



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

Научно-практический журнал
Scientific and practical journal

ФОРМУЛЫ АРМАЦИИ Pharmacy Formulas

Том
Volume

5

№
Number

4

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

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

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

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

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

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

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

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

Publisher resources

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

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



ОТ РЕДАКЦИИ FROM THE EDITOR

Глубокоуважаемые коллеги!

Оптимизация процесса поиска новых организмов с технологически важными свойствами возможна на основе системы, максимально точно отражающей филогенетические отношения между таксонами. Повышение эффективности такой системы требует глобального охвата сети пользователей, а также обеспечение стабильного хостинга и периодического обновления классификационной части этого каталога с добавлением новых изученных видов. Главной целью такого онлайн-каталога является помощь в эффективном поиске организмов с желаемыми свойствами, основанная на знаниях, полученных на модельных объектах из близкородственных групп.

В июле 2022 г. авторы И.В. Змитрович, В.В. Перельгин и М.В. Жариков создали подобную платформу под названием «Супергруппы эукариот: таксономический/биотехнологический интерфейс». Для каждой из 10 супергрупп (*Loukozoa*, *Amoebozoa*, *Opisthokonta*, *Discoba*, *Cryptista*, *Archeplastida*, *Haptista*, *Rhizaria*, *Alveolata* и *Stramenopila*) была представлена текущая система с библиографией, охватывающей таксономические первоисточники и последние достижения в области молекулярной филогенетики, а также прикладное значение группы применительно к современным биотехнологическим исследованиям и секвенированию геномов ключевых биотехнологически значимых видов. Эта часть планомерно охватывает как ряд классических направлений биотехнологии (пищевые технологии, биосинтез и производство биомассы, биоремедиация, биофармакология, агротехнологии), так и животноводство, растениеводство, фитопатологию, клиническую микологию и протозоологию. Отдельно представлены списки работ по последним (текущий год) систематическим исследованиям и отдельно — по работам в области биофармакологии. Ожидается, что информация на этой платформе будет обновляться ежегодно.

При создании классификационной части авторы руководствовались консенсусными оценками текущих филогеномных реконструкций, имея в виду, что периодическое обновление классификатора гарантирует постепенное «выравнивание» текущих несовершенств, которые, несомненно, не проходят мимо внимания таксономического сообщества. Авторы оперировали данными, полученными из актуальных филогенетических исследований, и стремились к усовершенствованию

классификационной части с помощью периодических обновлений, чтобы учесть новые открытия и поддерживать актуальность классификатора. Важным аспектом было также включение всех организмов с отсекаемым геномом, имеющих значение в биотехнологии.

За два минувших года в консенсусных представлениях о системе и филогении эукариот произошли определенные подвижки. Объединение группировки *Loukozoa* с *Obazoa* оказалось биоинформатическим артефактом, а данные мультипротеинового анализа позволили рассматривать в качестве базальных ветвей эукариот такие группы как *Parabasalia*, *Fornicata*, *Preaxostyla* и *Discoba* – т. н. экскаваты (см. Al Jewari C., Baldauf S.L. An excavate root for the eukaryote tree of life // *Science Advances*. 2023. V. 9(17). eade4973), т. е. в вопросе о базальной дивергенции эукариот сообщество специалистов стало склоняться

к «гипотезе экскават» 20-летней давности. Важным событием в мегасистематике эукариот стало описание группы мелких хищных жгутиконосцев *Provora*, представляющих одну из базальных ветвей хромальвеолят. Это открытие позволило найти место в системе и двум другим орфанным группам протистов – *Telonemia* и *Hemimastigophora* (Tikhonenkov D.V., Mikhailov K.V., Gawryluk R.M.R. et al. Microbial predators form a new supergroup of eukaryotes. *Nature*. 2022. V. 612 (7941). P. 714–719). В свете этих новых данных нами было предложено объединить эти три линии гетеротрофных хромальвеолят в группу *Eochromista*, «базальных хромальвеолят» (Zmitrovich I.V., Perelygin V.V., Zharikov M.V. Nomenclature and rank correlation of higher taxa of eukaryotes: monograph. Moscow: INFRA-M, 2022. 183 p.). С другой стороны, наметилась тенденция в размывании границы между двумя «кроновыми группами» эукариот – архепластидами и хромальвеолятами (Yazaki E., Yabuki A., Imaizumi A. et al. The closest lineage of the *Archaeplastida* is revealed by phylogenomics analyses that include *Microheliella maris*. *Open Biology*. 2022. V. 12. P. 210376).

Эти изменения не зафиксированы пока в новой редакции системы, издаваемой консорциумом протозоологов, но требуют пристального внимания специалистов и будут в ближайшее время внесены в наш «таксономический/биотехнологический интерфейс» (Zmitrovich I.V., Perelygin V.V., Zharikov M.V. Eukaryotic supergroups: Taxonomy/ Biotechnology interface. 2023. <https://supergroups.ru>).

Иван Змитрович,
Член Редакционного Совета



Dear colleagues!

Optimizing the process of search for new technologically important organisms is possible on the basis of a taxonomical system that most adequately reflects their phylogeny. Increasing the efficiency of such a system requires global coverage of networks as well as ensuring stable hosting and periodic updating of the classification part of the catalogue with the open possibility of the addition of new studied species. The main goal of such an online catalogue is to assist in the efficient search for organisms with properties in question, based on knowledge obtained from model organisms from closely related groups.

In July 2022, the authors I.V. Zmitrovich, V.V. Perehygin M.V. Zharikov created a similar platform called “Eukaryotic Supergroups: Taxonomic/Biotechnological Interface.” For each of the 10 supergroups (*Loukozoa*, *Amoebozoa*, *Opisthokonta*, *Discoba*, *Cryptista*, *Archaeplastida*, *Haptista*, *Rhizaria*, *Alveolata* and *Stramenopila*), a current system was presented with a bibliography covering taxonomic origins and recent advances in molecular phylogenetics as well as the group’s applied significance in relation to modern biotechnological research and sequencing of genomes of key biotechnologically significant species. This part systemically covers a number of classical areas of biotechnology (food technology, biosynthesis and production of biomass, bioremediation, biopharmacology, agricultural technologies) as well as animal husbandry, crop production, phytopathology, and clinical mycology/protozoology. Lists of works on the latest (current year) systematic studies and separately on works in the field of biopharmacology are presented separately. It is expected that the information on this platform will be updated annually.

When creating the classification part, the authors were guided by consensus estimates of current phylogenomic reconstructions, keeping in mind that periodic updating of the classifier guarantees a gradual “evening out” of current imperfections, which, undoubtedly, do not pass the attention of the taxonomic community. The authors used data obtained from current phylogenetic studies and sought to improve the classification part through periodic updates to take into account new discoveries and maintain the relevance of the classifier. An important aspect was also the inclusion of all genome-sequenced organisms of biotechnology importance.

Over the past two years, certain advances have occurred in the consensus view of the system and phylogeny of eukaryotes. The uniting of *Loukozoa* and *Obazoa* groups seems to be a bioinformatic artefact, and the data of multiprotein analyses made it possible to consider as basal branches of eukaryotes such groups as *Parabasalid*, *Fornicata*, *Preaxostyla*, and *Discoba* (so-called excavates) (see Al Jewari C., Baldauf S.L. An excavate root for the eukaryote tree of life // *Science Advances*. 2023. V. 9 (17). P. eade4973). In the field of basal eukaryote divergence, the specialists’ community began to lean toward the “excavate hypothesis” of 20 years ago. An important event in the megasystematics of eukaryotes was the description of a group of small predatory flagellates, *Provora*, representing one of the basal branches of chromalveolates. This discovery made it possible to find a place in the system for two other orphan groups of protists, *Telonemia* and *Hemimastigophora* (Tikhonenkov D.V., Mikhailov K.V., Gawryluk R.M.R. et al. Microbial predators form a new supergroup of eukaryotes. *Nature*. 2022. V. 612 (7941). P. 714–719). In light of this new data, we propose to combine these three lines of heterotrophic chromalveolates into the group *Eochromista*, “basal chromalveolates” (Zmitrovich I.V., Perehygin V.V., Zharikov M.V. Nomenclature and rank correlation of higher taxa of eukaryotes: monograph. Moscow: INFRA-M, 2022. 183 p.). On the other hand, there has been a tendency to blur the boundary between the two “crown groups” of eukaryotes, archaeplastids and chromalveolates (Yazaki E., Yabuki A., Imaizumi A. et al. The closest lineage of the *Archaeplastida* is revealed by phylogenomics analyzes that includes *Microheliella maris*. *Open Biology*. 2022. V. 12. P. 210376).

These changes have not yet been recorded in the new edition of the system published by a protistologists’ consortium, but require close attention of specialists and will soon be introduced into our “taxonomic/biotechnology interface” (Zmitrovich I.V., Perehygin V.V., Zharikov M.V. Eukaryotic supergroups: Taxonomy/Biotechnology interface. 2023. <https://supergroups.ru>).

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)

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

⬡ И. В. Змитрович, д-р биол. наук
(Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

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

PHARMACY FORMULAS

Date of registration 11.10.2019

Distribution Territory – Russia, foreign countries

EDITORIAL COUNCIL

Chairman:

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

⬡ **Vladimir A. Dadali,**
D.Sc. in Chemistry, Professor
(St. Petersburg, Russia)

⬡ **Vladislav K. Donchenko,**
D.Sc. in Economics, Professor
(St. Petersburg, Russia)

⬡ **Ivan V. Zmitrovich,**
D.Sc. in Biology,
(St. Petersburg, Russia)

⬡ **Vakhtang M. Merabishvili,**
Doctor of Medicine (MD), Professor
(St. Petersburg, Russia)

⬡ **Shmuel Levit,**
Doctor of Medicine (MD), Professor
(Tel-Aviv, Israel)

⬡ **Vladimir V. Pereygin,**
Doctor of Medicine (MD), Professor
(St. Petersburg, Russia)

⬡ **Alexander G. Sofronov,** Corr. Member of
RAS, Doctor of Medicine (MD), Professor
(St. Petersburg, Russia)

⬡ **Elena V. Flisyuk,**
D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor
(St. Petersburg, Russia)

ФОРМУЛЫ ФАРМАЦИИ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

PHARMACY FORMULAS

Date of registration 11.10.2019

Distribution Territory – Russia, foreign countries

EDITORIAL BOARD

- ⬡ **Aleksei I. Balashov**, D.Sc. in Economics, Associate Professor (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Natalia N. Baurova**, Ph.D. in Psychological Sciences (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Wolf V. Bergoltz**, Ph.D. in Biology (Rochester, USA)
- ⬡ **Nikolai G. Vengerovich**, Doctor of Medicine (MD) (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Alexander V. Vodovatov**, Ph.D. in Biology (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Svetlana A. Vorobeva**, D.Sc. in Philosophy, Associate Professor (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Valery A. Galynkin**, D.Sc. in Engineering, Professor (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Vladimir A. Dadali**, D.Sc. in Chemistry, Professor (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Eduard J. Javadov**, academician of the Russian Academy of Sciences, D.Sc. in veterinary Sciences, Professor (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Vladislav K. Donchenko**, D.Sc. in Economics, Professor (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Igor V. Dorovsky**, Doctor of Medicine (MD), Professor (Moscow, Russia)
- ⬡ **Nikolai V. Efimov**, Doctor of Medicine (MD), Professor (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **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. Perehygin**, Doctor of Medicine (MD), Professor (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Kiran R. Ranadive**, Ph.D., Associate Professor (Pune, India)
- ⬡ **Alexey V. Smirnov**, D.Sc. in Chemistry (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Alexander G. Sofronov**, Corr. Member of RAS, Doctor of Medicine (MD), Professor (St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **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

PHARMACEUTICAL SCIENCES

**Противоаритмическая активность
аминокислотсодержащих производных 1,4-нафтохинона**

С. М. Напалкова, О. В. Буюклинская



**The antiarrhythmic activity
of amino acid-containing
derivatives of 1,4-naphthoquinone**

S. M. Napalkova, O. V. Buyuklinskaya

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

BIOMEDICAL SCIENCES

**Состояние онкологической помощи
в России: возраст и рак.
Особенности локализационной
структуры, качества учета и выжи-
ваемости больных злокачественными
образованиями ЗНО старческого
возраста и долгожителей (популя-
ционное исследование). Часть 5**

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



**The state of cancer care in Russia:
age and cancer. Features of the
localization structure, quality of
accounting and survival
of patients with malignant
neoplasms of senile age
and centenarians
(population study). Part 5**

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

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

BIOLOGICAL SCIENCES

**Глюканы и гетерогликанов грибов
и их возможности в иммунотерапии
злокачественных новообразований**

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



**Glucans and heteroglycans
of fungi and their potential
in cancer immunotherapy**

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

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ: ДИСКУССИОННАЯ ТРИБУНА

ACTUAL PROBLEMS: DISCUSSION TRIBUNE

**Влияние кратковременного
нагревания на активность
амилолитических ферментов
в меде**

В. В. Соловьева, В. А. Тихомиров,
К. А. Филатова, С. Г. Парамонов



**The influence of short-term
heating on the activity
of amylolytic enzymes
in honey**

V. V. Solovyova, V. A. Tikhomirov,
K. A. Filatova, S. G. Paramonov

**Микробиологические исследования
экстракта можжевельника
на определение чувствительности
к штаммам микроорганизмов**

К. О. Иванова, А. М. Лунегов,
Т. Ф. Черных, К. Ф. Зенков



**Microbiological studies
of juniper extract
to determine sensitivity
to strains of microorganisms**

K. O. Ivanova, A. M. Lunegov,
T. F. Chernykh, K. F. Zenkov

НАСЛЕДИЕ

**Жизненный путь профессора
Леонида Васильевича Дмитренко**
Н. В. Глазова, Ю. Л. Бердникова



**Life path of Leonid Vasilyevich
Dmitrenko**
N. V. Glazova, Yu. L. Berdnikova

**Пол века на службе: профессор
Леонид Герасимович Марченко
(1941–2019 годы)**
Е. В. Флисюк, А. Л. Марченко



**Half a Century in Service: Professor
Leonid Gerasimovich Marchenko
(1941–2019)**
E. V. Flisyuk, A. L. Marchenko

Противоаритмическая активность аминокислотсодержащих производных 1,4-нафтохинона

© 2023. С. М. Напалкова¹, О. В. Буюклинская¹

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

Автор, ответственный за переписку: Светлана Михайловна Напалкова, svetlana.napalkova@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. В последнее время проблема нарушений сердечного ритма привлекает к себе все большее внимание исследователей. Медикаментозная терапия продолжает оставаться основным методом лечения нарушений ритма, однако ее возможности часто бывают ограничены из-за присущих многим антиаритмикам побочных эффектов, среди которых важное место занимает отрицательное инотропное действие. Одним из направлений разработки антиаритмических средств являются целенаправленный поиск новых препаратов среди средств метаболического действия. Целью данной работы явилось изучение антиаритмической активности на моделях окклюзионных и реперфузионных аритмий у кошек, аконитиновых аритмий у крыс, хлоридкальциевой фибрилляции желудочков у крыс 5 оригинальных аминокислотсодержащих производных 1,4-нафтохинона, синтезированных в Львовском политехническом институте под руководством к. х. н. А. П. Картофлицкой. Проведенные исследования показали, что изученные соединения обладают противоаритмическим действием. Усиление антиаритмической активности происходило преимущественно на тех моделях аритмий, в патогенезе которых определенную роль играют нарушения метаболизма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: противоаритмическая активность; нарушения ритма; фибрилляция желудочков; 1,4-нафтохинон; аминокислоты; глицин; аспарагиновая кислота; глутаминовая кислота; валин; лейцин

СОКРАЩЕНИЯ:

ААП – антиаритмические препараты; ЕЭК – Евразийский экономический союз; ЖТ – желудочковая тахикардия; ЖЭ, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; ЛД – летальная доза; НХА – производное аспарагиновой кислоты с 1,4-нафтохиноном; НХГК – производное глутаминовой кислоты с 1,4-нафтохиноном; НХГ – производное глицина с 1,4-нафтохиноном; НХВ – производное валина с 1,4-нафтохиноном; НХЛ – производное лейцина с 1,4-нафтохиноном; ОКА – окклюзия коронарной артерии; ПЛЖ – питомник лабораторных животных; ФЖ – фибрилляция желудочков; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧЭС – частота сокращений эктопического генеза; ЭКГ – электрокардиограмма.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время проблема нарушений сердечного ритма привлекает к себе все большее внимание исследователей [1–3]. Медикаментозная терапия продолжает оставаться основным методом лечения нарушений ритма, однако ее возможности часто бывают ограничены из-за присущих многим антиаритмикам побочных эффектов, среди которых важное место занимает отрицательное инотропное действие. Одним из направлений разработки антиаритмических средств является целенаправленный поиск новых препаратов среди средств метаболического действия [4, 5].

Целью данной работы явилось изучение антиаритмической активности 5 оригинальных аминокислотсодержащих производных 1,4-нафтохинона, синтезированных в Львовском политехническом институте под руководством к. х. н. А. П. Картофлицкой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в соответствии с «Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» (решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 81). Все манипуляции, причиняющие животным боль, проводили под общим обезболиванием этаминалом натрия (40 мг/кг, внутривенно).

Исследование противоаритмической активности проводили на половозрелых крысах линии Wistar, обоего пола, массой 210–260 г, Крысы были получены из ПЛЖ «Пушино» (Московская область), прошли необходимый карантин и содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде и корму.

Адреналиновые нарушения сердечного ритма вызывали внутривенным введением адреналина гидрохлорида в виде 0,1% раствора в дозе 16 мг/кг у белых мышей

массой 18–20 г. Испытуемые вещества вводили в хвостовую вену за 5 минут до инъекции аритмогенного фактора. Запись ЭКГ проводили с использованием электрокардиографа ЭК 1Т-1/3-07 «АКСИОН» во II стандартном отведении на протяжении всего эксперимента.

Аконитиновые нарушения сердечного ритма моделировали у крыс линии Wistar. В качестве аритмогенного фактора использовали раствор аконитина нитрата (SIGMA, Швейцария) в дозе 40 мкг/кг, вводимый внутривенно. Электрокардиограмму регистрировали с помощью электрокардиографа ЭК 1Т-1/3-07 «АКСИОН» во II стандартном отведении на протяжении всего эксперимента.

Контрольная группа получала эквивалентные количества 0,9%-го раствора хлорида натрия (Мосфарм, Россия). В качестве препаратов сравнения использовали хинидин (Фармасьютикал Фэктори, Финляндия).

Хлоридкальциевую фибрилляцию желудочков моделировали у крыс массой 150–230 г. Хлорид кальция (Дальхимфарм, Россия) вводили в бедренную вену в дозе 180 мг/кг. Электрокардиограмму регистрировали с помощью электрокардиографа ЭК 1Т-1/3-07 «АКСИОН» во II стандартном отведении на протяжении всего эксперимента.

Препаратом сравнения на данной модели служил пропранолол (Обзидан, фирма SCHWARZ PHARMA, Германия).

Исследуемые дозы и количество животных в серии представлены в (табл. 1, 2).

Исследуемые соединения (1,4-нафтохинон, N-(3-хлоро-1,4-нафтохинолил-2) DL-аспарагиновая кислота (НХА), морфолиновая соль (N-(3-хлоро-1,4-нафтохинолил-2)-глицина (НХГ), морфолиновая соль (N-(3-хлоро-1,4-нафтохинолил-2)-валина (НХВ), морфолиновая соль (N-(3-хлоро-1,4-нафтохинолил-2)-лейцина (НХЛ) и дикальциевая соль (N-(3-хлоро-1,4-нафтохинолил-2) глутаминовой кислоты (НХГ)) вводились внутривенно за 5 минут

Табл. 1.

Антиаритмическая активность 1,4-нафтохинона и его производных на модели ранних постокклюзионных аритмий у кошек

Table 1.

Antiarrhythmic activity of 1,4-naphthoquinone and its derivatives in a model of early post-occlusion arrhythmias in cats

Соединение	Доза,		Количество животных			ЧСС исход (уд/мин) (M ± m)	ЧСС после введения вещества (уд/мин) (M ± m)	ЧЭС (уд/мин) (M ± m)
	мг/кг (% LD ₅₀)	ммоль/кг	в опыте, n	у которых возникли				
				НРС, n	ФЖ, n			
Контроль	–	–	14	13	2	221 ± 13	–	53 ± 19
1,4-нафтохинон	0,35 (5)	0,002	6	3*	0	215 ± 12	210 ± 10	29 ± 19
НХА	1,0	0,003	6	2*	0	212 ± 9	205 ± 8	27–30
– II –	27,0 (5)	0,0832	6	1*	0	201 ± 7	190 ± 5	15
НХГ	1,0	0,0028	6	2*	0	186 ± 9	178 ± 10	20–28
– II –	21,0 (5)	0,0596	6	0*	0	198 ± 15	185 ± 11	–
НХВ	1,0	0,0025	6	5	1	195 ± 18	180 ± 14	47 ± 9
– II –	14,0 (5)	0,0355	6	3*	0	191 ± 24	183 ± 20	24 ± 10
НХЛ	1,0	0,0024	6	4	1	195 ± 18	178 ± 16	39 ± 19
– II –	12,0 (5)	0,0294	6	3*	0	198 ± 16	175 ± 9	31 ± 17
НХГК	1,0	0,0024	6	3*	0	203 ± 11	185 ± 14	27 ± 14
– II –	20,0 (5)	0,0484	6	1*	0	193 ± 20	195 ± 14	18

Примечание: * – статистически значимые различия с контролем (p < 0,05)

Табл. 2.

Исследование антиаритмической активности некоторых аминокислотсодержащих производных 1,4-нафтохинона на адреналиновой модели аритмий

Table 2.

Study of the antiarrhythmic activity of some amino acid-containing derivatives of 1,4-naphthoquinone on the adrenaline model of arrhythmia

Соединение	Доза мг/кг	В опыте	ЖЭ	Погибло	ЧСС		ЧЭС в мин
					исход	НРС	
Контроль	–	18	12 (67%)	10 (56%)	485 ± 20	472 ± 21	123 ± 29
Пропранолол	1,0	6	1* (16%)	2 (33%)	376 ± 23	196 ± 32	30
1,4-нафтохинон	0,07	8	2* (25%)	4 (50%)	470 ± 25	460 ± 30	100 ± 15
НХА	5,4	8	1* (13%)	1* (13%)	497 ± 18	472 ± 13	60
НХА	1,0	6	2 (33%)	1 (16%)	482 ± 12	457 ± 8	60, 140
НХГ	4,2	8	0* (0%)	1* (13%)	480 ± 17	437 ± 11	–
НХГ	1,0	6	2 (33%)	1 (16%)	423 ± 20	419 ± 9	60
НХВ	2,8	6	4 (68%)	3 (50%)	468 ± 7	453 ± 25	47 ± 7*
НХЛ	2,4	6	3 (50%)	3 (50%)	480 ± 25	437 ± 7	40 ± 11*
НХГК	4,0	8	1* (13%)	1* (13%)	473 ± 16	445 ± 15	50
НХГК	1,0	6	3 (50%)	1 (16%)	462 ± 13	441 ± 18	83 ± 9

Примечание: * – статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$)

до инъекции аритмогенного фактора в дозах, составляющих примерно 5% и 10% LD_{50} . Противофибрилляторная активность оценивалась по способности соединений удлинять латентный период возникновения фибрилляции желудочков, предупреждать ФЖ и уменьшать гибель животных.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программного обеспечения STATA (Stata Corp, TX, USA). Проверяли нормальность распределения количественных признаков с помощью W-критерия Шапиро – Уилка. Далее оценивали значимость различий: при нормальном распределении количественных признаков с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA, при ненормальном распределении – с помощью непараметрического критерия Краскела – Уоллиса. Числовые данные приведены в таблицах как среднее арифметических (M) ± ошибка среднего (m).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На модели ранних постокклюзионных нарушений сердечного ритма 1,4-нафтохинон в дозе 5% LD_{50} статистически значимо снижал частоту возникновения аритмий (табл. 1).

При введении в его состав аспарагиновой кислоты (соединение НХА) отмечалось повышение антиаритмической активности. Аналогичный эффект отмечался и у соединения, содержащего в своем составе глутаминовую кислоту (НХГК). При включении в молекулу 1,4-нафтохинона глицина (соединение НХГ) наблюдалось значительное увеличение антиаритмической активности образующегося соединения, и оно в дозе 5% LD_{50} предупреждало все нарушения ритма, не уступая препаратам сравнения. При снижении дозы до 1 мг/кг активность вышеописанных производных 1,4-нафтохинона несколько снижалась, но оставалась статистически достоверной.

У соединений, содержащих в своем составе валин и лейцин (НХВ и НХЛ соответственно), в дозе 5% LD_{50} ан-

тиаритмическая активность была сравнимой с активностью предшественника. Снижение дозы до 1 мг/кг значительно уменьшило активность.

На модели реперфузионных аритмий 1,4-нафтохинон в дозе 5% LD_{50} статистически значимо снижал частоту и удлинял латентный период возникновения нарушений ритма. На частоту развития фибрилляции желудочков вещество влияния не оказывало.

Его производное, содержащее в своем составе аспарагиновую кислоту, в изотоксической было более активным, обладало полным антифибрилляторным эффектом и практически не уступало препаратам сравнения. Сходный с НХА эффект обнаружился у соединений, содержащих в своем составе глутаминовую кислоту и глицин. При снижении дозы до 1,0 мг/кг активность этих производных снижалась, но оставалась статистически значимой.

Соединения, содержащие в своем составе валин и лейцин, удлиняли латентный период и уменьшали длительность аритмий по сравнению с контролем ($p < 0,05$), но были менее активными, чем 1,4-нафтохинон.

Таким образом, 1,4-нафтохинон и его аминокислотсодержащие производные обладают на окклюзионной и реперфузионной моделях аритмий статистически значимой активностью.

На модели нарушений сердечного ритма, вызванных внутривенным введением адреналина, 1,4-нафтохинон в дозе 1% LD_{50} обладал противоаритмической активностью в отношении желудочковых экстрасистол (табл. 2).

Его производные, содержащие в своем составе аспарагиновую и глутаминовую кислоты в изотоксической дозе были более активными, снижали статистически значимо показатель летальности, и не уступали по своей активности пропранололу. Производное, содержащее в своем составе глицин, полностью предупреждало развитие эктопических нарушений ритма и было активнее описанных выше соединений.

Соединения, содержащие в своем составе валин и лейцин, хотя и уменьшали частоту эктопических сокращений по сравнению с контролем ($p < 0,05$), были менее активными, чем 1,4-нафтохинон.

1,4-нафтохинон и его производные на аконитиновой модели нарушений сердечного ритма не проявили статистически значимого антиаритмического эффекта. Но на фоне действия соединений, содержащих в своем составе аминокислоты, отмечалось снижение частоты эктопических сокращений по сравнению с контролем.

На хлоридкальциевой модели аритмий 1,4-нафтохинон и его производные также не обладали статистически достоверным антиаритмическим эффектом. Вещество, содержащее глицин, увеличивало латентный период их возникновения.

Так как в патогенезе аконитиновой и хлоридкальциевой модели аритмий нарушения проницаемости для ионов натрия и кальция являются ведущими [6], вероятно изученные аминокислотсодержащие производные 1,4-нафтохинона не обладают способностью непосредственно влиять на ионные каналы в условиях нормоксии.

ВЫВОДЫ

1. Исследованные аминокислотсодержащие производные 1,4-нафтохинона обладают антиаритмической активностью на моделях ранних окклюзионных и реперфузионных аритмий. После восстановления кровотока наибольшую противоаритмическую активность проявили соединения с лабораторными шифрами НХА, НХГ, НХГК.

2. Введение в структуру 1,4-нафтохинона глицина, аспарагиновой и глутаминовой кислот способствовало увеличению антиаритмической активности предшественника.

3. 1,4-нафтохинон не проявил антиаритмического действия на моделях аконитиновых и хлоридкальциевых нарушений ритма. Аминокислотсодержащие производные снизили частоту эктопических сокращений на фоне аконитина, а НХГ также увеличил латентный период возникновения фибрилляции желудочков, спровоцированной введением хлорида кальция.

4. Усиление антиаритмической активности происходило преимущественно на тех моделях аритмий, в патогенезе которых определенную роль играют нарушения метаболизма.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Миллер О. Н., Сыров А. В., Дощичин В. Л., Павлова Т. В., Тарасов А. В. Клинические рекомендации и мнение экспертов по применению антиаритмических препаратов в реальной практике // *Consilium Medicum*. – 2019. – Т. 21. – № 5. – С. 43–50. doi: 10.26442/20751753.2019.5.190328

2. Jones B., & Burnand C. Antiarrhythmic drugs. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 2021; 22(5):319–323.

3. Nanasi P. P., Pueyo E., Virag L. Perspectives of Antiarrhythmic Drug Therapy: Disappointing Past, Current Efforts, and Faint Hopes. *Frontiers in Pharmacology*, 2020; 11:1116.

4. А.с. СССР 1690339. N-(3-хлоро-1,4-нафтохинонил-2)-2-D, L-аспарагиновая кислота, проявляющая

кардиостимулирующие свойства / А. П. Картофлицкая, В. Т. Колесников, В. С. Зыбин, Н. М. Митрохин, Ю. В. Буров, Н. С. Диогенова, А. А. Гузова; заявл. 30.03.1990, опубл. 20.09.1999; Бюл. № 42.

5. Мараховский Ю. X. Клиническая оценка аминокислот как лекарственных средств: отдельные систематизированные аналитические зарисовки. *Рецент.* 2012;4(84):124–140.

6. Shenasa M., Shenasa M. A., Smith M. (2020). Class I Antiarrhythmic Drugs: Na⁺ Channel Blockers. In: Martínez-Rubio A., Tamargo J., Dan G. (eds) *Antiarrhythmic Drugs. Current Cardiovascular Therapy*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-34893-9_2

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Светлана Михайловна Напалкова – д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Ольга Владимировна Буюклинская – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, olga.buyklinskaya@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 12.12.2023 г., одобрена после рецензирования 20.12.2023 г., принята к публикации 14.02.2024 г.

The antiarrhythmic activity of amino acid-containing derivatives of 1,4-naphthoquinone

© 2023. Svetlana M. Napalkova¹, Olga V. Buyuklinskaya¹

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Svetlana M. Napalkova, svetlana.napalkova@pharminnotech.com

ABSTRACT. In recent times, the issue of cardiac arrhythmia disturbances has garnered increasing attention from re-searchers. Pharmacotherapy continues to be the primary method for treating rhythm disturbances; how-ever, its effectiveness is often limited due to the common side effects associated with many anti-arrhythmic drugs, among which negative inotropic action plays a significant role. One direction in the development of antiarrhythmic agents involves the targeted search for new drugs among agents with metabolic effects. The aim of this study was to investigate the antiarrhythmic activity using models of occlusion and reperfusion arrhythmias in cats, aconitine arrhythmias in rats, and calcium chloride ven-tricular fibrillation in rats of five original amino acid-containing derivatives of 1,4-naphthoquinone, syn-thesized at the Lviv Polytechnic Institute under the guidance of Ph.D. A. P. Kartoflitska. The conducted research indicated that the studied compounds exhibit antiarrhythmic effects. The enhancement of the antiarrhythmic activity occurred primarily in those arrhythmia models where metabolic disorders play a significant role in the pathogenesis.

KEYWORDS: antiarrhythmic activity; rhythm disturbances; ventricular fibrillation; 1,4-naphthoquinone; amino acids; glycine; aspartic acid; glutamic acid; valine; leuc

REFERENCES

1. Miller O. N., Syrov A. V., Doshchitsin V. L., Pavlova T. V., Tarasov A. V. Clinical guidelines and expert opinion on the use of antiarrhythmic drugs in actual practice // Consilium Medicum. – 2019. – Vol. 21. – N. 5. – P. 43-50. doi: 10.26442/20751753.2019.5.190328. (In Russ).
2. Jones B., & Burnand C. Antiarrhythmic drugs. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 2021; 22(5):319-323.
3. Nanasi P. P., Pueyo E., Virag L. Perspectives of Antiarrhythmic Drug Therapy: Disappointing Past, Current Efforts, and Faint Hopes. Frontiers in Pharmacology, 2020; 11: 1116.
4. A.c. SSSR 1690339. N-(3-khloro-1,4-naftokhinonil-2)-2-D,L-asparaginovaya kislota, proyavlyayushchaya kardiostimuliruyushchie svoistva / A. P. Kartoflitskaya, V. T. Kolesnikov, V. S. Zybin, N. M. Mitrokhin, Yu. V. Burov, N. S. Diogenova, A. A. Guzova; zayavl. 30.03.1990, opubl. 20.09.1999; Byul. № 42. (In Russ).
5. Marakhovsky Yu. Kh. Clinical evaluation of amino acids as drugs: separate systematized analytical sketches. Recipe. 2012;4(84):124-140. (In Russ).
6. Shenasa M., Shenasa M. A., Smith M. (2020). Class I Antiarrhythmic Drugs: Na⁺ Channel Blockers. In: Martínez-Rubio A., Tamargo J., Dan G. (eds) Antiarrhythmic Drugs. Current Cardiovascular Therapy. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-34893-9_2

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Svetlana M. Napalkova – D.Sc. in Biology, Professor, Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Olga V. Buyuclinskaya – Dr.Med.Sci, Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, olga.buyklinskaya@pharminnotech.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted December 12, 2023; approved after reviewing December 20, 2023;
accepted for publication February 14, 2024

Состояние онкологической помощи в России: возраст и рак. Особенности локализационной структуры, качества учета и выживаемости больных злокачественными образованиями ЗНО старческого возраста и долгожителей (популяционное исследование). Часть 5

© 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 соответствии со стандартом Всемирной организации здравоохранения к старческому возрасту относится население в возрасте от 75 до 89 лет, к долгожителям – в возрасте 90 лет и старше. По версии ООН долгожителями являются лица, достигшие столетнего возраста. В предыдущих четырех сообщениях мы рассмотрели особенности детальной локализационной структуры заболеваемости, смертности и выживаемости больных детей, подростков, молодых взрослых, лиц среднего и пожилого возраста. Анализ этих характеристик для лиц, относящихся к старческому возрасту и долгожителям, проводится впервые. Старость – период жизни человека от утраты способности организма к продолжению рода, ухудшением умственных способностей, угасанием функций организма. Старость – это возрастной диапазон для лиц, приближающихся к ожидаемой продолжительности жизни. Медицинскими исследованиями процесса старения озабочены геронтологи. Болезни от которых страдают пожилые и старики, относятся к гериатрии. Технологией, поддержания стареющего общества, занимается геронтология. Пожилая и старческая группа населения более восприимчива к болезням и травмам. Они сталкиваются с экономическими проблемами в связи с выходом на пенсию, одиночеством и эйджизмом – возрастным неравноправием. Понятие «старческий возраст» в ВОЗовском определении включает три пятилетние возрастные группы, детальную характеристику которых мы представим, включая долгожителей: 75–79 лет – ранняя старость; 80–84 года – преклонный возраст; 85–89 лет – поздняя старость; 90 лет и старше – долгожители. По каждой из этих возрастных групп мы по возможности рассмотрим специфические локализационные особенности и эффективность возможного оказания специализированной онкологической помощи. Обратим внимание и на качество первичного учета больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЗНО; старческий возраст; долгожители; 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); ЛПУ – лечебно-профилактические учреждения; ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни; ОПЗЖ – ожидаемая продолжительность здоровой жизни.

ВВЕДЕНИЕ

Человек в течение своего жизненного пути проходит множество жизненных этапов, переходя от одного рубежа к другому. Неизбежным, если ему повезло, является и старение, ещё реже долгожительство. Со временем происходят изменения в социальной сфере и физиологии.

На пути от молодости к старости меняется характер человека и его роль в жизни. С возрастом человек становится мудрее и рассудительнее. Старых людей меньше заботит повседневная суета.

Естественно, с возрастом происходят физиологические изменения, ухудшается структура кожи и волос, появляются морщины, изменяется обмен веществ.

Лица старческого возраста чаще подвержены различным заболеваниям, что в значительной мере связано со снижением иммунитета и работы систем и органов организма. Меняется круг общения. Со временем интересы сводятся к бытовым и медицинским темам. Важнейшим фактором увеличения средней продолжительности жизни является активное участие в общественной жизни.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель пятой, заключительной части работы остается прежней – изучить особенности распространенности ЗНО и выживаемости онкологических больных среди населения последующих четырех возрастных групп: 75–79, 80–84 и 85–89, 90 лет и старше, выявить особенности локализационной структуры онкологической заболеваемости и смертности, 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

Выявлен постоянный рост заболеваемости населения России с 2000 по 2021 год, снижение смертности населения и существенный рост показателей выживаемости больных ЗНО, улучшилось и качество первичного учета больных ЗНО, показан ущерб, нанесенный онкологической службе пандемией коронавирусной инфекции.

Демография

ВОЗ считает старыми тех людей, которые перешли отметку 75 лет. К старческому возрасту относятся лица от 75 до 89 лет. Девяностолетних и старше относят к долгожителям. В 2012 году в мире насчитывалось более 300 тыс. долгожителей [1]. В России по состоянию на 2020 год насчитывалось в этой группе 22600 человек, что на 100 000 населения составляет 15,5 человек (Мировая оценка – 6,2; Австрия – 18,8; Китай – 4,0; США – 24,2; Франция – 38,4; Индия – 2,1; Япония – 73,7; Германия – 28,2). По шкале ООН к долгожителям относят лиц, достигших столетнего возраста.

Современная наука рассматривает старость, как «третий возраст», т. е. продолжение активной социальной жизни.

Основоположник отечественной социальной геронтологии Академик АМН СССР, профессор Захарий Григорьевич Френкель [2] полгала, что «важное значение для продления жизни, состояния здоровья и благополучия стариков, имеет участие их в организованном труде коллектива, в трудовых процессах, приобщающих их к бытию и трепету общественной жизни, выводящих стариков из узких рамок старческой изолированности» [3].

Геронтологам, озабоченных продлением человеческой жизни, будет полезно обратиться к реальным фактам: по переписи населения России 1897 года предостоящая продолжительность жизни лиц, достигших столетнего возраста, составляла 1,6 года. По данным последней переписи этот показатель в Санкт-Петербурге равен 1,65 года.

В пятой, заключительной части работы важно подвести некоторые итоги демографического состояния населения, в частности показать величины ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ). Тесно связанные с состоянием экономического развития и выделением средств на здравоохранение. В таблице 1 представлен в ранговом порядке перечень ОПЖ для некоторых стран по её уровню на 2021 год.

Для разных стран уровень ОПЖ колеблется от 84,3 для Японии до 52,62 в Нигерии. Среднемировой показатель на 2021 год составил 71,33 года, для России – 69,36, занявшей 134 место в ранговом распределении ОПЖ по странам мира. В октябре 2023 г. Министр здравоохранения России М. Мурашко заявил, что по данным Росстата ОПЖ России в 2023 году увеличится до 73,4 года [5].

С начала нынешнего века наметилась тенденция оценивать ожидаемую продолжительность здоровой жизни (ОПЗЖ), которую может прожить человек в более-менее «полном здоровье», т. е. за вычетом лет, проведенных с тяжелыми болезнями и травмами. Такие расчеты на популяционном уровне проводить крайне сложно. Естественно, что величина ОПЗЖ значительно ниже, чем ОПЖ.

В таблице 2 представлены данные о численности населения России в возрастных группах 75–79, 80–84, 85–89, 90–94, 95–99, 100 лет и старше.

Общая численность населения старческого возраста составила в России более 7 млн человек (7 620 964), в том числе 2 085 544 мужского и 5 535 420 женского человека. От общей численности населения России жители старческого возраста составила на оба пола 5,22%, среди мужского населения 3,08%, среди женского – 7,09%. Группа долгожителей составила 777 077 человек, от общей численности населения всего – 0,53%.

Доля больных возрастной группы 75–79, 80–84 и 85+ составила соответственно 6,89%, 8,19% и 3,76%. Удельный вес больных ЗНО по каждой из возрастных групп населения старческого возраста и долгожителей возможно исчислить только на основе БД ПРР. В СЗФО РФ оно составило для старческих возрастов: на оба пола – 20,3%; для мужчин – 17,5%; для женщин – 22,5%, для долгожителей эти показатели равны на оба пола 0,7%; для мужчин – 0,4%, для женщин – 0,9% из общего числа больных ЗНО взятых для исследования. В целом, от всех учтенных больных в СЗФО РФ, суммарная доля больных в возрастных группах старческого возраста и долгожителей (75–89, 90 и старше) составили всего 5,75%.

Ранговое распределение некоторых стран по уровню ОПЖ (2021 год) [4]

Табл. 1.

Rank distribution of some countries by life expectancy (2021) [4]

Table 1.

№ п/п	Страна	Ожидаемая продолжительность жизни		
		Оба пола	Мужчины	Женщины
1	Япония	84,30	81,50	86,90
...	...	...	...	...
9	Испания	83,18	80,30	86,20
...	...	...	...	...
18	Франция	82,32	79,30	85,50
...	...	...	...	...
25	Австрия	81,24	78,80	83,80
...	...	...	...	...
47	Китай	78,21	75,46	81,16
...	...	...	...	...
58	США	76,33	73,50	79,30
...	...	...	...	...
81	Куба	73,68	71,25	76,36
...	...	...	...	...
84	Вьетнам	73,62	69,12	78,23
	Мир	71,33	68,89	73,95
134	Россия	69,36	64,21	74,77
...	...	...	...	...
146	Индия	67,24	65,76	68,89
...	...	...	...	...
159	Эфиопия	64,97	61,91	68,28
...	...	...	...	...
173	Афганистан	61,98	58,91	65,28
...	...	...	...	...
179	Замбия	61,22	58,49	63,93
...	...	...	...	...
196	Сомали	55,28	53,25	57,41
...	...	...	...	...
200	Нигерия	52,68	52,28	53,07

Среднегодовая численность населения России в 2021 году. Данные Федеральной службы государственной статистики [6]

Табл. 2.

The average annual population of Russia in 2021. Data from the Federal State Statistics Service [6]

Table 2.

Возрастная группа	Оба пола	Мужчины	Женщины
Старческий возраст			
75–79	2 695 465	831 902	1 863 563
80–84	3 541 307	921 454	2 619 853
85–89	1 384 192	332 188	1 052 004
Всего по группам	7 620 964	2 085 544	5 535 420
% от общей численности населения	5,22%	3,08%	7,09%
Долгожители			
90–94	606 901	141 212	465 689
95–99	136 350	35 578	100 763
>100	33 826	11 144	22 682
Всего по группам	777 077	187 934	589 134
% от общей численности населения	0,53%	0,28%	0,75%
Всего население по России	145 864 296	67 751 042	78 113 254

Заболееваемость

В таблице 3 представлена динамика абсолютных чисел первично-зарегистрированных больных ЗНО старческого возраста (75–85+) с 2000 по 2021 год. На эту возрастную группу приходится около 20% всех учтенных первичных больных, намного меньше, чем на группу лиц пожилого возраста (>50%). В официальных документах, обобщающих сведения о первично учтенных больных ЗНО и умерших от них, предусмотрена возможность проведения оценок только для лиц старческого возраста с последним открытым интервалом группы 85 лет и старше.

В 2021 году в России было учтено 109 405 больных ЗНО старческого возраста (18,85% от всех больных). Пандемия коронавирусной инфекции нанесла значительный урон возможности посетить ЛПУ и стационары онкологической службы. До врачей не дошло >20% больных [13]. В возрастной группе 75–79 лет к онкологам не пришло 29,1% обычно поступающих больных, которые не обратились к специалистам и в 2021 году. Вместе с тем следует отметить, что с 2000 по 2021 год число больных ЗНО старческого возраста увеличилось на 49,16%, а в возрастной группе 80–84 года практически утроилось.

В таблице 4 представлена динамика повозрастных показателей заболеваемости ЗНО по каждой из трех возрастных групп лиц старческого возраста – они одни из самых больших среди лиц пожилого и старческого возраста, особенно среди мужского населения.

Достоверность учета

Индекс достоверности учета (ИДУ) для больных **старческого возраста** самый высокий среди всех возрастных групп населения России. Отмечено его снижение среди больных ЗНО, учтенных в возрастных группах 75–79 и 80–84 года. Без изменения качества учета больных ЗНО остается возрастная группа 85 лет и старше (0,85), особенно среди мужского населения (0,87). Пандемия коронавирусной инфекции ухудшила ИДУ до 0,94 – практически, число умерших было близко к числу первично учтенных больных ЗНО. Среди женского населения величины ИДУ достигали 0,9. Качество первичного учета больных ЗНО было отброшено на 8–10 лет. В 2021 году положение постепенно стало улучшаться (таблица 5) [14, 15].

Табл. 3.
Абсолютное число первично зарегистрированных больных ЗНО старческого возраста в России по детальным возрастным группам (оба пола) [6–12]

Table 3.
The absolute number of primary registered patients with malignant tumors of senile age in Russia by detailed age groups (both sexes) [6–12]

Возрастная группа	Год взятия на учет							Прирост/убыль, %	Прирост/убыль, %
	2000	2005	2010	2015	2019	2020	2021	2000–2021	2019–2020
75–79	44248	63772	52626	83106	57273	40600	40010	–9,58	–29,11
80–84	17601	26720	39914	35924	53980	46851	47552	170,17	–13,21
85+	11497	10698	16321	24918	25393	21117	21843	89,99	–16,84
75–85+	73346	101190	108861	143948	136646	108568	109405	49,16	–20,55
% от всех ЗНО	16,35	21,57	21,06	24,42	21,34	19,53	18,85		

Табл. 4.
Возрастные показатели заболеваемости ЗНО среди больных старческого возраста в России по детальным возрастным группам (на 100 000 населения) [6–12]

Table 4.
Age-related indicators of the incidence of malignant neoplasms among senile patients in Russia by detailed age groups (per 100,000 population) [6–12]

Возрастная группа	Год взятия на учет							Прирост/убыль, %	Прирост/убыль, %
	2000	2005	2010	2015	2019	2020	2021	2000–2021	2019–2020
Оба пола									
75–79	1370,62	1446,21	1455,13	1632,96	1655,83	1392,63	1484,35	8,30	–15,90
80–84	1156,01	1357,22	1444,39	1461,66	1583,71	1306,29	1342,78	16,16	–17,52
85+	837,49	1045,52	1293,44	1233,95	1199,42	991,11	1010,66	20,68	–17,37
Мужчины									
75–79	2214,27	2262,39	2191,4	2429,2	2451,94	2081,60	2172,25	–1,90	–15,10
80–84	1944,99	2279,07	2316,4	2220,03	2307,5	1938,15	2001,18	2,89	–16,01
85+	1355,29	1943,18	2145,81	1883,91	1640,09	1351,23	1350,43	–0,36	–17,61
Женщины									
75–79	1098,29	1109,83	1141,46	1292,27	1317,79	1094,56	1177,26	7,19	–16,94
80–84	936,19	1115,01	1155,89	1190,37	1321,49	1080,19	1111,21	18,69	–18,26
85+	713,73	851,02	1093,67	1054,97	1065,16	879,1	902,97	26,51	–17,47

Величины индекса достоверности учета для больных старческого возраста в России [6–12]

Табл. 5.

Table 5.

Values of the accounting reliability index for senile patients in Russia [6–12]

Возрастная группа	2000	2010	2019	2020	2021	Прирост/убыль, %	Прирост/убыль, %
						2000–2021	2019–2020
Оба пола							
75–79	0,71	0,67	0,55	0,64	0,58	–19,15	15,61
80–84	0,79	0,72	0,61	0,73	0,67	–14,54	19,10
85+	0,85	0,76	0,80	0,91	0,85	–0,05	13,23
Мужчины							
75–79	0,72	0,72	0,61	0,69	0,62	–13,52	–3,45
80–84	0,78	0,75	0,66	0,78	0,72	–8,03	10,00
85+	0,80	0,71	0,83	0,94	0,87	9,30	9,38
Женщины							
75–79	0,71	0,63	0,51	0,60	0,54	–24,10	–5,88
80–84	0,79	0,70	0,58	0,69	0,64	–18,55	6,67
85+	0,88	0,78	0,79	0,90	0,84	–3,97	5,56

Смертность

Ежегодно в России погибает более 73 тыс. (в 2021 году – 73 616) больных ЗНО старческого возраста (75–85+), в том числе 30615 мужчин и 43001 женщин (таблица 6)

В таблице 7 представлена динамика показателей смертности населения от ЗНО среди больных старческо-

го возраста. Здесь регистрируются одни из самых высоких **повозрастных** показателей смертности. Отмечено снижение уровня смертности от ЗНО среди лиц возрастной группы 75–79 лет. Незначительное снижение среди заболевших в возрасте 80–84 года и рост в пределах 10–20% для заболевших в возрасте 85 лет и старше.

Смертность населения от ЗНО среди граждан России старческого возраста. С00-96 [6–12]

Табл. 6.

Table 6.

Mortality from malignant neoplasms among Russian citizens of senile age. C00-96 [6–12]

Возраст		2000	2021	Прирост/убыль, %
Оба пола				
75–79	Абсолютное число	31512	23036	–26,90
	°/000	976,11	854,62	–12,45
80–84	Абсолютное число	13845	31965	130,88
	°/000	909,32	902,63	–0,74
85+	Абсолютное число	9803	18615	89,89
	°/000	714,09	861,30	20,62
Мужчины				
75–79	Абсолютное число	12594	11283	–10,41
	°/000	1598,63	1356,29	–15,16
80–84	Абсолютное число	5022	13199	162,82
	°/000	1513,68	1432,41	–5,37
85+	Абсолютное число	2867	6133	113,92
	°/000	1082,64	1179,13	8,91
Женщины				
75–79	Абсолютное число	18918	11753	–37,87
	°/000	775,16	630,67	–18,64
80–84	Абсолютное число	8823	18766	112,69
	°/000	740,94	716,30	–3,33
85+	Абсолютное число	6936	12482	79,96
	°/000	626,00	760,57	21,50

Динамика показателей смертности населения от ЗНО больных старческого возраста в России [6–12]

Табл. 7.

Table 7.

Dynamics of mortality rates from malignant neoplasms of elderly patients in Russia [6–12]

Возрастная группа	Год взятия на учет							Прирост/убыль, %
	2000	2005	2010	2015	2019	2020	2021	2000–2021
Оба пола								
75–79	976,11	999,48	971,61	948,56	916,57	891,25	854,62	–12,45
80–84	909,32	959,96	1043,14	961,61	970,88	953,75	902,63	–0,74
85+	714,09	835,11	977,31	955,39	965,43	903,29	861,30	20,62
Мужчины								
75–79	1598,63	1645,36	1575,64	1526,27	1493,01	1442,56	1356,29	–15,16
80–84	1513,68	1589,93	1734,57	1498,86	1532,93	1521,40	1432,41	–5,37
85+	1082,64	1461,36	1521,39	1438,51	1366,64	1275,46	1179,13	8,91
Женщины								
75–79	775,16	733,29	714,28	701,38	671,81	652,74	630,67	–18,64
80–84	740,94	794,44	814,39	769,42	767,26	750,63	716,30	–3,33
85+	626,00	699,41	849,79	822,36	843,18	787,54	760,57	21,50

Локализационная структура онкологической заболеваемости среди больных ЗНО старческого возраста

На рисунках 1–6 представлена локализационная структура заболеваемости ЗНО среди мужского и женского населения старческого возраста России. Основными локализациями ЗНО среди мужского населения представленных трех возрастных групп (75–79, 80–84 и 85+) являются рак предстательной железы (С61), кожи (С44) и рак легкого (С33, 34), устойчивое четвертое и пятое места занимают рак ободочной кишки (С18) и рак желудка (С16). В каждой из этих трех возрастных группах на 5 указанных локализаций приходится более 65% от всех опухолей. Детальная раскладка удельных весов ЗНО по всем локализациям представлена в прилагаемом к рисункам таблицах (таблицы 8–10).

Среди женского населения трех возрастных групп старческого возраста четко прослеживается закономерность рангового распределения локализационной

структуры: первое место занимает ЗНО кожи (С44), второе – РМЖ (С50), третье – рак ободочной кишки (С18). Четвертое и пятое места занимают рак желудка (С16), рак тела матки (С54) и рак прямой кишки (С19–21). На 5 основных локализаций ЗНО, приходится около 60% всех опухолей в каждой из возрастных групп населения старческого возраста. Прилагаемые таблицы полностью раскрывают всю локализационную структуру онкопатологии (таблицы 11–13).

Выживаемость

Выживаемость больных – основной критерий оценки эффективности проводимых противораковых мероприятий. Её расчеты необходимо осуществлять в соответствии с международными стандартами [16–26].

В отличие от возможностей проведения оценки динамики и структуры заболеваемости и смертности населения от ЗНО при расчете показателей наблюдае-

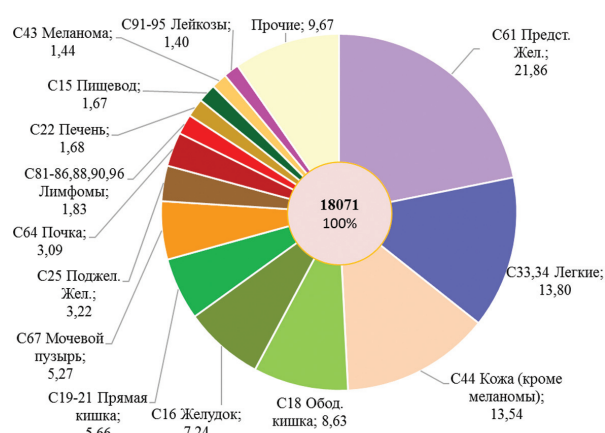


Рис. 1. Основная локализационная структура ЗНО среди мужского населения России возрастной группы 75–79 лет (2021) [6]
Fig. 1. The main localization structure of malignant neoplasms among the male population of Russia in the age group 75–79 years (2021) [6]

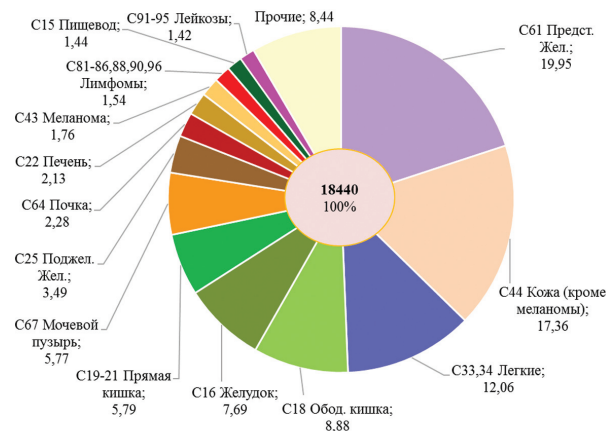


Рис. 2. Основная локализационная структура ЗНО среди мужского населения России возрастной группы 80–84 года (2021) [6]
Fig. 2. The main localization structure of malignant neoplasms among the male population of Russia in the age group 80–84 years (2021) [6]

Табл. 8.

Дополнение к детальной локализационной структуре заболеваемости ЗНО среди мужского населения России
возрастной группы 75–79 лет (2021) [6]

Table 8.

Addition to the detailed localization structure of the incidence of malignant neoplasms among the male population of Russia
aged 75–79 years (2021) [6]

№	Локализация, нозологическая форма	Код МКБ-10	Абс. число	Повозрастной	Уд. вес, %
15	Гортань	C32	212	25,48	1,17
16	Головной мозг и др. отделы ЦНС	C70–72	132	15,87	0,73
17	Желчный пузырь	C23,24	105	12,62	0,58
18	Полость рта	C03–06, 09	100	12,02	0,55
19	Губа	C00	96	11,54	0,53
20	Соед. и другие мягкие ткани	C47;49	82	9,86	0,45
21	Тонкий кишечник	C17	70	8,41	0,39
22	Ротоглотка	C10	70	8,41	0,39
23	Гортаноглотка	C12,13	63	7,57	0,35
24	Язык	C01,02	59	7,09	0,33
25	Щитовидная железа	C73	49	5,89	0,27
26	Половой член	C60	39	4,69	0,22
27	Молочная железа	C50	35	4,21	0,19
28	Глаз и его придаточный аппарат	C69	33	3,97	0,18
29	Большие слюнные железы	C07,08	26	3,13	0,14
30	Полость носа, среднее ухо	C30,31	22	2,64	0,12
31	Кости и суставные хрящи	C40,41	22	2,64	0,12
32	Яичко	C62	16	1,92	0,09
33	Носоглотка	C11	9	1,08	0,05

Табл. 9.

Дополнение к детальной локализационной структуре заболеваемости ЗНО среди мужского населения России
возрастной группы 80–84 года (2021) [6]

Table 9.

Addition to the detailed localization structure of the incidence of malignant neoplasms among the male population of Russia
in the age group 80–84 years (2021) [6]

№	Локализация, нозологическая форма	Код МКБ-10	Абс. число	Повозрастной	Уд. вес, %
15	Гортань	C32	177	19,21	0,96
16	Губа	C00	126	13,67	0,68
17	Желчный пузырь	C23,24	119	12,91	0,65
18	Соед. и другие мягкие ткани	C47;49	93	10,09	0,50
19	Головной мозг и др. отделы ЦНС	C70–72	90	9,77	0,49
20	Полость рта	C03–06, 09	72	7,81	0,39
21	Щитовидная железа	C73	49	5,32	0,27
22	Ротоглотка	C10	44	4,78	0,24
23	Гортаноглотка	C12,13	44	4,78	0,24
24	Язык	C01,02	43	4,67	0,23
25	Тонкий кишечник	C17	39	4,23	0,21
26	Большие слюнные железы	C07,08	38	4,12	0,21
27	Половой член	C60	31	3,36	0,17
28	Молочная железа	C50	32	3,47	0,17
29	Полость носа, среднее ухо	C30,31	28	3,04	0,15
30	Глаз и его придаточный аппарат	C69	21	2,28	0,11
31	Яичко	C62	15	1,63	0,08
32	Кости и суставные хрящи	C40,41	12	1,30	0,07
33	Носоглотка	C11	7	0,76	0,04

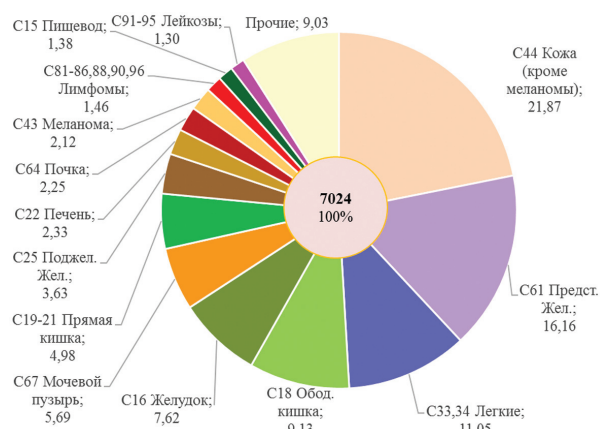


Рис. 3. Основная локализационная структура ЗНО среди мужского населения России возрастной группы 85+ лет (2021) [6]
Fig. 3. The main localization structure of malignant neoplasms among the male population of Russia in the age group of 85+ years (2021) [6]

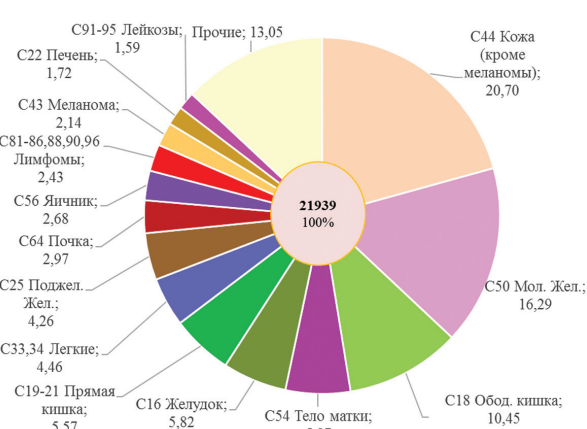


Рис. 4. Основная локализационная структура ЗНО среди женского населения России возрастной группы 75-79 лет (2021) [6]
Fig. 4. The main localization structure of malignant neoplasms among the female population of Russia in the age group 75-79 years (2021) [6]

Дополнение к детальной локализационной структуре заболеваемости ЗНО среди мужского населения России возрастной группы 85+ лет (2021) [6]
Table 10.

Addition to the detailed localization structure of the incidence of malignant neoplasms among the male population of Russia aged 85+ years (2021)
Table 10.

№	Локализация, нозологическая форма	Код МКБ-10	Абс. число	Повозрастной	Уд. вес, %
15	Гортань	C32	58	11,15	0,83
16	Губа	C00	54	10,38	0,77
17	Желчный пузырь	C23,24	51	9,81	0,73
18	Соед.и другие мягкие ткани	C47;49	43	8,27	0,61
19	Головной мозг и др. отделы ЦНС	C70-72	29	5,58	0,41
20	Полость рта	C03-06, 09	27	5,19	0,38
21	Тонкий кишечник	C17	23	4,42	0,33
22	Половой член	C60	22	4,23	0,31
23	Большие слюнные железы	C07,08	20	3,85	0,28
24	Ротоглотка	C10	18	3,46	0,26
25	Молочная железа	C50	16	3,08	0,23
26	Гортаноглотка	C12,13	15	2,88	0,21
27	Щитовидная железа	C73	15	2,88	0,21
28	Язык	C01,02	11	2,11	0,16
29	Глаз и его придаточный аппарат	C69	8	1,54	0,11
30	Яичко	C62	7	1,35	0,10
31	Полость носа, среднее ухо	C30,31	7	1,35	0,10
32	Кости и суставные хрящи	C40,41	5	0,96	0,07
33	Носоглотка	C11	2	0,38	0,03

мой и относительной выживаемости больных ЗНО, исчисленных на основе БД раковых регистров, имеется возможность проведения исследования не только для групп населения **старческого возраста, но и для долгожителей** (таблица 14). Для исследования было отобрано 72 841 больных мужчин ЗНО среди лиц старческого возраста и 1761 пациент среди долгожителей. Среди женского населения больных было существенно больше: 121763 и 5116 соответственно. Для полного представле-

ния о закономерностях изменения показателя выживаемости с возрастом приводим полную таблицу, начиная с первых возрастных групп (таблица 14), где можно проследить закономерность постепенного снижения уровня выживаемости больных ЗНО с увеличением возраста больных отдельно для мужского и женского населения.

К сожалению, для этой возрастной группы больных старческого возраста и долгожителей проведение комплекса лечебно-профилактических мероприятий

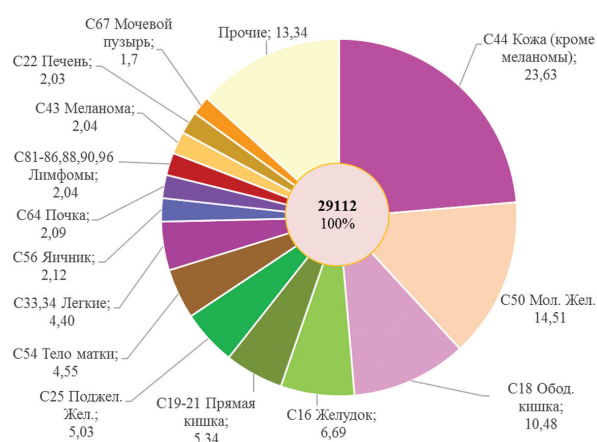


Рис. 5. Основная локализационная структура ЗНО среди женского населения России возрастной группы 80–84 года (2021) [6]
Fig. 5. The main localization structure of malignant neoplasms among the female population of Russia in the age group 80–84 years (2021) [6]

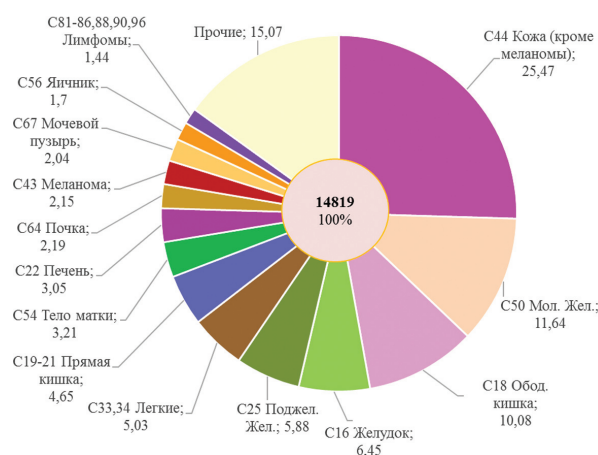


Рис. 6. Основная локализационная структура ЗНО среди женского населения России возрастной группы 85+ лет (2021) [6]
Fig. 6. The main localization structure of malignant neoplasms among the female population of Russia in the age group of 85+ years (2021) [6]

Дополнение к детальной локализационной структуре ЗНО новообразованиями среди женского населения России возрастной группы 75–79 лет (2021) [6]

Табл. 11.

Addition to the detailed localization structure of the incidence of malignant neoplasms among the female population of Russia aged 75–79 years (2021) [6]

Table 11.

№	Локализация, нозологическая форма	Код МКБ-10	Абс. число	Повозрастной	Уд. вес, %
15	Мочевой пузырь	C67	334	17,92	1,52
16	Шейка матки	C53	327	17,55	1,49
17	Щитовидная железа	C73	233	12,50	1,06
18	Желчный пузырь	C23,24	208	11,16	0,95
19	Вульва	C51	200	10,73	0,91
20	Головной мозг и др. отделы ЦНС	C70–72	200	10,73	0,91
21	Пищевод	C15	155	8,32	0,71
22	Соед. и другие мягкие ткани	C47;49	89	4,78	0,41
23	Полость рта	C03–06, 09	78	4,19	0,36
24	Губа	C00	68	3,65	0,31
25	Тонкий кишечник	C17	66	3,54	0,30
26	Язык	C01,02	65	3,49	0,30
27	Большие слюнные железы	C07,08	45	2,41	0,21
28	Влагалище	C52	41	2,20	0,19
29	Глаз и его придаточный аппарат	C69	41	2,20	0,19
30	Полость носа, среднее ухо	C30,31	24	1,29	0,11
31	Гортань	C32	21	1,13	0,10
32	Кости и суставные хрящи	C40,41	23	1,23	0,10
33	Ротоглотка	C10	17	0,91	0,08
34	Носоглотка	C11	4	0,21	0,02
35	Гортаноглотка	C12,13	3	0,16	0,01
36	Плацента	C58	1	0,05	0,00

оказалось менее эффективным в связи с огромным количеством другой патологии и ослабленным состоянием организма заболевших ЗНО. Вместе с тем, оценивая одногодичную выживаемость больных ЗНО в динамике с 2000 по 2019 гг., мы отмечаем существенный рост показателя выживаемости среди мужского населения

больных ЗНО: в возрасте 75–79 лет на 22,9%, среди лиц в возрасте 85–84 года – на 20%, среди лиц в возрасте 85–89 лет – на 12%. Среди долгожителей мужского пола в возрасте 90–94 года однолетняя выживаемость больных ЗНО за этот период возросла на 23%, а в возрастной группе 95–99 лет снизилась на 13,5% (это была самая

Табл. 12.

Дополнение к детальной локализационной структуре заболеваемости ЗНО среди женского населения России
возрастной группы 80–84 года (2021) [6]

Table 12.

Addition to the detailed localization structure of the incidence of malignant neoplasms among the female population of Russia
in the age group 80–84 years (2021) [6]

№	Локализация, нозологическая форма	Код МКБ-10	Абс. число	Повозрастной	Уд. вес, %
15	Шейка матки	C53	443	16,91	1,52
16	Лейкозы	C91–95	437	16,68	1,5
17	Вульва	C51	318	12,14	1,09
18	Желчный пузырь	C23,24	310	11,83	1,06
19	Пищевод	C15	230	8,78	0,79
20	Головной мозг и др. отделы ЦНС	C70–72	221	8,44	0,76
21	Щитовидная железа	C73	194	7,40	0,67
22	Соед. и другие мягкие ткани	C47;49	153	5,84	0,53
23	Губа	C00	113	4,31	0,39
24	Тонкий кишечник	C17	102	3,89	0,35
25	Полость рта	C03–06, 09	98	3,74	0,34
26	Язык	C01,02	74	2,82	0,25
27	Большие слюнные железы	C07,08	69	2,63	0,24
28	Влагалище	C52	61	2,33	0,21
29	Глаз и его придаточный аппарат	C69	52	1,98	0,18
30	Полость носа, среднее ухо	C30,31	33	1,26	0,11
31	Кости и суставные хрящи	C40,41	22	0,84	0,08
32	Ротоглотка	C10	17	0,65	0,06
33	Гортань	C32	17	0,65	0,06
34	Носоглотка	C11	11	0,42	0,04
35	Гортаноглотка	C12,13	4	0,15	0,01
36	Плацента	C58	–	–	–

Табл. 13.

Дополнение к детальной локализационной структуре заболеваемости ЗНО среди женского населения России
возрастной группы 85+ лет (2021) [6]

Table 13.

Addition to the detailed localization structure of the incidence of malignant neoplasms among the female population of Russia
aged 85+ years (2021) [6]

№	Локализация, нозологическая форма	Код МКБ-10	Абс. число	Повозрастной	Уд. вес, %
15	Вульва	C51	210	12,80	1,42
16	Шейка матки	C53	196	11,94	1,32
17	Желчный пузырь	C23,24	194	11,82	1,31
18	Лейкозы	C91–95	191	11,64	1,29
19	Пищевод	C15	135	8,23	0,91
20	Головной мозг и др. отделы ЦНС	C70–72	135	8,23	0,91
21	Соед. и другие мягкие ткани	C47;49	115	7,01	0,78
22	Губа	C00	107	6,52	0,72
23	Щитовидная железа	C73	98	5,97	0,66
24	Тонкий кишечник	C17	62	3,78	0,42
25	Полость рта	C03–06, 09	61	3,72	0,41
26	Язык	C01,02	51	3,11	0,34
27	Большие слюнные железы	C07,08	29	1,77	0,20
28	Влагалище	C52	27	1,65	0,18
29	Глаз и его придаточный аппарат	C69	22	1,34	0,15
30	Гортань	C32	19	1,16	0,13
31	Кости и суставные хрящи	C40,41	20	1,22	0,13
32	Полость носа, среднее ухо	C30,31	13	0,79	0,09
33	Носоглотка	C11	6	0,37	0,04
34	Ротоглотка	C10	4	0,24	0,03
35	Гортаноглотка	C12,13	4	0,24	0,03
36	Плацента	C58	–	–	–

Табл. 14.

Table 14.

Выживаемость мужчин и женщин больных ЗНО в СЗФО РФ в различных возрастных категориях. Соо-96 (БД ПРР СЗФО РФ)
Survival of men and women with malignant neoplasms in the Northwestern Federal District of the Russian Federation in various age categories. Соо-96 (DB PRR of the Northwestern Federal District of the Russian Federation)

Воз- раст- ная группа	2000–2009				2010–2014				2015–2019			Прирост 1-летней выживаемости (%) 2000–2019	
	Абсолютное число	%	Выживаемость		Абсолютное число	%	Выживаемость	Абсолютное число	%	Выживаемость			
			1-летняя	5-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				
Старческий возраст													
75–79	19417	66,7	49,0	23,4	11,5	11152	57,5	57,8	28,6	13841	56,8	60,2	22,9
80–84	7466	25,6	47,5	20,7	8,7	6136	31,7	52,6	21,8	7476	30,7	57,0	20,0
85–89	2229	7,7	44,1	16,3	4,9	2091	10,8	51,0	17,7	3033	12,5	49,4	12,0
75–89	29112				19379				24350				
Долгожители													
90–94	538		34,8	11,7	4,3	318		45,9	13,0	715		42,8	23,0
95–99	66		37,9	17,6	6,4	49		42,9	10,3	65		32,8	–13,5
100+	7					5				6			
90+	611				372				786				

Воз- раст- ная группа	2000 – 2009			2010 – 2014				2015 – 2019			Прирост 1-летней выживаемости (%) 2000 – 2019		
	Абсолютное число	%	Выживаемость		Абсолютное число	%	Выживаемость		Абсолютное число	%			
			1-летняя	5-летняя			1-летняя	5-летняя				1-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			
Старческий возраст													
75 – 79	28618	56,9	55,8	32,0	17,3	15759	50,1	65,1	39,7	20074	50,2	66,5	19,2
80 – 84	15817	31,5	49,5	24,5	10,2	10685	34,0	57,0	29,3	13394	33,4	58,6	18,4
85 – 89	5851	11,6	40,6	16,9	5,2	4982	15,9	48,5	18,3	6583	16,4	48,1	18,5
75 – 89	50286			31426						40051			
Долгожители													
90 – 94	1531		34,0	11,5	5,2	1016		38,3	11,8	1908		40,0	17,6
95 – 99	205		30,7	9,7	6,4	135		21,9	2,3	278		32,6	6,2
100+	22					10				11			
90+	1758			1161						2197			

малочисленная группа пациентов). За весь период наблюдения, больных в возрасте 100 лет и старше было учтено в СЗФО РФ всего 18 мужчин и 43 женщины. Расчеты показателей выживаемости для таких малых групп невозможны. Относительная однолетняя выживаемость больных старческих возрастов была на 1–2% выше, пятилетняя – на 5–7%.

Таким образом, проведенное исследование особенностей закономерностей динамики заболеваемости и смертности населения России от ЗНО, позволило выявить её особенности для отдельных категорий возрастного состава населения от детей и подростков до лиц,

находящихся в старческих возрастах. Несомненный интерес представили и данные о закономерностях выживаемости больных ЗНО для каждой возрастной категории, исчисленные на единственной в стране БД ПРР, организованной на уровне федерального округа РФ.

Выявлен постоянный рост заболеваемости населения России с 2000 по 2021 год, снижение смертности населения и существенный рост показателей выживаемости больных ЗНО, улучшилось и качество первичного учета больных ЗНО, показан ущерб, нанесенный онкологической службе пандемией коронавирусной инфекции.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. World Demographic Trends. Commission on Population and Development. United Nations. Available at: Режим доступа: URL.: <https://undocs.org/pdf?symbol=en/E/CN.9/2020/5> (дата обращения 10.12.2023).
2. Алексеева Л. П., Мерабишвили В. М. Френкель З. Г.: (научно-популярная медицинская литература. выдающиеся деятели отечественной медицины и здравоохранения). – М.: Медицина, 1971. – 128 с.
3. Френкель З. С. (1945). Удлинение жизни и активная старость [Longevity and Active Ageing: A book]. Ленинград: Ордена Ленина ГИДУВ им. С. М. Кирова.
4. Список стран по ожидаемой продолжительности жизни // Википедия. – URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/> (дата обращения: 16.11.2023).
5. Ожидаемая продолжительность жизни в России. – Московский комсомолец. – № 44 (1601). – 25–31 октября 2023 г.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Мерабишвили В. М. Аналитические показатели. индекс достоверности учета// Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64, № 3. – С. 445–452.
15. 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.
16. 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. – ISBN: 978-5-91258-176-2.
17. Мерабишвили В. М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть II / Под ред. Ю. А. Щербука – СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. – 408 с.
18. 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. Щербакова. СПб.: Т 8 Издательские технологии, 2020. – 236.
19. 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, 498 с.

20. Мерабишвили В. 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) / В. М. Мерабишвили, А. М. Беляев // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 1. – С. 55–66. – DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66.

21. Мерабишвили В. 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 / В. М. Мерабишвили, А. М. Беляев // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 2. – С. 227–237. – DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237.

22. Berrino F., Sant M., Verdecchia V., Capocaccia R., Hakulinen T., Esteve 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.

23. 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.

24. 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

25. 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.

26. 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@niiioncologii.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 Перелыгин – 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 09.11.2023 г., одобрена после рецензирования 17.11.2023 г., принята к публикации 25.12.2023 г.

The state of cancer care in Russia: age and cancer. Features of the localization structure, quality of accounting and survival of patients with malignant neoplasms of senile age and centenarians (population study). Part 5

© 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@niioncologii.ru

ABSTRACT. In accordance with the World Health Organization (WHO) standard, the elderly population is defined as individuals aged 75 to 89, while long-livers are those aged 90 and older. According to the United Nations, long-livers are individuals who have reached 100 years of age. In the preceding four messages, we explored the specific detailed localization structure of morbidity, mortality, and survival in pediatric, adolescent, young adult, middle-aged, and elderly populations. However, the analysis of these characteristics for individuals in the elderly and long-liver categories is conducted for the first time. Old age is the period of human life characterized by the loss of the body's ability to sustain the species, deterioration of mental capacities, and decline in bodily functions. It represents an age range for individuals nearing the expected life span. Gerontologists are concerned with medical research into the aging process, while diseases affecting the elderly and old age fall under the purview of geriatrics. The discipline of gerontology deals with the technologies for supporting an aging society. The elderly and older adult populations are more susceptible to diseases and injuries. They face economic challenges related to retirement, loneliness, and ageism – age-based discrimination. The WHO's definition of "elderly" encompasses three five-year age groups, including long-livers: 75–79 years – early old age – 80–84 years – advanced old age – 85–89 years – late old age – 90 years and older – long-livers. We will attempt to examine the specific localization characteristics and the potential effectiveness of specialized oncological care for each of these age groups. Emphasis will also be placed on the quality of primary patient registration whenever possible.

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

REFERENCES

1. World Demographic Trends. Commission on Population and Development. United Nations. Available at: <https://undocs.org/pdf?symbol=en/E/CN.9/2020/5>
2. Alekseeva L. P., Merabishvili V. M. Frenkel' Z. G. (nauchno-populyarnaya medicinskaya literatura. vy'da-yushiesya deyateli otechestvennoj mediciny' i zdoravoxraneniya). – M.: Medicina, 1971. – 128 s. (In Russ).
3. Frenkel' Z. S. (1945). Udlinenie zhizni i aktivnaya starost' [Longevity and Active Ageing: A book]. Leningrad: Ordena Lenina GIDUV im. S. M. Kirova. (In Russ).

4. Spisok stran po ozhidaemoj prodolzhitel'nosti zhizni // Vikipediya. – URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/>. (In Russ).
5. Ozhidaemaya prodolzhitel'nost' zhizni v Rossii. – Moskovskij komsomolecz. – № 44 (1601). – 25–31 oktyabrya 2023g. (In Russ).
6. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality) / Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. – M.: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute –Branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2022. – 252 p. (In Russ).
7. Malignant tumors in Russia in 2000 (morbidity and mortality) / Ed. V. I. Chissova, V. V. Starinskogo. M.: P. A. Herzen MSIOI, 2002. – 264 p. (In Russ).
8. Malignant tumors in Russia in 2005 (morbidity and mortality) / Ed. V. I. Chissova, V. V. Starinskii. M.: P. A. Herzen MSIOI, 2007. – 252 p. (In Russ).
9. Malignant tumors in Russia in 2010 (morbidity and mortality) / Ed. V. I. Chissova, V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoi. M.: P. A. Herzen MSIOI, 2012. – 260 p. (In Russ).
10. Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality) / Ed. A. D. Kaprina, V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoi. M.: P. A. Herzen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2016. – 250p. (In Russ).
11. Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality) / Ed. A. D. Kaprina, V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoi. M.: P. A. Herzen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2020. – 214p. (In Russ).
12. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality) / Ed. A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, A. O. Shahzadova. M.: P. A. Hertsen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2021. – 252 p. (In Russ).
13. Merabishvili V. M. Coronaviruses and cancer in Russia / V. M. Merabishvili // Issues of Oncology. – 2022. – V. 68, No. 4. – P. 381–392. – DOI 10.37469/0507-3758-2022-68-4-381-392. (In Russ).
14. Merabishvili V. M. Analytical indicators. accounting reliability index / V. M. Merabishvili // Oncology issues. – 2018. – V. 64, No. 3. – P. 445–452. (In Russ).
15. Merabishvili V. M. The accounting reliability index is the most important criterion for objective assessment of the activities of the oncological service for all localizations of cancer, regardless of the mortality rate of patients / V. M. Merabishvili // Questions of Oncology. – 2019. – V. 65, No. 4. – P. 510–515. (In Russ).
16. Survival of cancer patients / V. M. Merabishvili, I. V. Kiselnikova, O. F. Chepik [etc.]. Volume Issue 2, Part I. – St. Petersburg: Publishing and printing company “COSTA”, 2011. – 332 p. – ISBN: 978-5-91258-176-2. (In Russ).
17. Merabishvili V. M. Survival of cancer patients. Issue 2. Part II / Edited by Prof. Yu. A. Shcherbuk. – SPb., 2011. – 408 p. (Russian and English).
18. Merabishvili V. M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, index accuracy, survival). Belyaev A. M., Shcherbakov A. M., eds. Express-information. Fifth Issue. St. Petersburg: T8 Publishing technologies. 2020. – 236. (In Russ).
19. Merabishvili V. M. Malignant tumors in the North-West Federal District of Russia (morbidity, mortality, index accuracy, survival). Express information. Issue Six. Manual for doctors / Edited by Corresponding Member of the RAS prof. A. M. Belyaev. – St. Petersburg, 2023. – 498 p. (In Russ).
20. Merabishvili V. M. The state of oncological care in Russia: one-year survival rate 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 // Issues of oncology. – 2023. – T. 69, No. 1. – P. 55–66. – DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66. (In Russ).
21. 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).
22. 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.
23. 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.
24. 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
25. 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.
26. 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 November 9, 2023; approved after reviewing November 17, 2023;
accepted for publication December 25, 2023.

Глюканы и гетерогликаны грибов и их возможности в иммунотерапии злокачественных новообразований

© 2023. И. В. Змитрович¹, В. В. Перелыгин², 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. Настоящий обзор посвящен онкостатическим свойствам продуцируемых высшими грибами глюканов и гетерогликанов. Это – наиболее перспективные в фармакологическом отношении вещества, поскольку в большом количестве нарабатываются как искусственно выращиваемым мицелием, так и плодовыми телами, не требуют сложных методов очистки, лишены токсичности и, обладая комплексным (иммуноопосредованным и прямым) действием на раковые клетки, не требуют сложных процедур фракционирования. Показано разнообразие β -глюканов, продуцируемых грибами, рассмотрены основные типы этих макромолекул (по структурным особенностям макромолекулы выделяются, прежде всего, линейные и разветвленные β -глюканы). Охарактеризованы также гетерогликаны – более разнообразная, но менее изученная у грибов группа соединений. Рассмотрены описанные в литературе эффекты воздействия грибных β -глюканов и гетерогликанов на иммунные и раковые клетки. 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 или антагонистами. Рецепторами антигенпрезентирующих клеток иммунной системы они распознаются в качестве патоген-ассоциированных молекулярных образов; это распознавание ведет к активизации эффекторного цитотоксического звена иммунной системы. Кроме того, было описано непосредственное воздействие глюканов и гетерогликанов грибного происхождения на ряд рецепторов раковых клеток, ведущее к торможению пролиферации и апоптозу, а также на рецепторы опухоль-ассоциированных макрофагов, ведущее к снижению их толерогенной и иммуносупрессивной сигнализации. Намечены перспективы дальнейшего изучения грибных глюканов и гетерогликанов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гликобиология; дектин-стимуляция; иммуномодуляция; иммуносупрессия; клеточная стенка грибов; клеточные рецепторы; патоген-ассоциированные молекулярные образы; полисахариды; рак; ростовые факторы

ВВЕДЕНИЕ

Использование человеком грибов известно с доисторических времен [1]. С древности до наших дней в странах Восточной Азии воспроизводятся традиции использования грибов в терапевтических целях: сырье чаги (*Inonotus obliquus* f. *sterilis*), рейши (*Ganoderma lucidum*), шиитакэ (*Lentinula edodes*) издавна используется народами Кореи, Китая, Японии и Сибири. В лечебнике «Компендиум лекарственных веществ», написанном Ли Шичжэнем (1578 г.), упоминаются такие виды лекарственных грибов как *Ganoderma lucidum*, *Polyporus umbellatus* и *Tremella fuciformis* [2]. В США и Западной Европе интерес исследователей к лекарственным свойствам макромицетов возник после этноботанического труда «Грибы, Россия и история» [3]. Крупный обзор онкостатических свойств экстрактов базидиомицетов принадлежит Грегори и соавторам [4]. В 1969 г. Коматсу и сотрудниками [5] был выделен и испытан глюкановый комплекс шизофиллан, обладающий иммуномодулирующим действием. Коллективом Икекавы открывается серия исследований опосредуемых иммунной системой противоопухолевых эффектов базидиальных грибов [6–8] к которым впоследствии присоединяется коллектив, возглавляемый Мизуно [9–14]. В 1970 г. из экстрактов *Lentinula edodes* был выделен биоактивный глюкановый комплекс, названный лентинаном [15]. В 1984 г. всесто-

ронне изучено действие полисахарид-белкового комплекса крестина, выделенного из *Trametes versicolor* [16].

Спектр метаболитов и компонентов клеточной стенки высших грибов, показавший эффективность против раковых клеток *in vitro* и *in vivo* показан в табл. 1, причем он расширяется с каждым годом [17].

За последние полвека определились также основные направления биотехнологии грибов, включающие: 1) производство биомассы, 2) извлечение из биомассы пула биологически активных веществ, 3) скрининг экстрактов, 4) химическое фракционирование полученных экстрактов, 5) определение механизма действия и эффективности биологически активных фракций (соединений), 6) испытание веществ на экспериментальных животных, 7) доклинические испытания, 8) клинические испытания. Последние уже активно проводятся в Китае, но в европейской медицине они еще не вошли в стандартные протоколы [22].

Настоящий обзор посвящен онкостатическим свойствам продуцируемых высшими грибами глюканов и гетерогликанов. Это – наиболее перспективные в фармакологическом отношении вещества, поскольку в большом количестве нарабатываются как искусственно выращиваемым мицелием, так и плодовыми телами грибов, не требуют сложных методов очистки (могут быть экстрагированы даже в домашних условиях),

Вещества с противоопухолевой активностью, выделенные из высших грибов [18–21]

Табл. 1.

Table 1.

Substances having antitumor activity isolated from higher fungi [18–21]

Активность рака	Механизм воздействия	Вещества грибного происхождения	Активные продуценты
Клеточная пролиферация	Ингибирование циклинзависимых киназ	Ганодеровые кислоты	<i>Ganoderma lucidum</i>
Устойчивость к апоптозу	Активация путей апоптоза	β -глюканы (опосредованное цитотоксическими лимфоцитами), блазеин	<i>Pleurotus pulmonarius</i> var. <i>stehangii</i> , <i>Agaricus brasiliensis</i>
Пролиферативная сигнализация	Блокировка рецепторов эпидермального ростового фактора	β -глюканы	<i>Tremella fuciformis</i>
Ангиогенная сигнализация	Блокировка рецепторов фактора роста эндотелия сосудов	β -глюканы	<i>Amyloporia xantha</i>
Репликативное бессмертие	Ингибирование теломеразы, терминация трансляции	Тиелавин b, кордицепин	<i>Pseudothielavia terricola</i> , <i>Cordyceps militaris</i>
Воспаление	Ингибирование NF- κ B	Панэпоксидон	<i>Panus lecomtei</i>
Инвазия	Ингибирование металлопротеиназ	Полипореновая кислота, (E)-2-(4-гидрокси-3-метил-2-бутенил)-гидрохинон	<i>Piptoporus betulinus</i> , <i>Daedalea dickinsii</i>
Толерогенная сигнализация	Стимуляция дендритных клеток	β -глюканы	<i>Tremella fuciformis</i>
Нестабильность генома	Ингибирование поли (адф-рибоза)-полимеразы, поглощение свободных радикалов	Полифенольные композиты	<i>Inonotus obliquus</i> f. <i>sterilis</i>
Снижение катаболического потенциала	Ингибирование аэробного гликолиза	Лакказы, пероксидазы	<i>Funalia trogii</i>
Перепроизводство РНК	Деградация РНК	РНКазы	<i>Hypsizygus marmoreus</i>
Неспецифические (витальные) мишени: РНК-полимеразы ДНК-топоизомеразы циклооксигеназы	Разрушение/блокировка	Аманитин Ланостановые тритерпеноиды Эргостерол, герpponeмины A-F	<i>Amanita phalloides</i> <i>Wolfiporia cocos</i> <i>Grifola frondosa</i> . <i>Geronema</i> spp.
Actin		фаллоидин	<i>Amanita phalloides</i>

лишены токсичности и, обладая комплексным (иммуноопосредованным и прямым) действием на раковые клетки, не требуют сложных процедур фракционирования.

Глюканы и гетерогликаны грибов

Глюканы представляет собой полисахариды на основе мономеров D-глюкозы, связанных α- и β-гликозидными связями. Из α-глюканов у грибов наиболее широко представлен гликоген (α-1,4- и α-1,6-глюкан), накапливающийся внутриклеточно, но он быстро окисляется и требует специальных техник извлечения, поэтому наибольшее практическое значение имеют более устойчивые к ферментативному воздействию β-глюканы, составляющие аморфный матрикс клеточной стенки. Гетерогликаны имеют в качестве мономерной основы различные моносахариды, соединенные O-гликозидными связями и обычно связанные с молекулами липидов или белков (гликолипиды или гликопротеины) [23, 24].

Из грибов выделены такие хорошо известные β-глюканы как курдлан (β-1,3-глюкан), лентинан (очищенный β-1,6 и β-1,3-глюкан), лихенин (β-1,3- и β-1,4-глюкан), плевран (β-1,3- и β-1,6-глюкан) и зимозан (β-1,3-глюкан). По структурным особенностям макромолекулы выделяются, прежде всего, линейные и разветвленные β-глюканы [25].

Линейные β-глюканы. Линейные молекулы β-глюканов были выделены из различного грибного сырья. Для них характерны (1→3) или (1→6) связи между единицами D-глюкозы. У лихенизированных грибов среди линейных β-глюканов обнаруживаются также целлюлозоподобные (1→4)-связи – такие глюканы именуются лихенами. Наиболее изучены линейные (1→3)-β-D-глюканы,

один из которых был выделен из склероциев *Wolfiporia extensa* (*Pachyma cocos*) и назван пахиман [26], а другой – из слоевищ *Stereocaulon ramulosum* (ламинаран) [27].

Разветвленные β-глюканы. Разветвленные β-глюканы, как и линейные, могут также иметь либо (1→3), либо (1→6) связи между глюкозными единицами, а для многих из них характерна структура, комбинирующая (1→3) и (1→6)-связи (рис. 1). Порядок ветвления этих биополимеров адаптирован к таковому молекул хитина, образующего каркас клеточной стенки. Для некоторых грибных глюканов характерен (1→3)-остов с боковыми цепями, присоединенными в положении O-6, но обычно остов этих молекул содержит как (1→3), так и (1→6)-связи. Наиболее изученными (1→3)/(1→6) разветвленными β-D-глюканами грибов являются шизофиллан [28], грифофан [29] и плевран [30].

Гетерогликаны грибов. Это – более разнообразная, но менее изученная у грибов группа соединений, представленная также в клеточной стенке и нарабатываемом ею слизистом чехле мицелия. Часто встречаются производные фукозы или маннозы в комбинации с остатками глюкозы или молекулы, имеющие D-галактопиранозный остов. Известны гетерополисахарид WAF *Auricularia auricula-judae* [31], гетерополисахарид FVP60-D *Flammulina velutipes* [32], гетерополисахариды *Hericium erinaceus* [33], *Tricholoma matsutake* [34] и *Boletus speciosus* [35], гетерогликаны *Calocybe indica* [36], *Pleurotus ostreatus* [37] и *Paxillus involutus* [38], пептидогалактоманнан *Cladosporium resinae* [39], гетерогалактоманнаны *Lecanicillium muscarium*, *Beauveria bassiana*, *B. brongniartii*, *Cordyceps sphingum* [40], фукогалактаны *Agaricus brasiliensis* и *A. bisporus* var. *hortensis* [41].

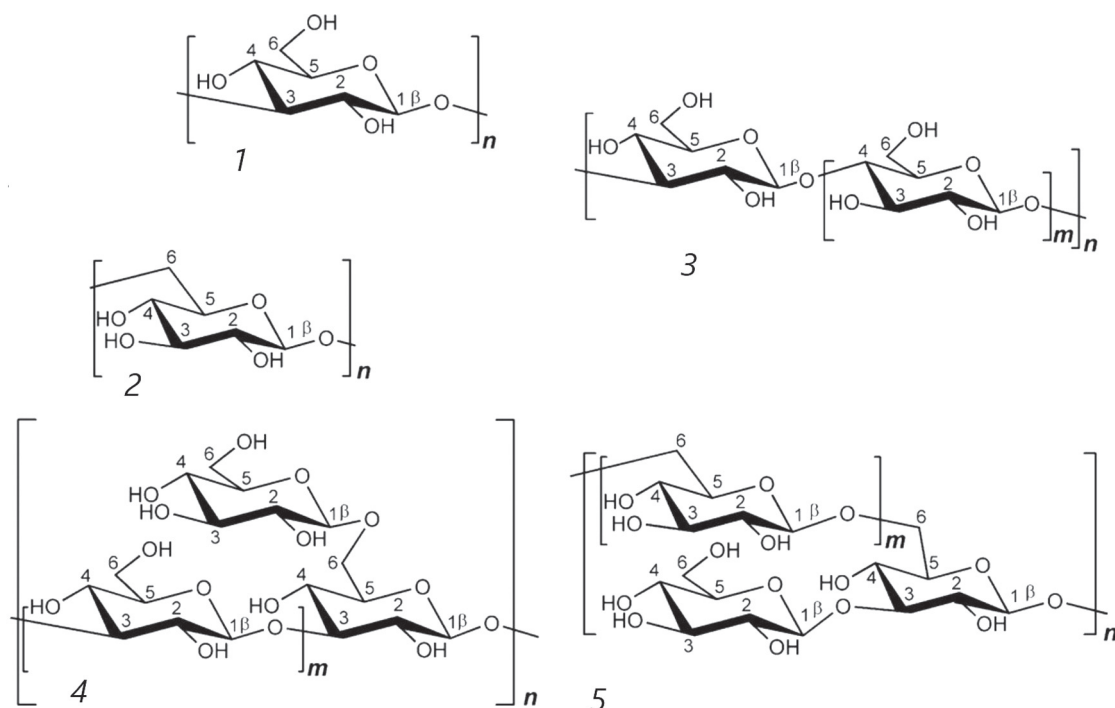


Рис. 1. Первичная структура грибных β-глюканов: 1 – (1→3)-β-D-глюкан; 2 – (1→6)-β-D-глюкан; 3 – (1→3),(1→4)-β-D-глюкан; 4 – разветвленный (1→3),(1→6)-β-D-глюкан; 5 – разветвленный (1→6),(1→3)-β-D-глюкан
Fig. 1. Primary structure of higher fungi β-glucans: 1 – (1→3)-β-D-glucan; 2 – (1→6)-β-D-glucan; 3 – (1→3),(1→4)-β-D-glucan; 4 – branched (1→3),(1→6)-β-D-glucan; 5 – branched (1→6),(1→3)-β-D-glucan

По мере прохождения желудочно-кишечного тракта линейная гликозидная цепь глюканов и гетерогликанов не расщепляется, при этом их всасывание происходит преимущественно в проксимальном отделе тонкой кишки. В печени часть молекул глюканов захватываются макрофагами, в их вакуолях она грубо фрагментируется и затем переносится макрофагами в ретикуло-эндотелиальную систему [42]. Фрагментированные β -глюканы и гетерогликаны обладают выраженной физиологической активностью и именуются модификаторами биологического ответа [43, 44].

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, поэтому будет рассмотрена подробнее.

Дектин-стимуляция и активизация цитотоксического компонента иммунной системы

Для терапии с использованием глюканов характерна эндогенная стимуляция высвобождения цитокинов, связанная с тем, что образраспознающие рецепторы иммунной системы настроены на молекулярные фрагменты клеточной стенки бактерий, грибов (табл. 2), водорослей, покровы протистов, а иммунный ответ связан с цитотоксическим действием лимфоцитов, т. е. такую тактику лечения можно с некоторыми оговорками называть «эндогенной цитокинотерапией» [45]. Важная роль в активации Т-клеточного ответа принадлежит дендритным клеткам. Это – специализированные В-лимфоциты или моноциты, экспрессирующие молекулы главного комплекса гистосовместимости I (МНС-I) и II (МНС-II), на которых они представляют фрагменты антигенов Т-лимфоцитам и естественным киллерным клеткам. Без участия антигенпрезентирующих клеток эти популяции лимфоцитов не смогут распознать антиген.

Досконально изучена дектин-стимуляция дендритных клеток [46]. Рецептор Dectin-1 – трансмембранный белок II типа с лектинподобным углеводным доменом узнавания CRD, за которым следует цитоплазматический домен, содержащий мотив активации иммунорецепторной тирозиназы (ITAM). Этот рецептор специфически связывается с β -глюканами и фосфорилируется тирозинкиназой Src, которая активирует Syk и индуцирует комплекс CARD9-Bcl10-Malt1. Именно этот комплекс опосредует системный ответ иммунной клетки – активацию NF- κ B и продукцию цитокинов, интенсифицирующих сигнальную активность всех звеньев иммунной системы, в конечных звеньях приводящей к выделению проапоптотического фактора TNF- α и обладающих цитолитическим действием гранзимов и перфоринов [47–49].

Рецепторы дендритных клеток, связанные с распознаванием PAMP-детерминант грибов [24]

Табл. 2.

Dendritic cell receptors associated with the recognition of fungal PAMP-determinants [24]

Table 2.

Рецепторы	PAMP-детерминанты
Рецепторы лектина C-типа (CLR)	
MR	N-связанные маннаны, маннаны, маннопротеины Галактоманнаны (1→3)-β-D-глюканы α-маннаны α-маннитол
DC-SIGN	
Dectin-1	
Dectin-2	
Mincle	
Toll-подобные рецепторы (TLR)	
TLR2	(1→4)-α-D-глюканы
TLR2/TLR1	Глюкуроноксиломаннаны
TLR2/TLR6	Фосфолипоманнаны
TLR4	O-связанные маннаны, рамноманнаны
TLR9	Неметилированная ДНК
NOD-подобные рецепторы	
NOD2	Хитин
NLRP3	(1→3)-β-D-глюканы
Другие рецепторы, задействованные в распознавании грибных PAMP	
CD14	Маннаны, (1→4)-α-D-глюканы
CD36	(1→3)-β-D-глюканы

Прямое действие бета-глюканов на клетки, обеспечивающие воспалительный и иммуносупрессивный ответы опухоли

Как показали наблюдения и эксперименты *in vivo* и *in vitro*, безусловными антагонистами рака в организме являются только популяции Т-лимфоцитов, естественные киллерные клетки и дендритные клетки – все они происходят из лимфоидного ростка. Лейкоциты миелоидного ростка (а также отдельные популяции В-лимфоцитов) с течением времени включаются в сценарии опухолевой прогрессии. Особая роль в этом процессе принадлежит макрофагам (тканевым моноцитам), вовлеченным в воспалительный процесс на границе опухоли [50–52].

Опухоль-ассоциированные макрофаги могут способствовать иммуносупрессии с помощью различных механизмов, например, экспрессировать проапоптотические лиганды PD-L1 и PD-L2, которые блокируют PD-1 рецептор Т-лимфоцитов, Ig-супрессор активации Т-клеток (VISTA), иммуносупрессивные цитокины (IL-10 и TGF β). Кроме того, IL-10 может опосредованно нарушать эффекторные функции Т-клеток опосредованно – ингибируя противоопухолевую активность дендритных клеток. Метаболизм аминокислот в опухоль-ассоциированных макрофагах приводит к продукции и секреции аргиназы и индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), вызывающих нарушения метаболизма Т-клеток [53].

Эксперименты по обработке таких «перевербованных» опухолью макрофагов β -глюканом, 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 -глюкан воздействует на Dectin-1 рецептор. Дальнейшие исследования *in vivo* показали, что пероральное лечение β -глюканом значительно замедляет рост опухоли, что связано с активацией перепрограммированными макрофагами эффекторных Т-клеток. У мышей, которым вводили опухоль-ассоциированные макрофаги, обработанные частицами β -глюкана, значительно уменьшались размер и кровоснабжение опухоли по сравнению с контрольными животными [54].

Гетерогликаны как антагонисты рецепторов роста факторов

Регуляция активности рецепторов глюканами и гетерогликанами во многом определяется переизбытком карбонильных групп, позволяющих макромолекулам закрепиться на различных участках клеточных рецепторов. Это относится к рецепторам не только иммунных, но и раковых клеток, в частности, рецептору эпидермального фактора роста HER2: его блокировка прерывает аутокринно и паракринно распространяемый пролиферативный сигнал [55].

Показано также, что гликозилизация является основным путем негативной регуляции рецепторов факторов роста: антигенная детерминанта CD15 ингибирует рецепторы ERBB 1–4, Тп-антиген – ERBB1–4, MET, INSR/IGF1R, GM3 – ERBB1–4, VEGFR, INSR/IGF1R, GM2 – MET, GD1a – MET [56].

Дальнейшая идентификация антигенных детерминант гетерогликанов грибов, связанных с прямым инги-

бированием роста рецепторов раковой клетки, является новым направлением в таргетной терапии, поскольку ранее глюканы грибов рассматривались в основном как средства иммуноопосредованной терапии.

Оценки эффективности сочетанной терапии

Современные оценки эффективности тех или иных терапевтических практик предполагают систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний, информация о которых извлекается из публикаций PubMed, Embase, Кокрейновской библиотеки, Web of Science и некоторых других, а обработка данных проводится по определенным протоколам [57].

В свете этих данных в качестве препарата первой линии при онкозаболеваниях грибные глюканы и гетерогликаны не рекомендуются [58], но в сочетании с химиотерапией показывают достоверное улучшение результатов лечения. С приемом экстрактов и капсул *Trametes versicolor* и *Ganoderma* (с глюканами и сахаропептидами как основными биоактивными комплексами) были связаны достоверно меньший риск смертности и лучший показатель общей выживаемости. Из иммунологических показателей было достоверно выявлено влияние сочетанного лечения на повышение уровня цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов, представляющих важное звено противоопухолевой защиты [58, 59].

Из этих данных становится очевидно, что важная задача после проведения традиционного радикального лечения и адъювантной терапии – усиление иммунного надзора опухолевых дериватов – может успешно решаться с использованием полисахаридов грибного происхождения, в конечных звеньях и органах-мишенях совпадая с имеющей клинически доказанную эффективность цитокинотерапией. Привлечение отечественных клиницистов к оценке отдаленных результатов лечения с многомесячным или даже многолетним использованием в послеоперационный период дектин-стимуляции является перспективной задачей иммунотерапии злокачественных новообразований [45, 60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глюканы и гетерогликаны грибного происхождения – легко экстрагируемые биологически активные вещества, перспективные в иммунотерапии злокачественных новообразований. Их линейные и разветвленные структуры, богатство карбонильными группами, имеющими высокое сродство к некоторым участкам рецепторов животного клетки, определяют возможности их использования в качестве агонистов рецепторов иммуноактивных клеток и антагонистов ряда рецепторов раковых клеток и опухоль-ассоциированных лейкоцитов. И если иммуноопосредованное действие этих веществ уже хорошо изучено, то данных о прямом действии глюканов и гетерогликанов на неопластически трансформированные клетки, иммуносупрессивные макрофаги, толерогенные фенотипы дендритных клеток до сих пор недостаточно, а имеющиеся данные говорят об ингибировании ими рецепторов, задействованных в передаче пролиферативного сигнала. Изучение действия этих веществ на более широкий набор иммунных клеток как лимфоидного, так и миелоидного ряда, несомненно, позволит найти новые подходы к проблеме иммунной толерантности.

До сих пор не ясно, что именно определяет фармакологическую активность β -глюканов в первую очередь – молекулярная масса, длина боковой цепи, количество боковых цепей в основной цепи или валовое соотношение (1 $\rightarrow$ 4), (1 $\rightarrow$ 6) и (1 $\rightarrow$ 3)-связей. Также пока не выяснено, какие особенности вторичной и третичной структуры глюканов и гетерополисахаридов влияют на их фармакологическую активность и каково значение наличия гидрофильных групп, расположенных на внешней поверхности спирали. В литературе можно встретить противоречивые данные

о биологической активности трехспиральных и односпиральных структур одного и того же β -глюкана, например, шизофиллана. Моделирование взаимодействия трехмерной структуры глюканов и рецепторов методами молекулярного докинга, несомненно, даст новый импульс экспериментальным работам в этом направлении.

Однако массив данных, накопленных к настоящему времени, уже позволяет уверенно говорить о глюканах и гетерогликанах грибного происхождения как о мощных иммуноадьювантах.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Peintner U., Pöder R., Pümpel T. The iceman's fungi. *Mycological Research*. 1998. V. 102. P. 1153–1162.
2. Wasser S. P., Weis A. L. Medicinal properties of substances occurring in higher basidiomycetes mushrooms: current perspectives (review). *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 1999. V. 1. P. 31–62.
3. Wasson V. P., Wasson R. G. *Mushrooms, Russia and history*. Panteon Books, N.Y., 1957.
4. Gregory F. J., Healy E. M., Agersborg H. P. et al. Studies on antitumor substances produced by Basidiomycetes. *Mycologia*. 1966. V. 58. P. 80–90.
5. Komatsu N., Okubo S., Kikumoto S. et al. Host-mediated antitumor action of schizophyllan, a glucan produced by *Schizophyllum commune*. *Gann*. 1969. V. 60 (2). P. 133–144.
6. Ikekawa T., Ikeda Y., Yoshioka Y. et al. Antitumor polysaccharides of *Flammulina velutipes* 2. The structure of EA-3 and further purification of EA-5. *J. Pharmacobiol. Dyn.* 1982. V. 5. P. 576–581.
7. Ikekawa T., Saitoh H., Feng W. et al. Antitumor activity of extracts and polysaccharides. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. (Tokyo). 1992. V. 40. P. 1954–1957.
8. Ikekawa T., Uehara N., Maeda Y. et al. Antitumor activity of aqueous extracts of edible mushrooms. *Cancer Research*. 1969. V. 29. P. 734–735.
9. Mizuno T. Development of antitumor polysaccharides from mushroom fungi. *Foods and Food Ingredients Journal of Japan*. 1996. V. 167. P. 69–85.
10. Mizuno T., Ando M., Sugie R. et al. Antitumor activity of some polysaccharides isolated from an edible mushroom, *ningyotake*, the fruiting body and the cultured mycelium of *Polyporus confluent*. *Bioscience. Biotechnology. Biochemistry*. 1992. V. 56. P. 34–41.
11. Mizuno T., Morimoto M., Minato K.I. et al. Polysaccharides from *Agaricus blazei* stimulate lymphocyte T-cell subsets in mice. *Bioscience. Biotechnology. Biochemistry*. 1998. V. 62. P. 434–437.
12. Mizuno T., Ohsawa K., Hagiwara N. et al. Fractionation and characterization of antitumor polysaccharides from *Maitake*, *Grifola frondosa*. *Agricultural and Biological Chemistry*. 1986. V. 50. P. 1679–1688.
13. Mizuno T., Yeohui P., Kinoshita T. et al. Antitumor activity and chemical modification of polysaccharides from *Niohshimeji* mushroom, *Tricholoma giganteum*. *Bioscience. Biotechnology. Biochemistry*. 1996. V. 60. P. 30–33.
14. Mizuno T., Zhuang C., Abe K. et al. Antitumor and hypoglycemic activities of polysaccharides from the sclerotia and mycelia of *Inonotus obliquus* (Pers.: Fr.) Pil. (Aphyllophoromycetidae). *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 1999. V. 1. P. 301–316.
15. Chichara G., Hamuro J., Maeda Y. Y. et al. Fractionation and purification of the polysaccharides with marked antitumor activity, especially *lentinan*, from *Lentinus edodes*. *Cancer Research*. 1970. V. 30. P. 2776–2781.
16. Tsukagoshi S., Hashimoto Y., Fujii G. et al. Krestin (PSK). *Cancer Treatment Reviews*. 1984. V. 11. P. 31–55.
17. Hyde K. D., Xu J., Rapier S. et al. The amazing potential of fungi: 50 ways we can exploit fungi industrially. *Fungal Diversity*. 2019. V. 97. P. 1–136. DOI: 10.1007/s13225-019-00430-9
18. Balandaykin M. E., Zmitrovich I. V. Review on Chaga medicinal mushroom, *Inonotus obliquus* (higher Basidiomycetes): realm of medicinal applications and approaches on estimating its resource potential. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2015. V. 17 (2). P. 95–104. DOI: 10.1615/intjmedmushrooms.v17.i2.10
19. Wasser S. P. Medicinal mushrooms in human clinical studies. Part I. Anticancer, oncoimmunological, and immunomodulatory activities: a review. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2017. V. 19 (4). P. 279–317.
20. Zmitrovich I. V., Belova N. V., Balandaykin M. E. et al. Cancer without pharmacological illusions and a niche for mycotherapy (review). *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2019. V. 21 (2). P. 105–119. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2019030047
21. Zmitrovich I. V., Bondartseva M. A., Arefyev S. P. et al. Profiles of little-known medicinal polypores:

Funalia trogii (Agaricomycetes). International Journal of Medicinal Mushrooms. 2018. V. 20 (7). P. 657–664. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2018026564

22. Wasser S. P. Medicinal mushroom science: history, current status, future trends, and unsolved problems. International Journal of Medicinal Mushrooms. 2010. V. 12 (1). P. 1–16.

23. Łowicki D., Czarny A., Mlynarski J. NMR of carbohydrates. Nucl. Magn. Reson. 2013. V. 42. P. 383–419. DOI: 10.1039/9781849737678-00383

24. Gow N.A.R., Latge J.-P., Munro C.A. The fungal cell wall: structure, biosynthesis, and function. Microbiology Spectrum. 2017. V. 5 (3). P. 1–25. DOI: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0035-2016.

25. Synytsya A., Novák M. Structural diversity of fungal glucans. Carbohydrate Polymers. 2013. V. 92. P. 792–809. DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.09.077

26. Hoffmann G. C., Simson B. W., Timell T.E. Structure and molecular size of pachyman. Carbohydrate Research. 1971, V. 20: 185–188.

27. Baron M., Gorin P. A. J., Iacomini M. Isolation and identification of a linear (1→3)-linked β -D-glucan and other carbohydrate components of the lichen *Stereocaulon ramulosum* (Sw.) Räsusch. Carbohydrate Research. 1988, V. 177: 235–239.

28. Tabata K., Ito W., Kojima T. et al. Ultrasonic degradation of schizophyllan, an antitumor polysaccharide produced by *Schizophyllum commune* Fries. Carbohydrate Research. 1981. V. 89. P. 121–135.

29. Ohno N., Adachi Y., Suzuki I. et al. Characterization of the antitumor glucan obtained from liquid-cultured *Gri-fola frondosa*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 1986. V. 34. P. 1709–1715.

30. Karácsonyi S., Kuniak L. Polysaccharides of *Pleurotus ostreatus*: Isolation and structure of pleuran, an alkali-insoluble β -glucan. Carbohydrate Polymers. 1994. V. 24 (2). P. 107–111.

31. Ma Zh., Zhang L., Nishiyama Y. et al. The molecular structure and solution conformation of an acidic heteropolysaccharide from *Auricularia auricula-judae*. Biopolymers. 2010. V. 95 (4). DOI: 10.1002/bip.21559

32. Zhang A.-Q., Xiao N.-N., Deng Y.-L. et al. Purification and structural investigation of a water-soluble polysaccharide from *Flammulina velutipes*. Carbohydrate Polymers. 2012. V. 87. P. 2279–2283. DOI: 10.1016/j.carbpol.2011.10.061

33. Zhang A., Deng Y., Sun P. et al. Structural investigation of a novel fucoglucogalactan isolated from fruiting bodies of *Hericium erinaceus*. Journal of Food Biochemistry. 2010. V. 35. P. 451–456. DOI: 10.1016/j.foodchem.2006.11.033

34. Ding X., Feng S., Cao M. et al. Structure characterization of polysaccharide isolated from the fruiting bodies of *Tricholoma matsutake*. Carbohydrate Polymers. 2010. V. 81. P. 942–947. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.04.010

35. Ding X., Hou Y.-L., Hou W.-R. Structure elucidation and antioxidant activity of a novel polysaccharide isolated from *Boletus speciosus* Fors. International Journal of Biological Macromolecules. 2012. V. 50. P. 613–618. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2012.01.021

36. Nie S.-P., Cui S. W., Phillips A. O. et al. Elucidation of the structure of a bioactive hydrophilic polysaccharide from *Cordyceps sinensis* by methylation analysis and NMR spectroscopy. Carbohydrate Polymers. 2011. V. 84. P. 894–899. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.12.033

37. Maity K. K., Patra S., Dey B., et al. A heteropolysaccharide from aqueous extract of an edible mushroom, *Pleurotus ostreatus* cultivar: structural and biological studies. Carbohydrate Research. 2011. V. 346. P. 366–372. DOI: 10.1016/j.carres.2010.10.026

38. Barad A., Mackedenski S., Li W. M. et al. Antiproliferative activity of a purified polysaccharide isolated from the basidiomycete fungus *Paxillus involutus*. Carbohydrate Polymers. 2018. V. 181. P. 923–930. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.11.058

39. Calixto R., Mattos B., Bittencourt V. et al. β -Galactofuranose-containing structures present in the cell wall of the saprophytic fungus *Cladosporium* (*Hormoconis*) *resinae*. Research in Microbiology. 2010. V. 161. P. 720–728. DOI: 10.1016/j.resmic.2010.07.005

40. Bernabe M., Salvachua D., Jimenez-Barbero J. et al. Structures of wall heterogalactomannans isolated from three genera of entomopathogenic fungi. Fungal Biology. 2011. V. 115. P. 862–870. DOI: 10.1016/j.funbio.2011.06.015

41. Komura D. L., Carbonero E. R., Gracher A. H. P. et al. Structure of *Agaricus* spp. fucogalactans and their anti-inflammatory and antinociceptive properties. Bioresource Technology. 2010. V. 101. P. 6192–6199. DOI: 10.1016/j.biortech.2010.01.142

42. Chan G. C. F., Chan W. K., Sze D. M. Y. The effects of β -glucan on human immune and cancer cells. Journal of Hematology and Oncology. 2009. V. 2. P. 25.

43. Bohn J. A., BeMiller J. N. (1→3)- β -D-Glucans as biological response modifiers: A review of structure-functional activity relationships. Carbohydrate Polymers. 1995. V. 28. P. 3–14.

44. Novak M., Vetvicka V. Beta-glucans, history, and the present: Immunomodulatory aspects and mechanisms of action. Journal of Immunotoxicology. 2008. V. 5. P. 47–57.

45. Змитрович И. В., Власенко В. А., Перельгин В. В., Фигурин И. С. Профилактика и лечение рака с использованием сырья «лекарственных грибов»: критика, факты, перспективные проблемы // Формулы Фармации. – 2020. – Т. 2. – № 4. – С. 118–127. DOI: 10.17816/phf55224

46. Brown G. D., Herre J., Williams D. L. Dectin-1 mediates the biological effects of beta-glucans. Journal of Experimental Medicine. 2003. V. 197 (9). P. 1119–1124. DOI: 10.1084/jem.20021890

47. Gross O., Gewies A., Finger K. et al. Card9 controls a non-TLR signaling pathway for innate anti-fungal immunity. *Nature*. 2006. V. 442 (7103). P. 651–656. DOI: 10.1038/nature04926
48. Dennehy K. M., Brown G. D. The role of the β -glucan receptor Dectin-1 in control of fungal infection. *Journal of Leukocyte Biology*. 2007. V. 82 (2). P. 253–258. DOI: 10.1189/jlb.1206753
49. Ikeda Y., Adachi Y., Ishii T. et al. Dissociation of Toll-like receptor 2-mediated innate immune response to zymosan by organic solvent-treatment without loss of Dectin-1 reactivity. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2008. V. 31 (1). P. 13–18. DOI: 10.1248/bpb.31.13
50. Coffelt S. B., Lewis C. E., Naldini L. et al. Elusive identities and overlapping phenotypes of proangiogenic myeloid cells in tumors. *American Journal of Pathology*. 2010. V. 176. P. 1564–1576.
51. Mantovani A. Molecular pathways linking inflammation and cancer. *Current Molecular Medicine*. 2010. V. 10. P. 369–373. DOI: 10.2174/156652410791316968
52. Qian B. Z., Pollard J. W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*. 2010. V. 141. P. 39–51. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.014
53. Quaranta V., Schmid Michael C. Macrophage-mediated subversion of anti-tumour immunity. *Cells*. 2019. V. 8(7). P. 747. DOI: 10.3390/cells8070747
54. Min L., Luo F., Ding C. et al. Dectin-1 activation by a natural product β -glucan converts immunosuppressive macrophages into an M1-like phenotype. *Journal of Immunology*. 2015. V. 195 (10). P. 5055–5065. DOI: 10.4049/jimmunol.1501158
55. Utomo R. Yu., Herwandhani P., Susidarti R. A. et al. Synthesis and cytotoxic activity of 2,5-bis(4-boronic acid) benzylidene cyclopentanone on HER2-overexpressed cancer cells. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 2017. V. 28 (2). P. 74–81. DOI: 10.14499/indonesianjpharm28iss2pp74
56. Ferreira I. G., Pucci M., Venturi G. et al. Glycosylation as a main regulator of growth and death factor receptors signaling. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. V. 19. P. 2–28. DOI: 10.3390/ijms19020580
57. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the prisma statement. *Annals of Internal Medicine*. 2009. V. 151. P. 264–269. DOI: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135
58. Jin X., Ruiz Beguerier J., Sze D. M. et al. Ganoderma lucidum (Reishi mushroom) for cancer treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. V. 6. CD 007731. DOI: 10.1002/14651858.CD007731.pub2
59. Zhong L., Yan P., Lam W.C. et al. Coriolus versicolor and Ganoderma lucidum related natural products as an adjunct therapy for cancers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Pharmacology*. 2019. DOI: 10.3389/fphar.2019.00703
60. Zmitrovich I. V., Bondartseva M. A., Arefyev S. P. et al. Professor Solomon P. Wasser and Medicinal Mushroom Science with a special attention to the problems of mycotherapy in oncology. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2022. V. 24 (1). P. 13–26. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2021041831

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Михаил Владимирович Жариков – директор 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 01.12.2023 г., одобрена после рецензирования 15.12.2023 г., принята к публикации 30.12.2023 г.

Glucans and heteroglycans of fungi and their potential in cancer immunotherapy

© 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. The present review is devoted to the oncostatic properties of glucans and heteroglycans produced by higher fungi. These are the most pharmacologically promising substances, since they are produced in large quantities both by artificially grown mycelium and fruiting bodies, do not require complex purification methods, are devoid of toxicity, and, having a complex (immune-mediated and direct) effect on tumors, do not require any complex fractionation procedures. The diversity of β -glucans produced by fungi is shown, the main types of these macromolecules are considered (according to the structural features of the macromolecule, the linear and branched forms of β -glucans are distinguished, first of all). Heteroglycans, a more diverse but less studied group of fungal compounds, have also been characterized. The effects of fungal β -glucans and heteroglycans on immune and cancer cells described in the literature are considered. The long and branched chains of these biopolymers, as well as peptides and lipids covalently bound to them, have fragments that are complementary to the binding sites of the surface receptors of the animal cell and thus act as their agonists or antagonists. They are recognized by the receptors of antigen-presenting cells of the immune system as pathogen-associated molecular patterns, what leads to the activation of the cytotoxic component of the immune system; to reduce their tolerogenic and immunosuppressive signaling. Prospects for further study of fungal glucans and heteroglycans are outlined.

KEYWORDS: cancer; cell receptors; dectin stimulation; fungal cell wall; glycobiology; growth factors; immune modulation; immune suppression; pathogen-associated molecular patterns; polysaccharides

REFERENCES

1. Peintner U., Pöder R., Pümpel T. The iceman's fungi. *Mycological Research*. 1998. V. 102. P. 1153–1162.
2. Wasser S. P., Weis A. L. Medicinal properties of substances occurring in higher basidiomycetes mushrooms: current perspectives (review). *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 1999. V. 1. P. 31–62.
3. Wasson V. P., Wasson R. G. *Mushrooms, Russia and history*. Panteon Books, N.Y., 1957.
4. Gregory F. J., Healy E. M., Agersborg H. P. et al. Studies on antitumor substances produced by Basidiomycetes. *Mycologia*. 1966. V. 58. P. 80–90.
5. Komatsu N., Okubo S., Kikumoto S. et al. Host-mediated antitumor action of schizophyllan, a glucan produced by *Schizophyllum commune*. *Gann*. 1969. V. 60 (2). P. 133–144.
6. Ikekawa T., Ikeda Y., Yoshioka Y. et al. Antitumor polysaccharides of *Flammulina velutipes* 2. The structure of EA-3 and further purification of EA-5. *J. Pharmacobiol. Dyn.* 1982. V. 5. P. 576–581.
7. Ikekawa T., Saitoh H., Feng W. et al. Antitumor activity of extracts and polysaccharides. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. (Tokyo). 1992. V. 40. P. 1954–1957.
8. Ikekawa T., Uehara N., Maeda Y. et al. Antitumor activity of aqueous extracts of edible mushrooms. *Cancer Research*. 1969. V. 29. P. 734–735.
9. Mizuno T. Development of antitumor polysaccharides from mushroom fungi. *Foods and Food Ingredients Journal of Japan*. 1996. V. 167. P. 69–85.
10. Mizuno T., Ando M., Sugie R. et al. Antitumor activity of some polysaccharides isolated from an edible mushroom, *ningyotake*, the fruiting body and the cultured mycelium of *Polyporus confluent*. *Bioscience. Biotechnology. Biochemistry*. 1992. V. 56. P. 34–41.
11. Mizuno T., Morimoto M., Minato K.I. et al. Polysaccharides from *Agaricus blazei* stimulate lymphocyte T-cell subsets in mice. *Bioscience. Biotechnology. Biochemistry*. 1998. V. 62. P. 434–437.

12. Mizuno T., Ohsawa K., Hagiwara N. et al. Fractionation and characterization of antitumor polysaccharides from Maitake, *Grifola frondosa*. Agricultural and Biological Chemistry. 1986. V. 50. P. 1679–1688.
13. Mizuno T., Yeohui P., Kinoshita T. et al. Antitumor activity and chemical modification of polysaccharides from Niohshimeji mushroom, *Tricholoma giganteum*. Bioscience. Biotechnology. Biochemistry. 1996. V. 60. P. 30–33.
14. Mizuno T., Zhuang C., Abe K. et al. Antitumor and hypoglycemic activities of polysaccharides from the sclerotia and mycelia of *Inonotus obliquus* (Pers.: Fr.) Pil. (Aphyllophoromycetidae). International Journal of Medicinal Mushrooms. 1999. V. 1. P. 301–316.
15. Chichara G., Hamuro J., Maeda Y. Y. et al. Fractionation and purification of the polysaccharides with marked antitumor activity, especially lentinan, from *Lentinus edodes*. Cancer Research. 1970. V. 30. P. 2776–2781.
16. Tsukagoshi S., Hashimoto Y., Fujii G. et al. Krestin (PSK). Cancer Treatment Reviews. 1984. V. 11. P. 31–55.
17. Hyde K. D., Xu J., Rapior S. et al. The amazing potential of fungi: 50 ways we can exploit fungi industrially. Fungal Diversity. 2019. V. 97. P. 1–136. DOI: 10.1007/s13225-019-00430-9
18. Balandaykin M. E., Zmitrovich I. V. Review on Chaga medicinal mushroom, *Inonotus obliquus* (higher Basidiomycetes): realm of medicinal applications and approaches on estimating its resource potential. International Journal of Medicinal Mushrooms. 2015. V. 17 (2). P. 95–104. DOI: 10.1615/intjmedmushrooms.v17.i2.10
19. Wasser S. P. Medicinal mushrooms in human clinical studies. Part I. Anticancer, oncoimmunological, and immunomodulatory activities: a review. International Journal of Medicinal Mushrooms. 2017. V. 19 (4). P. 279–317.
20. Zmitrovich I. V., Belova N. V., Balandaykin M. E. et al. Cancer without pharmacological illusions and a niche for mycotherapy (review). International Journal of Medicinal Mushrooms. 2019. V. 21 (2). P. 105–119. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2019030047
21. Zmitrovich I. V., Bondartseva M. A., Arefyev S. P. et al. Profiles of little-known medicinal polypores: *Funalia trogii* (Agaricomycetes). International Journal of Medicinal Mushrooms. 2018. V. 20 (7). P. 657–664. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2018026564
22. Wasser S.P. Medicinal mushroom science: history, current status, future trends, and unsolved problems. International Journal of Medicinal Mushrooms. 2010. V. 12 (1). P. 1–16.
23. Łowicki D., Czarny A., Mlynarski J. NMR of carbohydrates. Nucl. Magn. Reson. 2013. V. 42. P. 383–419. DOI: 10.1039/9781849737678-00383
24. Gow N. A. R., Latge J. -P., Munro C. A. The fungal cell wall: structure, biosynthesis, and function. Microbiology Spectrum. 2017. V. 5 (3): 1–25. DOI: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0035-2016.
25. Synytsya A., Novák M. Structural diversity of fungal glucans. Carbohydrate Polymers. 2013. V. 92. P. 792–809. DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.09.077
26. Hoffmann G. C., Simson B. W., Timell T. E. Structure and molecular size of pachyman. Carbohydrate Research. 1971, V. 20: 185–188.
27. Baron M., Gorin P. A. J., Iacomini M. Isolation and identification of a linear (1→3)-linked β -D-glucan and other carbohydrate components of the lichen *Stereocaulon ramulosum* (Sw.) Räscher. Carbohydrate Research. 1988, V. 177. P. 235–239.
28. Tabata K., Ito W., Kojima T. et al. Ultrasonic degradation of schizophyllan, an antitumor polysaccharide produced by *Schizophyllum commune* Fries. Carbohydrate Research. 1981. V. 89. P. 121–135.
29. Ohno N., Adachi Y., Suzuki I. et al. Characterization of the antitumor glucan obtained from liquid-cultured *Grifola frondosa*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 1986. V. 34. P. 1709–1715.
30. Karácsonyi S., Kuniak L. Polysaccharides of *Pleurotus ostreatus*: Isolation and structure of pleuran, an alkali-insoluble β -glucan. Carbohydrate Polymers. 1994. V. 24 (2). P. 107–111.
31. Ma Zh., Zhang L., Nishiyama Y. et al. The molecular structure and solution conformation of an acidic heteropolysaccharide from *Auricularia auricula-judae*. Biopolymers. 2010. V. 95 (4). DOI: 10.1002/bip.21559
32. Zhang A. -Q., Xiao N. -N., Deng Y. -L. et al. Purification and structural investigation of a water-soluble polysaccharide from *Flammulina velutipes*. Carbohydrate Polymers. 2012. V. 87. P. 2279–2283. DOI: 10.1016/j.carbpol.2011.10.061
33. Zhang A., Deng Y., Sun P. et al. Structural investigation of a novel fucoglucogalactan isolated from fruiting bodies of *Hericium erincaeus*. Journal of Food Biochemistry. 2010. V. 35. P. 451–456. DOI: 10.1016/j.foodchem.2006.11.033
34. Ding X., Feng S., Cao M. et al. Structure characterization of polysaccharide isolated from the fruiting bodies of *Tricholoma matsutake*. Carbohydrate Polymers. 2010. V. 81. P. 942–947. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.04.010
35. Ding X., Hou Y.- L., Hou W. -R. Structure elucidation and antioxidant activity of a novel polysaccharide isolated from *Boletus speciosus* Fors. International Journal of Biological Macromolecules. 2012. V. 50. P. 613–618. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2012.01.021
36. Nie S.-P., Cui S. W., Phillips A. O. et al. Elucidation of the structure of a bioactive hydrophilic polysaccharide from *Cordyceps sinensis* by methylation analysis and NMR spectroscopy. Carbohydrate Polymers. 2011. V. 84. P. 894–899. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.12.033

37. Maity K. K., Patra S., Dey B., et al. A heteropolysaccharide from aqueous extract of an edible mushroom, *Pleurotus ostreatus* cultivar: structural and biological studies. *Carbohydrate Research*. 2011. V. 346. P. 366–372. DOI: 10.1016/j.carres.2010.10.026
38. Barad A., Mackedenski S., Li W. M. et al. Antiproliferative activity of a purified polysaccharide isolated from the basidiomycete fungus *Paxillus involutus*. *Carbohydrate Polymers*. 2018. V. 181. P. 923–930. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.11.058
39. Calixto R., Mattos B., Bittencourt V. et al. β -Galactofuranose-containing structures present in the cell wall of the saprophytic fungus *Cladosporium (Hormoconis) resinae*. *Research in Microbiology*. 2010. V. 161. P. 720–728. DOI: 10.1016/j.resmic.2010.07.005
40. Bernabe M., Salvachua D., Jimenez-Barbero J. et al. Structures of wall heterogalactomannans isolated from three genera of entomopathogenic fungi. *Fungal Biology*. 2011. V. 115. P. 862–870. DOI: 10.1016/j.funbio.2011.06.015
41. Komura D. L., Carbonero E. R., Gracher A. H. P. et al. Structure of *Agaricus* spp. fucogalactans and their anti-inflammatory and antinociceptive properties. *Bioresource Technology*. 2010. V. 101. P. 6192–6199. DOI: 10.1016/j.biortech.2010.01.142
42. Chan G. C. F., Chan W. K., Sze D. M. Y. The effects of β -glucan on human immune and cancer cells. *Journal of Hematology and Oncology*. 2009. V. 2. P. 25.
43. Bohn J. A., BeMiller J. N. (1 $\rightarrow$ 3)- β -D-Glucans as biological response modifiers: A review of structure-functional activity relationships. *Carbohydrate Polymers*. 1995. V. 28. P. 3–14.
44. Novak M., Vetvicka V. Beta-glucans, history, and the present: Immunomodulatory aspects and mechanisms of action. *Journal of Immunotoxicology*. 2008. V. 5. P. 47–57.
45. Zmitrovich I. V., Vlasenko V. A., Perelygin V. V., Figurin I. S. Prevention and treatment of cancer using so-called medicinal mushrooms raw materials: Criticism, facts, and perspectives. *Pharmacy Formulas*. 2020. V. 2. N. 4. P. 118–127. DOI: 10.17816/phf55224. (In Russ).
46. Brown G. D., Herre J., Williams D. L. Dectin-1 mediates the biological effects of beta-glucans. *Journal of Experimental Medicine*. 2003. V. 197 (9). P. 1119–1124. DOI: 10.1084/jem.20021890
47. Gross O., Gewies A., Finger K. et al. Card9 controls a non-TLR signaling pathway for innate anti-fungal immunity. *Nature*. 2006. V. 442 (7103). P. 651–656. DOI: 10.1038/nature04926
48. Dennehy K. M., Brown G. D. The role of the β -glucan receptor Dectin-1 in control of fungal infection. *Journal of Leukocyte Biology*. 2007. V. 82 (2). P. 253–258. DOI: 10.1189/jlb.1206753
49. Ikeda Y., Adachi Y., Ishii T. et al. Dissociation of Toll-like receptor 2-mediated innate immune response to zymosan by organic solvent-treatment without loss of Dectin-1 reactivity. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2008. V. 31 (1). P. 13–18. DOI: 10.1248/bpb.31.13
50. Coffelt S. B., Lewis C. E., Naldini L. et al. Elusive identities and overlapping phenotypes of proangiogenic myeloid cells in tumors. *American Journal of Pathology*. 2010. V. 176. P. 1564–1576.
51. Mantovani A. Molecular pathways linking inflammation and cancer. *Current Molecular Medicine*. 2010. V. 10. P. 369–373. DOI: 10.2174/156652410791316968
52. Qian B. Z., Pollard J. W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*. 2010. V. 141. P. 39–51. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.014
53. Quaranta V., Schmid Michael C. Macrophage-mediated subversion of anti-tumour immunity. *Cells*. 2019. V. 8(7). P. 747. DOI: 10.3390/cells8070747
54. Min L., Luo F., Ding C. et al. Dectin-1 activation by a natural product β -glucan converts immunosuppressive macrophages into an M1-like phenotype. *Journal of Immunology*. 2015. V. 195 (10). P. 5055–5065. DOI: 10.4049/jimmunol.1501158
55. Utomo R. Yu., Herwandhani P., Susidarti R. A. et al. Synthesis and cytotoxic activity of 2,5-bis(4-boronic acid) benzylidene cyclopentanone on HER2-overexpressed cancer cells. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 2017. V. 28 (2). P. 74–81. DOI: 10.14499/indonesianjpharm28iss2pp74
56. Ferreira I. G., Pucci M., Venturi G. et al. Glycosylation as a main regulator of growth and death factor receptors signaling. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. V. 19. P. 2–28. DOI: 10.3390/ijms19020580
57. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the prisma statement. *Annals of Internal Medicine*. 2009. V. 151. P. 264–269. DOI: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135
58. Jin X., Ruiz Beguerier J., Sze D. M. et al. *Ganoderma lucidum* (Reishi mushroom) for cancer treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. V. 6. CD 007731. DOI: 10.1002/14651858.CD007731.pub2
59. Zhong L., Yan P., Lam W. C. et al. *Coriolus versicolor* and *Ganoderma lucidum* related natural products as an adjunct therapy for cancers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Pharmacology*. 2019. DOI: 10.3389/fphar.2019.00703
60. Zmitrovich I. V., Bondartseva M. A., Arefyev S. P. et al. Professor Solomon P. Wasser and Medicinal Mushroom Science with a special attention to the problems of mycotherapy in oncology. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2022. V. 24 (1). P. 13–26. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2021041831

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 – Director 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.mihail@pharminnotech.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted December 01, 2023; approved after reviewing December 15, 2023;
accepted for publication December 30, 2023.

Формулы Фармации. 2023. Т. 5, № 4. С. 46–51

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ: ДИСКУССИОННАЯ ТРИБУНА

Краткое сообщение

УДК 638.162.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf624477>

Влияние кратковременного нагревания на активность амилалитических ферментов в меде

© 2023. В. В. Соловьева¹, В. А. Тихомиров¹, К. А. Филатова¹, С. Г. Парамонов¹

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

Автор, ответственный за переписку: Вячеслав Александрович Тихомиров, vyacheslav.tihomirov@spcru.ru

АННОТАЦИЯ. В исследовании представлены результаты анализа активности амилалитических ферментов в меде в зависимости от кратковременного нагревания, имитирующего процесс добавления меда в горячий чай. Также проведено сравнение этой активности с аналогичными ферментами, присутствующими в лекарственном препарате «Фестал». Установлены закономерности изменения активности амилалитических ферментов, что способствует разработке рекомендаций по употреблению меда с учетом данного показателя. Полученные результаты показывают значительно более низкую активность амилалитических ферментов в меде по сравнению с лекарственным препаратом. Однако с учетом различий в потреблении, возможно их оценка как сопоставимых. Также выявлено, что активность амилалитических ферментов в меде изменяется при кратковременном нагревании, не снижаясь до температуры 30 °С. По анализу активности *in vitro*, исследуемый образец соответствует лекарственному препарату «Фестал» и позволяет выдвигать перспективы для дальнейшего изучения влияния амилалитических ферментов меда на организм человека, требующего более точных методов изучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: амилалитические ферменты; мед; ферментативная активность; диастазное число; «Фестал»; полисахариды; *in vitro*

ВВЕДЕНИЕ

Процесс расщепления крахмала – распространённый в природе процесс, служащий для разложения полисахаридов. Содержащиеся в растениях полисахариды в виде крахмала под действием амилолитических ферментов животных расщепляются на более простые для последующего использования в физиологических процессах. Амилаза преимущественно присутствует в человеческом организме в слюнных и поджелудочной железе в составе пищеварительных ферментов и также в других тканях.. В меде амилолитические ферменты присутствуют как растительного происхождения, так и произведенные организмом пчелы (*Apis mellifera*) и служат для расщепления запасных углеводов растений (производных крахмала – декстринов) до более простых соединений (сахарозы), которые в свою очередь расщепляются до глюкозы и фруктозы сахаразой.

В товароведческой экспертизе меда активность амилолитических ферментов является одним из нормируемых показателей натурального меда [1], обозначается диастазным числом и измеряется в единицах Готе. Одной единице соответствует объем 1 см³ 1%-ного раствора крахмала, который разлагается за 1 час амилолитическими ферментами, присутствующими в 1 г безводного меда при температуре 40 °С. Недостаточное нормируемому показателю значение диастазного числа свидетельствует о фальсификации продукта или о термической обработке для придания более привлекательного внешнего вида (распускание закристаллизовавшегося меда). С другой стороны, некоторые исследователи считают, что и значительное превышение нормируемых показателей, например 50 ед. Готе, может свидетельствовать о фальсификации через искусственное добавление ферментов в продукт [2].

Диастазное число натурального меда зависит от ряда факторов: вида нектароносных растений [3, 4], региона происхождения [5, 6], породы (географической расы) пчел и силы пчелиной семьи. И колеблется в широких пределах: от 1,1 до 44,4 ед. Готе [3]. Также на активность амилолитических ферментов влияет температура хранения меда [7, 8]. Скорость снижения активности увеличивается с увеличением температуры.

Таким образом, с одной стороны в меде содержится некоторое количество группы полезных ферментов. Тем не менее, широкий диапазон значений активности амилолитических ферментов в меде, определяемый условиями сбора нектара и хранения продукта, делает невозможным выработку общих рекомендаций по использованию меда.

При этом амилолитические ферменты входят в число прочих ферментов в состав ряда лекарственных препаратов. Это торговые наименования: Фестал (содержит эквивалент амилазы 4500 FIP ЕД.), Микразим (эквивалент амилазы FIP 7500 ЕД.), Панкреатин (амилолитическая активность – не менее 2800 FIP ЕД.).

Цель исследования заключается в изучении влияния кратковременного воздействия высоких температур на активность ферментов перед непосредственным употреблением меда, например, при добавлении его в чай. Также проводится сравнительный анализ результатов определения диастазного числа в меде с использованием упрощенного метода и амилолитической активности

ферментов, содержащихся в лекарственном препарате «Фестал», определенной тем же методом, что служит опорной точкой для последующих исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследований использовался натуральный цветочный мед, в котором содержится в основном пыльца подсолнечника (30%). Он был полностью кристаллизованным и без признаков брожения. В процессе была определена массовая доля воды – 15,5%. Документально указано, что мед представляет собой продукцию Краснодарского края. В работе использовался метод, утвержденный в Правилах ветеринарно-санитарной экспертизы для продажи меда на рынках [9], для изучения амилолитических ферментов. Пробу 10% раствора меда подвергали нагреванию в течении 10 минут на водяной бане, с целью имитации процесса добавления меда в горячую воду (или чай) перед его употреблением. Был использован следующий ряд температур: 30 °С, 40 °С, 50 °С, 60 °С, 70 °С, 80 °С.

Для сопоставления с активностью амилолитических ферментов было изучено действие лекарственного препарата «Фестал», который был представлен в виде суспензии в соотношении 0,2 г на 1000 мл воды.

Для сопоставления с активностью амилолитических ферментов было изучено действие лекарственного препарата «Фестал», который был представлен в виде суспензии в соотношении 0,2 г на 1000 мл воды. В данной работе для обозначения активности амилолитических ферментов и их способности расщеплять крахмал использовались единицы Готе. При этом 1 ед. соответствует количеству фермента, разлагающему 1 см³ 1%-ного раствора крахмала за 1 час, содержащемуся в 1 г безводного меда при температуре 40 °С.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты определения амилолитических ферментов с различной температурой кратковременного нагрева, а также сравнительная определенная тем же методом активность ферментов в лекарственном препарате «Фестал» приведены в таблице 1.

Первый вариант исследования представлял собой контроль и отражал начальное значение активности амилолитических ферментов исследуемого образца меда без нагревания. Мед хранился при комнатной температуре. Варианты с 2 по 7 включительно предполагали нагрев 10% раствор меда до соответствующей температуры на водяной бане в течении 10 минут, имитируя добавление меда в чай, на разных этапах заваривания.

Последний, восьмой вариант, был предназначен для сравнения – с использованием того же метода определения активности амилолитических ферментов лекарственного препарата «Фестал» разведенном в пропорции 1 : 5000 (0,2 гр таблетки в 1000 мл воды).

Мед с начальной активностью амилолитических ферментов 17,9 ед. Готе (Рис. 1) практически не меняет свою активность при кратковременном нагреве 30 °С, и снижает активность, до 5 ед. при нагреве в течение 10 мин. до температуры 80 °С.

Активность амилолитических ферментов в 1 г безводного образца исследуемого меда, как при начальных условиях, так и при кратковременном нагревании до

Результаты определения активности амилолитических ферментов при воздействии различных температур

Табл. 1.

Table 1.

Results of determining the activity of amylolytic enzymes under the influence of various temperatures		
№ варианта исследования	Температура	Советующее число единиц Готе
Определение амилолитической активности 10% раствора меда.		
1	Комнатная, 20°	17,9
Нагревание образца меда в течении 10 минут с последующим измерением показателя		
2	30°	17,9
3	40°	13,9
4	50°	10,0
5	60°	8,0
6	70°	7,0
7	80°	5,0
Сравнительные данные ЛП активность препарата «Фестал» разведение 1 : 5000		
8	Комнатная, 20°	17,9

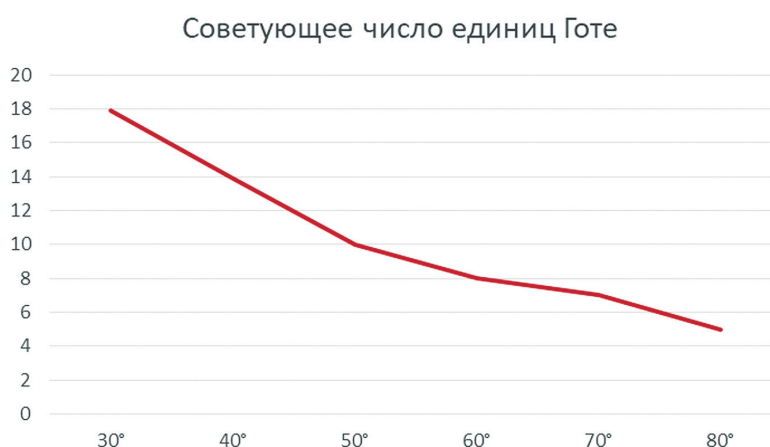


Рис. 1. Зависимость активности ферментов от температуры кратковременного нагрева меда

Fig. 1. Dependence of enzyme activity on the temperature of short-term heating of honey

температуры 30 °С, примерно соответствует активности *in vitro* ферментов, присутствующих в 0,2 г (1 таблетке) лекарственного препарата, разбавленного в 100 мл воды (по наполнению половины стакана воды). Эти результаты могут послужить отправной точкой для изучения влияния ферментов меда на организм. Необходимо отметить, что результаты исследования следует рассматривать как предварительные, поскольку используемый нами метод является упрощенным и имеет методическую погрешность $\pm 3,9$ ед. Готе. Выбор метода становится определяющим, поскольку другие используемые методы измерения диастазного числа, регламентированные ГОСТ 34232-2017 [10], показывают значительные расхождения в результатах (в 1,5–2 раза).

ВЫВОДЫ

Активность амилолитических ферментов в меде изменяется при кратковременном (10-минутном) нагреве. До температуры 30° С активность амилолитических ферментов в меде не снижается. По активности амилолитических ферментов *in vitro* исследуемый образец соответствует лекарственному препарату с содержанием действующего вещества эквивалентного 4500 FIP ЕД, растворенного в 500 раз. Что соответствует 1 таблетке лекарственного препарата «Фестал» запитой 100мл воды. Исследования амилолитической активности меда в разрезе влияния на организм человека перспективны и требуют дальнейшего изучения более точными методами.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Межгосударственный стандарт ГОСТ 19792-2017 «Мед натуральный. Технические условия» (введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 9 ноября 2017 г. № 1715-ст) / [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: [сайт]. –

URL: <https://base.garant.ru/72124706/> (дата обращения: 01.11.2023).

2. Зубова Е. Н. О диастазном числе меда / Е. Н. Зубова, Г. И. Леготкина // Пчеловодство. – 2012. – № 7. – С. 48–49.

3. Русакова Т. М. О диастазном числе мёдов // Пчеловодство, 1984, № 10, с. 22–23
4. Русакова Т. М. Научное обоснование влияния температурного воздействия и ботанического происхождения на ферментативную активность мёда / Т. М. Русакова, О. В. Серебрякова, С. Н. Есенкина // Современные проблемы пчеловодства и апитерапии: Материалы Международной научно-практической конференции, Рыбное, 18 декабря 2020 года / Под редакцией А. З. Брандорф [и др.]. – Рыбное: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научный центр пчеловодства», 2021. – С. 441–449. – DOI: 10.51759/pchel_api_2021_438
5. Попкова М. А. Биологически активные вещества мёда натурального / М. А. Попкова, Н. В. Будникова, Г. К. Степанцева // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 280–283. – DOI: 10.48612/n1zh-6azn-h1zh.
6. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия. Учебник. Под ред. акад. АМН СССР Дебова С. С. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1990. – 528 с.
7. Хорн Х., Люльманн К. Все о мёде: производство, получение, экологическая чистота и сбыт: [перевод с немецкого] / Хельмут Хорн, Корд Люльманн. – Москва; Владимир: АСТ Астрель ВКТ, 2011. – 316 с.
8. White J. W., Subers M. H., Kushnir I. Effect of storage and processing temperatures on honey quality. *Fd. Technol.* 18 (4), 1964, с. 153–156
9. Правила ветеринарно-санитарной экспертизы мёда при продаже на рынках (утв. Главным государственным ветеринарным инспектором Российской Федерации 18 июля 1995 г. № 13-7-2/365) (документ не действует) / [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: [сайт]. – URL: <https://base.garant.ru/2108674/> (дата обращения: 27.12.2023).
10. Межгосударственный стандарт ГОСТ 34232-2017 «Мед. Методы определения активности сахаразы, диастазного числа, нерастворимых веществ» (введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 9 ноября 2017 г. № 1716-ст) / [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: [сайт]. – URL: <https://base.garant.ru/72143882/> (дата обращения: 11.11.2023).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Варвара Витальевна Соловьева – студент 3 курса фармацевтического факультета Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, solovyova.varvara@spcru.ru

Вячеслав Александрович Тихомиров – студент 3 курса фармацевтического факультета Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, vyacheslav.tihomirov@spcru.ru

Ксения Андреевна Филатова – студент 3 курса фармацевтического факультета Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, kseniya.filatova@spcru.ru

Сергей Геннадьевич Парамонов – канд. биол. наук, доцент кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, sergei.paramonov@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 12.12.2023 г., одобрена после рецензирования 19.12.2023 г., принята к публикации 30.12.2023 г.

The influence of short-term heating on the activity of amylolytic enzymes in honey

© 2023. Varvara V. Solovyova¹, Vyacheslav A. Tikhomirov¹,
Ksenia A. Filatova¹, Sergey G. Paramonov¹

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

Corresponding author: Vyacheslav A. Tikhomirov, vyacheslav.tikhomirov@spcpcu.ru

ABSTRACT. This study presents the results of the analysis of the activity of amylolytic enzymes in honey, depending on short-term heating, simulating the process of adding honey to hot tea. Additionally, a comparison of this activity with similar enzymes present in the pharmaceutical preparation “Festal” was conducted. Regularities in the change of amylolytic enzyme activity were established, contributing to the development of recommendations for honey consumption considering this parameter. The obtained results demonstrate significantly lower activity of amylolytic enzymes in honey compared to the pharmaceutical preparation. However, considering differences in consumption, it is possible to assess them as comparable. It was also revealed that the activity of amylolytic enzymes in honey changes during short-term heating, not decreasing until the temperature reaches 30°C. Based on the *in vitro* activity analysis, the tested sample corresponds to the pharmaceutical preparation “Festal,” allowing for prospects for further research into the impact of honey’s amylolytic enzymes on the human body, requiring more precise methods of study.

KEYWORDS: amylolytic enzymes; honey; enzymatic activity; diastase number; “Festal”; polysaccharides; *in vitro*

REFERENCES

1. Mezhhgosudarstvennyi standart GOST 19792-2017 “Med natural’nyi. Tekhnicheskie usloviya” (vveden v deistvie prikazom Federal’nogo agentstva po tekhnicheskemu regulirovaniyu i metrologii ot 9 noyabrya 2017 g. N 1715-st) / [Elektronnyi resurs] // GARANT : [sait]. — URL: <https://base.garant.ru/72124706/>. (In Russ).
2. Zubova E. N. About the diastase number of honey / E. N. Zubova, G. I. Legotkina // Beekeeping. – 2012. – No. 7. – P. 48–49. (In Russ).
3. Rusakova T. M. O diastaznom chisle medov // Pchelovodstvo, 1984, № 10, s. 22–23. (In Russ).
4. Rusakova, T. M. Scientific substantiation of the influence of temperature exposure and botanical origin on the enzymatic activity of honey / T. M. Rusakova, O. V. Serebryakova, S. N. Yesenkina // Modern problems of beekeeping and apitherapy: Materials of the International Scientific and Practical Conference, Rybnoye, December 18, 2020 / Edited by A.Z. Brandorf [and others]. – Rybnoye: Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Scientific Center for Beekeeping”, 2021. – P. 441–449. – DOI: 10.51759/pchel_api_2021_438. (In Russ).
5. Popkova M. A. Biologically active substances of natural honey / M. A. Popkova, N. V. Budnikova, G. K. Stepantseva // Collection of scientific papers of the Krasnodar Scientific Center for Animal Science and Veterinary Medicine. – 2021. – T. 10, No. 1. – P. 280–283. – DOI: 10.48612/n1zh-6a3n-h1zh. (In Russ).
6. Berezov T. T., Korovkin B. F. Biologicheskaya khimiya. Uchebnik. Pod red. akad. AMN SSSR Debova S. S. – 2-e izd., pererab. i dop. – M.: Meditsina, 1990. – 528 s. (In Russ).
7. Khorn Kh., Lyull’mann K. Vse o mede : proizvodstvo, poluchenie, ekologicheskaya chistota i sbyt : [perevod s nemetskogo] / Khel’mut Khorn, Kord Lyull’mann. - Moskva; Vladimir : AST Astrel’ VKT, 2011. – 316 s. (In Russ).
8. White J. W., Subers M. H., Kushnir I. Effect of storage and processing temperatures on honey quality. *Fd. Technol.* 18 (4), 1964, c. 153–156
9. Pravila veterinarno-sanitarnoi ekspertizy meda pri prodazhe na rynkakh (utv. Glavnym gosudarstvennym veterinarnym inspektorom Rossiiskoi Federatsii 18 iyulya

1995 g. No. 13-7-2/365) (dokument ne deistvuet) / [Elektronnyi resurs] // GARANT : [sait]. – URL: <https://base.garant.ru/2108674/>. (In Russ).

10. Mezhgosudarstvennyi standart GOST 34232-2017 “Med. Metody opredeleniya aktivnosti sakharazy, dia-

staznogo chisla, nerastvorimyykh veshchestv” (vveden v deistvie prikazom Federal’nogo agentstva po tekhnicheskomu regulirovaniyu i metrologii ot 9 noyabrya 2017 g. No. 1716-st) / [Elektronnyi resurs] // GARANT : [sait]. – URL: <https://base.garant.ru/72143882/>. (In Russ).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Varvara V. Solovyova – 3rd year student of the Faculty of Pharmacy, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, solovyova.varvara@spcpu.ru

Vyacheslav A. Tikhomirov – 3rd year student of the Faculty of Pharmacy, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, vyacheslav.tikhomirov@spcpu.ru

Ksenia A. Filatova – 3rd year student of the Faculty of Pharmacy, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, kseniya.filatova@spcpu.ru

Sergey G. Paramonov – Ph.D. in Biological Sciences, Associate Professor at the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, sergei.paramonov@pharminnotech.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted December 12, 2023; approved after reviewing December 19, 2023; accepted for publication December 30, 2023.

Формулы Фармации. 2023. Т. 5, № 4. С. 52–56

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ: ДИСКУССИОННАЯ ТРИБУНА

Краткое сообщение

УДК 582.477:615.282:619

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf625348>

Микробиологические исследования экстракта можжевельника на определение чувствительности к штаммам микроорганизмов

© 2023. К. О. Иванова¹, А. М. Лунегов¹, Т. Ф. Черных², К. Ф. Зенков¹

¹Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия

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

Автор, ответственный за переписку: Александр Михайлович Лунегов, a.m.lunegov@mail.ru

АННОТАЦИЯ. Можжевельник является широкоиспользуемым ресурсом в пищевой, косметической и медицинской промышленности. Однако его применение в ветеринарной медицине представляет собой менее исследованную область. Литературные исследования подтверждают наличие в можжевельнике терпеновых соединений, дубильных веществ, кетонов, сахаров, органических кислот и флавоноидов. Определение химического состава эфирного масла можжевельника показало преобладание таких терпенов, как α -пинен, β -пинен, оцимены и α -лимонены, с варьирующимся химическим составом в зависимости от вида и места произрастания растения. Анализ литературных данных указывает на высокую значимость α -пинена, выступающего как основной и наиболее изученный терпен эфирного масла можжевельника со значительным диуретическим свойством. Кроме того, эфирное масло можжевельника обладает антибактериальными, противогрибковыми, противовоспалительными и дезодорирующими свойствами. Цель исследования повторно оценить противомикробные и противогрибковые свойства экстракта плодов можжевельника обыкновенного, полученного путем экстрагирования. В качестве объектов исследования использовались экстракты эфирных масел, полученные из плодов можжевельника обыкновенного. Для определения антибиотической активности были использованы тест-штаммы микроорганизмов различных таксономических групп. Эксперимент проводился в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями и федеральными клиническими рекомендациями. Методика исследования включала серийные разведения, приготовление микробной взвеси, нанесение инокулянта на питательные среды, а также инкубацию и оценку результатов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: можжевельник; экстракт; эфирные масла; микроорганизмы; антибиотическая активность; ветеринарная медицина; флавоноиды

ВВЕДЕНИЕ

Можжевельник имеет широкое применение в косметической, пищевой и медицинской промышленности, однако его применение в ветеринарной отрасли на данный момент не достигло больших масштабов. Согласно литературным данным, можжевельник содержит терпеновые соединения, дубильные вещества, кетоны, сахара, органические кислоты, флавоноиды и др. В свою очередь качественный анализ эфирного масла можжевельника показывает наибольшее содержание следующих терпенов: α-пинены, β-пинены, оцимены и α-лимонены, но в зависимости от вида можжевельника и его места произрастания, химический состав растения может варьироваться. Согласно литературным данным, основным компонентом и наиболее изученным терпеном эфирного масла можжевельника является α-пинен, который обладает выраженным диуретическим свойством. Однако эфирное масло можжевельника также обладает противовоспалительным, антибактериальным и дезодорирующим, действием [1–5]. Так, исследования эфирных масел дикорастущего можжевельника обыкновенного *Juniperus communis* L. (сем. Cupressaceae), проявил высокую антибактериальную активность по отношению Gr+ бактерий *Staphylococcus aureus* [6].

Цель исследования заключалась в повторном определении противомикробных и противогрибковых свойств экстракта плодов можжевельника обыкновенного, полученного путем экстрагирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материала исследования служил экстракт эфирных масел, полученных путем экстрагирования из плодов можжевельника обыкновенного. Для определения антибиотической активности были использованы тест-штаммы микроорганизмов разных таксономических групп: *Escherichia coli* ATCC код штамма 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC код штамма 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC код штамма 25923, *Candida albicans* ATCC код штамма 66024, *Streptococcus pneumoniae* ATCC код штамма 49136. Были использованы следующие питательные среды для культивирования микроорганизмов и реактивы: агар Мюллера-Хинтона, колумбийский агар, агар Сабуро, физиологический раствор. Исследование проводилось в ноябре 2023 года в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» согласно СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по про-

филактике инфекционных болезней» и Федеральных клинических рекомендаций «Способ определения чувствительности бактерий к дезинфицирующим средствам при мониторинге устойчивости к антимикробным препаратам в медицинских организациях» по следующей методике:

1. Приготовление разведений экстракта можжевельника обыкновенного методом серийных разведений в соотношении 1 : 2, 1 : 4, 1 : 8 и далее до 1 : 512;
2. Приготовление микробной взвеси каждого тест-штамма по стандарту мутности 0,5 по Мак-Фарланд;
3. Нанесение инокуляма на плотные питательные среды;
4. Нанесение на подготовленную чашку Петри с инокулямом по 0,1 мл каждого разведения экстракта можжевельника обыкновенного;
5. Условия инкубации: 37 °С, время инкубации 18–24 часа;
6. Просмотр и оценка результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Интерпретация антибиотической активности экстракта можжевельника обыкновенного представлена в таблице 1.

По результатам исследования, полный лизис культуры (+++) был в разведениях от 1 : 2 и 1 : 4 по отношению к *Streptococcus pneumoniae*, что свидетельствует о том, что *Streptococcus pneumoniae* является чувствительным к экстракту можжевельника обыкновенного. В отношении других таксономических групп *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, лизис культур отсутствовал (–), что на нечувствительность штаммов к экстракту можжевельника обыкновенного.

ВЫВОДЫ

Исходя из полученных данных можно прийти к выводу, что экстракт можжевельника обыкновенного, обладает выраженной противомикробной активностью по отношению к *Streptococcus pneumoniae*, что подтверждает результаты антимикробной активности экстракта можжевельника проведенные ранее, в мае 2023 года, в ФГБОУ «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» и полученные экспериментальные данные могут послужить к дальнейшим фармацевтическим исследованиям по созданию лекарственных форм.

Результаты микробиологического исследования экстракта можжевельника обыкновенного

Табл. 1.

Table 1.

Results of microbiological examination of juniper extract

Вид/штамм продуцента	1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16	1 : 32	1 : 64	1 : 128	1 : 256	1 : 512
<i>Escherichia coli</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Candida albicans</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+++	+++	–	–	–	–	–	–	–

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Андреева Н. Л. Учебное пособие к практическим занятиям по фармакогнозии для студентов ветеринарного факультета очной и заочной формы обучения / Н. Л. Андреева, А. М. Лунегов, В. А. Барышев [и др.]. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, 2017. – 147 с.
2. Bouajila J. Chemical Composition and Antimicrobial and Antioxidant Activities of Essential Oils and Various Extracts of *Juniperus phoenicea* L. (Cupressaceae) / Jalloul Bouajila, Ahmed Lebrihi, Florence Mathieu [et al.] // Journal of food science. – 2009. Vol (74). P. 363–371
3. Голованов В. А. Применение фитопрепаратов для придания антимикробных свойств текстильным материалам / В. А. Голованов, А. С. Абрамова, О. П. Сумская // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2011. – Т. 4, № 6(52). – С. 6–9.
4. Садырбеков Д. Т. Изучение антибактериальной, противогрибковой активности и состава эфирного масла можжевельника казацкого / Д. Т. Садырбеков, З. Т. Шульгау // ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕХНИЧЕСКИХ НАУК: Сборник статей Международной научно-практической конференции, Уфа, 29 декабря 2014 года / Ответственный редактор А. А. Сукиасян. – Уфа: Аэтерна, 2014. – С. 111–112.
5. Semerdjieva I. Biological Activity of Essential Oils of Four Juniper Species and Their Potential as Biopesticides / Ivanka Semerdjieva, Valtcho D. Zheljazkov, Tzenka Radoukova [et al.] // Molecules. – 2021. Vol (26): 6358
6. Струкова Е. Г. Воздействие эфирных масел сибирского региона на условно-патогенные микроорганизмы / Е. Г. Струкова, А. А. Ефремов, А. А. Гонтова, Л. С. Соколова // Химия растительного сырья. – 2009. – № 4. – С. 79–82.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Карина Олеговна Иванова – аспирант кафедры фармакологии и токсикологии Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия, karinockaa98@gmail.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@mail.ru

Татьяна Федоровна Черных – д-р фармацевт. наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, Санкт-Петербург, Россия, tatiana.odegova@pharminnotech.com

Константин Федорович Зенков – канд. ветеринар. наук, доцент кафедры фармакологии и токсикологии Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия, areonelf@gmail.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 12.12.2023 г., одобрена после рецензирования 19.12.2023 г., принята к публикации 30.12.2023 г.

Pharmacy Formulas. 2023. Vol. 5, no. 4. P. 52–56

ACTUAL PROBLEMS: DISCUSSION TRIBUNE

Short message

Microbiological studies of juniper extract to determine sensitivity to strains of microorganisms

© 2023. Karina O. Ivanova¹, Alexander M. Lunegov¹,
Tatiana F. Chernykh², Konstantin F. Zenkov¹

¹Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia

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

Corresponding author: Alexander M. Lunegov, a.m.lunegov@mail.ru

ABSTRACT. Juniper is a widely used resource in the food, cosmetic, and medical industries. However, its application in veterinary medicine represents a less researched area. Literature studies confirm the presence of terpenoid compounds, tannins, ketones, sugars, organic acids, and flavonoids in juniper. Determination of the chemical composition of juniper essential oil revealed the prevalence of terpenes such as α -pinene, β -pinene, ocimene, and α -limonene, with variations depending on the species and habitat of the plant. Analysis of the literature data highlights the significant importance of α -pinene, serving as the primary and most studied terpene in juniper essential oil with notable diuretic properties. Furthermore, juniper essential oil possesses antibacterial, antifungal, anti-inflammatory, and deodorizing properties. The aim of the study was to reassess the antimicrobial and antifungal properties of the extract obtained from common juniper fruits through extraction. The research used extracts of essential oils obtained from common juniper fruits and tested them for antibiotic activity against microorganisms of various taxonomic groups. The experiment was conducted in accordance with sanitary and epidemiological requirements and federal clinical recommendations. The research methodology included serial dilutions, preparation of microbial suspensions, inoculation of nutrient media, incubation, and result assessment.

KEYWORDS: juniper; extract; essential oils; microorganisms; antibiotic activity; veterinary medicine; flavonoids

REFERENCES

1. Andreeva N. L. Textbook for practical classes in pharmacognosy for full-time and part-time students of the veterinary faculty / N. L. Andreeva, A. M. Lunegov, V. A. Baryshev [et al.]. – St. Petersburg: St. Petersburg State Academy of Veterinary Medicine, 2017. – 147 p. (In Russ).
2. Bouajila J. Chemical Composition and Antimicrobial and Antioxidant Activities of Essential Oils and Various Extracts of *Juniperus phoenicea* L. (Cupressaceae) / Jalloul Bouajila, Ahmed Lebrihi, Florence Mathieu [et al.] // Journal of food science. – 2009. Vol (74). P. 363–371
3. Golovanov V. A. The use of herbal remedies to impart antimicrobial properties to textile materials / V. A. Golovanov, A. S. Abramova, O. P. Sumskeya // East European Journal of Advanced Technologies. – 2011. – T. 4, No. 6(52). – P. 6–9. (In Russ).
4. Sadyrbekov D. T. Study of antibacterial, antifungal activity and composition of essential oil of Cossack juniper / D. T. Sadyrbekov, Z. T. Shulgau // THEORETICAL and PRACTICAL ASPECTS OF TECHNICAL SCIENCES: Collection of articles of the International Scientific and Practical Conference, Ufa, December 29 2014 / Executive editor A. A. Sukiasyan. – Ufa: Aeterna, 2014. – P. 111–112. (In Russ).
5. Semerdjieva I. Biological Activity of Essential Oils of Four Juniper Species and Their Potential as Biopesticides / Ivanka Semerdjieva, Valtcho D. Zheljazkov, Tzenka Radoukova [et al.] // Molecules. – 2021. Vol (26): 6358.
6. Strukova E. G. The impact of essential oils of the Siberian region on opportunistic microorganisms / E. G. Strukova, A. A. Efremov, A. A. Gontova, L. S. Sokolova // Chemistry of plant raw materials. – 2009. – No. 4. – P. 79–82. (In Russ).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Karina O. Ivanova – Postgraduate student of the Department of Pharmacology and Toxicology, Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia, karinockaa98@gmail.com

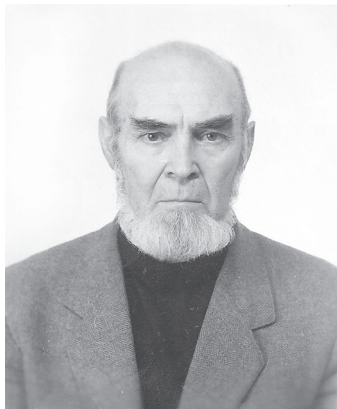
Alexander M. Lunegov – Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Toxicology, Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia, a.m.lunegov@mail.ru

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

Konstantin F. Zenkov – PhD. Veterinarian, Associate Professor, Department of Pharmacology and Toxicology, Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia, areonelf@gmail.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted December 12, 2023; approved after reviewing December 19, 2023;
accepted for publication December 30, 2023.



Жизненный путь профессора Леонида Васильевича Дмитренко

© 2023. Н. В. Глазова¹, Ю. Л. Бердникова^{2,3}

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

²Европейская Конфедерация Психоаналитической Психотерапии, Вена, Австрия

³Восточно-Европейский Институт Психоанализа, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Наталья Владимировна Глазова, natalia.glazova@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. Очерк посвящен советскому и российскому ученому, специалисту в области физики химических процессов Леониду Васильевичу Дмитренко, чья научная, педагогическая и организационная деятельность бесспорно стали фундаментом для дальнейшего развития в области высокомолекулярных соединений и процессов их промышленного получения. Леонид Васильевич был выдающимся ученым и научным деятелем, отличался интеллигентностью, добрым отношением к коллегам и студентам, был не равнодушен к проблемам людей и оказывал неоценимую помощь и поддержку всем, кто в ней нуждался. Светлые воспоминания о Леониде Васильевиче навечно останутся в памяти и сердцах его родственников, коллег по работе, студентов и выпускников университета. Этот очерк написан при поддержке дочери Леонида Васильевича Бердниковой Юлии Леонидовны, которая смогла предоставить материалы из архива своей семьи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Леонид Васильевич Дмитренко; семейный архив; биотехнология; ферменты; Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; Ленинградский химико-фармацевтический институт; доктор химических наук; профессор

СОКРАЩЕНИЯ:

ЛПИ им. М. И. Калинина – Ленинградский Политехнический Институт им. М. И. Калинина; АТФ – аденозинтрифосфат; СССР – Союз Советских Социалистических Республик; АН СССР – Академия наук Союза Советских Социалистических Республик; ЛХФИ – Ленинградский химико-фармацевтический институт; СПХФУ – Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; ВДНХ – Выставка достижений народного хозяйства.

Леонид Васильевич Дмитренко родился 6 ноября 1930 года в городе Харьков в семье служащего Василия Ивановича Дмитренко (1905–1977 гг.) и домохозяйки Ульяны Трофимовны Дмитренко (1909–1992 гг.) (рис. 1.).

В семье Дмитренко было трое детей: старший сын Леонид и его младшие брат Василий (1935–1989 гг.) и сестра Лариса (1940 – наст.) (рис. 2).

В 1950 году Леонид Васильевич поступает на физико-механический факультет Ленинградского политехнического института имени М. И. Калинина по специальности «техническая физика» (рис. 3), а спустя 5 лет в 1955 году с отличием его заканчивает [1].

После выпуска Леонид Васильевич работает инженером-исследователем в Институте высокомолекулярных соединений (рис. 4).

В 1961 году защищает кандидатскую диссертацию в ЛХФИ на тему «Хроматографический метод выделения на ионообменных смолах веществ, образующих дипольные ионы (антибиотик альбомин, гормон инсулин)» [2].

В 1965 году был избран, а в 1967 году утвержден в должности старшего научного сотрудника Института высокомолекулярных соединений по специальности «физическая химия». Его научная деятельность в тот период была связана с изучением закономерностей межмолекулярного взаимодействия в системах с участием сложных органических ионов и полиэлектролитов различной структуры. Теоретические исследования явились основой для практической реализации ряда разработок, в которых Л. В. Дмитренко принимал непосредственное участие. Среди них – освоение принципиально новых промышленных процессов получения кокарбоксилазы, АТФ, инсулина и антибиотиков.

В 1974 году защитил докторскую диссертацию по теме: «Исследование взаимодействия полиэлектролитов с органическими ионами (антибиотиками, нуклеотидами и их производными, белками и модельными соединениями)» [3].

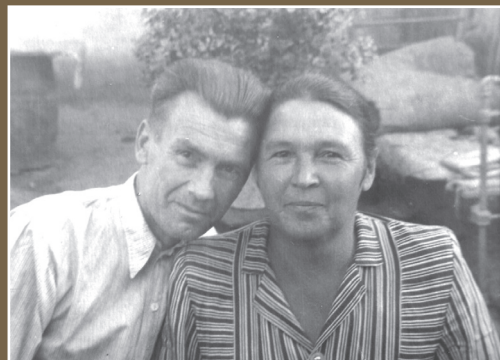


Рис. 1. Василий Иванович и Ульяна Трофимовна Дмитренко – родители Леонида Васильевича (семейный архив)
Fig. 1. Vasily Ivanovich and Ulyana Trofimovna Dmitrenko – Leonid Vasilyevich's parents (family archive)



Рис. 2. Семья Дмитренко (слева направо): Василий Иванович, Леонид Васильевич, Лариса Васильевна, Василий Васильевич, Ульяна Трофимовна (семейный архив)
Fig. 2. The Dmitrenko family (from left to right): Vasily Ivanovich, Leonid Vasilyevich, Larisa Vasilyevna, Vasily Vasilyevich, Ulyana Trofimovna (family archive)



Рис. 3. Леонид Васильевич Дмитренко – студент ЛПИ им. М. И. Калинина, 1950 год (семейный архив)
Fig. 3. Leonid Vasilyevich Dmitrenko – student of M. I. Kalinin LPI, 1950 (family archive)



Рис. 4. Леонид Васильевич Дмитренко в лаборатории института Высокомолекулярных соединений (семейный архив)
Fig. 4. Leonid Vasilyevich Dmitrenko in the laboratory of the Institute of High Molecular Weight Compounds (family archive)

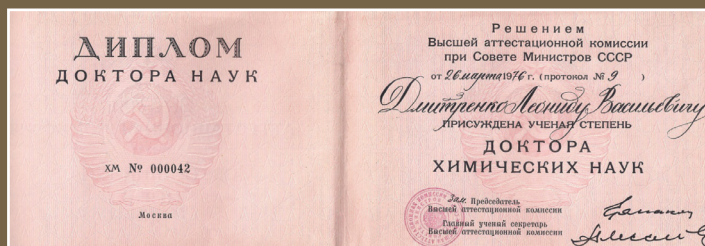


Рис. 5. Диплом доктора химических наук Л.В. Дмитренко, 1976 год
Fig. 5. Diploma of Doctor of Chemical Sciences L.V. Dmitrenko, 1976

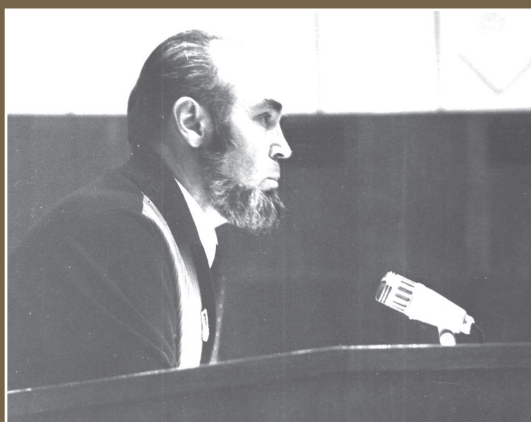
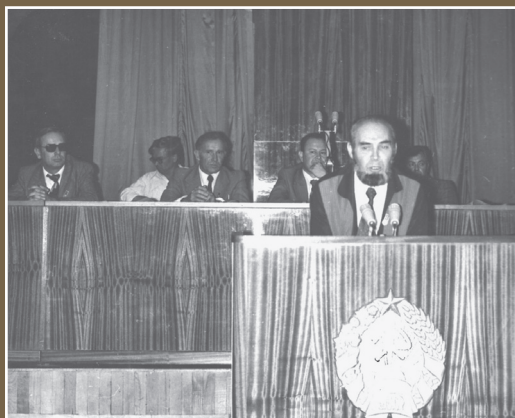


Рис. 6. Выступление на I Всесоюзной конференции по лигнину в сельском хозяйстве, 1978 год (семейный архив)
Fig. 6. Speech at the I All-Union Conference on Lignin in Agriculture, 1978 (family archive)

В 1976 году решением высшей аттестационной комиссии при Совете министров СССР Л. В. Дмитренко была присуждена учёная степень доктора химических наук (рис. 5).

С 1975 по 1984 год работал директором Всесоюзного научно-исследовательского института гидролизной промышленности (ВНИИГидролиз) (рис. 6, 7) [4].

В 1984 году решением Высшей аттестационной комиссии при Совете Министров СССР Л. В. Дмитренко присвоено учёное звание профессора по специальности «биотехнология» (рис. 8).

Основное направление работы Института в этот период характеризуется интенсивным развитием исследований по комплексному использованию растительного сырья. При активном участии Л. В. Дмитренко

в ВНИИГидролизе были осуществлены разработки, предполагающие упрощение технологии, снижение энергозатрат, металлоёмкости, утилизации отходов действующих гидролизных производств, а также работы по трансформации растительной ткани в кормовые, углеводные и углеводно-белковые продукты химическими, микробиологическими и радиационными методами, цикл исследований по переработке и утилизации продуктов на основе гидролизного лигнина. Проведены исследования по разработке технологических процессов для получения ценных продуктов на основе гидролизатов древесины [1].

С 1984 года Л. В. Дмитренко перешел на преподавательскую работу, став профессором и заведующим кафедрой биотехнологии Ленинградского химико-фармацевтического института (рис. 9).



Рис. 7. 1980 год; Нижний ряд: И. Н. Самсонова, Г. В. Самсонов, Н. П. Кузнецова, М. В. Гликина, Е. Б. Чижова. Средний ряд: Л. В. Дмитренко (директор гидролизного института), В. С. Юрченко, В. А. Пасечник (директор института особо чистых препаратов), Б. В. Москвичев (директор института антибиотиков и ферментов), Л. Р. Гудкин. Верхний ряд: А. Т. Меленевский, Л. М. Страгович, К. П. Папукова, Р. Н. Мишаева, А. А. Демин
Fig. 7. 1980; Bottom row: I. N. Samsonova, G. V. Samsonov, N. P. Kuznetsova, M. V. Glikina, E. B. Chizhova. Middle row: L. V. Dmitrenko (Director of the Hydrolysis Institute), V. S. Yurchenko, V. A. Pasechnik (director of the Institute of Especially Pure Drugs), B. V. Moskvichev (director of the Institute of Antibiotics and Enzymes), L. R. Gudkin. Top row: A. T. Melenevsky, L. M. Strogovich, K. P. Papukova, R. N. Mishaeva, A. A. Demin

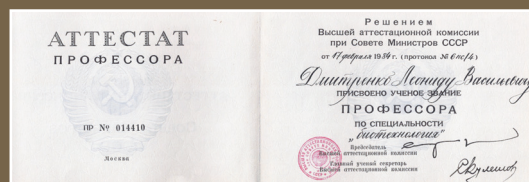


Рис. 8. Аттестат профессора Л. В. Дмитренко по специальности «биотехнология», 1984 год
Fig. 8. Certificate of Professor L. V. Dmitrenko in the specialty «biotechnology», 1984



Рис. 9. Л. В. Дмитренко на кафедре биотехнологии ЛХФИ (семейный архив)
Fig. 9. L. V. Dmitrenko at the Department of Biotechnology of the LHF (family archive)

Спустя 10 лет в 1994 году становится профессором кафедры химии древесины и физической химии Лесотехнической академии [4].

В последние годы Л.В. Дмитренко активно работал над созданием новых технологических процессов выделения гидролитических ферментов. Часть этих разработок по настоящее время используется заводом медицинских препаратов АО «Самсон» [4].

Одним из первых патентов, полученных в России, был патент на изобретение 1991 года «Способ получения гидролитических ферментов» за авторством Дмитренко Л. В., Глазовой Н. В., Рудометовой Н. В. и др [5].

Технология получения ферментных препаратов, для которой был разработан патент (рис. 10), до сих пор используется на предприятии Самсон-Мед. Предприятие незамедлительно приобрело данный патент, а авторам на основании этого переводились отчисления на протяжении всего срока действия патента, 20 лет.

В течение многих лет Леонид Васильевич вёл обширную научно – педагогическую работу, под его руководством защищён ряд кандидатских диссертаций. До последних дней жизни активно участвовал в научной деятельности специализированных учёных советов Института высокомолекулярных соединений, Санкт-Петербургского технологического университета и Лесотехнической академии. Был одним из инициаторов создания и членом-основателем Санкт-Петербургского союза научных и инженерных обществ. Был членом Научного совета АН СССР по проблеме «Химия древесины и её основных компонентов», членом редколлегии журнала «Гидролизная и лесохимическая промышленность».

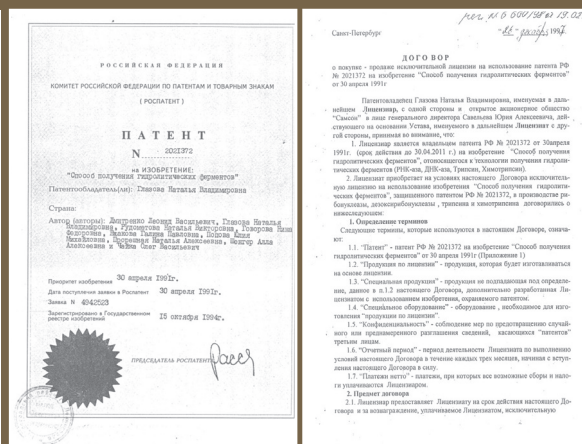


Рис. 10. Патент № 2021372 на изобретение «Способ получения гидролитических ферментов», авторы: Дмитренко Л. В., Глазова Н. В., Рудометова Н. В. и др., 1994 год
Fig. 10. Patent No. 2021372 for the invention “Method for producing hydrolytic enzymes”, authors: Dmitrenko L. V., Glazova N. V., Rudometova N. V. and others, 1994

Леонид Васильевич Дмитренко – автор более 300 научных публикаций [4] и изобретений [6], многие из которых удостоены наград. В период с 1960 по 1978 годы Л. В. Дмитренко был награждён двумя бронзовыми, серебряной и большой серебряной медалями Главного комитета ВДНХ СССР «За достигнутые успехи в развитии народного хозяйства СССР».



Рис. 11. Сотрудники кафедры биотехнологии (справа налево): профессор Л. В. Дмитренко, доктор химических наук Г. Э. Елькин, профессор Г. В. Самсонов (заведующий лабораторий ИВС)
Fig. 11. Employees of the Department of Biotechnology (from right to left): Professor L. V. Dmitrenko, Doctor of Chemical Sciences G. E. Elkin, Professor G. V. Samsonov (Head of IVS laboratories)



Рис. 12. Книга стихов Людмилы Васильевны Дмитренко «Сюжеты», 2021 год
Fig. 12. The book of poems by Lyudmila Vasilevna Dmitrenko "Plots", 2021



Рис. 13. Леонид Васильевич Дмитренко с женой Людмилой Васильевной (семейный архив)
Fig. 13. Leonid Vasilevich Dmitrenko with his wife Lyudmila Vasilevna (family archive)



Рис. 14. Леонид Васильевич Дмитренко с женой Людмилой Васильевной и сыном Алексеем (семейный архив)
Fig. 14. Leonid Vasilevich Dmitrenko with his wife Lyudmila Vasilevna and son Alexey (family archive)

Для кафедры биотехнологии Ленинградского химико-фармацевтического института (в настоящее время Санкт-Петербургского химико-фармацевтического Университета) (рис. 11) Леонид Васильевич был надежным товарищем для всех преподавателей и мудрым наставником для своих студентов [7].

С 1955 года находился в счастливом браке с Людмилой Васильевной Дмитренко (урожд. Фёдорова) (рис. 13) – переводчицей французской литературы и поэтом (рис. 12). Её перевод мемуарных очерков Жана Кокто «Портреты-воспоминания» в 2010 году вошёл в шорт-лист Литературной премии Мориса Ваксмахера. (Лучший перевод произведения французской литературы на русский язык, номинация «художественная литература») [8].

У Леонида Васильевича и Людмилы Васильевны есть двое детей, дочка и сын (рис. 14): Юлия Леонидовна

Бердникова (урожд. Дмитренко, род. 30.09.1957) – психолог-психоаналитик, старший преподаватель Восточно-Европейского Института Психоанализа (г. Санкт-Петербург) [9], автор ряда книг по психоанализу и психологии, соавтор учебника «Психоанализ: учебник для вузов», М. Изд. Юрайт, 2016; Алексей Леонидович Дмитренко (род. 04.07.1971) – российский литературовед, историк литературы, историк фотографии, издатель, куратор ряда искусствоведческих и издательских проектов, поэт, с 2007 года – главный редактор издательства «Вита Нова» [10].

В 1977 году у Леонида Васильевича Дмитренко родился внук Денис Александрович Бердников (род. 25.11.1977) – специалист сферы информационных технологий.

Леонид Васильевич Дмитренко (1931–1996 гг.) – уникальная личность, выдающийся ученый, чье вли-

яние ощущается в сердцах не только его родственников, но и всех тех, кто имел честь работать и учиться под его руководством. Его интеллигентность, добросердечие и безмерная отзывчивость делали его не только замечательным коллегой, но

и надежным другом, на которого всегда можно было положиться. Светлые воспоминания о Леониде Васильевиче навечно останутся в памяти и сердцах его родственников, коллег по работе, студентов и выпускников университета.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Леонид Васильевич Дмитренко (к 50-летию со дня рождения) // Химия древесины. – 1981. – № 2. – С. 116–117.
2. Дмитренко Л. В. Хроматографический метод выделения на ионообменных смолах веществ, образующих дипольные ионы (антибиотик альбомуцин, гормон инсулин) [Текст]: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук / Л. В. Дмитриенко; Ленинград. химико-фарм. ин-т. – Ленинград, 1961. – 12 с. – Библиогр.: с. 12. – 200 экз.
3. Дмитренко, Л. В. Исследование взаимодействия полиэлектролитов с органическими ионами (антибиотиками, нуклеотидами и их производными, белками и модельными соединениями) [Текст]: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук / Л. В. Дмитренко; Ин-т высокомолек. соед. АН СССР. – Ленинград, 1974. – 40 с.: рис., табл. – Библиогр.: с. 37–40. – 250 экз.
4. Леонид Васильевич Дмитренко. 1930–1996 // Прикладная биохимия и микробиология. – 1996. – Т. 32, № 4. – С. 478.
5. Дмитренко Л. В., Глазова Н. В., Рудометова Н. В., Говорова Н. Ф., Ежакова Г. П., Попова Ю. М., Прорешная Н. А., Шенгер А. А., Чайка О. В. Способ получения гидролитических ферментов. // Патент РФ № 2021372. – 15.10. – 1994
6. Дмитренко Леонид Васильевич: [Электронный ресурс]. URL: <https://patentdb.ru/author/907728>. (Дата обращения: 01.12.2023)
7. История кафедры – Кафедра биотехнологии: [Электронный ресурс]. URL: <https://biotech.pharminnotech.com>. (Дата обращения: 22.10.2021)
8. Стали известны имена номинантов, в 2010 году вошедших в шорт-лист премии Мориса Ваксмахера: [Электронный ресурс]. URL: https://www.ng.ru/culture/2010-11-25/8_premia.html (Дата обращения: 04.12.2023)
9. Преподаватель Бердникова Юлия Леонидовна – ВЕИП: [Электронный ресурс]. URL: <https://eeip.ru/informatsiya-ob-institute-psikhoanaliza/prepodavateli/berdnikova-yuliya-leonidovna/> (Дата обращения: 04.12.2023)
10. Алексей Дмитренко: [Электронный ресурс]. URL: https://vitanova.ru/aleksey_dmitrenko/ (Дата обращения: 04.12.2023)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Глазова Наталья Владимировна – канд. хим. наук, доцент кафедры биотехнологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, natalia.glazova@pharminnotech.com

Юлия Леонидовна Бердникова – психолог, психоаналитик, обучающий аналитик и супервизор Европейской Конфедерации Психоаналитической Психотерапии (ЕКПП), Вена, Австрия; старший преподаватель Восточно-Европейского Института Психоанализа (ВЕИП), Санкт-Петербург, Россия, berd2@yandex.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 12.12.2023 г., одобрена после рецензирования 19.12.2023 г., принята к публикации 30.12.2023 г.

Life path of Leonid Vasilyevich Dmitrenko

© 2023. Natalia V. Glazova¹, Yulia L. Berdnikova^{2,3}

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

²European Confederation of Psychoanalytic Psychotherapy, Vienna, Austria

³East European Institute of Psychoanalysis, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Natalya V. Glazova, natalia.glazova@pharminnotech.com

ABSTRACT. The essay is dedicated to Leonid Vasilyevich Dmitrenko, a Soviet and Russian scientist and specialist in the field of chemical physics, whose scientific, pedagogical, and organizational activities unquestionably laid the foundation for further development in the area of high-molecular compounds and their industrial production. Leonid Vasilyevich was an outstanding scientist and researcher, distinguished by his intellectualism, kind attitude towards colleagues and students, and his concern for people's problems, providing invaluable assistance and support to those in need. Bright memories of Leonid Vasilyevich will forever remain in the hearts and minds of his relatives, coworkers, and students and graduates of the university. This essay is written with the support of Leonid Vasilyevich's daughter, Julia Leonidovna Berdnikova, who was able to provide materials from her family's archives.

KEYWORDS: Leonid Vasilyevich Dmitrenko; family archive; biotechnology; enzymes; St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; Leningrad Chemical and Pharmaceutical Institute; Doctor of Chemical Sciences; Professor

REFERENCES

1. Leonid Vasilievich Dmitrenko (on the 50th anniversary of his birth) // Chemistry of wood. – 1981. – No. 2. – P. 116–117. (In Russ).
2. Dmitrenko L. V. Chromatographic method for isolating on ion exchange resins substances that form dipolar ions (antibiotic alibicin, hormone insulin) [Text]: abstract of the dissertation for the degree of candidate of chemical sciences / L. V. Dmitrienko; Leningrad. chemical-pharm. int. – Leningrad, 1961. – 12 p. – Bibliography: p. 12. – 200 copies. (In Russ).
3. Dmitrenko L. V. Study of the interaction of polyelectrolytes with organic ions (antibiotics, nucleotides and their derivatives, proteins and model compounds) [Text]: abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Chemical Sciences / L. V. Dmitrenko; Institute of high molecular weight. conn. Academy of Sciences of the USSR. – Leningrad, 1974. – 40 p.: Fig., table. – Bibliography: p. 37–40. – 250 copies. (In Russ).
4. Leonid Vasilievich Dmitrenko. 1930–1996 // Applied biochemistry and microbiology. – 1996. – T. 32, No. 4. – P. 478. (In Russ).
5. Dmitrenko L.V., Glazova N.V., Rudometova N.V., Govorova N.F., Ezhakova G.P., Popova Yu.M., Proreshnaya N.A., Shenger A.A., Chaika O. V. Method of obtaining hydrolytic enzymes. // RF Patent No. 2021372. – 15.10. – 1994. (In Russ).
6. Dmitrenko Leonid Vasilievich: [Electronic resource]. URL: <https://patentdb.ru/author/907728>. (In Russ).
7. History of the department – Department of Biotechnology: [Electronic resource]. URL: <https://biotech.pharminnotech.com>. (In Russ).
8. The names of the nominees who were shortlisted for the Maurice Waxmacher Prize in 2010 have become known: [Electronic resource]. URL: https://www.ng.ru/culture/2010-11-25/8_premia.html. (In Russ).
9. Teacher Yulia Leonidovna Berdnikova – VEIP: [Electronic resource]. URL: <https://eeip.ru/informatsiya-ob-institute-psikhoanaliza/prepodavateli/berdnikova-yuliya-leonidovna/>. (In Russ).
10. Alexey Dmitrenko: [Electronic resource]. URL: https://vitanova.ru/aleksey_dmitrenko/. (In Russ).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalya V. Glazova – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Biotechnology, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, natalia.glazova@pharminnotech.com

Yulia L. Berdnikova – psychologist, psychoanalyst, training analyst and supervisor of the European Confederation of Psychoanalytic Psychotherapy (ECP), Vienna, Austria; Senior Lecturer at the Eastern European Institute of Psychoanalysis (VEIP), Saint Petersburg, Russia, berd2@yandex.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted December 12, 2023; approved after reviewing December 19, 2023;
accepted for publication December 30, 2023.



Полвека на службе: профессор Леонид Герасимович Марченко (1941–2019 годы)

© 2023. Е. В. Флисюк¹, А. Л. Марченко¹

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

Автор, ответственный за переписку: Алексей Леонидович Марченко alexei.marchenko@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. Очерк посвящен профессору Леониду Герасимовичу Марченко, выпускнику Ленинградского химико-фармацевтического института. В своей педагогической деятельности Л. Г. Марченко прошел путь от ассистента до заведующего кафедрой Аптечной технологии лекарств. Помимо преподавательской работы, он активно занимался административной деятельностью: заместитель декана, с 1983 г. по 1986 г. – декан фармацевтического факультета, с 1986 г. по 2005 г. – проректор по учебной работе, затем с 2005 г. по 2008 г. – первый проректор по учебной работе, в период 2008–2009 годы – советник ректора. В очерке использованы, семейные архивные материалы, благодаря активной поддержке Марченко Екатерины Анатольевны, которая бережно сохраняет память о своем супруге Л. Г. Марченко. Почти полвека жизнь Леонида Герасимовича была неразрывно связана с Санкт-Петербургским государственным химико-фармацевтическим университетом. Здесь он учился, начиная со студенческих лет, продолжил свое образование в аспирантуре и потом более чем 40 лет проработал в университете. Леонид Герасимович был воплощением принципов академической честности и ответственности. Он всегда придавал большое значение качеству своей работы, стремился к совершенству и вдохновлял своих коллег на достижение высоких результатов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Леонид Герасимович Марченко; Ленинградский химико-фармацевтический институт; Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; проректор по учебной работе; фармацевтическое образование; декан фармацевтического факультета; кафедра аптечной технологии лекарств

СОКРАЩЕНИЯ:

ЛХФИ – Ленинградский химико-фармацевтический институт; СПХФУ – Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; АТЛ – Аптечная технология лекарств.

Леонид Герасимович родился 11 сентября 1941 года в городе Кричев Могилевской области, Белоруссия. В самые тяжелые для страны годы началась его жизнь. Оккупированная территория, бои недалеко от городка, где жила его семья, разруха, голод, боль, страх... Отец – младший политрук Герасим Федорович Марченко погиб на фронте в марте 1942 года, защищая подступы Ленинграда. Мать – Софья Ивановна одна поднимала и воспитывала двоих детей. В семье трудились все. С детства маленький Леня помогал матери, при этом успевал хорошо учиться. Он очень стремился к знаниям, к новому, совершенному.

В 1959 году успешно окончив школу, уехал в Ленинград и поступил в Ленинградское фармацевтическое училище. «Мечтал научиться готовить лекарства...», – говорил Леонид Герасимович, вспоминая о начале своего профессионального пути [1].

В 1962 году окончил Ленинградское фармацевтическое училище и был призван в ряды Советской Армии. Был назначен начальником аптеки. Служивцы его очень уважали и ценили. Ему предлагали продолжить военную карьеру, но, успешно завершив службу в августе 1964 года, Леонид Герасимович вернулся в Ленинград и поступил на дневное отделение Ленинградского химико-фармацевтического института. Чтобы поддержать родных в Белоруссии всегда дополнительно работал на протяжении всей своей студенческой жизни. Последние два года учебы был лаборантом научно-исследовательской лаборатории ЛХФИ, затем старшим лаборантом кафедры продуктов микробного синтеза ЛХФИ.

Он учился у таких выдающихся профессоров и преподавателей как Ирина Васильевна Манько (доцент кафедры Технологии лекарств и фитопрепаратов, руково-

дитель его дипломной работы), у профессора Сусанны Александровны Мининой, у доцента Исаака Яковлевича Гуревича, у профессора Тамары Александровны Мельниковой и других замечательных профессоров и преподавателей, которые в те годы работали в нашем Университете.

В 1969 году Леонид Герасимович окончил фармацевтический факультет Ленинградского химико-фармацевтического института, и поступил в аспирантуру кафедры технологии лекарств и фитопрепаратов. Следует отметить, что в то время конкурс в аспирантуру был 4–5 человек на место. Проводил большую экспериментальную работу (рис. 1, 2) и совмещал учебу и работу.

С ноября 1972 года был назначен ассистентом кафедры фармацевтической и токсикологической химии ЛХФИ. В мае 1973 года защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в специализированном Совете ЛХФИ (рис. 3).

С сентября 1975 года назначен ассистентом кафедры АТЛ ЛХФИ. Одновременно с работой на кафедре АТЛ был назначен заместителем декана фармацевтического факультета. В административной работе его наставниками были проректор по учебной работе ЛХФИ, доцент Николай Александрович Остапкевич и декан фармацевтического факультета доцент Петр Никифорович Голяков (рис. 4).

При участии Леонида Герасимовича активно развивалось творческое и профессиональное сотрудничество с родственными ВУЗами в других странах: в Народной Республике Болгарии, Венгерской Народной Республике, Чехословацкой социалистической республике, Польской Народной Республике. Ежегодно несколько студенческих групп ЛХФИ проходили производственную практику на предприятиях и в ВУЗах этих стран (рис. 5).



Рис. 1. Коллектив кафедры технологии лекарств и фитопрепаратов, 1970 год
Fig. 1. Staff of the Department of technology of drugs and phytopreparations (1970)

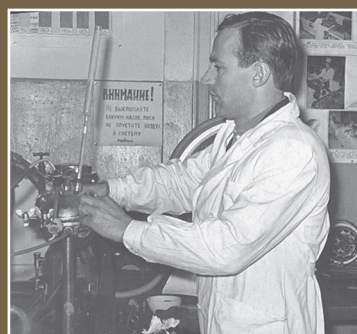


Рис. 2. Аспирант Леонид Герасимович Марченко
Fig. 2. Postgraduate student Leonid Gerasimovich Marchenko

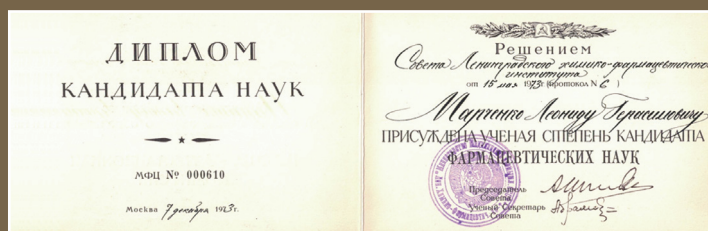


Рис. 3. Диплом кандидата фармацевтических наук Л.Г. Марченко, 1973 год
Fig. 3. Diploma of Candidate of Pharmaceutical Sciences L.G. Marchenko, 1973



Рис. 4. Заседание ректората ЛХФИ (ректор Н. П. Елинов)
Fig. 4. Meeting of the rector's office of the LCFl (rector N. P. Elinov)



Рис. 5. Л. Г. Марченко с группой студентов
Fig. 5. L. G. Marchenko with a group of students



Рис. 6. Коллектив кафедры Аптечной технологии лекарств
Fig. 6. Staff of the Department of pharmacy technologies of drugs



Рис. 7. Профессора кафедры Аптечной технологии лекарств Б. Л. Молдавер и Л. Г. Марченко
Fig. 7. Professors of the Department of pharmacy technologies of drugs B. L. Moldaver and L. G. Marchenko

Профессиональный и карьерный рост Леонида Герасимовича как преподавателя проходил на кафедре аптечной технологии лекарств: ассистент, старший преподаватель, доцент, профессор, а с 1996 г. – заведующий кафедрой (рис. 6, 7).

Историческая справка

История кафедры технологии лекарственных форм начинается с 1968 года. Первым заведующим кафедрой был участник Великой Отечественной войны, выпускник фармацевтического факультета Ленинградского химико-фармацевтического института, кандидат фармацевтических наук, доцент Гуревич Исаак Яковлевич. При нем произошло разделение кафедр аптечной и заводской технологии лекарств с образованием отдельной кафедры, занимающейся преподаванием курса технологии лекарственных форм аптечного изготовления. Кафедра получила название «Кафедра аптечной технологии» [2].

В 1984 г. Леониду Герасимовичу присвоено ученое звание доцента, а в 1991 г. – профессора по кафедре (рис. 8).

Л. Г. Марченко на высоком профессиональном и методическом уровне читал курс лекций по дисциплине «Аптечная технология лекарств» для студентов и ряд лекций для слушателей факультета повышения квалификации. Проводил все виды занятий со студентами. Занятия отличались высоким профессионализмом, логичностью и ясностью изложения. Леонид Герасимович руководил работой студентов в научном студенче-

ском обществе, дипломников и аспирантов. Постоянно руководил производственной практикой студентов. Леонид Герасимович является соавтором ряда учебных пособий по технологии лекарственных форм, востребованных не одним поколением провизоров, автором более 120 научных работ, в том числе проектов ВФС, регламентов (суспензии «Фталазола», «Эмбовина»). Л. Г. Марченко в соавторстве изданы методические рекомендации для практических работников аптек: «Прием лекарств в зависимости от времени приема пищи и ее состава», «Мази», «Инъекционные растворы», «Авторские прописи и готовые лекарственные средства под условными названиями». В нескольких изданиях было выпущено популярное в профессиональной среде Учебное пособие «Технология мягких лекарственных форм» (рис. 9).

В период с 1980-х по 1990-е годы Л. Г. Марченко занимал должность председателя методического совета института. Под его руководством были проведены значительные изменения в программе подготовки специалистов для аптечной службы и медицинской промышленности. Были разработаны новые учебные планы, а также введена концепция подготовки провизорских кадров из числа лиц, имеющих специальное среднее образование. По инициативе Л. Г. Марченко в учебный процесс были включены дисциплины: «Применение ЭВМ в фармации», «Фитотерапия», «Психологические аспекты управления коллективом».

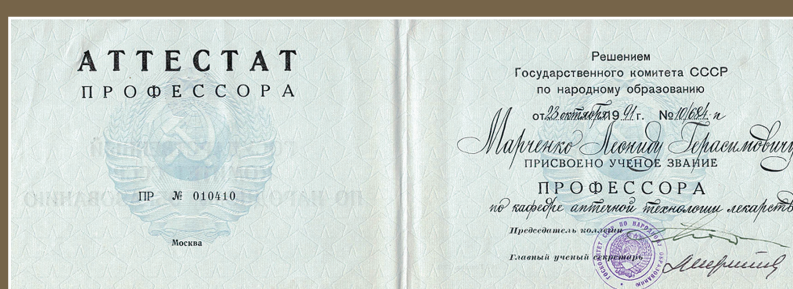


Рис. 8. Аттестат профессора Л. Г. Марченко по кафедре аптечной технологии лекарств, 1991 год
Fig. 8. Certificate of Professor L. G. Marchenko at the Department of Pharmacy technology of Medicines, 1991



Рис. 9. Учебное пособие «Технология мягких лекарственных форм»
Fig. 9. Textbook «Technology of soft dosage forms»

В течение многих лет Леонид Герасимович входил в Координационный Учебно-методический совет по Фармации Минздрава РФ, был председателем Комиссии по аттестации фармацевтических кадров при Комитете здравоохранения Правительства Санкт-Петербурга. Неоднократно назначался Министерством Здравоохранения в комиссии по аттестации и аккредитации фармацевтических ВУЗов (факультетов) России.

Профессор Л. Г. Марченко активно участвовал в конференциях, съездах и симпозиумах, посвященных проблемам фармацевтической науки и практики. Он также внес значительный вклад в подготовку фармацевтических кадров для других стран, включая Польшу, Словакию, Болгарию и Марокко. Наряду с преподавательской деятельностью Леонид Герасимович вел активную административную работу: заместитель декана, с 1983 г. по 1986 г. – декан фармацевтического факультета, с 1986 г. по 2005 г. – проректор по учебной работе, затем с 2005 г. по 2008 г. – первый проректор по учебной работе, в период 2008–2009 годы – советник ректора.

В период сложных 1990-х годов были установлены более строгие требования к уровню профессиональной подготовки специалистов, что привело к необходимости существенных изменений в учебных планах. В результате структурных преобразований вуза возникли новые кадровые сложности, требовавшие обновления материально-технического обеспечения. Проректор по учебной работе Л. Г. Марченко организует работы по совершенствованию учебных планов и кадровой политике, акцентируя внимание на переподготовке специалистов, которые имели перерыв в работе по специальности свыше 5 лет. Он также предложил расширять обучение на коммерческой основе для граждан России и уделить большее внимание заочной подготовке, системе государственной аттестации и внедрению компьютерных технологий в учебный процесс [3, 4].

За многолетний труд и плодотворную работу на благо отечественной фармации Леониду Герасимовичу в 1987 году был награжден Нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», а в 1999 году он был удостоен Почетного звания «Заслуженный работник Высшей школы РФ» в признание его значимого вклада в высшее образование [5].

Леонид Герасимович был воплощением принципов академической честности и ответственности. Он всегда придавал большое значение качеству своей работы, стремился к совершенству и вдохновлял своих коллег на достижение высоких результатов.

Для выпускников и сотрудников Университета Леонид Герасимович служил образцом добросовестного, отзывчивого, искреннего и творчески настроенного к работе человека. В нем всегда поражало то, что при высокой интенсивности многообразной работы он не утрачивал той особенной остроты, которая позволяла ему видеть ценность каждого человека, даже если это никак пока не проявивший себя студент. Он всегда очень живо интересовался делами своих учеников, их научными достижениями и устремлениями. Лейтмотивом всей его жизни было не останавливаться на достигнутом и уметь трезво оценивать результаты своего труда, видеть в них не повод для похвалы, а как основы для дальнейшего прогресса. Его пример наполнял источником вдохновения и мотивации всех, кто имел счастье быть знакомым с ним и работать рядом.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Его работа определила эпоху //Аптекарьский проспект № 3. – 2011. – С. 9.
2. Под знаком столетия: [сборник документов по истории СПбФУ] / Санкт-Петербургский государствен-

ный химико-фармацевтический университет; [автор-составитель: д-р филос. наук, доцент С. А. Воробьева; ответственный редактор: д-р фармац. наук, профессор И. А. Наркевич]. – Санкт-Петербург: ПМБ, 2019. – 448 с.: ил. ISBN 978-5-94543-028-0

3. Пять шагов до столетия. Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия 1919–2014.

4. Карева Н. Н. Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия. – СПб.: Издательство СПбГХФА, 2004. – 104 с.

5. Ресурс кафедры Технологии лекарственных форм ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России: [сайт]. – URL: <https://spcru.ru/cathedra/kafedra-tekhnologii-lekarstvennykh-form/> (дата обращения 01.12.2023)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Елена Владимировна Флисюк – д-р фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой технологии лекарственных форм, проректор по науке Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, elena.flisyuk@pharminnotech.com

Алексей Леонидович Марченко – канд. фармацевт. наук, доцент, заведующий кафедрой промышленной технологии лекарственных препаратов Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, alexei.marchenko@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 01.12.2023 г., одобрена после рецензирования 20.12.2023 г., принята к публикации 30.12.2023 г.

Pharmacy Formulas. 2022. Vol. 5, no. 4. P. 70–75

HERITAGE

Bibliography

Half a Century in Service: Professor Leonid Gerasimovich Marchenko (1941–2019)

© 2023. Elena V. Flisyuk¹, Alexey L. Marchenko¹

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia
Corresponding author: Alexei Leonidovich Marchenko e-mail: alexei.marchenko@pharminnotech.com

ABSTRACT. This text is a dedication to the Professor Leonid Gerasimovich Marchenko, a graduate of the Leningrad Institute of Chemical-Pharmaceutical Sciences. Throughout his career in education, L. G. Marchenko progressed from being an assistant to eventually heading the Department of Pharmaceutical Technology of Medications. Apart from his teaching activities, he was actively involved in administrative work: serving as deputy dean, and from 1983 to 1986, as the dean of the Pharmaceutical Faculty; from 1986 to 2005, he was the Vice-Rector for Academic Affairs, then from 2005 to 2008, the First Vice-Rector for Academic Affairs, and from 2008 to 2009, an advisor to the rector. The essay draws on family archival materials, thanks to the active support of Ekaterina Anatolievna Marchenko, who carefully preserves the memory of her husband, L. G. Marchenko. For almost half a century, Leonid Gerasimovich's life was inseparably linked to the Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University. Here he studied from his student years, continued his education in graduate school, and then worked in the university for more than 40 years. Leonid Gerasimovich embodied the principles of academic integrity and responsibility. He always attached great importance to the quality of his work, sought perfection, and inspired his colleagues to achieve high results.

KEYWORDS: Marchenko Leonid Gerasimovich; Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Leningrad Chemical and Pharmaceutical Institute; Vice rector for academic work; Pharmaceutical education; Dean of the Pharmaceutical Faculty; Department of pharmacy technologies of drugs

REFERENCES

1. His work defined the era // Aptekarsky Prospekt No. 3. – 2011. – P. 9.
2. Under the sign of the century: [collection of documents on the history of SCPFU] / St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; [author-compiler: Doctor of Philosophy, Associate Professor S. A. Vorobyova; executive editor: Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor I. A. Narkevich]. – St. Petersburg: PMB, 2019. – 448 p.: ill. ISBN: 978-5-94543-028-0
3. Five steps to a century. St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical Academy 1919–2014.
4. Kareva N. N. St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical Academy. – St. Petersburg: Publishing house SPbGCPA, 2004. – 104 p.
5. Resource of the Department of Technology of Dosage Forms of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education SPCPU of the Ministry of Health of Russia: [website]. – URL: <https://spcpu.ru/cathedra/kafedra-tekhologii-lekarstvennykh-form/> (access date 12/01/2023)

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena V. Flisyuk – D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department technology of dosage forms, Vice-rector, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, elena.flisyuk@pharminnotech.com

Alexey L. Marchenko – PhD. in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Industrial Technology of Medicines, St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmaceuticals, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, alexei.marchenko@pharminnotech.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted December 01, 2023; approved after reviewing December 20, 2023;
accepted for publication December 30, 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 приведет к разглашению секретной (конфиденциальной) информации (включая государственную тайну);
- что Автор проинформировал соавторов относительно условий этого Соглашения и получил согласие всех соавторов на заключение настоящего Соглашения на условиях, предусмотренных Соглашением.

5.2. Автор обязуется:

- представить рукопись Статьи в соответствии с Требованиями к статьям, указанными на сайте Журнала.
- не использовать в коммерческих целях и в других изданиях без согласия Издателя электронную копию Статьи, подготовленную Издателем;
- в процессе подготовки Статьи к публикации вносить в текст Статьи исправления, указанные рецензентами и принятые Редакцией Журнала, и/или, при необходимости, по требованию Издателя и Редакции доработать Статью;
- читать корректуру Статьи в сроки, предусмотренные графиком выхода Журнала;
- вносить в корректуру Статьи только тот минимум правки, который связан с необходимостью исправления допущенных в оригинале Статьи ошибок и/или внесения фактологических и конъюнктурных изменений.

5.3. Автор имеет право:

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

5.4. Издатель обязуется:

- опубликовать в печатной и электронной форме Статью Автора в Журнале в соответствии с условиями настоящего Соглашения;
- по решению Редакции Журнала, в случае необходимости, предоставить Автору корректуру верстки Статьи и внести обоснованную правку Автора;

- предоставить Автору электронную копию опубликованной Статьи на электронный адрес Автора в течение 15 рабочих дней со дня выхода номера Журнала в свет;
- соблюдать предусмотренные действующим законодательством права Автора, а также осуществлять их защиту и принимать все необходимые меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

5.5. Издатель имеет право:

- осуществлять техническое и литературное редактирование Статьи, не изменяющее ее (основное содержание);
- проводить экспертизу Статьи и предлагать Автору внести необходимые изменения, до выполнения которых Статья не будет размещена в Журнале;
- при любом последующем разрешенном использовании Автором (и/или иными лицами) Журнала и/или Статьи (в том числе любой ее отдельной части, фрагмента) требовать от указанных лиц указания ссылки на Журнал, Издателя, Автора или иных обладателей авторских прав, название Статьи, номер Журнала и год опубликования, указанные в Журнале;
- размещать в СМИ и других информационных источниках предварительную и/или рекламную информацию о предстоящей публикации Статьи;
- устанавливать правила (условия) приема и публикации материалов в Журнале. Редколлегия Журнала, возглавляемой главным редактором, принадлежат исключительные права отбора и/или отклонения материалов, направляемых в редакцию Журнала с целью их публикации. Рукопись (материальный носитель), направляемая Автором в Редакцию Журнала, возврату не подлежит. Редакция Журнала в переписку по вопросам отклонения Статьи Редколлегией 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 Перелыгин Тел.: 8(812) 499-39-00 (доб. 4231) E-mail: Info-formulas@mail.ru	Vladimir Perelygin
Заместитель главного редактора – научный редактор	Николай Ефимов Тел.: + 7(921) 910-68-15 E-mail: Info-formulas@mail.ru	Nikolai Efimov
Заместитель главного редактора – научный редактор	Александр Тюкавин Тел.: 8(812) 499-39-00 (доб. 4111) E-mail: atuukavin@mail.ru	Aleksandr Tyukavin
Заместитель главного редактора – научный редактор	Сергей Холодкевич Тел.: +7(911)227-39-48 E-mail: kholodkevich@mail.ru	Sergey Kholodkevich
Заведующий редакцией	Михаил Жариков Тел.: +7(905) 235-18-67 E-mail: Info-formulas@mail.ru	Mikhail Zharikov
Технический редактор	Ксения Демина	Ksenia Dyomina
Технический редактор	Иван Перелыгин	Ivan Perelygin
Дизайнер-верстальщик	Владимир Еленин	Vladimir Elenin
Корректор	Олеся Макарова	Olesya Makarova
Электронная версия журнала	journals.eco-vector.com/PharmForm	
Адрес редакции	197046, Санкт-Петербург, вн. тер. г. муниципальный округ Посадский, ул. Малая Посадская, д. 23, лит. А, помещ. 3Н, Ч.П. 2	197046 St. Petersburg, ext. ter. the municipal district of Posadsky, st. Malaya Posadskaya, 23, lit. A, room. 3N, Ch.P. 2
Тираж	500 экз.	
Отпечатано	ООО “Типография Лесник” 197183, Санкт-Петербург, Приморский район, ул. Сабировская, 37www.l-print.spb.ru	Подписано в печать 14.02.2024 Заказ 19

Мнение редакции может не совпадать с мнениями авторов публикуемых материалов.