генетического потенциала животных, путем внедрения в практику, современных достижений науки и техники, которые обеспечивают продуктивный рост сельскохозяйственных животных и птиц.

Одним из основных факторов рентабельности свиноводства, являются высокие среднесуточные приросты поросят, которые обеспечиваются за счёт полнорационного кормления, оптимальных условий содержания и противозооотических мероприятий.

Интенсификация промышленного свиноводства, направленная на увеличения рентабельности и продовольственной безопасности, потенциально сопряжена со значительными рисками для здоровья животных. Одним из таких рисков, является стресс-фактор. В промышленных условиях поросята испытывают стресс, связанный с отъёмом от свиноматки, сменой рациона кормления, перегруппировкой и другими технологическими факторами производства. Стрессовые факторы негативно отражаются на работе желудочно-кишечного тракта, снижению неспецифической и специфической резистентности организма и могут привести к возникновению различных бактериальных инфекций. Поросята в период раннего отъёма в большей степени подвержены кормовым стрессам, вследствие недостаточно развитой иммунной системы и адаптационных механизмов [1–6].

Для нивелирования негативных последствий современных технологических приемов выращивания свиней и повышения адаптационных свойств организма, в рационы свиней дополнительно включают различные функциональные добавки, комплексы, кормовые смеси, органические кислоты или другие соединения, способные повышать защитные ресурсы организма [7].

В исследованиях Сеилова К.Х. с соавт. (2002), Лебедева В.Ф. с соавт. (2009), Швеца О.М. с соавт. (2009), Блюмской С.Н. с соавт. (2022), Набиуллина А. с соавт. (2023), Canibe N с соавт. (2001), показано положительное влияние органических кислот, в качестве биостимуляторов роста, а также нормализации обменных и иммунных процессов в организме поросят-отъемышей [8–13].

Suiryanгаупа M.V. (2015) отмечает, что включение лимонной кислоты в рацион поросят-отъемышей, в количестве 1% к рациону, снижает pH желудка с 4,6 до 3,5, что позволяет снизить кормовой стресс-фактор от переход с молочного типа кормления к концентратному [14].

Дополнительное включение полисахаридов в состав рациона, повышает среднесуточные приросты поросят, повышая убойный выход и качество свинины [15–19].

Обогащение рационов поросят витамином B12, повышает переваримость и усвояемость растительных протеинов, способствует лучшему использованию аминокислот для биосинтеза белка и как следствие способствует более высоким среднесуточным приростам массы тела [20].

В рационах свиней L-карнитин сокращает период выращивания, за счет более высоких среднесуточных

приростов, по сравнению с контролем. Обладает выраженными гепатопротекторными свойствами при токсических поражениях печени поросят [21–27].

Исследования отечественных и зарубежных ученых продемонстрировали, что дрожжи рода *Saccharomyces cerevisiae* улучшают конверсию корма, стимулируют иммунные реакции, ускоряют развитие микрофлоры тонкого отдела кишечника и показатели продуктивного роста поросят-отъемышей [28–33].

Исследования Попова В.С. (2014) показывают, что производственные стресс-факторы замедляют рост и развитие поросят, нарушаются воспроизводительные функции свиноматок, ухудшаются мясные качества свинины [34].

Целью исследования было изучение иммунного статуса поросят в критические периоды выращивания при включении в рацион кормовой смеси «Энерджи», состоящей из янтарной кислоты, лимонной кислоты, полисахаридов, L-карнитина, витамина B6, дрожжей рода *Saccharomyces cerevisiae* и закваски молочно-кислых бактерий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть работы была выполнена в промышленных условиях на племенном предприятии ООО «Вердазернопродукт» Сараевского района Рязанской области на 1380 поросятах. Свиноматки содержались совместно с поросятами до 15-дневного возраста, затем поросят переводили в цех дорастивания. Всех опытных поросят, находящихся в эксперименте, разделили на 2 подопытные группы по 690 голов в каждой. Поросята первой подопытной группы с 16-дневного возраста, в течение одного месяца перорально с кормом, получали кормовую смесь «Энерджи» в количестве 250 мг/кг массы тела. Поросята второй подопытной группы служили контролем и получали стандартный рацион, принятый в хозяйстве. Забор крови осуществляли из яремной вены с помощью вакуумных пробирок на первый, десятый и тридцатый дни эксперимента. Критерием оценки иммунной системы поросят в критический период жизни (отъем), служили показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ) (НСТ-тест), количество Т-лимфоцитов методом спонтанного розеткообразования (Е-РОК), В-лимфоцитов методом комплементарного розеткообразования (ЕАС-РОК) в цельной крови, бактерицидная активность (БАСК), лизоцимная активность (ЛАСК) и комплементарная активность (КАСК) сыворотки крови, согласно методическим рекомендациям по оценке и коррекции иммунного статуса животных [35].

Статистическую обработку данных осуществляли на программном обеспечении Statsoft Statistica «Statistica 10.0» с импортированием полученных результатов из таблиц Microsoft Excel, на компьютере с операционной системой Windows 10. Достоверность полученных различий определяли с использованием критерия Стьюдента.

Поросята всех подопытных групп содержались в одинаковых зоогигиенических условиях согласно ветеринарно-санитарных правил и государственных стандартов [36].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты эксперимента по коррекции иммунной системы поросят-отъёмышей представлены в таблицах 1 и 2.

Установлена закономерность повышения естественной резистентности организма поросят при включении в рацион кормовой смеси «Энерджи» в критический период отъёма от свиноматки, так уровень бактерицидной активности сыворотки крови на 10 день эксперимента был выше на 2,98%, лизоцимной активности сыворотки крови – на 4,11%, комплементарной активности на 5,05% фагоцитарной активности на 0,39%, фагоцитарный индекс 7,15%, фагоцитарное число 5,82%, по сравнению с контрольной группой, указывает на активизацию защитных свойств организма.

Сверхранний отъём поросят оказывает наибольшее снижение естественной резистентности организма контрольной группы по отношению к первой подопытной.

С повышением показателей естественной резистентности, увеличились среднесуточные приросты массы тела первой подопытной группы на 6,06% (10,7 кг), против контроля 10,08 кг и сохранность поросят. За весь период эксперимента сохранность в первой подопытной группе составила 100%, в контрольной группе 96% (выбраковка составила 2 головы).

На 30 день эксперимента, тенденция на активацию защитных свойств поросят, получавших «Энерджи», сохранилась. Бактерицидная активность стала выше на 3,19%, лизоцимная на 5,31%, комплементарная на 5,72%, фагоцитарная 0,99%, фагоцитарный индекс 9,68%, фагоцитарное число 8,15%, по сравнению с контролем.

На протяжении всего периода эксперимента под влиянием кормовой смеси «Энерджи» у поросят первой подопытной группы, отмечено увеличение иммунокомпетентных клеток крови (таб.2), по отношению к контролю, на 10 день Т-лимфоцитов на 1,84%, В-лимфоцитов на 8,94%, в конце эксперимента Т-лимфоцитов на 4,4%, В-лимфоцитов на 3,96%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что кормовая смесь «Энерджи» обладает выраженными адаптогенными и иммунокорректорными свойствами в рационах поросят-отъёмышей, улучшает среднесуточные приросты и увеличивает сохранность поголовья. Компоненты, входящие в её состав, взаимодополняют друг друга, что позволяет сглаживать стресс-факторы возникающие при технологическом процессе в период доразрешения и откорма поросят-отъёмышей.

Показатели естественной резистентности поросят в конце эксперимента, %

Табл. 1.

Indicators of natural resistance of piglets at the end of the experiment, %

Table 1.

Показатели	Первая подопытная группа (n = 50)			Вторая подопытная группа (контроль) (n = 50)		
	15-дневном возрасте	25-дневном возрасте	45-дневном возрасте	15-дневном возрасте	25-дневном возрасте	45-дневном возрасте
Бактерицидная активность, %	76,8 ± 1,18	81,56 ± 1,12*	87,1 ± 1,23*	77,1 ± 1,05	79,2 ± 1,03	84,4 ± 1,14
Лизоцимная активность, %	25,12 ± 1,03	27,09 ± 0,88	32,3 ± 1,11	24,94 ± 0,96	26,02 ± 0,94	30,67 ± 1,48
Комплементарная активность, %	7,03 ± 0,17	7,48 ± 0,19*	8,12 ± 0,10*	6,91 ± 0,24	7,12 ± 0,14	7,68 ± 0,26
Фагоцитарная активность, %	79,3 ± 0,98	80,32 ± 0,94	81,4 ± 1,16	79,8 ± 1,12	80,01 ± 1,06	80,6 ± 1,22
Фагоцитарный индекс	6,22 ± 0,15	6,44 ± 0,11*	6,91 ± 0,32*	5,8 ± 0,14	6,01 ± 0,18	6,3 ± 0,26
Фагоцитарное число	4,92 ± 0,11	5,27 ± 0,09	5,97 ± 0,18*	4,98 ± 0,26	5,09 ± 0,12	5,52 ± 0,20

Примечание: *p < 0,05 по отношению к показателям контрольной группы

Показатели клеточного иммунитета поросят, %

Табл. 2.

Indicators of cellular immunity of piglets, %

Table 2.

Показатели	Первая подопытная группа (n = 50)			Вторая подопытная группа (контроль) (n = 50)		
	15-дневном возрасте	25-дневном возрасте	45-дневном возрасте	15-дневном возрасте	25-дневном возрасте	45-дневном возрасте
Т-лимфоциты	41,22 ± 0,76	43,10 ± 0,46	46,5 ± 0,64*	41,86 ± 0,88	42,32 ± 0,34	44,54 ± 0,58
В-лимфоциты	11,15 ± 0,44	14,01 ± 0,32*	17,3 ± 0,87	11,18 ± 0,56	12,86 ± 0,36	16,64 ± 0,63

Примечание: *p < 0,05 по отношению к показателям контрольной группы

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Семенов В. Г. Иммунопрофилактика организма поросят в обеспечении продуктивности свиней / В. Г. Семенов, Р. М. Мударисов, Д. А. Никитин // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. – 2018. – № 2(46). – С. 85–90. – DOI: 10.31563/1684-7628-2018-46-2-85-90.
2. Семенов В. Г. К проблеме адаптогенеза организма свиней к факторам среды обитания / В. Г. Семенов, Д. А. Никитин, Л. П. Гладких // Экология родного края: проблемы и пути их решения: материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Киров, 13–14 апреля 2017 года. Том Книга 2. – Киров: Вятский государственный университет, 2017. – С. 237–242.
3. Шахов А. Г. Гемоморфологический, биохимический и иммунный статус у поросят при стрессе, вызванном отъемом их от свиноматок и переводом на доращивание / А. Г. Шахов, Л. Ю. Сашнина, Ю. Ю. Владимирова, К. В. Тараканова // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2019. – № 3. – С. 182–186. – DOI: 10.17238/issn2072-6023.2019.3.182.
4. Шахов А. Г. Особенности гуморального и клеточного иммунитета у поросят при технологическом стрессе / А. Г. Шахов, Л. Ю. Сашнина, Ю. Ю. Владимирова [и др.] // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2020. – № 2(11). – С. 143–156. – DOI: 10.17238/issn2541-8203.2020.2.143.
5. Edwards S. A., Baxter E. M. Piglet mortality: causes and prevention // *The gestating and lactating sow*. – Wageningen Academic Publishers, 2015. – P. 649–653.
6. Heuß E. M. Invited review: Piglet survival: benefits of the immunocompetence / E. M. Heuß, M. J. Pröll-Cornelissen, C. Neuhoff, E. Tholen, C. Große-Brinkhau // *Animal*. Volume 13, Issue 10, 2019, Pages 2114–2124.
7. Тихонова Е. М. Адаптогены в регуляции обмена веществ / Е. М. Тихонова, И. В. Лунегова, А. Ю. Нечаев // Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии: Материалы IV Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов, Санкт-Петербург, 17–19 октября 2016 года / Организационный комитет: председатель Стекольников Александр Александрович, зам. председателя Андреева Надежда Лукьяновна и др. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, 2016. – С. 189–191.
8. Блюмская С. Н. Влияние препаратов на основе янтарной кислоты на иммунобиохимическое состояние и гематологические показатели крови поросят отъемного возраста / С. Н. Блюмская, Р. В. Джалавханов // Роль аграрной науки в устойчивом развитии АПК: материалы II Международной научно-практической конференции, Курск, 26 мая 2022 года. Том Часть 3. – Курск: Курская государственная сельскохозяйственная академия имени И.И. Иванова, 2022. – С. 187–190.
9. Лебедев В. Ф. Разработка и применение препаратов на основе янтарной кислоты / А. Ф. Лебедев, О. М. Швеца, А. А. Евлевский [и др.] // Ветеринария. – 2009. – № 3. – С. 48–51.
10. Набиуллин А. Кислоты для поросят и свиней. Нужны ли? / А. Набиуллин // Комбикорма. – 2023. – № 3. – С. 45–46.
11. Сеилов К. Х Влияние молочной и янтарной кислот на продуктивные качества свиней: автореф. дис... канд. вет. наук (06.02.02) / К. Х. Сеилов; Уральская ГАВМ. – Троицк. – 2002. – 19 с.
12. Швеца О. М. Теоретические и практические аспекты разработки и применения препаратов на основе янтарной кислоты / О. М. Швеца, А. Ф. Лебедев, А. А. Евлевский [и др.] // Ветеринарная патология. – 2009. – № 1(28). – С. 98–100.
13. Canibe N, Steien SH, Overland M, Jensen BB. Effect of K-diformate in starter diets on acidity, Microbiotia, and the amount of organic acids in the digestive tract of piglet, and on gastric alterations. *J Anim Sci*. 2001;79:2123–33.
14. Suiryranrayna M. V., Ramana J. A review of the effects of dietary organic acids fed to swine. *J AnimalSciBiotechnol* 6, 45 (2015).
15. Бибииков С. О. Влияние природных матриц высокомолекулярных полисахаридов на качество мяса свиней / С. О. Бибииков, С. О. Шаповалов, Е. В. Корнилова // Инновационное научно-образовательное обеспечение агропромышленного комплекса: материалы 69-й Международной научно-практической конференции, Рязань, 25 апреля 2018 года. Том Часть 1. – Рязань: Рязанский государственный агротехнологический университет им. П. А. Костычева, 2018. – С. 172–176.
16. Селютина О. Ю. Влияние природных полисахаридов и олигосахаридов на проницаемость клеточных мембран / О. Ю. Селютина, И. Е. Апанасенко, А. Г. Шилов [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2017. – № 1. – С. 129–135.
17. Navarro D. M. D. L., Abelilla J. J. & Stein H. H. Structures and characteristics of carbohydrates in diets fed to pigs: a review. *J Animal Sci Biotechnol* 10, 39 (2019).
18. Pluske J. R. Manipulating the immune system for pigs to optimise performance / J. R. Pluske, J. C. Kim, J. L. Black // *Animal Production Science*. Volume 58, Issue 4, 2018, 666–680.
19. Pluske JR, Kim JC, McDonald DE, Pethick DW, Hampson DJ. Non-starch polysaccharides in the diets of young weaned piglets. In: Varley MA, Wiseman J, editors. *The weaner pig: nutrition and management*. Wallingford: CABI Publishing; 2001. p. 81–112.
20. Серяков И. С. Влияние различных дозировок витамина B12 в рационах молодняка свиней на изменение живой массы / И. С. Серяков, В. И. Караба, В. В. Скобелев // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. – 2021. – № 24–1. – С. 228–237.
21. Борисов С. С. Влияние добавки ФИТОДОК® Карнитин на показатели белкового обмена при кормовом

- токсикозе печени у молодняка свиней / С. С. Борисов, С. В. Енгатев, А. В. Савинков, М. М. Орлов // Самара Агро-Вектор. – 2022. – Т. 2, № 2. – С. 2–9.
22. Сабирзянова Л. И. Исследования гематологических показателей лабораторных животных при изучении субхронической токсичности препарата L-карнитин / Л. И. Сабирзянова, Г. В. Коновалова, В. В. Токарь // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2022. – Т. 252, № 4. – С. 204–209. – DOI 10.31588/2413_4201_1883_4_252_204.
23. Сабирзянова Л. И. L-карнитин: применение в животноводстве (обзор литературы) / Л. И. Сабирзянова, А. М. Лунегов, Г. В. Коновалова, В. В. Токарь // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2023. – № 1(57). – С. 25–31. – DOI: 10.24412/2074-5036-2023-1-25-31.
24. Bach Knudsen KE, Lærke HN, Jørgensen H. Carbohydrates and carbohydrate utilization in swine. In: Chiba LI, editor. Sustainable swine nutrition. Ames: Wiley; 2013. p. 109–37.
25. Dokmeci D. The protective effect of L-carnitine on ionizing radiation induced free oxygen radicals // D. Dokmeci, M. Akpolat, N. Aydogdu [et al.] Scand. J. Lab. Anim. Sci. 2006. Vol. 33. № 2. P. 75–83.
26. Kinam, Heo Dietary L-Carnitine Improves Nitrogen Utilization in Growing Pigs Fed Low Energy, Fat-Containing Diets / KinamHeo, Jack Odle, In K. Han, Wontak Cho, Seongwon Seo, Eric van Heugten and Dwain H. Pilkington // The Journal of Nutrition Volume 130, Issue 7, July 2000, Pages 1809–1814.
27. Waylan A. T. Effects of L-carnitine on fetal growth and the IGF system in pigs / A. T. Waylan, J. P. Kayser, D. P. Gnad [et al.] // J. Anim. Sci. 2005. Vol. 8. P. 1824–1831.
28. Кузнецов А.Ф. Влияние скармливания кормовых дрожжей на организм поросят / А.Ф. Кузнецов, Д.В. Батурин // Международный вестник ветеринарии. 2016. № 3. С. 69–74.
29. Шеламов С. Живые дрожжи в рационах свиней / С. Шеламов, Н. Садовникова // Животноводство России. – 2019. – № 52. – С. 36–37.
30. Che TM, Johnson RW, Kelley KW, Dawson KA, Moran CA, Pettigrew JE. Effects of mannan oligosaccharide on cytokine secretions by porcine alveolar macrophages and serum cytokine concentrations in nursery pigs. J Anim Sci. 2012;90:657–68.
31. Jiang Z. Effects of different forms of yeast *Saccharomyces cerevisiae* on growth performance, intestinal development, and systemic immunity in early-weaned piglets / Jiang Z., Wei S., Wang Z. Cui Zhu, Shenglan Hu, Chuntian Zheng, Zhuang Chen, Youjun Hu, Li Wang, Xianyong Ma, Xuefen Yang // J Animal Sci Biotechnol 6, 47 (2015).
32. Van Heugten E, Funderburke D, Dorton K. Growth performance, nutrient digestibility, and fecal microflora in weanling pigs fed live yeast. J Anim Sci. 2003;81:1004–12.
33. White L, Newman M, Cromwell G, Lindemann M. Brewers dried yeast as a source of mannan oligosaccharides for weanling pigs. J Anim Sci. 2002;80:2619–28.
34. Попов В.С. Иммунометаболическая коррекция у свиней / В. С. Попов, Г. Ф. Рыжкова, Н. В. Воробьева, А. В. Попов // Агропромышленный комплекс: состояние, проблемы, перспективы: сборник статей X Международной научно-практической конференции, Пенза, 20–21 ноября 2014 года / Под общей редакцией Г. Е. Гришина. – Пенза: Пензенская государственная сельскохозяйственная академия, 2014. – С. 82–85.
35. Методические рекомендации по оценке и коррекции неспецифической резистентности животных / А. Г. Шахов, Ю. Н. Бригадиров, А. И. Ануфриев [и др.]. – Воронеж: Издательство Истоки, 2005. – 62 с.
36. ГОСТ 28839-2017 Животные сельскохозяйственные. Свиньи. Зоотехнические требования к содержанию на откорме. официальное издание М.: Стандартинформ, 2017. – 6 с.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Александр Михайлович Лунегов – канд. ветеринар. наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и токсикологии Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия, a.m.lunegov@spb.gov.ru

Анатолий Федорович Кузнецов – д-р ветеринар. наук, профессор кафедры генетических и репродуктивных биотехнологий Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия, kafpit@mail.ru

Валерий Витальевич Тыц – 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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 12.12.2022 г., одобрена после рецензирования 15.06.2023 г., принята к публикации 20.09.2023 г.

Pharmacy Formulas. 2023. Vol. 5, no. 3. P. 58–65

BIOLOGICAL SCIENCES

Scientific article

Correction of piglets' immune status during critical growing periods

© 2023. Irina V. Lunegova¹, Alexander M. Lunegov², Anatoly F. Kuznetsov², Valery V. Tyts¹

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

²Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Irina V. Lunegova, irina.lunegova@pharminnotech.com

ABSTRACT. The research was conducted under industrial conditions at the breeding enterprise “Verdazernoprodukt” in the Saraevsky district of the Ryazan region on 1380 piglets. All experimental piglets were divided into 2 test groups of 690 individuals each. The piglets in the first experimental group, from the age of 16 days, were orally provided with a feed mixture “Energy” at a dosage of 250 mg/kg of body weight for one month. The piglets in the second experimental group served as the control and received a standard diet typically used at the farm. Positive effects of the adaptogen on the immune system parameters of the piglets during the weaning period were identified. The experiment revealed that administering the tested feed mixture to the weaned piglets during the growing period contributed to the activation of metabolic processes in the body, enhanced natural resistance, improved nutrient absorption, and resulted in higher average daily weight gains.

KEYWORDS: piglets; immunity; adaptogen; succinic acid; average daily gains; feed mixture; “Energy”

REFERENCES

1. Semenov V. G. Immunoprophylaxis of the body of piglets in ensuring the productivity of pigs / V. G. Semenov, R. M. Mudarisov, D. A. Nikitin // Bulletin of the Bashkir State Agrarian University. – 2018. – No. 2(46). – pp. 85–90. – DOI: 10.31563/1684-7628-2018-46-2-85-90. (In Russ).
2. Semenov V. G. On the problem of adaptogenesis of the pig organism to environmental factors / V. G. Semenov, D. A. Nikitin, L. P. Gladkikh // Ecology of the native land: problems and ways to solve them: materials of the XII All-Russian scientific-practical conference with international participation, Kirov, April 13–14, 2017. Volume Book 2. – Kirov: Vyatka State University, 2017. – P. 237–242. (In Russ).
3. Hemomorphological, biochemical and immune status in piglets under stress caused by weaning them from sows and transferring them to rearing / A. G. Shakhov, L. Yu. Sashnina, Yu. Yu. Vladimirova, K. V. Tarakanova // Issues of regulatory and legal regulation in veterinary medicine. – 2019. – No. 3. – P. 182–186. – DOI: 10.17238/issn2072-6023.2019.3.182. (In Russ).
4. Shakhov A. G. Features of humoral and cellular immunity in piglets under technological stress / A. G. Shakhov, L. Yu. Sashnina, Yu. Yu. Vladimirova [etc.] // Veterinary Pharmacological Bulletin. – 2020. – No. 2(11). – pp. 143–156. – DOI: 10.17238/issn2541-8203.2020.2.143. (In Russ).
5. Edwards S. A., Baxter E. M. Piglet mortality: causes and prevention // The gestating and lactating sow. – Wageningen Academic Publishers, 2015. – P. 649–653.
6. Heuß E. M. Invited review: Piglet survival: benefits of the immunocompetence / E. M. Heuß, M. J. Pröll-Cornelissen, C. Neuhoff, E. Tholen, C. Große-Brinkhau // Animal. Volume 13, Issue 10, 2019, Pages 2114–2124.
7. Tikhonova E. M. Adaptogens in the regulation of metabolism / E. M. Tikhonova, I. V. Lunegova, A. Yu. Nechaev // Effective and safe drugs in veterinary medicine: Proceedings of the IV International Congress of Veterinary Pharmacologists and Toxicologists, St. Petersburg, October 17–19, 2016 / Organizing Committee: Chairman Alexander Alexandrovich Stekolnikov, Deputy. Chairman Andreeva Nadezhda Lukyanovna and others. – St. Petersburg: St. Petersburg State Academy of Veterinary Medicine, 2016. – P. 189–191. (In Russ).

8. Blumskaya S. N. The effect of succinic acid-based drugs on the immunobiochemical state and hematological blood parameters of weaning piglets / S. N. Blumskaya, R. V. Jalavkhanov // The role of agrarian science in the sustainable development of agriculture : proceedings of the II International Scientific and Practical Conference, Kursk, May 26, 2022. Volume Part 3. – Kursk: Kursk State Agricultural Academy named after I.I. Ivanov, 2022. – pp. 187–190. (In Russ).
9. Lebedev A. F. Development and use of drugs based on succinic acid / A. F. Lebedev, O. M. Shvets, A. A. Evglevsky [etc.] // Veterinary Medicine. – 2009. – No. 3. – P. 48–51. (In Russ).
10. Nabiullin A. Acids for piglets and pigs. Are they necessary? / A. Nabiullin // Compound feed. – 2023. – No. 3. – P. 45–46. (In Russ).
11. Seilov K. H Vliyanie molochnoj i jantarnoj kislot na produktivnye kachestva svinej: avtoref.dis... kand. vet. nauk (06.02.02) / K. H Seilov; Ural'skaja GAVM. – Troick, –2002. – 19 s. (In Russ).
12. Shvets O. M. Theoretical and practical aspects of the development and use of drugs based on succinic acid / O. M. Shvets, A. F. Lebedev, A. A. Evglevsky [etc.] // Veterinary pathology. – 2009. – No. 1(28). – pp. 98–100. (In Russ).
13. Canibe N, Steien SH, Overland M, Jensen BB. Effect of K-diformate in starter diets on acidity, Microbiota, and the amount of organic acids in the digestive tract of piglet, and on gastric alterations. *J AnimSci.* 2001;79:2123–33.
14. Suiryanrayna M. V., Ramana J. A review of the effects of dietary organic acids fed to swine. *J Animal Sci Biotechnol* 6, 45 (2015).
15. Bibikov S. O. Influence of natural matrices of high molecular weight polysaccharides on the quality of pig meat / S. O. Bibikov, S. O. Shapovalov, E. V. Kornilova // Innovative scientific and educational support for the agro-industrial complex: materials of the 69th International Scientific-practical conference, Ryazan, April 25, 2018. Volume Part 1. – Ryazan: Ryazan State Agrotechnological University named after P.A. Kostycheva, 2018. – pp. 172–176. (In Russ).
16. Selyutina O. Yu. The influence of natural polysaccharides and oligosaccharides on the permeability of cell membranes / O. Yu. Selyutina, I. E. Apanasenko, A. G. Shilov [etc.] // Proceedings of the Academy of Sciences. Chemical series. – 2017. – No. 1. – P. 129–135. (In Russ).
17. Navarro D. M. D. L., Abelilla J. J. & Stein H. H. Structures and characteristics of carbohydrates in diets fed to pigs: a review. *J Animal Sci Biotechnol* 10, 39 (2019).
18. Pluske J. R. Manipulating the immune system for pigs to optimise performance / J. R. Pluske, J. C. Kim, J. L. Black // *Animal Production Science*. Volume 58, Issue 4, 2018, 666–680.
19. Pluske JR, Kim JC, McDonald DE, Pethick DW, Hampson DJ. Non-starch polysaccharides in the diets of young weaned piglets. In: Varley MA, Wiseman J, editors. *The weaner pig: nutrition and management*. Wallingford: CABI Publishing; 2001. p. 81–112.
20. Seryakov I. S. The influence of different dosages of vitamin B12 in the diets of young pigs on changes in live weight / I. S. Seryakov, V. I. Karaba, V. V. Skobelev // *Current problems of intensive development of animal husbandry*. – 2021. – No. 24-1. – pp. 228–237. (In Russ).
21. Borisov S. S. The effect of the FITODOK® Carnitine supplement on protein metabolism indices during feed toxicosis of the liver in young pigs / S. S. Borisov, S. V. Engashev, A. V. Savinkov, M. M. Orlov // *Samara AgroVector*. – 2022. – Vol. 2, No. 2. – P. 2–9. – DOI: 10.55170/29493536_2022_2_2_2. (In Russ).
22. Sabirzyanova L. I. Studies of hematological parameters of laboratory animals when studying the subchronic toxicity of the drug L-carnitine / L. I. Sabirzyanova, G. V. Konovalova, V. V. Tokar // *Scientific notes of the Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N.E. Bauman*. – 2022. – T. 252, No. 4. – P. 204–209. – DOI: 10.31588/2413_4201_1883_4_252_204. (In Russ).
23. Sabirzyanova L. I. L-carnitine: application in animal husbandry (literature review) / L. I. Sabirzyanova, A. M. Lunegov, G. V. Konovalova, V. V. Tokar // *Current issues in veterinary biology*. – 2023. – No. 1(57). – pp. 25–31. – DOI: 10.24412/2074-5036-2023-1-25-31. (In Russ).
24. Bach Knudsen KE, Lærke HN, Jørgensen H. Carbohydrates and carbohydrate utilization in swine. In: Chiba LI, editor. *Sustainable swine nutrition*. Ames: Wiley; 2013. p. 109–37.
25. Dokmeci D. The protective effect of L-carnitine on ionizing radiationinduced free oxygen radicals // D. Dokmeci, M. Akpolat, N. Aydogdu [et al.] *Scand. J. Lab. Anim. Sci.* 2006. Vol. 33. № 2. P. 75–83.
26. Kinam, Heo Dietary L-Carnitine Improves Nitrogen Utilization in Growing Pigs Fed Low Energy, Fat-Containing Diets/ KinamHeo, Jack Odle, In K. Han, Wontak Cho, SeongwonSeo, Eric van Heugten and Dwain H. Pilkington // *The Journal of Nutrition* Volume 130, Issue 7, July 2000, Pages 1809–1814.
27. Waylan A. T. Effects of L-carnitine on fetal growth and the IGF system in pigs / A. T. Waylan, J. P. Kayser, D. P. Gnad [et al.] // *J. Anim. Sci.* 2005. Vol. 8. P. 1824–1831.
28. Kuznetsov A.F. Effect of feeding feed yeast on the body of piglets / A.F. Kuznetsov, D.V. Baturin // *International Bulletin of Veterinary Medicine*. – 2016. – No. 3. – P. 69–74. (In Russ).
29. Shelamov S. Live yeast in pig diets / S. Shelamov, N. Sadovnikova // *Animal husbandry of Russia*. – 2019. – No. 52. – pp. 36–37. (In Russ).
30. Che TM, Johnson RW, Kelley KW, Dawson KA, Moran CA, Pettigrew JE. Effects of mannan oligosaccharide on cytokine secretions by porcine alveolar macrophages and

serum cytokine concentrations in nursery pigs. *J Anim Sci.* 2012;90:657–68.

31. Jiang Z. Effects of different forms of yeast *Saccharomyces cerevisiae* on growth performance, intestinal development, and systemic immunity in early-weaned piglets / Jiang Z., Wei S., Wang Z. Cui Zhu, Shenglan Hu, Chuntian Zheng, Zhuang Chen, Youjun Hu, Li Wang, Xianyong Ma, Xuefen Yang // *J Animal Sci Biotechnol* 6, 47 (2015).

32. Van Heugten E, Funderburke D, Dorton K. Growth performance, nutrient digestibility, and fecal microflora in weanling pigs fed live yeast. *J Anim Sci.* 2003;81:1004–12.

33. White L, Newman M, Cromwell G, Lindemann M. Brewers dried yeast as a source of mannan oligosaccharides for weanling pigs. *J Anim Sci.* 2002;80:2619–28.

34. Popov V. S. Immunometabolic correction in pigs / V. S. Popov, G. F. Ryzhkova, N. V. Vorobyova, A. V. Popov // Agro-industrial complex: state, problems, prospects: collection of articles of the X International Scientific and Practical Conference, Penza, November 20–21, 2014 / Under the general editorship of G. E. Grishina. – Penza: Penza State Agricultural Academy, 2014. – P. 82–85. (In Russ).

35. Shakhov A. G. Methodological recommendations for the assessment and correction of nonspecific resistance in animals / A. G. Shakhov, Yu. N. Brigadirov, A. I. Anufriev [etc.]. – Voronezh: Istoki Publishing House, 2005. – 62 p. (In Russ).

36. GOST 28839-2017 Zhivotnye sel'skhozajstvennyye. Svin'i. Zootehnicheskie trebovaniya k sodержaniyu na otkorme. oficial'noe izdanie M.: Standartinform, 2017. – 6 s. (In Russ).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Alexander M. Lunegov – Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Toxicology, Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia, a.m.lunegov@spbguvm.ru

Anatoly F. Kuznetsov – Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Department of Genetic and Reproductive Biotechnologies, St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia, kafpit@mail.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 December 12, 2022; approved after reviewing June 15, 2023; accepted for publication September 30, 2023.

Библиография

УДК 330.1, 338.5, 378.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf624037>

О первом заведующем кафедрой экономики и управления, профессоре Лине Александре Алексеевиче

© 2023. И. А. Наркевич¹, А. С. Орлов¹, Е. О. Трофимова¹, С. А. Воробьева¹

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

Автор, ответственный за переписку: Александр Сергеевич Орлов, alexander.orlov@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. Очерк посвящен Александру Алексеевичу Лину, профессору, доктору фармацевтических наук, первому заведующему кафедрой экономики и управления Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии. В данном очерке представлена его биография, вклад в фармацевтическую науку и образование, результаты трудовой деятельности, важнейшие научные достижения, а также информация о научной, учебно-методической и организационной работе кафедры, которую он возглавлял. Александр Алексеевич был удостоен премии Правительства Санкт-Петербурга и почетной грамоты Минздрава России за выдающиеся достижения в области высшего образования и здравоохранения, а также награжден медалью «100 лет российским профсоюзам». Его яркий и значимый вклад в образовательную деятельность и сферу общественной жизни останется надолго в памяти коллег, учеников и всех, кто его знал. В нашем кратком очерке мы использовали материалы кафедры, архивные данные, библиографические и реферативные базы данных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Лин Александр Алексеевич; Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия; кафедра экономики и управления; фармацевтический рынок; государственное регулирование ценообразования на лекарственные препараты; диссертационный совет; проректор по научной работе; магистерские программы

СОКРАЩЕНИЯ:

ЛХФИ – Ленинградский химико-фармацевтический институт; ВЛКСМ – Всесоюзный ленинский коммунистический союз молодежи; ОМС – обязательное медицинское страхование.

ВВЕДЕНИЕ

Александр Алексеевич Лин родился 28 января 1954 года в Ленинграде и всю свою жизнь прожил в этом городе. После окончания физико-математической школы № 30 в 1971 году поступил на экономический факультет Ленинградского государственного университета, который успешно окончил с отличием в 1976 году. Еще в годы учёбы А.А. Лин проявил себя активным и перспективным студентом с задатками будущего профессионала, избирался членом комитета и секретарём курсового бюро ВЛКСМ. После окончания университета Александр Алексеевич начал преподавать в Ленинградском химико-фармацевтическом институте (ЛХФИ), ныне Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете. Впоследствии оказалось, что университет был его единственным местом работы, чем Александр Алексеевич очень гордился. В университете он прошел путь от ассистента до заведующего кафедрой и проректора по науке.

Своим учителем и наставником А.А. Лин считал замечательного человека и ученого доцента кафедры политической экономики ЛХФИ Михаила Иосифовича Шнейдермана.

В 1983 году Александр Алексеевич защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата экономических наук на тему «Эффективность концентрации производства в фармацевтической промышленности в СССР». В 1986 году ему было присвоено ученое звание доцента. В советское время Александр Алексеевич был популярным лектором Всесоюзного общества «Знание», ездил с лекциями по экономическим вопросам по всей стране. В обществе «Знание» он занимал пост заместителя председателя экономической секции районного отделения, а с 1987 года стал членом правления областной организации. Важной вехой в биографии Александра Алексеевича стало участие в работе Лаборатории комплексных социальных исследований при Ленинградском горкоме.

Помимо активной научной и преподавательской деятельности, А.А. Лин проявил себя в общественной сфере, выступая в качестве члена партийного и профсоюзного бюро ЛХФИ, а также выступая в роли куратора городского землячества малагасийских (мадагаскарских) студентов. В служебных и партийных характеристиках Александра Алексеевича постоянно отмечался высочайший уровень его профессионализма, требовательность к себе и окружающим, а также его доброжелательное отношение к коллегам и студентам (Центральный государственный архив истории политических документов г. Санкт-Петербурга. Ф. Р-6. Оп. 44. Д. 36; Оп. 65. Д. 73).

Работа в период перестройки и вклад в методическое обеспечение аптечных организаций и системы ОМС

Во второй половине восьмидесятых годов, в период перестройки, Александр Алексеевич стал авторитетным специалистом по вопросам перехода аптечных организаций на хозяйственный расчет, консультировал производственные объединения «Фармация» Ленинграда, Калининградской, Мурманской, Архангельской, Новгородской, Псковской, Орловской, Читинской областей, Приморского края, Якутии и других регионов страны. В период радикальных рыночных реформ он внес большой вклад в методическое обеспечение работы аптечных организаций в условиях рынка и активно занимался вопросами организации лекарственного обеспечения

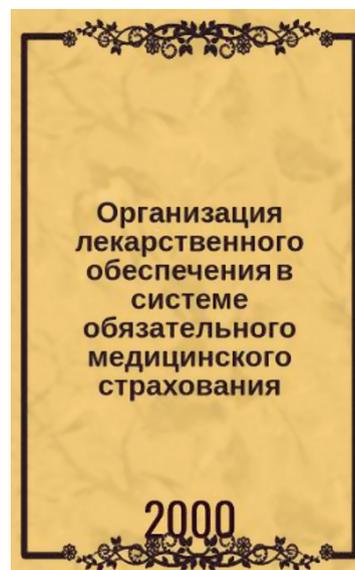


Рис. 1. Обложка учебно-методического пособия «Организация лекарственного обеспечения в системе обязательного медицинского страхования» [1], соавтором которого являлся Лин Александр Алексеевич

Fig. 1. The cover of the educational and methodological manual "Organization of drug provision in the system of compulsory medical insurance" [1], co-authored by Lin Alexander Alekseevich

в системе ОМС. Был одним из авторов целого ряда методических материалов, разработанных по заданию Федерального фонда ОМС, в частности учебно-методического пособия «Организация лекарственного обеспечения в системе обязательного медицинского страхования» (рис. 1).

РАБОТА НА КАФЕДРЕ ЭКОНОМИКИ И УПРАВЛЕНИЯ: КЛЮЧ К БУДУЩЕМУ РАЗВИТИЮ

В апреле 1994 года Александр Алексеевич возглавил вновь созданную кафедру экономики и управления, которой он заведовал до последних дней своей жизни. Эффективное функционирование этой кафедры в течение многих лет является во многом его личной заслугой.

В 90-е годы XX века при непосредственном руководстве Александра Алексеевича кардинальным образом был изменен набор и содержание дисциплин экономического и правового циклов. Это было связано с тем, что страна переживала период радикальных рыночных реформ и демонтажа административно-командной модели экономики. Произошла смена парадигмы экономической и юридической науки. Коренным образом были переработаны рабочие программы учебных дисциплин, посвященных экономической теории, правоведению, экономике и управлению фармацевтическим производством. По-новому стала оцениваться экономическая эффективность студенческих дипломных проектов, которые стали рассматриваться как инвестиционные проекты. В 90-е годы значительный вклад в методическое обеспечение учебного процесса внесли доценты В.А. Редькин, В.И. Кобыльской, Л.Г. Максимова, М.К. Трушникова. В начале XXI века появились новые



Рис. 2. Профессор А.А. Лина на его рабочем месте
Fig. 2. Professor A.A. Lina at his workplace



Рис. 3. Работа с коллективом и студентами
Fig. 3. Working with the team and students

учебные дисциплины в области менеджмента и маркетинга, преподавание которых осуществляли профессор А.Н. Мардас и доцент Е.О. Трофимова. В разработку методического обеспечения по дисциплине «Экономическая теория» большой вклад внесли профессора Л.А. Лошаков и В.В. Медников.

При использовании демократического стиля управления, характерного для А.А. Лина, коллектив кафедры экономики и управления сформировался в определенной степени в соответствии с самой сущностью его руководства – созданная им атмосфера была интеллигентной, дружеской и наполнена по-семейному теплой обстановкой. Искусство управления Александра Алексеевича заключалось в том, что, несмотря на высокий уровень предъявляемых им требований, всем работать с ним было очень комфортно.. Каждый член коллектива мог обратиться к нему за помощью, рассчитывая на его поддержку. Нередко он задерживался на кафедре до позднего времени, занимаясь не только деловыми вопросами, но и ведя увлекательные беседы с присутствующими по самым разнообразным темам (рис. 2 и 3). Александр Алексеевич был энциклопедически образованным человеком, широко мыслящим и всегда готовым поделиться своими знаниями и опытом. Благодаря выдающимся личным и профессиональным качествам А.А. Лин участвовал во всех значимых проектах, которые реализовывались в университете, его советов и помощи искали руководители и сотрудники других кафедр и подразделений.

В 2000 году Александр Алексеевич защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук на тему «Теоретические и методические основы государственного регулирования ценообразования на фармацевтическом рынке» [2]. В данной диссертации

впервые была описана специфика фармацевтического рынка как объекта государственного регулирования ценообразования. Это включает в себя ассортиментное многообразие, разную степень социальной значимости отдельных сегментов, развитом и интернационализированном предложении, а также высокую прибыльность и др. На основе анализа и обобщения опыта государственного регулирования ценообразования на лекарственные средства в зарубежных странах с развитой рыночной экономикой в диссертации был обоснован вывод о том, что в мире не существует универсальной модели ценового регулирования фармацевтического рынка. Адаптация к современным социально-экономическим условиям в России требовала поиск собственных сбалансированных подходов.

В работе была научно обоснована комплексная модель государственного воздействия на ценообразование, обеспечивающая повышение физической и экономической доступности лекарственных средств для населения и, в первую очередь, жизненно-необходимых и важнейших препаратов. Данная модель способствовала рационализации расходования финансовых ресурсов бюджетов всех уровней и средств ОМС, выделяемых на медикаментозное обеспечение, укреплению позиций отечественной промышленности на фармацевтическом рынке, а также увеличению прозрачности процесса ценообразования. В рамках предложенной модели была разработана новая система конкретных мер по совершенствованию государственного воздействия на ценообразование, включающая в себя регистрацию в заявительном порядке цен производителей лекарственных средств, а также систему установления дифференцированных торговых надбавок в зависимости от уровня цен производителей. В рамках данной диссертации

были разработаны методические основы и конкретные предложения по механизму регистрации цен производителей, применению системы дифференцированных предельных оптовых и розничных торговых надбавок для различных ценовых диапазонов, по методам рационализации использования финансовых средств из государственных источников на основе развития конкурсных начал в централизованных закупках медикаментов. Многие из выработанных в диссертации предложений впоследствии нашли практическое применение в рамках совершенствования государственного регулирования цен на российском фармацевтическом рынке. Важно отметить, что докторская диссертация А.А. Лина была одной из выдающихся для своего времени работ по осмыслению закономерностей становления отечественного фармацевтического рынка и роли государства в его регулировании.

Результаты научной деятельности Александра Алексеевича в области государственного регулирования фармацевтической отрасли и его роль в научном руководстве

Последующие несколько лет были для Александра Алексеевича чрезвычайно плодотворными с точки зрения результатов научной деятельности. В 2001–2005 гг. им было подготовлено 9 кандидатов наук. Кандидатские диссертации, выполненные под научным руководством А.А. Лина, были посвящены различным аспектам государственного регулирования фармацевтической отрасли, изучению особенностей функционирования отдельных сегментов фармацевтического рынка, совершенствованию лекарственного обеспечения населения

России (табл. 1). Целое поколение ученых выросло под его непосредственным научным руководством и при его добром человеческом участии. В жизни и судьбе своих учеников Александр Алексеевич играл важную роль, был для них наставником и другом.

В 2002 году Высшей аттестационной комиссией А.А. Лину было присвоено ученое звание профессора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В 2007–2010 годах Александр Алексеевич работал в должности проректора по научной работе. В течение долгих лет был заместителем председателя диссертационного совета, созданного на базе Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии. Возглавлял научное направление, посвященное исследованиям экономических проблем модернизации и инновационного развития фармацевтического и биотехнологического комплекса России. В 2012–2017 гг. Александр Алексеевич Лин стал инициатором и одним из авторов цикла статей, посвященных фармацевтическому рынку и опубликованных в ведущем научном рецензируемом журнале «Проблемы современной экономики». В этих статьях были рассмотрены фундаментальные особенности фармацевтического рынка, проблемы функционирования его отдельных сегментов (производственный, оптовый, розничный, госпитальный, льготное лекарственное обеспечение, БАД, реклама, косметика, клинические исследования), а также вопросы совершенствования лекарственного обеспечения населения в целом [4–21].

Табл. 1.

Информация о соискателях ученых степеней, защитивших кандидатские диссертации под научным руководством доктора фармацевтических наук, профессора Лина Александра Алексеевича

Table 1.

Information about applicants for academic degrees who defended their PhD dissertations under the scientific supervision of Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor Lin Alexander Alekseevich

Соискатель ученой степени	Ученая степень	Год защиты	Тема диссертации
Мятлик Алексей Сергеевич	кандидат экономических наук	2001	Методические подходы к совершенствованию государственного регулирования фармацевтической промышленности
Терещенко Андрей Георгиевич	кандидат фармацевтических наук	2001	Методические подходы к выбору перспективных сегментов отечественного рынка для формирования номенклатуры производства лекарственных средств
Гетьман Михаил Александрович	кандидат фармацевтических наук	2002	Методические подходы к формированию стратегий продвижения лекарственных средств российскими производителями
Потапов Александр Михайлович	кандидат фармацевтических наук	2002	Методические подходы к обоснованию мер государственного регулирования рынка фармацевтических субстанций в Российской Федерации
Спицкая Ирина Вячеславовна	кандидат фармацевтических наук	2003	Изучение рынка кардиологических лекарственных средств Нижегородской области
Нильва Илья Ефимович	кандидат фармацевтических наук	2004	Маркетинговый анализ реализации стратегии импортозамещения российскими фармацевтическими производителями
Каменский Михаил Александрович	кандидат фармацевтических наук	2005	Маркетинговый анализ централизованных закупок лекарственных средств для медицинских учреждений Псковской области
Сосновский Евгений Валерьевич	кандидат фармацевтических наук	2005	Анализ развития рынка БАД в Российской Федерации
Слепнев Дмитрий Михайлович	кандидат фармацевтических наук	2005	Анализ практики бизнес-планирования в сфере фармацевтического производства

В 2010 году под непосредственным руководством Александра Алексеевича были разработаны магистерские программы «Организация и управление фармацевтическим производством» и «Организация и управление биотехнологическим производством», реализуемые в очной и заочной форме обучения. Эти программы помогают обучающимся сформировать системное понимание специфики сферы обращения лекарственных средств и фармацевтического производства. Они также знакомят обучающихся с содержанием основных этапов создания и всего жизненного цикла лекарственных препаратов, принципами организации и управления деятельностью фармацевтических производственных компаний, а также характерными особенностями инновационной деятельности и экономики производителей лекарственных средств. В основу программы положены профессиональные стандарты специалистов по промышленной фармации в области исследований лекарственных средств, контроля, обеспечения качества и производства лекарственных средств, эти программы также раскрывают выполнение управленческих функций. В рамках подготовки к реализации магистерских программ при руководстве Лина А.А. впервые в вузе были разработаны такие дисциплины, как «Общий и стратегический менеджмент», «Управление персоналом», «Стратегический маркетинг на фармацевтическом рынке», «Финансовый менеджмент», «Инновационный менеджмент» «Риск-менеджмент», «Хозяйственное право» [3]. Необходимо отметить, что изначально эти магистерские программы не были так популярны у абитуриентов, как в настоящее время, поскольку первый массовый выпуск студентов бакалавриата состоялся только в 2015 году. Тем не менее, главная заслуга Александра Алексеевича состояла в решении ряда концептуальных вопросов, связанных с открытием магистерских программ, и подготовкой всей необходимой для этого документации.

Александр Алексеевич Лин являлся автором более 150 научных работ, посвященных вопросам экономики, государственного регулирования лекарственного обращения и развития фармацевтического рынка. При его непосредственном участии было издано около 50 учебно-методических работ. Он стал соавтором учебника «Управление и экономика фармации», который был издан в 2017 году [22, 23]. Александр Алексеевич уделял большое внимание развитию студенческой науки, систематически выступал в качестве организатора секций сту-

денческих конференций. Коммуникабельность, легкость в общении, желание и умение поделиться своими знаниями и опытом помогли ему быстро находить общий язык с представителями разных поколений студентов и учеников. Он был прекрасным педагогом, его лекции и занятия всегда были интересными и собирали полные аудитории. В 2004 г. по результатам конкурса А.А. Лин был признан лучшим преподавателем факультета промышленной технологии лекарств.

Награды и заслуги Александра Алексеевича в области образования, научной деятельности и участия в общественной жизни

В апреле 2017 года А.А. Лин стал лауреатом и был удостоен премии Правительства Санкт-Петербурга за выдающиеся достижения в области высшего образования и среднего профессионального образования в номинации «Развитие инновационной деятельности в образовательной организации» по итогам выполненной работы на тему «Анализ рынка активных фармацевтических субстанций и состояния отечественного сектора исследований и разработок в области фармацевтики и разработка предложений по стимулированию развития производства фармацевтических субстанций на территории РФ и методическое обеспечение реализации пилотных проектов, направленных на модернизацию системы лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, внедрение рациональных моделей ценообразования».

За заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд Лин Александр Алексеевич был награжден почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Александр Алексеевич всегда активно участвовал в общественной жизни. Был награжден медалью «100 лет российским профсоюзам».

10 октября 2017 года после тяжелой продолжительной болезни Александр Алексеевич Лин ушел из жизни. Александр Алексеевич был выдающимся ученым, талантливым руководителем, прекрасным педагогом, ярким и неординарным человеком. Являлся истинным образцом активности, стойкости, жизнелюбия и профессионализма. Светлая память о нем навсегда останется у его коллег и учеников.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Лошаков Л. А. Организация лекарственного обеспечения в системе обязательного медицинского страхования: учебно-методическое пособие / Л. А. Лошаков, А. А. Лин, В. В. Петухова и др. / под ред. А.М. Таранова и др. Федеральный фонд обязательного медицинского страхования, Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия. – Москва: ФОМС, 2000. – 75 с.

2. Лин А. А. Теоретические и методические основы государственного регулирования ценообразования на фармацевтическом рынке: автореферат... д-ра фарм. наук: 15.00.01 / А. А. Лин. – Санкт-Петербург: СПХФА, 2000. – 44 с.

3. Лин А. А. Цикл экономических дисциплин и его роль в системе профессиональной подготовки студентов факультета промышленной технологии лекарств / А. А. Лин, А. С. Орлов, Е. О. Трофимова, С. А. Малинин, Д. М. Слепнев // Сборник трудов научно-практической конференции, посвященной 65-летию ФПТЛ / Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия. – Санкт-Петербург: СПХФА, 2010. – Часть 2. – С 85–89.

4. Соколов Б. И. Фармацевтический рынок: структурные особенности в России / Б. И. Соколов, А. А. Лин, А. С. Орлов // Проблемы современной экономики. – 2012. – № 4 (44). – С. 336–341.

5. Лин А. А. Фармацевтический рынок: производство лекарственных средств в России / А. А. Лин, Б. И. Соколов, Д. М. Слепнев // Проблемы современной экономики. – 2013. – № 1 (45). – С. 191–194.
6. Соколов Б. И. Фармацевтический рынок: оптовое звено / Б. И. Соколов, А. А. Лин, М. Е. Терехов // Проблемы современной экономики. – 2013. – № 2 (46). – С. 267–270.
7. Лин А. А. Фармацевтический рынок: коммерческий розничный сектор / А. А. Лин, С. В. Соколова, М. Е. Терехов // Проблемы современной экономики. – 2013. – № 3 (47). – С. 378–382.
8. Лин А. А. Фармацевтический рынок: госпитальный сегмент / А. А. Лин, С. В. Соколова, А. С. Орлов // Проблемы современной экономики. – 2014. – № 1 (49). – С. 224–229.
9. Соколов Б. И. Фармацевтический рынок: льготное лекарственное обеспечение / Б. И. Соколов, А. А. Лин, А. С. Орлов // Проблемы современной экономики. – 2014. – № 2 (50). – С. 337–341.
10. Лин А. А. Фармацевтический рынок: сегмент биологически активных добавок / А. А. Лин, Б. И. Соколов, А. С. Орлов // Проблемы современной экономики. – 2014. – № 3 (51). – С. 297–302.
11. Соколова С. В. Фармацевтический рынок: сегмент косметики / С. В. Соколова, А. А. Лин, А. С. Орлов // Проблемы современной экономики. – 2014. – № 4 (52). – С. 345–350.
12. Лин А. А. Фармацевтический рынок: сегмент клинических исследований лекарственных препаратов / А. А. Лин, Б. И. Соколов, А. С. Орлов // Проблемы современной экономики. – 2015. – № 1 (53). – С. 288–293.
13. Лин А. А. Фармацевтический рынок: реклама лекарственных препаратов / А. А. Лин, Б. И. Соколов, А. С. Орлов // Проблемы современной экономики. – 2015. – № 2 (54). – С. 311–316.
14. Лин А. А. Фармацевтический рынок: сектор научных исследований и разработок / А. А. Лин, Б. И. Соколов, В. Н. Шестаков // Проблемы современной экономики. – 2015. – № 3 (55). – С. 327–331.
15. Лин А. А. Фармацевтический рынок: причины и количественная мера импортозависимости / А. А. Лин, С. В. Соколова, Т. Ю. Дельви́г-Каменская // Проблемы современной экономики. – 2015. – № 4 (55). – С. 273–277.
16. Лин А. А. Фармацевтический рынок: модель поддержки экспорта лекарственных средств / А. А. Лин, С. В. Соколова, З. М. Голант // Проблемы современной экономики. – 2016. – № 1 (56). – С. 162–165.
17. Лин А. А. Фармацевтический рынок: современные подходы к референтному ценообразованию / А. А. Лин, Б. И. Соколов, А. С. Орлов // Проблемы современной экономики. – 2016. – № 2 (58). – С. 203–207.
18. Соколов Б. И. Фармацевтический рынок: зарубежный опыт референтного ценообразования / Б. И. Соколов, А. А. Лин, А. С. Орлов // Проблемы современной экономики. – 2016. – № 3 (59). – С. 189–192.
19. Лин А. А. Фармацевтический рынок: формирование единого пространства лекарственного обращения стран ЕАЭС / А. А. Лин, С. В. Соколова, М. В. Большакова // Проблемы современной экономики. – 2016. – № 4 (60). – С. 6–9.
20. Лин А. А. Фармацевтический рынок: барьеры на пути перехода к инновационной модели развития / А. А. Лин, Б. И. Соколов, А. А. Семин // Проблемы современной экономики. – 2017. – № 1 (61). – С. 16–19.
21. Лин А. А. Фармацевтический рынок: реализация стратегии импортозамещения / А. А. Лин, С. В. Соколова, М. В. Большакова // Проблемы современной экономики. – 2017. – № 2 (62). – С. 181–185.
22. Управление и экономика фармации: учебник / В. В. Богданов, Ю. А. Васягина, Н. Г. Золотарева, А. А. Лин, В. А. Маркова, Н. В. Марченко, И. А. Наркевич, О. Д. Немятых, А. С. Орлов, Е. В. Похваленко, А. В. Рудакова, С. В. Синотова, Е. О. Трофимова / под ред. И. А. Наркевича. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 928 с.: ил.
23. Орлов А. С. Методическое пособие для выполнения самостоятельной работы по дисциплине «Экономика и менеджмент на фармацевтических предприятиях» для студентов факультета промышленной технологии лекарств СПХФА / А. С. Орлов, А. А. Лин. – Санкт-Петербург: СПХФА, 2013. – 384 с.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Александр Сергеевич Орлов – канд. фармацевт. наук, доцент, заведующий кафедрой экономики и управления Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, alexander.orlov@pharminnotech.com

Елена Олеговна Трофимова – д-р фармацевт. наук, профессор, профессор кафедры экономики и управления Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, elena.trofimova@pharminnotech.com

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 01.11.2023 г., одобрена после рецензирования 15.11.2023 г., принята к публикации 29.11.2023 г.

About the first head of the Department of Economics and Management, Professor Lin Alexander Alekseevich

© 2023. Igor A. Narkevich¹, Alexander S. Orlov¹, Elena O. Trofimova¹, Svetlana A. Vorobieva¹

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia
Corresponding author: Alexander S. Orlov, alexander.orlov@pharminnotech.com

ABSTRACT. The essay is dedicated to Alexander Alekseevich Lin, Professor, Doctor of Pharmaceutical Sciences, the first head of the Department of Economics and Management of the St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical Academy. This essay presents his biography, contribution to pharmaceutical science and education, the results of his work, the most important scientific achievements, as well as information about the scientific, educational, methodological and organizational work of the department, which he headed. Alexander Alekseevich was awarded the prize of the Government of St. Petersburg and the certificate of honor of the Ministry of Health of the Russian Federation for outstanding achievements in the field of higher education and healthcare, as well as awarded the medal “100 years of Russian trade unions”. His vivid and significant contribution to educational activities and the sphere of public life will remain for a long time in the memory of colleagues, students and everyone who knew him. In our short essay, we used the materials of the department, archival data, bibliographic and abstract databases.

KEYWORDS: Lin Alexander Alekseevich; St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical Academy; Department of Economics and Management; pharmaceutical market; state regulation of drug pricing; dissertation council; vice-rector for scientific work; master's programs

REFERENCES

1. Loshakov L. A. Organization of drug provision in the compulsory health insurance system: educational manual / L. A. Loshakov, A. A. Lin, V. V. Petukhova, etc. / ed. A.M. Taranova et al. Federal Compulsory Medical Insurance Fund, St. Petersburg Chemical-Pharmaceutical Academy. – Moscow: MHIF, 2000. – 75 p. (In Russ).
2. Lin A. A. Theoretical and methodological foundations of state regulation of pricing in the pharmaceutical market: abstract ... Dr. Pharm. Sciences: 15.00.01 / A. A. Lin. – St. Petersburg: SPCPA, 2000. – 44 p. (In Russ).
3. Lin A. A. The cycle of economic disciplines and its role in the system of professional training of students at the Faculty of Industrial Technology of Medicines / A. A. Lin, A. S. Orlov, E. O. Trofimova, S. A. Malinin, D. M. Slepnev // Collection of proceedings of the scientific and practical conference dedicated to the 65th anniversary of FPTL / St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical Academy. – St. Petersburg: SPCPA, 2010. – Part 2. – pp. 85–89. (In Russ).
4. Sokolov B. I. Pharmaceutical market: structural features in Russia / B. I. Sokolov, A. A. Lin, A. S. Orlov // Problems of modern economics. – 2012. – No. 4 (44). – P. 336–341. (In Russ).
5. Lin A. A. Pharmaceutical market: production of medicines in Russia / A. A. Lin, B. I. Sokolov, D. M. Slepnev // Problems of modern economics. – 2013. – No. 1 (45). – P. 191–194. (In Russ).
6. Sokolov B. I. Pharmaceutical market: wholesale link / B. I. Sokolov, A. A. Lin, M. E. Terekhov // Problems of modern economics. – 2013. – No. 2 (46). – pp. 267–270. (In Russ).
7. Lin A. A. Pharmaceutical market: commercial retail sector / A. A. Lin, S. V. Sokolova, M. E. Terekhov // Problems of modern economics. – 2013. – No. 3 (47). – pp. 378–382. (In Russ).
8. Lin A. A. Pharmaceutical market: hospital segment / A. A. Lin, S. V. Sokolova, A. S. Orlov // Problems of modern economics. – 2014. – No. 1 (49). – P.224–229. (In Russ).
9. Sokolov B. I. Pharmaceutical market: preferential drug provision / B. I. Sokolov, A. A. Lin, A. S. Orlov //

Problems of modern economics. – 2014. – No. 2 (50). – P.337–341. (In Russ).

10. Lin A. A. Pharmaceutical market: segment of dietary supplements / A. A. Lin, B. I. Sokolov, A. S. Orlov // Problems of modern economics. – 2014. – No. 3 (51). – P. 297–302. (In Russ).

11. Sokolova S. V. Pharmaceutical market: cosmetics segment / S. V. Sokolova, A. A. Lin, A. S. Orlov // Problems of modern economics. – 2014. – No. 4 (52). – P. 345–350. (In Russ).

12. Lin A. A. Pharmaceutical market: segment of clinical trials of drugs / A. A. Lin, B. I. Sokolov, A. S. Orlov // Problems of modern economics. – 2015. – No. 1 (53). – P.288–293. (In Russ).

13. Lin A. A. Pharmaceutical market: advertising of drugs / A. A. Lin, B. I. Sokolov, A. S. Orlov // Problems of modern economics. – 2015. – No. 2 (54). – P. 311–316. (In Russ).

14. Lin A. A. Pharmaceutical market: the sector of scientific research and development / A. A. Lin, B. I. Sokolov, V. N. Shestakov // Problems of modern economics. – 2015. – No. 3 (55). – P. 327–331. (In Russ).

15. Lin A. A. Pharmaceutical market: causes and quantitative measure of import dependence / A. A. Lin, S. V. Sokolova, T. Yu. Delvig-Kamenskaya // Problems of modern economics. – 2015. – No. 4 (55). – P. 273–277. (In Russ).

16. Lin A. A. Pharmaceutical market: a model for supporting the export of medicines / A. A. Lin, S. V. Sokolova, Z. M. Golant // Problems of modern economics. – 2016. – No. 1(56). – P. 162–165. (In Russ).

17. Lin A. A. Pharmaceutical market: modern approaches to reference pricing / A. A. Lin, B. I. Sokolov, A. S. Orlov // Problems of modern economics. – 2016. – No. 2 (58). – P. 203–207. (In Russ).

18. Sokolov B. I. Pharmaceutical market: foreign experience of reference pricing / B. I. Sokolov, A. A. Lin, A. S. Orlov // Problems of modern economics. – 2016. – No. 3 (59). – P. 189–192. (In Russ).

19. Lin A. A. Pharmaceutical market: formation of a single space for drug circulation in the EAEU countries / A. A. Lin, S. V. Sokolova, M. V. Bolshakova // Problems of modern economics. – 2016. – No. 4 (60). – P. 6–9. (In Russ).

20. Lin A. A. Pharmaceutical market: barriers to the transition to an innovative development model / A. A. Lin, B. I. Sokolov, A. A. Semin // Problems of modern economics. – 2017. – No. 1 (61). – P. 16–19. (In Russ).

21. Lin A. A. Pharmaceutical market: implementation of the import substitution strategy / A. A. Lin, S. V. Sokolova, M. V. Bolshakova // Problems of modern economics. – 2017. – No. 2 (62). – P. 181–185. (In Russ).

22. Management and economics of pharmacy: textbook / V. V. Bogdanov, Yu. A. Vasyagina, N. G. Zolotareva, A. A. Lin, V. A. Markova, N. V. Marchenko, I. A. Narkevich, O. D. Nemyatykh, A. S. Orlov, E. V. Pokhvalenko, A. V. Rudakova, S. V. Sinotova, E. O. Trofimova / ed. I. A. Narkevich. – Moscow: GEOTAR-Media, 2017. – 928 p. : ill. (In Russ).

23. Orlov A. S. Methodological guide for performing independent work in the discipline “Economics and management in pharmaceutical enterprises” for students of the Faculty of Industrial Technology of Medicines of the SPHFA / A. S. Orlov, A. A. Lin. – St. Petersburg: SPCPA, 2013. – 384 p. (In Russ).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Alexander S. Orlov – Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Head of the Economic and Management Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, alexander.orlov@pharminnotech.com

Elena O. Trofimova – D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor, Professor of the Economic and Management Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, elena.trofimova@pharminnotech.com

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

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted November 01, 2023; approved after reviewing November 15, 2023; accepted for publication November 29, 2023.

Глубокоуважаемые авторы!

В данном разделе печатного издания журнала «Формулы Фармации» мы приводим основные аспекты, касающиеся правил приема статей. Подробная информация об отправке статей, правилах для авторов, авторских правах и конфиденциальности изложена на страницах нашего сайта в рубрике «О журнале».

Для обеспечения большей прозрачности индивидуально-го вклада авторов (автора) предлагаем воспользоваться одним из вариантов токсономической таблицы, принятой рядом зарубежных издательств, которую авторы используют в ходе

подготовки материалов научной статьи. В результате такого подхода автором могут быть выбраны те или иные направления работы, которые соответствуют вкладу автора в подготовку статьи и международному стандарту авторства.

Токсономическая таблица

Вклад автора	Содержание направления работы
Разработка концепции	Идеи; формулирование или разработка общих исследовательских целей и задач.
Обработка данных	Управленческая деятельность по аннотированию (созданию метаданных), исправлению и ведению исследовательских данных (включая создание системных программ, где это необходимо для интерпретации самих данных) для предварительного и повторного использования.
Аналитика	Применение статистических, математических, вычислительных или иных формальных методов для анализа или синтеза данных исследования.
Поиск источников финансирования	Получение финансовой поддержки для проекта, ставшего результатом этой публикации.
Исследование	Экспериментальное исследование или сбор данных/доказательств.
Методология	Разработка методов исследования или проектирование моделей.
Руководство проектом	Управление и распределение обязанностей во время планирования и выполнения научно-исследовательской деятельности.
Материальное обеспечение	Предоставление исследовательских материалов, реактивов, веществ, пациентов, лабораторных образцов, животных, контрольно-измерительных приборов, вычислительных ресурсов или других средств анализа.
Программное обеспечение	Программирование, разработка программного обеспечения; проектирование компьютерных программ; разработка компьютерного кода и вспомогательных алгоритмов; тестирование существующих компонентов кода.
Сопровождение проекта	Контроль и ответственность руководства за планирование и выполнение научно-исследовательской деятельности, включая наставничество по отношению к основной группе исследователей.
Проверка достоверности результатов исследования	Проверка, в рамках деятельности или отдельно, общей репликации/воспроизводимости результатов/экспериментов и других результатов исследований.
Визуализация данных	Разработка презентаций опубликованной работы или материалов исследования; отдельных таблиц, графиков, рисунков и фотографий.
Первоначальный проект	Подготовка, создание и/или презентация опубликованной работы, в частности написание первоначального проекта (включая перевод по существу).
Переработка первоначального текста на основе рецензий и редактирования	Подготовка, создание и/или презентация доработанной работы представителями первоначальной исследовательской группы. Ответы на вопросы рецензентов, в том числе до и после публикации.

Авторские права

Авторское соглашение (публичная оферта) о публикации статьи в научном журнале «Формулы Фармации» (Извлечение)

Издательство (далее – Издатель), с одной стороны, предлагает неопределенному кругу лиц (далее – Автор), с другой стороны, заключить настоящее соглашение (далее – Соглашение) о публикации научных материалов (далее – Статья) в научном журнале «Формулы Фармации» (далее – Журнал) на нижеуказанных условиях.

1. Общие положения

1.1. Настоящее Соглашение в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса РФ является публичной офертой (далее – Оферта), полным и безоговорочным принятием (акцептом) которой в соответствии со ст. 438 Гражданского кодекса РФ считается отправка Автором своих материалов путем загрузки в сетевую электронную систему приема статей на рассмотрение, размещенную в соответствующем разделе сайта Журнала в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» (далее – Интернет) или на электронную почту редакции.

1.2. В соответствии с действующим законодательством РФ в части соблюдения авторского права на электронные информационные ресурсы, материалы сайта, электронного журнала или проекта не могут быть воспроизведены полностью или частично в любой форме (электронной или печатной) без предварительного согласия авторов и редакции журнала, которое может быть выражено путем размещения соответствующего разрешения (открытой лицензии Creative Commons Attribution International 4.0 CC-BY) в соответствующем разделе сайта Журнала (по месту размещения публикуемых материалов) в сети Интернет. При использовании опубликованных материалов в контексте других документов необходима ссылка на первоисточник.

1.3. Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

[...]

4. Общие условия оказания услуг

4.1. Издатель оказывает услуги Автору только при выполнении следующих условий:

- Автор предоставил путем загрузки статьи все материалы, соответствующие требованиям Оферты;
- Автор осуществил Акцепт Оферты.

4.2. Услуги предоставляются Автору на безвозмездной основе.

4.3. В случае если материалы предоставлены Автором с нарушением правил и требований настоящей Оферты, Издатель вправе отказать в их размещении.

4.4. Издатель в течение срока действия Договора не несет ответственность за несанкционированное использование третьими лицами данных, предоставленных Автором.

5. Права и обязанности Сторон

5.1. Автор гарантирует:

- что он является действительным правообладателем исключительных прав на статью; права, предоставленные Издателю по настоящему Соглашению, не передавались ранее и не будут передаваться третьим лицам до момента публикации Статьи Издателем в Журнале;

- что Статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и/или издания (материалы);

- что Автором получены все необходимые разрешения на используемые в Статье результаты, факты и иные заимствованные материалы, правообладателем которых Автор не является;

- что Статья не содержит материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати в соответствии с действующими законодательными актами РФ, и ее опубликование и распространение не приведут к разглашению секретной (конфиденциальной) информации (включая государственную тайну);

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

5.2. Автор обязуется:

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

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

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

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

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

5.3. Автор имеет право:

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

5.4. Издатель обязуется:

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

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

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

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

5.5. Издатель имеет право:

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

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

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

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

- устанавливать правила (условия) приема и публикации материалов в Журнале. Редколлегия Журнала, возглавляемой главным редактором, принадлежат исключительные права отбора и/или отклонения материалов, направляемых в редакцию Журнала с целью их публикации. Рукопись (материальный носитель), направляемая Автором в Редакцию Журнала, возврату не подлежит. Редакция Журнала в переписку по вопросам отклонения Статьи Редколлекцией Журнала не вступает;

- временно приостановить оказание Автору услуг по Соглашению по техническим, технологическим или иным причинам, препятствующим оказанию услуг, на время устранения таких причин;

- вносить изменения в Оферту в установленном Офертой порядке – приостановить оказание услуг по Соглашению в одностороннем внесудебном порядке в случаях:

а) если Статья не соответствует тематике Журнала (или какой-либо его части), либо представленный материал недостаточен для самостоятельной публикации, либо оформление Статьи не отвечает предъявляемым требованиям;

б) нарушения Автором иных обязательств, принятых в соответствии с Офертой.

5.6. Во всех случаях, не оговоренных и не предусмотренных в настоящем Соглашении, Стороны обязаны руководствоваться действующим законодательством Российской Федерации.

[...]

7. Порядок изменения и расторжения Соглашения

7.1. Издатель вправе в одностороннем порядке изменять условия настоящего Соглашения, предварительно, не менее чем за 10 (десять) календарных дней до вступления в силу соответствующих изменений, известив об этом Автора через сайт Журнала или путем направления извещения посредством электронной почты на адрес электронной почты Авто-

ра, указанный в Заявке Автора. Изменения вступают в силу с даты, указанной в соответствующем извещении.

7.2. В случае несогласия Автора с изменениями условий настоящего Соглашения Автор вправе направить Издателю письменное уведомление об отказе от настоящего Соглашения путем загрузки уведомления в сетевую электронную систему приема статей на рассмотрение, размещенную в соответствующем разделе сайта Журнала в сети Интернет или направления уведомления на официальный адрес электронной почты Редакции Журнала, указанный на сайте Журнала «Формулы Фармации» в сети Интернет.

7.3. Настоящее Соглашение может быть расторгнуто досрочно:

- по соглашению Сторон в любое время;

- по иным основаниям, предусмотренным настоящим Соглашением.

7.4. Автор вправе в одностороннем порядке отказаться от исполнения настоящего Соглашения, направив Издателю соответствующее уведомление в письменной форме не менее чем за 60 (шестьдесят) календарных дней до предполагаемой даты публикации статьи Автора в Журнале.

7.5. Прекращение срока действия Соглашения по любому основанию не освобождает Стороны от ответственности за нарушения условий Соглашения, возникшие в течение срока его действия.

8. Ответственность

8.1. За неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по Соглашению Стороны несут ответственность в соответствии с действующим законодательством РФ.

8.2. Все сведения, предоставленные Автором, должны быть достоверными. Автор отвечает за достоверность и полноту передаваемых им Издателю сведений. При использовании недостоверных сведений, полученных от Автора, Издатель не несет ответственности за негативные последствия, вызванные его действиями на основании предоставленных недостоверных сведений.

8.3. Автор самостоятельно несет всю ответственность за соблюдение требований законодательства РФ о рекламе, о защите авторских и смежных прав, об охране товарных знаков и знаков обслуживания, о защите прав потребителей.

8.4. Издатель не несет никакой ответственности по Соглашению:

а) за какие-либо действия, являющиеся прямым или косвенным результатом действий Автора;

б) за какие-либо убытки Автора вне зависимости от того, мог ли Издатель предвидеть возможность таких убытков или нет.

8.5. Издатель освобождается от ответственности за нарушение условий Соглашения, если такое нарушение вызвано действием обстоятельств непреодолимой силы (форс-мажор), включая действия органов государственной власти (в т.ч. принятие правовых актов), пожар, наводнение, землетрясение, другие стихийные бедствия, отсутствие электроэнергии и/или сбои работы компью-

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

[...]

10. Прочие условия

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

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

– немедленно, после получения уведомления Издателя, принять меры к урегулированию споров с третьими лицами, при необходимости вступить в судебный процесс на стороне Издателя и предпринять все зависящие от него действия с целью исключения Издателя из числа ответчиков;

– возместить Издателю понесенные судебные расходы, расходы и убытки, вызванные применением мер обеспечения иска и исполнения судебного решения, и выплаченные третьему лицу суммы за нарушение исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности, а также иные убытки, понесенные Издателем в связи с несоблюдением Автором гарантий, предоставленных ими по настоящему Соглашению.

10.3. В соответствии со ст. 6. ФЗ «О персональных данных» № 152-ФЗ от 27 июля 2006 года в период с момента заключения настоящего Соглашения и до прекращения обязательств Сторон по настоящему Соглашению Автор

выражает согласие на обработку Издателем следующих персональных данных Автора:

- фамилия, имя, отчество;
- индивидуальный номер налогоплательщика (ИНН);
- дата и место рождения;
- сведения о гражданстве; реквизиты документов, удостоверяющих личность;
- адреса места регистрации и фактического места жительства;
- адреса электронной почты; почтовый адрес с индексом;
- номера контактных телефонов; номера факсов;
- сведения о местах работы.

10.4. Автор в добровольном порядке предоставляет в редакцию Журнала сведения о себе и о каждом из соавторов (по предварительному согласованию с ними) в составе, указанном в п. 10.3.

10.5. Издатель вправе производить обработку указанных персональных данных в целях исполнения настоящего Соглашения, в том числе выполнения информационно справочного обслуживания Автора. Под обработкой персональных данных понимаются действия (операции) с персональными данными, включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, распространение (в том числе передача третьим лицам), обезличивание, блокирование и уничтожение персональных данных в соответствии с действующим законодательством РФ.

10.6. Автор вправе отозвать согласие на обработку персональных данных, перечисленных в п. 10.3, направив Издателю соответствующее уведомление в случаях, предусмотренных законодательством РФ. При получении указанного уведомления Издатель вправе приостановить оказание услуг.

Конфиденциальность

Имена и адреса, указанные Вами при регистрации на этом сайте, будут использованы исключительно для технических целей: контакта с Вами или с рецензентами (редакторами) в процессе подготовки Вашей статьи к публикации. Они ни в коем случае не будут предоставляться другим лицам и организациям.

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 20.12.2023 Заказ 18

Мнение редакции может не совпадать с мнениями авторов публикуемых материалов.