



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

Научно-практический журнал
Scientific and practical journal

ФОРМУЛЫ АРМАЦИИ Pharmacy Formulas

Том
Volume

6

№
Number

2

2024

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



Владимир Перельгин,
Главный редактор

Граждане всех стран мира ожидают получения преимуществ от равного доступа к безопасным, современным и недорогим методам лечения. Лекарственные средства имеют важную роль в этом отношении, поскольку они предлагают терапевтические возможности для диагностики, лечения и профилактики заболеваний.

Фармацевтическая отрасль, как правило, вносит важный вклад в экономику стран, создавая высококвалифицированные рабочие места и инвестируя в инновации.

Цифровизация и инновации в использовании реальных данных открывают новые возможности в разработке и применении лекарственных средств.

Беспрецедентная пандемия коронавируса еще раз продемонстрировала, насколько важно иметь устойчивую к кризисам систему и обеспечивать доступность лекарств при любых обстоятельствах.

В мире постоянно проводится работа, которая направлена на создание перспективной нормативной базы и на поддержку фармацевтической отрасли в продвижении исследований и технологий, которые позволяют пациентам удовлетворять их терапевтические потребности, устраняя при этом сбои на рынке.

Термин «биоэкономика» (bioeconomy и bio-based economy) в последние годы стал все чаще использоваться за рубежом – в научной среде, в сфере государственного управления и деятельности бизнеса, особенно в европейских странах.

Экономические показатели биоэкономики в мире сильно зависят от методики измерений, но в целом выглядят впечатляющими. Так, в США в сфере биоэкономики работает около 300 тыс. человек, а ее объем составляет более 48 млрд долл. в год.

В Китае – прогнозируется, что рынок биоиндустрии в среднесрочной перспективе достигнет 1,2–1,5 трлн долл.

Для того, чтобы биоэкономику было возможно выделить в отдельный сектор экономики, необходимо внедрять новые индикаторы использования биоресурсов и методы учета производимой биотехнологической продукции.

Рассмотрение экономических показателей стран через призму биоэкономики, открывает широкие возможности для использования биологических знаний, знаний наук о жизни и окружающей среде.

При таком подходе важно учитывать и биологические риски, которые могут нанести существенный ущерб экономике и обществу.

Из доступных нам научных публикаций, материалов научно-практических конференций, нормативных правовых актов и документов в сфере развития фармацевтической отрасли сегодня на государственном уровне формируются концепции и подходы, связанные с биоэкономикой и биологизацией экономики наряду с успехами в медико-биологических науках.

Редакция издания призывает наших дорогих читателей принять участие в содействии достижению целей экологической безопасности России, а также внести свой вклад в реализацию таких направлений, как здравоохранение, медицина, экологическая интеграционная и региональная политика.

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

Citizens of all countries around the world expect to receive the benefits of equal access to safe, modern, and affordable treatment methods. Medicinal products play an important role in this regard, as they offer therapeutic opportunities for the diagnosis, treatment, and prevention of diseases.

The pharmaceutical industry generally makes an important contribution to the economies of countries, creating highly skilled jobs and investing in innovation. Digitalization and innovations in the use of real-world data are opening up new opportunities in the development and application of medicinal products. The unprecedented coronavirus pandemic has once again demonstrated how crucial it is to have a crisis-resilient system and to ensure the availability of medicines under any circumstances.

In the world, constant work is being carried out aimed at creating a promising regulatory framework and supporting the pharmaceutical industry in promoting research and technologies that allow patients to meet their therapeutic needs, while eliminating market disruptions.

The term “bioeconomy” (bioeconomy and bio-based economy) has been used increasingly abroad in recent years – in the scientific community, in public administration and business activities, especially in European countries.

The economic indicators of the bioeconomy in the world are strongly dependent on the measurement methodology, but in general they look impressive. Thus, in the US, about 300,000 people work in the bioeconomy sector, and its volume is more than \$48 billion per year. In China, it is forecasted that the bioindustry market will reach \$1.2–1.5 trillion in the medium term.

In order to distinguish the bioeconomy as a separate sector of the economy, it is necessary to introduce new indicators of the use of biological resources and methods of accounting for the produced biotechnological products.

Considering the economic indicators of countries through the prism of the bioeconomy opens up broad opportunities for the use of biological knowledge, life sciences and environmental knowledge. With this approach, it is important to take into account the biological risks that can cause significant damage to the economy and society.

From the available scientific publications, materials of scientific and practical conferences, regulatory legal acts and documents in the field of pharmaceutical industry development, concepts and approaches related to the bioeconomy and biologization of the economy are being formed at the state level, along with successes in biomedical sciences.

The editorial board of the publication calls on our dear readers to contribute to achieving the goals of environmental security in Russia, as well as to contribute to the implementation of such areas as healthcare, medicine, environmental integration and regional policy.

Guided by the priority and significant directions of development of pharmaceutical, biomedical and biological sciences, we hope for the support of our initiative by the members of the Editorial Board and readers of “Pharmacy Formula”.

Vladimir Perehygin,
Editor-in-Chief

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. Pereygin**, Doctor of Medicine (MD), Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Kiran R. Ranadive**, Ph.D., Associate Professor (Pune, India)
- **Alexey V. Smirnov**, D.Sc. in Chemistry (St. Petersburg, Russia)
- **Alexander G. Sofronov**, Corr. Member of RAS, Doctor of Medicine (MD), Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Yovana Strugar**, Ph.D. in Pharmaceutical Sciences (Republic of Serbia)
- **Inna I. Terninko**, D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Aleksandr I. Tyukavin**, Doctor of Medicine (MD), Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Elena V. Flisyuk**, D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Sergey V. Kholodkevich**, D.Sc. in Engineering (St. Petersburg, Russia)
- **Gennady P. Yakovlev**, D.Sc. in Biology, Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Igor P. Yakovlev**, D.Sc. in Chemistry, Professor (St. Petersburg, Russia)

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Аспекты микробиологического мониторинга производственной среды на фармацевтических и биотехнологических производствах

О. Ю. Богданова, Т. Ф. Черных,
Ю. А. Буковская

10

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Aspects of microbiological monitoring of the production environment in pharmaceutical and biotechnological manufacturing

O. Yu. Bogdanova, T. F. Chernykh,
Ju. A. Bukovskaya

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Состояние онкологической помощи в России: рак печени – (C22). Возрастные особенности наблюдаемой и относительной однолетней и пятилетней выживаемости больных (клинико-популяционное исследование). Часть 2

В. М. Мерабишвили, С. С. Багненко,
П. В. Балахнин, Е. А. Бусько

18

BIOMEDICAL SCIENCES

The state of oncological care in Russia: liver cancer (C22). Age-specific characteristics of observed and relative one-year and five-year survival rates of patients. (clinical-population study). Part 2

V. M. Merabishvili, S. S. Bagnenko,
P. V. Balakhnin, E. A. Busko

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Хитин/хитозан: биоресурсы, практическое использование, технологии производства

В. В. Перелыгин, Т. Н. Некрасова,
М. В. Жариков, А. О. Вернер,
И. В. Змитрович

34

BIOLOGICAL SCIENCES

Chitin/chitosan: bioresources, applications field, production technologies

V. V. Perelygin, T. N. Nekrasova,
M. V. Zharikov, A. O. Werner,
I. V. Zmitrovich

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ: ДИСКУССИОННАЯ ТРИБУНА

Подходы к составлению перечня лекарственных средств и их метаболитов, в отношении которых осуществляется государственное нормирование

А. Ю. Шпачук, М. А. Вилисова,
Н. А. Склярора

36

ACTUAL PROBLEMS: DISCUSSION TRIBUNE

Approaches to the compilation of a list of pharmaceuticals and their metabolites subject to state regulation

A. Yu. Shpachuk, M. A. Vilisova,
N. A. Sklyarova

Последняя система Кавалье-Смита

И. В. Змитрович, В. В. Перелыгин,
М. В. Жариков

38

The last system by Cavalier-Smith

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

НАСЛЕДИЕ

**К 95-летию со дня
рождения профессора
Сусанны Александровны Мининой
(1929–2018 гг.)**

И. Е. Каухова, А. Л. Марченко,
Н. С. Пивоварова

79

**«Блестящий учитель и популяризатор»:
профессор Павел Николаевич
Кашкин (1902–1991 гг.)**

И. А. Наркевич, С. А. Воробьева,
В. В. Перелыгин, И. Н. Плешаков,
Т. Ф. Черных

90

HERITAGE

**To the 95th anniversary of
the birth of Professor
Susanna Alexandrovna Minina
(1929–2018)**

I. E. Kaukhova, A. L. Marchenko,
N. S. Pivovarova

**“A brilliant teacher and popularizer”:
Professor Pavel Nikolaevich Kashkin
(1902–1991)**

I. A. Narkevich, S. A. Vorobeve,
V.V. Perelygin, I. N. Pleshakov,
T. F. Chernych

Аспекты микробиологического мониторинга производственной среды на фармацевтических и биотехнологических производствах

О. Ю. Богданова¹, Т. Ф. Черных¹, Ю. А. Буковская¹

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

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

АННОТАЦИЯ. Данное исследование посвящено актуальной проблеме совершенствования микробиологического мониторинга производственной среды и контроля качества продукции на предприятиях фармацевтической и биотехнологической отраслей. Подчеркивается, что эти отрасли в настоящее время являются одними из наиболее прибыльных секторов российской экономики, однако к качеству их выпускаемой продукции предъявляются особенно высокие требования. Современные условия функционирования данных предприятий порождают определенные проблемы, которые требуют стандартизованного подхода к их решению. В этой связи особую актуальность приобретает задача совершенствования микробиологического мониторинга производственной среды, а также контроля качества продукции, с целью оптимизации производственных процессов и повышения уровня безопасности выпускаемых товаров. В работе предлагается подход к выявлению и анализу критических точек производства, зависящих от источников возможной микробной контаминации. Для каждой из выявленных критических точек проведен анализ потенциальных проблем, решение которых позволит повысить эффективность системы микробиологического контроля.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиологический мониторинг; критические точки; объекты мониторинга; микробная контаминация; безопасность выпускаемой продукции; эффективность системы микробиологического контроля; оптимизация производственных процессов

СОКРАЩЕНИЯ:

ESKAPE – аббревиатура, состоящая из первых букв латинских названий наиболее устойчивых форм; ESKAPECC – модифицированная аббревиатура, состоящая из первых букв латинских названий наиболее устойчивых форм; ККТ – критическая контрольная точка.

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическая и биотехнологическая отрасли являются в настоящее время одними из наиболее динамично развивающихся и прибыльных секторов российской экономики. Рынок фармацевтических препаратов и товаров к 2024 году достиг 700 млрд рублей в год [1], а биотехнологические производства, отличающиеся широким спектром направлений, – 340 млрд рублей в год [2]. Лидерство этих отраслей объясняется их ключевой ролью в развитии таких перспективных технологий, как биотехнологии, геномная инженерия, биомедицина, нанотехнологии и информационные технологии.

Стремительный рост фармацевтических и биотехнологических предприятий накладывает, однако, определенные ограничения, в первую очередь связанные с необходимостью обеспечения высокого качества и безопасности выпускаемой продукции [3]. Одной из важнейших задач в этом отношении является организация эффективной системы микробиологического мониторинга производственной среды на данных предприятиях.

Целью настоящего исследования является привлечение внимания биотехнологов к актуальной проблеме повышения эффективности микробиологического мониторинга производственной среды на фармацевтических и биотехнологических предприятиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование базируется на комплексном анализе научных публикаций, нормативно-правовых актов и методических рекомендаций в области организации микробиологического контроля на фармацевтических и биотехнологических производствах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Основными проблемами фармацевтических и биотехнологических производств, которые могут иметь очевидный и в некоторых случаях неочевидный характер, являются следующие вопросы:

1. Изменение и совершенствование санитарно-гигиенических норм, требований к микробиологической чистоте, обеспечению и контролю стерильности [4]. Это не проблема, а необходимость, которая регулярно учитывает методологические и технологические инновации отрасли. При этом огромное число сотрудников отрасли могут несвоевременно информироваться о внешних изменениях или иметь затруднения в трактовке новых нормативных документов [5, 6].

2. Нарастание микробной устойчивости к антимикробным препаратам, дезинфицирующим средствам, антисептикам, которое фиксируется повсеместно и имеет тенденцию к увеличению и обострению. Данная проблема привела к выделению особой группы суперустойчивых бактерий – ESKAPE – (*Enterobacter* sp., *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*). К этой аббревиатуре стоит добавить две буквы, символизирующие *Clostridium difficile* и *Candida* sp., что дает ESKAPECC. Несмотря на многочисленные исследования природы микробной резистентности, существует много вопросов о механизмах устойчивости разных патогенов,

о функционировании микробных биопленок, о возможностях предотвращения и снижения распространения устойчивых штаммов [7].

3. Широкий спектр дезинфицирующих средств, антисептиков, питательных сред, санитарной одежды для сотрудников, методов контроля порой представляют собой значительную сложность выбора для предприятий, чтобы при минимальных затратах получить максимальную эффективность обеспечения безопасности и гигиены производства [8, 9].

4. Экономические санкции, накладывающие определенные ограничения в обмене опытом, обучении, торговле, технологическом обмене [10].

5. Всемирная пандемия новой коронавирусной инфекции 2019–2021 гг. и вероятность появления подобных эпидемий в будущем. Пандемия COVID-19 затронула многочисленные сферы общественной жизни, многому нас научила. Очевидным достижением нашего общества стала, например, гибкость адаптации к определенным ситуациям и быстрый переход к использованию дистанционных технологий [11]. Пандемия способствовала развитию новых профессий, дала толчок к новым направлениям исследований, стимулировала рынок иммунобиологических производств. Быстрые решения и внедрение инноваций в производства сопряжены с высокой вероятностью ошибок и необходимости их анализа и ликвидации [12, 13].

Тем самым, как и любая другая отрасль народного хозяйства фармацевтическая и биотехнологическая промышленность испытывает на себе внешние влияния и развивается в России быстрыми темпами. Для успешного преодоления проблем, устойчивого развития данной отрасли, гибкости в принятии решений и адаптивности системы управления предприятиями необходима стройная и эффективная система мониторинга производственной среды.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ

Микробиологический мониторинг играет важную роль в обеспечении надлежащего качества лекарственных средств, иммунобиологических препаратов, биотехнологических продуктов, товаров медицинского назначения [14]. Однако парадигма тестирования конечного продукта, особенно на микробиологическое качество, меняется, поскольку само по себе тестирование конечного продукта не обеспечивает полной или абсолютной гарантии контроля или отсутствия микробов-контаминантов [15].

В этой связи целью микробиологического мониторинга является оценка эффективности санитарно-гигиенических мероприятий, обеспечивающих исключение или минимизацию попадания микроорганизмов-контаминантов в сферу производства, готовый продукт фармацевтического или биотехнологического производства.

Список объектов мониторинга постоянно расширяется в связи с все возрастающими возможностями и потребностями производства, появляющимися новыми технологическими решениями. При этом, новые технологии появляются и для очистки объектов мониторинга от микроорганизмов-контаминантов. Основные объекты мониторинга фармацевтического или биотехнологического производства показаны на (рис. 1).



Рис. 1. Основные объекты мониторинга фармацевтического или биотехнологического производства
Fig. 1. The main objects of monitoring in pharmaceutical or biotechnological production

Как показано во множестве исследований [16, 17], персонал традиционно является одним из основных источников микробной контаминации в фармацевтическом производстве.

К задачам мониторинга производственной среды следует отнести группу систематических задач:

- получение репрезентативной оценки уровня микробной контаминации объектов производственной среды;
 - обеспечение качества готовой продукции.
- К производственным задачам следует отнести:**
- пресечение возможной контаминации;
 - оценку частоты контаминации объектов среды; изучение свойств контаминантов, устойчивости к дезинфектантам и антисептикам;
 - выявление штаммов, получивших приоритетное распространение в конкретном производстве;
 - оценку микробного пейзажа производственной среды.

К управленческим задачам отнесли управленческие решения по коррекции алгоритма мониторинга; управленческие решения по профилактике контаминации среды.

Для эффективности мониторинга мы предлагаем очертить спектр критических контрольных точек (ККТ) производства. На фармацевтических и биотехнологических производствах основными критическими точками являются следующие:

- отбор проб, качество которого напрямую обеспечивают предупреждение ложноотрицательных и ложноположительных ответов анализа;
- качество питательных сред;
- качество работы стерилизаторов;
- качество подготовки воздуха;
- качество подготовки и хранения воды;
- качество очистки, обработки и дезинфекции поверхностей, оборудования, материалов, инструментов;
- качество вспомогательных материалов, сырья;
- качество, эффективность дезрастворов, антисептиков;
- качество управления отходами производства;
- здоровье персонала, обучение персонала, контроль уровня контаминации кожи рук и рук в перчатках (при работе в чистых зонах).

При отборе проб на предприятии особое внимание необходимо уделить следующим точкам:

- зоны наиболее высокой вероятности контаминации продукта;
- зоны наибольшего риска скопления микроорганизмов при нормальном рабочем процессе;
- зоны, труднодоступные для уборки и дезинфекции;
- потенциальные источники контаминации.

Среди принципов отбора проб наиболее важными для осуществления эффективного мониторинга является разработка статистических планов отбора проб с учетом рисков и последствий, связанных с ошибочными решениями по выбору плана отбора. Персонал, выполняющий отбор проб, должен иметь соответствующую подготовку, строго соблюдать инструкции, регламентирующие состояние здоровья и требования личной гигиены.

Контроль питательных сред включает два важнейших аспекта – проверка ростовых качеств питательных сред и стерильности. Это критически важно для проведения микробиологического контроля и культивирования продуцентов. Не прохождение данной точки контроля инициирует процессы оптимизации питательной среды, которые в настоящее время проводят различными моно- и комбинированными способами. Для оптимизации питательных сред хорошо зарекомендовал себя метод многофакторного эксперимента [18, 19].

Основным требованием к прохождению критической точки контроля работы стерилизующих устройств, является системность, постоянство и регулярность контроля. Установка средств контроля в наименее благоприятных для стерилизующего действия местах. Соблюдение мер предосторожности для предотвращения контаминации индикаторными микроорганизмами.

Воздух является все проникающим объектом, поэтому его роль в контаминации может быть значительной. При мониторинге воздушной среды следует тщательно продумывать план отбора проб для охвата всей среды помещений. Следует помнить, что, несмотря на то, что большинство форм микроорганизмов, определяемых в воздухе, относится к непатогенным, опасность контаминации этими формами может составить значительные трудности в идентификации и понимании путей его рас-

пространения. Наибольшее внимание следует уделять асептическим зонам.

В отношении контроля воды следует отметить, что именно для микробиологического контроля питьевой воды были учтены многолетние исследования, внесены новые санитарно-показательные микроорганизмы, что стало способствовать более тщательному контролю.

Дезинфектанты и антисептики являются еще одной точкой контроля, поскольку контаминируются суперустойчивыми микроорганизмами, бороться с которыми становится очень сложно. Кроме того, широкий спектр дезсредств затрудняет оптимальный выбор средств для практической деятельности производства. Важнейшим аспектом выбора должны стать эффективность, комбинированность механизмов воздействия, ротация [20, 21].

Однако, наибольшую опасность распространения контаминантов представляет собой персонал. Организм человека является нишей огромного числа видов микроорганизмов, при этом практически ежегодно появляются новые данные о микробиоме человека и его роли [20, 21]. В этой точке особое значение приобретает регулярное обучение персонала предприятия и повышение его квалификации.

Основными принципами подходов к микробиологическому мониторингу производственной среды с учетом выявления и анализа критических точек являются:

- исследование продукции, вырабатываемой фармацевтическими и биотехнологическими предприятиями на всех этапах технологического процесса (сырье, промежуточные стадии, готовая продукция);

- обследование работников на бактерионосительство (по эпидемическим показателям);
- регулярность исследования смывов с рук работников, оборудования, инвентаря и других объектов производственной среды;
- накопление сведений о «домашних» штаммах контаминантов, их устойчивости к антибиотикам, дезсредствам и антисептикам;
- контроль качества готовой продукции;
- обучение сотрудников производств;
- изучение и внедрение новых методов микробиологического контроля.

Алгоритм подхода к микробиологическому мониторингу с учетом выявления и анализа ККТ показан на схеме (рис. 2).

Для разработки и осуществления плана микробиологического мониторинга важным являются следующие компетенции:

- знание всех стадий и технологического процесса;
- знание возможных контаминантов, «домашних» штаммов;
- знание нормобиоты и нормативов по ее содержанию в сырье и готовых продуктах;
- знание возможностей микробиоты в отношении контаминации, процессов биодеструкции, биотрансформации и других нежелательных последствий.

Для разработки и осуществления плана микробиологического мониторинга могут быть использованы:

- эпидемиологические данные и информация санэпидстанций, центров контроля качества лекарств и биологически активных добавок;

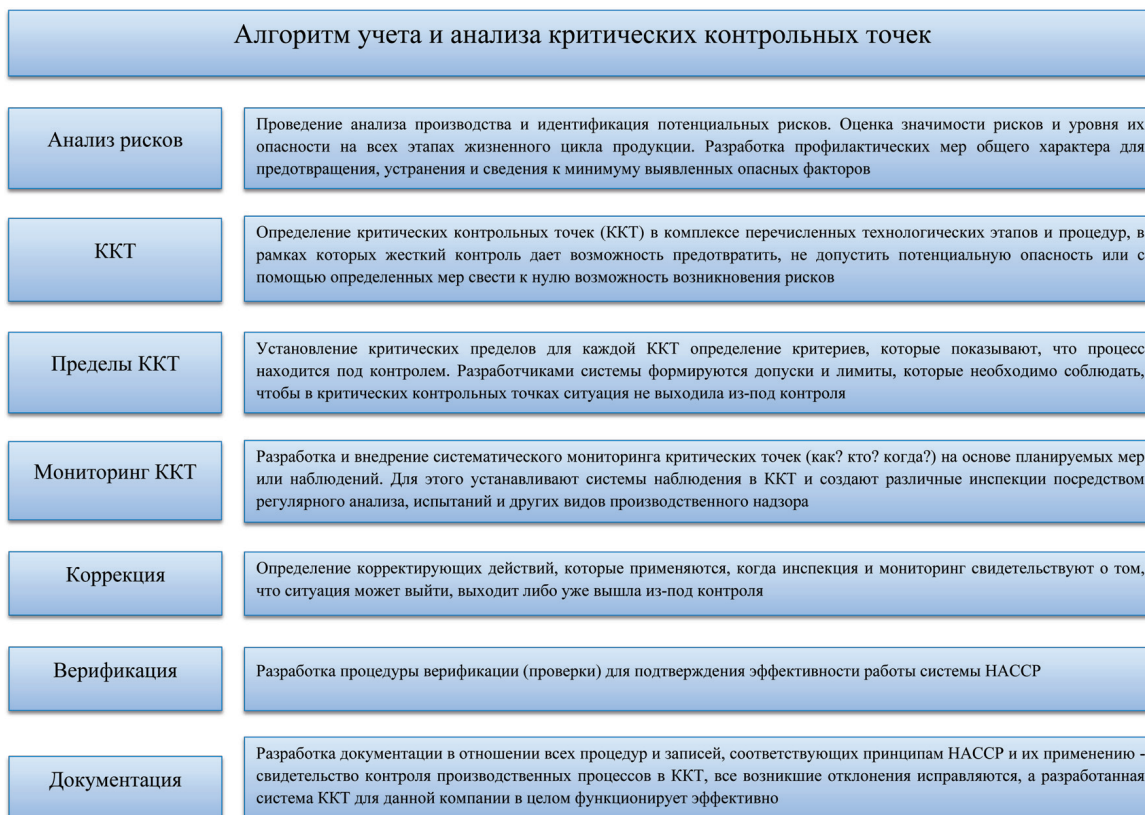


Рис. 2. Блок-схема. Алгоритм учета и анализа критически контрольных точек

Fig. 2. Block diagram. Algorithm for accounting and analysis of critical control points

- имеющийся практический опыт;
- проведение микробиологических анализов, включая определение присутствия в смывах, сырье, готовой продукции патогенных микроорганизмов или микроорганизмов-индикаторов;
- определение присутствия микроорганизмов в окружающей среде и определение степени контаминации микроорганизмами воздуха, воды, оборудования, инструментов;
- валидизация соответствия точности анализа рисков и эффективности предлагаемых профилактических мероприятий;
- прогностические модели.

По мере выявления ККТ на производстве следует определить критические пределы ККТ, которые должны отвечать следующим требованиям:

- критические пределы – крайние значения, приемлемые в отношении безопасности продукции;
- критические пределы должны показать, что выбранные значения приводят к управлению процессом;
- использование микробиологических пределов возможно, только если материал гомогенен, микробио-

логические испытания могут осуществляться только в лаборатории и срок их проведения зависит от времени, необходимого для пророста микроорганизмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность микробиологического мониторинга производственной среды фармацевтического и биотехнологического предприятия определяется сложностью производственных процессов и множеством источников потенциальной микробиологической контаминации. Разработка адаптированных алгоритмов и планов проведения мониторинга с учетом технологических особенностей каждого предприятия является важной задачей. Для ее решения необходима консолидация усилий образовательных учреждений, научных организаций и производственных площадок.

Данный подход позволит биотехнологическим предприятиям совершенствовать системы контроля микробиологических рисков, что в свою очередь будет способствовать повышению качества, безопасности и конкурентоспособности отечественной биотехнологической продукции.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. МЗ РФ. XIV изд. Т. 1. Москва, 2018. / [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: [сайт]. – URL: <https://base.garant.ru/72230404/> (дата обращения: 18.07.2024).
2. Воробьев А. Развитие фармацевтического рынка России 2023 в новой реальности: ключевые игроки и результаты [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://delprof.ru/press-center/open-analytics/razvitiie-farmatsevticheskogo-rynka-rossii-2023-v-novoy-realnosti-kluchevye-igroki-i-rezultaty/> (дата обращения: 15.06.2024)
3. Анализ рынка биотехнологий (BioTech) в России в 2018–2022 гг., прогноз на 2023–2027 гг. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://businessstat.ru/images/demo/biotech_russia_demo_businessstat.pdf
4. Богданова О. Ю., Черных Т. Ф., Таиров И. Т., Таирова А. Б. Изучение роли обработки рук на количественный и качественный состав микробиоты // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2023. – № 3. – С. 5–9. – Режим доступа: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13505>
5. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. N3 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 2.1.3684–21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий» (с изменениями и дополнениями) / [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: [сайт]. – URL: <https://base.garant.ru/400289764/> (дата обращения: 18.07.2024).
6. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р ИСО 14644-1-2017 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха по концентрации частиц» (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 18 октября 2017 г. N1442-ст) / [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: [сайт]. – URL: <https://base.garant.ru/72101886/> (дата обращения: 18.07.2024).
7. Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzamil S, Rasool MH, Nisar MA, Alvi RF, Aslam MA, Qamar MU, Salamat MKF, Baloch Z. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. Infect Drug Resist. 2018 Oct 10;11:1645–1658. doi: 10.2147/IDR.S173867.
8. Методические рекомендации МР 3.5.1.0109-16 «Дезинфекционный режим в медицинских организациях в целях профилактики лихорадки Зика» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом РФ 9 марта 2016 г.) / [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: [сайт]. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71248586/> (дата обращения: 18.07.2024).
9. Руководство Р 4.2.2643-10 «Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом РФ 1 июня 2010 г.) (с изменениями и дополнениями) / [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: [сайт]. – URL: <https://base.garant.ru/4192979/> (дата обращения: 18.07.2024).
10. Смирнова И. А. Экономические последствия пандемии «COVID-19» для России / И. А. Смирнова, Е. Ю. Онопюк, Е. В. Захарова // Экономика регионов России: современ-

ное состояние и прогнозные перспективы: Сборник статей по материалам III Всероссийской научно-практической конференции преподавателей, аспирантов, магистрантов Ивановского филиала экономического университета Г. В. Плеханова, посвященной Году науки и технологий – 2021, Иваново, 13–15 апреля 2021 года. – Иваново: Ивановский филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский экономический университет имени Г. В. Плеханова», 2021. – С. 160–164. – EDN COXBCV.

11. Гладков Э. Л. Развитие информационного обеспечения дистанционно-образовательных технологий в эпоху пандемии / Э. Л. Гладков // Молодой ученый. – 2021. – № 17(359). – С. 97–100.

12. Мизинцева М. Ф. Трансформация российского рынка труда в условиях пандемии: основные проблемы и тенденции / М. Ф. Мизинцева, А. Р. Сардарян // Вестник Волгоградского государственного университета. Экономика. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 102–109. – doi: 10.15688/ek.jvolsu.2021.1.8.

13. Ахмадеев А. М. Структура инновационного процесса и особенности внедрения инноваций / А. М. Ахмадеев // Экономика и управление: научно-практический журнал. – 2021. – № 6(162). – С. 45–48.

14. Шумакова Ю. С. Микробиологический мониторинг производственной среды на фармацевтическом производстве / Ю. С. Шумакова. – Текст: непосредственный // Молодой ученый. – 2024. – № 14 (513). – С. 46–48. – URL: <https://moluch.ru/archive/513/112180/> (дата обращения: 17.07.2024).

15. Sandle T. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control / T. Sandle. – Woodhead Publishing, 2015. – 316 p. – ISBN 978-0-08-100044-1.

16. Белых А. А. Микробиологический контроль в условиях производства лекарственных средств / А. А. Белых, М. И. Василенко // Актуальные аспекты и перспективы развития современной биотехнологии: Сборник докладов Всероссийской научной конференции с международным

участием, Белгород, 22–24 марта 2023 года. – Белгород: Белгородский государственный технологический университет им. В. Г. Шухова, 2023. – С. 26–29.

17. Бабаева Е. В. Микробиологический контроль как инструмент обеспечения качества в производстве лекарственных средств / Е. В. Бабаева, Д. А. Орлова // Современное состояние экономических систем: управление, развитие, безопасность: Сборник научных трудов IV Международной научно-практической конференции, Тверь, 08–11 декабря 2023 года. – Тверь: Тверской государственный технический университет, 2024. – С. 154–159.

18. Ананьева Е. П., Богданова О. Ю., Гурина С. В. Многофакторный эксперимент в определении оптимальных диапазонов СВЧ-излучения, активизирующих рост дрожжей // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2022. – № 1. – С. 12–17. – Режим доступа: URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13339>

19. Zhou T., Reji R., Kairon R. S. and Chiam K. H. (2023) A review of algorithmic approaches for cell culture media optimization. Front. Bioeng. Biotechnol. 11:1195294. doi: 10.3389/fbioe.2023.1195294

20. Черных Т. Ф. Изменение ростовых и морфологических показателей микроорганизмов при воздействии нового дезинфектанта / Т. Ф. Черных, О. Ю. Богданова, Л. В. Алексеева // Проблемы и перспективы развития науки и образования: Материалы Всероссийской (национальной) научно-практической конференции, Тверь, 14 февраля 2023 года. – Тверь: Издательство Тверской ГСХА, 2023. – С. 281–283.

21. Кузнецова, А. А. Выбор дезинфицирующих средств в ветеринарии / А. А. Кузнецова, О. Ю. Богданова, Т. Ф. Черных // Проблемы и перспективы развития науки и образования: Материалы Всероссийской (национальной) научно-практической конференции, Тверь, 14 февраля 2023 года. – Тверь: Издательство Тверской ГСХА, 2023. – С. 278–281.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Юлия Анатольевна Буковская – соискатель кафедры микробиологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, Санкт-Петербург, Россия, ybukovskaya@mail.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 17.04.2024 г., одобрена после рецензирования 28.06.2024 г., принята к публикации 18.07.2024 г.

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International © Эко-Вектор, 2024

Aspects of microbiological monitoring of the production environment in pharmaceutical and biotechnological manufacturing

Olga Yu. Bogdanova¹, Tatiana F. Chernykh¹, Julia A. Bukovskaya¹

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia
Corresponding author: Olga Yu. Bogdanova, olga.bogdanova@pharminnotech.com

ABSTRACT. This research is devoted to the pressing issue of improving the microbiological monitoring of the production environment and quality control of products in the pharmaceutical and biotechnological industries. It is emphasized that these industries are currently among the most profitable sectors of the Russian economy, but their manufactured products are subject to particularly high quality requirements. The modern operating conditions of these enterprises give rise to certain problems that require a standardized approach to their solution. In this regard, the task of improving the microbiological monitoring of the production environment, as well as quality control of products, becomes particularly relevant in order to optimize production processes and increase the level of safety of the manufactured goods. The paper proposes an approach to the identification and analysis of critical points of production, depending on the sources of potential microbial contamination. For each of the identified critical points, an analysis of potential problems has been carried out, the solution of which will make it possible to increase the effectiveness of the microbiological control system.

KEYWORDS: microbiological monitoring; critical points; objects of monitoring; microbial contamination; safety of manufactured products; effectiveness of the microbiological control system; optimization of production processes

REFERENCES

1. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii. MZ RF. XIV izd. T. 1. Moskva, 2018. // [Elektronnyi resurs] // GARANT: [sait]. – URL: <https://base.garant.ru/72230404/>. (In Russ.).
2. Vorob'ev A. Razvitie farmatsevticheskogo rynka Rossii 2023 v novoi real'nosti: klyuchevye igroki i rezul'taty [Elektronnyi resurs]. – Rezhim dostupa: <https://delprof.ru/press-center/open-analytics/razvitie-farmatsevticheskogo-rynka-rossii-2023-v-novoy-realnosti-klyuchevye-igroki-i-rezultaty/>. (In Russ.).
3. Analiz rynka biotekhnologii (BioTech) v Rossii v 2018–2022 gg, prognoz na 2023–2027 gg. [Elektronnyi resurs]. – Rezhim dostupa: https://businessstat.ru/images/demo/biotech_russia_demo_businessstat.pdf. (In Russ.).
4. Bogdanova O. Yu. Study of the role of hand treatment influence on the quantitative and qualitative composition of microbiota / O. Yu. Bogdanova, T. F. Chernykh, I. T. Tairov, A. B. Tairova // International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2023. – No. 2. – P. 5–9. (In Russ.).
5. Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 28 yanvarya 2021 g. N3 "Ob utverzhdenii sanitarnykh pravil i norm SanPiN 2.1.3684-21" "Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k sodержaniyu territorii gorodskikh i sel'skikh poselenii, k vodnym ob'ektam, pit'evoi vode i pit'evomu vodosnabzheniyu, atmosfernomu vozdukh, pochvam, zhilym pomeshcheniyam, ekspluatatsii proizvodstvennykh, obshchestvennykh pomeshchenii, organizatsii i provedeniyu sanitarno-protivoepidemi-cheskikh (profilakticheskikh) meropriyatii" (s izmeneniyami i dopolneniyami) // [Elektronnyi resurs] // GARANT: [sait]. – URL: <https://base.garant.ru/400289764/>. (In Russ.).
6. Natsional'nyi standart RF GOST R ISO 14644-1-2017 "Chistye pomeshcheniya i svyazannye s nimi kontrolirovemye sredy. Chast' 1. Klassifikatsiya chistoty vozdukh po kontsentratsii chastits" (utv. i vveden v deistvie prikazom Federal'nogo agentstva po tekhnicheskomu regulirovaniyu i metrologii ot 18 oktyabrya 2017 g. N1442-st) // [Elektronnyi resurs] // GARANT: [sait]. – URL: <https://base.garant.ru/72101886/>. (In Russ.).
7. Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzamil S, Rasool MH, Nisar MA, Alvi RF, Aslam MA, Qamar MU, Salamat MKF, Baloch Z. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. Infect Drug Resist. 2018 Oct 10;11:1645–1658. doi: 10.2147/IDR.S173867.
8. Metodicheskie rekomendatsii MR3.5.1.0109-16 "Dezinfektsionnyi rezhim v meditsinskikh organizatsiyakh v tselyakh profilaktiki likhoradki Zika" (utv. Federal'noi slu-

zhboi po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelei i blagopoluchiya cheloveka, Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 9 marta 2016 g.) / [Elektronnyi resurs] // GARANT: [sait]. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71248586/>. (In Russ.).

9. Rukovodstvo R4.2.2643-10 “Metody laboratornykh issledovaniy i ispytaniy dezinfektsionnykh sredstv dlya otsenki ikh effektivnosti i bezopasnosti” (utv. Federal’noi sluzhboi po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelei i blagopoluchiya cheloveka, Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 1 iyunya 2010 g.) (s izmeneniyami i dopolneniyami) / [Elektronnyi resurs] // GARANT: [sait]. – URL: <https://base.garant.ru/4192979/>. (In Russ.).

10. Smirnova I. A. Economic consequences of the COVID-19 pandemic for Russia / I. A. Smirnova, E. Yu. Onopyuk, E. V. Zakharova // Economy of Russian regions: current state and forecast prospects: Collection of articles based on the materials of the III All-Russian scientific and practical conference of teachers, graduate students, and master’s students of the Ivanovo branch of G.V. Plekhanov Russian University of Economics, dedicated to the Year of Science and Technology – 2021, Ivanovo, April 13–15, 2021. – Ivanovo: Ivanovo branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Plekhanov Russian University of Economics”, 2021. – P. 160–164. (In Russ.).

11. Gladkov E. L. Development of information support for distance education technologies in the era of a pandemic / E. L. Gladkov // Young scientist. – 2021. – No. 17 (359). – P. 97–100. (In Russ.).

12. Mizintseva M. F. Transformation of the Russian labor market in the context of a pandemic: main problems and trends / M. F. Mizintseva, A. R. Sardaryan // Bulletin of Volgograd State University. Economics. – 2021. – Vol. 23, No. 1. – P. 102–109. – DOI 10.15688/ek.jvolsu.2021.1.8. (In Russ.).

13. Akhmadeev A. M. The structure of the innovation process and features of innovation implementation / A. M. Akhmadeev // Economics and Management: scientific and practical journal. – 2021. – No. 6 (162). – P. 45–48. (In Russ.).

14. Shumakova Yu. S. Mikrobiologicheskii monitoring proizvodstvennoi sredy na farmatsevticheskom proizvodstve / Yu. S. Shumakova. – Tekst: neposredstvennyi // Molodoi uchenyi. – 2024. – № 14 (513). – S. 46–48. – URL: <https://moluch.ru/archive/513/112180/>. (In Russ.).

15. Sandle T. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control / T. Sandle. – Woodhead Publishing, 2015. – 316 p. – ISBN 978-0-08-100044-1.

16. Belykh A. A. Microbiological control in the conditions of production of medicines / A. A. Belykh, M. I. Vasilenko // Actual aspects and prospects for the development of modern biotechnology: Collection of reports of the All-Russian scientific conference with international participation, Belgorod, March 22–24, 2023. – Belgorod: Belgorod State Technological University named after V.G. Shukhov, 2023. – P. 26–29. (In Russ.).

17. Babaeva E. V. Microbiological control as a tool for quality assurance in the production of medicines / E. V. Babaeva, D. A. Orlova // Current state of economic systems: management, development, security: Collection of scientific papers of the IV International scientific and practical conference, Tver, December 08–11, 2023. – Tver: Tver State Technical University, 2024. – P. 154–159. (In Russ.).

18. Ananyeva E. P. Multifactorial experiment in determining the optimal ranges of microwave radiation that activate yeast growth / E. P. Ananyeva, O. Yu. Bogdanova, S. V. Gurina // International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2022. – No. 1. – P. 12–17. – doi: 10.17513/mjpf.13339. (In Russ.).

19. Zhou T., Reji R., Kairon R.S. and Chiam K.H. (2023) A review of algorithmic approaches for cell culture media optimization. Front. Bioeng. Biotechnol. 11:1195294. doi: 10.3389/fbioe.2023.1195294

20. Chernykh T. F. Changes in growth and morphological parameters of microorganisms under the influence of a new disinfectant / T. F. Chernykh, O. Yu. Bogdanova, L. V. Alekseeva // Problems and prospects for the development of science and education: Proceedings of the All-Russian (national) scientific and practical conference, Tver, February 14, 2023. – Tver: Publishing House of Tver State Agricultural Academy, 2023. – P. 281–283. (In Russ.).

21. Kuznetsova A. A. Selection of disinfectants in veterinary medicine / A. A. Kuznetsova, O. Yu. Bogdanova, T. F. Chernykh // Problems and prospects for the development of science and education: Proceedings of the All-Russian (national) scientific and practical conference, Tver, February 14, 2023. – Tver: Publishing House of Tver State Agricultural Academy, 2023. – P. 278–281. (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Julia A. Bukovskaya – Applicant for the Department of Microbiology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, ybukovskaya@mail.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted April 17, 2024; approved after reviewing June 28, 2024; accepted for publication July 18, 2024.

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license © Eco-Vector, 2024

Состояние онкологической помощи в России: рак печени – (С22). Возрастные особенности наблюдаемой и относительной однолетней и пятилетней выживаемости больных. (клинико-популяционное исследование). Часть 2

В. М. Мерабишвили¹, С. С. Багненко^{1,2}, П. В. Балахнин¹, Е. А. Бусько^{1,3}

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

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

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

АННОТАЦИЯ. Расчеты выживаемости пациентов с раком печени на федеральном уровне Российской Федерации проводятся только в Северо-Западном федеральном округе и еще на некоторых отдельных административных территориях. В первой части нашего исследования мы представили подробное изучение распространенности рака печени, отметив, что уровни стандартизированной заболеваемости и смертности в России и Северо-Западном федеральном округе практически идентичны, что позволяет нам представлять результаты нашего исследования как общероссийские. Проведенное исследование подтвердило серьезность проблемы заболевания раком печени среди населения. Однако были зафиксированы определенные успехи в лечении пациентов, со значительным увеличением показателей выживаемости, в основном однолетней. Например, в Северо-Западном федеральном округе однолетняя выживаемость выросла с 13,6% в 2000 году до 23,1% в 2022 году, что составляет увеличение на 69,8%. В то же время пятилетняя выживаемость практически не изменилась. Было отмечено увеличение показателей выживаемости в большинстве возрастных групп. Выявлен существенный недостаток в первичном учете пациентов – недостаточное точное определение стадии заболевания раком печени. Однолетняя выживаемость пациентов с раком печени у мужчин и женщин (22,7% и 22,1%) практически одинакова, так же как и выживаемость пациентов с раком печени, проживающих в городских и сельских районах. Таким образом, дальнейшее улучшение результатов лечения этой сложной группы пациентов, может быть достигнуто только путем внедрения региональных и федеральных программ скрининга и эпидемиологического наблюдения среди групп населения с высоким и крайне высоким риском развития гепатоцеллюлярного рака.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак печени; однолетняя и пятилетняя выживаемость; половозрастные особенности; одногодичная летальность; стадии заболевания; гепатоцеллюлярный рак; выживаемость больных

СОКРАЩЕНИЯ:

ЗНО – злокачественные новообразования; БД – база данных; ПРР – Популяционный раковый регистр; МАИР – Международного агентства по исследованию рака; ИДУ – индекс достоверности учёт; РМЖ – рак молочной железы; ГЦР – Гепатоцеллюлярный рак; ЧЭА – чрескожная энергетическая абляция; РЧА – радиочастотная абляция; МВА – микроволновая абляция; КА – криоабляция; ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация; ЛНМ – лекарственно-насыщаемые микросферы; уТАХЭ – ультра-селективная ТАХЭ; бТАХЭ – баллонокклюзионная ТАХЭ; АСР – Американский колледж радиологии; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; УЗИ – ультразвуковое исследование; КУУЗИ – УЗИ с контрастным усилением.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования, проводимые на основе данных популяционных раковых регистров, играют важную роль в оценке эффективности мероприятий по борьбе с онкологическими заболеваниями на популяционном уровне.

Анализ этих данных позволяет выявлять тенденции в выживаемости, определять факторы, влияющие на результаты лечения, и разрабатывать стратегии улучшения качества онкологической помощи.

В европейских научных публикациях, посвященных методологии расчета показателей выживаемости на популяционном уровне, часто проводятся исследования, основанные на анализе данных из множества онкологических регистров [1–9]. В российских научных публикациях также обсуждается обширное количество исследований, посвященных методологии расчёта показателей выживаемости на популяционном уровне [10–19].

После создания нами первого популяционного ракового регистра (ППР) в Санкт-Петербурге в 1993 году [20] и ППР на уровне федерального округа в 2019 году [21] возросли возможности проведения исследований оценки эффективности противораковых мероприятий на популяционном уровне.

На сегодняшний день ППР Северо-Западного федерального округа Российской Федерации обслуживает около 14 миллионов человек, что равно численности населения Швеции и Финляндии вместе взятых. База данных ППР СЗФО РФ содержит более 1,5 миллиона наблюдений, это впервые позволило провести оценку организационных мероприятий и качества лечения редко регистрируемых злокачественных новообразований, включая рак сердца, вилочковой железы, глаза, тонкого кишечника, РМЖ среди мужского населения и другие виды злокачественных новообразований (ЗНО) [22].

Цель исследования – на популяционном уровне изучить динамику эффективности противораковых мероприятий относительно РП, исчислив показатели наблюдаемой и относительной однолетней и пятилетней выживаемости больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования являются созданная нами база данных (БД) популяционного ракового регистра (ППР) СЗФО РФ, и данные госпитального ракового регистра НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова. Использованы также справочники МНИОИ им. П. А. Герцена и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Обработка данных осуществлялась с помощью лицензионных программ MS Excel 2013–2016 и STATISTICA 6.1. Для расчета выживаемости использована модифицированная программа Eucare, а также математические, библиографические и статистические методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Проведённое исследование подтвердило тяжесть заболевания раком печени населения Российской Федерации. Вместе с тем, были отмечены определённые успехи в лечении больных, существенный рост показателей выживаемости, в первую очередь однолетней, которая в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации возросла с 13,6% в 2000 году до 23,1% в 2022 году

или на 69,8%. Однако пятилетняя выживаемость практически не изменилась.

Большинство возрастных категорий показали увеличение показателей выживаемости. Был выявлен существенный дефект в первичном учёте больных – частое отнесение больных раком печени к ранним стадиям заболевания. Однолетняя выживаемость больных раком печени у мужчин и женщин составила 22,7% и 22,1% соответственно, при этом практически не имеется различий, как и в выживаемости больных, проживающих в городской и сельской местности. Исследование также показало новые возможности лечения больных раком печени в ведущих клиниках России.

Современные методы лечения ГЦР в виде трансплантации и резекции печени, ЧЭА и ТАХЭ, а также системной лекарственной терапии, способны обеспечить длительную безрецидивную и общую выживаемость больных при условии ранней диагностики заболевания и своевременного направления пациентов в многопрофильный онкологический стационар.

Выживаемость

Прежде всего, рассмотрим характер динамических изменений однолетней наблюдаемой выживаемости больных РП в СЗФО РФ по возрастным группам, отдельно для мужчин и женщин за периоды с 2000–2009 и 2015–2019 гг.

В целом за весь период наблюдений (с 2000 по 2019 гг.) было отобрано 10 489 случаев РП, в том числе 5 654 среди мужского населения и 4 835 среди женского. Основные случаи РП среди мужского населения в СЗФО РФ распределились в возрастных группах 50–74 года, у женщин в возрастных группах 60–79 лет.

На рисунках 1 и 2 наглядно отражён характер этого процесса. До 40-летнего возраста у мужчин и до 45 летнего у женщин в пятилетних возрастных группах, даже за десятилетия регистрировалось малое число наблюдений, не позволяющее с достаточной степенью надёжности исчислить показатель выживаемости. Во всех последующих возрастных группах среди мужского населения отмечен рост однолетней выживаемости, наименьший в возрасте 80–89 лет. Среди долгожителей (возраст 90–94 года) зарегистрированы единичные случаи РП, у 95-летних и старше не зарегистрировано ни одного случая заболевания РП.

Среди женского населения СЗФО РФ расчёт однолетней выживаемости проведен с 45-летнего возраста. Общая тенденция близка к мужской, но на более высокой выживаемости среди больных в возрасте 45–74 года. Затем они практически сравнялись. У женщин долгожительниц (90–94 года) однолетняя выживаемость составила 10,3%. В последующих возрастных группах наблюдались единичные случаи РП. Среди женщин в возрасте 100 лет и старше за 20 лет зарегистрирован 1 случай РП.

Детальная локализационная структура рака печени и выживаемость больных

Рассмотрим динамику детальной локализационной структуры ЗНО печени и внутривисцеральных желчных протоков (С22) и **выживаемость больных**. БД ППР позволяет провести такое исследование и с учётом пола (табл. 1, 2).

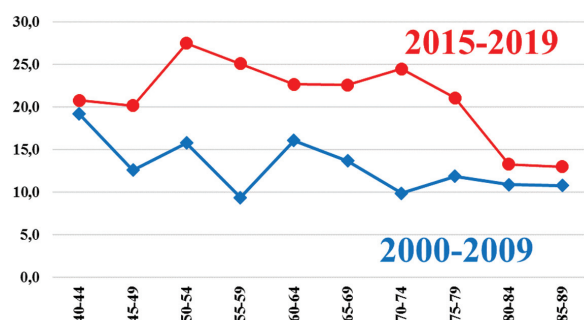


Рис. 1. Однолетняя выживаемость больных раком печени (C22) по возрастным группам среди мужского населения в СЗФО РФ, ПРР СЗФО РФ

Fig. 1. Annual survival rate of patients with liver cancer (C22) by age group among the male population in the Northwestern Federal District of the Russian Federation, Population Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation

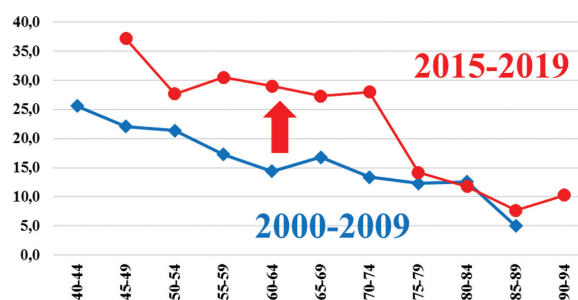


Рис. 2. Однолетняя выживаемость больных раком печени (C22) по возрастным группам среди женского населения в СЗФО РФ, ПРР СЗФО РФ

Fig. 2. Annual survival rate of patients with liver cancer (C22) by age group among the female population in the Northwestern Federal District of the Russian Federation, Population Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation

Табл. 1.

Детальная локализационная и гистологическая структура рака печени мужского населения с расчётами выживаемости больных (БД ПРР СЗФО РФ)

Table 1.

Detailed localization and histological structure of liver cancer in the male population with calculations of patient survival (database Population Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation)

Мужчины											
Нозология		2000–2009				2010–2019			2015–2019		
		Абсолютное число	%	Выжива- емость		Абсолютное число	%	Выжива- емость	Абсолютное число	%	Выжива- емость
				1-лет	5-лет						
C22		2530	100	13,7	3,9	3123	100	22,3	1887	100	23,7
Печёночноклеточный рак	.0	1783	70,5	13,3	3,6	2443	78,2	23,0	1532	81,2	23,8
Рак внутрипечёночного желчного протока	.1	162	6,4	16,8	3,9	290	9,3	24,5	193	10,2	26,9
Гепатобластома	.2	9	0,4			9	0,3		6	0,3	
Ангиосаркома печени	.3	1	0,0			2	0,1		2	0,1	
Другие саркомы печени	.4	0	0,0			3	0,1		1	0,1	
Другие уточнённые раки печени	.7	21	0,8			35	1,1	24,6	20	1,1	
ЗНО печени неуточнённые	.9	554	21,9	13,2	3,8	341	10,9	13,3	133	7,0	16,0

Табл. 2.

Детальная локализационная и гистологическая структура рака печени женского населения с расчётами выживаемости больных (БД ПРР СЗФО РФ)

Table 2.

Detailed localization and histological structure of liver cancer in the female population with calculations of patient survival (database Population Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation)

Мужчины											
Нозология		2000–2009				2010–2019			2015–2019		
		Абсолютное число	%	Выживаемость		Абсолютное число	%	Выживаемость	Абсолютное число	%	Выживаемость
				1-лет	5-лет						
C22		2212	100	15,4	7,0	2616	100	22,4	1539	100	23,6
Печёночноклеточный рак	.0	1542	69,7	15,7	7,6	1913	73,1	22,6	1138	74,0	23,4
Рак внутрипечёночного желчного протока	.1	201	9,1	14,7	1,7	404	15,4	26,0	280	18,2	26,2
Гепатобластома	.2	3	0,1			8	0,3		5	0,3	
Ангиосаркома печени	.3	1	0,0			1	0,0		0	0,0	
Другие саркомы печени	.4	2	0,1			4	0,2		2	0,1	
Другие уточнённые раки печени	.7	19	0,9			37	1,4	20,5	25	1,6	
ЗНО печени неуточнённые	.9	444	20,1	15,3	7,4	249	9,5	12,7	89	5,8	14,8

Для этого мы отобрали из БД ПРР СЗФО РФ 7540 мужчин и 6367 женщин больных РП. Ведущей детальной локализацией среди мужского и женского населения является С22.0 – печёночноклеточный рак, на который приходится более 80% всех заболеваний среди мужского и более 70% среди женского населения, учтенных случаев рака печени (С22). Второе место за ЗНО внутрипечёночного желчного протока (С22.1), от 10% среди мужского населения и более 18% среди женского.

Важно отметить и значительное улучшение качества гистологических заключений (С22.9) – ЗНО печени неуточнённое. По этой причине среди мужского населения удельный вес неуточнённых заключений уменьшился с 21,9 до 7,0%, среди женского с 20,1 до 5,8%. Остальные структурные элементы С22 по четвёртому знаку МКБ-10 отмечены в единичных случаях.

За периоды наблюдений с 2000–2004 по 2015–2019 гг. однолетняя наблюдаемая выживаемость мужчин больных РП (С22) возросла с 13,7 до 23,7% или на 73%, женщин, с 15,4 до 23,6% или на 53,3%. И у мужчин, и у женщин однолетняя выживаемость больных РП была выше среди больных по рубрике С22.1. Больные с неуточнённой детальной локализацией РП (С22.9) имели существенно худший результат однолетней выживаемости (15–16%).

На рисунках 3 и 4 представлена пятилетняя выживаемость больных раком печени СЗФО РФ за 4 пятилетних периода наблюдения с 1997–2001 по 2012–2016 год. С учётом распределения больных по стадиям заболевания общее число мужчин, учтённых с диагнозом РП, составило 4 977, женщин – 4 343. Как видно из рисунка, от РП больные, независимо от стадии заболевания, даже те, которые были отнесены к первой стадии опухолевого процесса, к 3 году практически все погибали. Сомневаться в этом не приходится, т. к. при формировании БД ПРР к каждому учтённому больному по данным ЗАГС добавляется дата смерти. Особо обращаем внимание главных врачей онкологических учреждений объективно оценивать состояние онкологической службы территорий, прежде всего относительно данных распределения ранних стадий и одногодичной летальности особенно по локализациям с высоким уровнем летальности.

Мы уже обращали внимание на то, что величины стандартизованных показателей заболеваемости и смертности населения России и СЗФО РФ близки, в связи с чем имеем основания считать, что полученные нами данные о выживаемости больных ЗНО в СЗФО РФ фактически отражают состояние проблемы в России. Зная уровни выживаемости больных РП в СЗФО РФ трудно согласиться с данными отчётности (Ф. № 7), что в Карачаево-Черкессии учтено 60,0% больных РП с локализованным процессом, а в Ингушетии – 40,9%, при среднероссийском 18,5%, и по БД ПР СЗФО РФ – 9,10% [23].

В таблице 3 представлено ранговое распределение удельных весов больных РП учтённых с I и II стадией заболевания. 17 административных территорий показали по этим величинам 25 и более%, объяснить которые с логической точки зрения достаточно сложно.

Важно, что эти величины влияют на общий показатель (С00-96) выявленных ранних стадий по стране.

Хотелось бы обратить внимание и на то, что при этом некоторые главные врачи административных территорий указали на отсутствие у них среди учтённых боль-

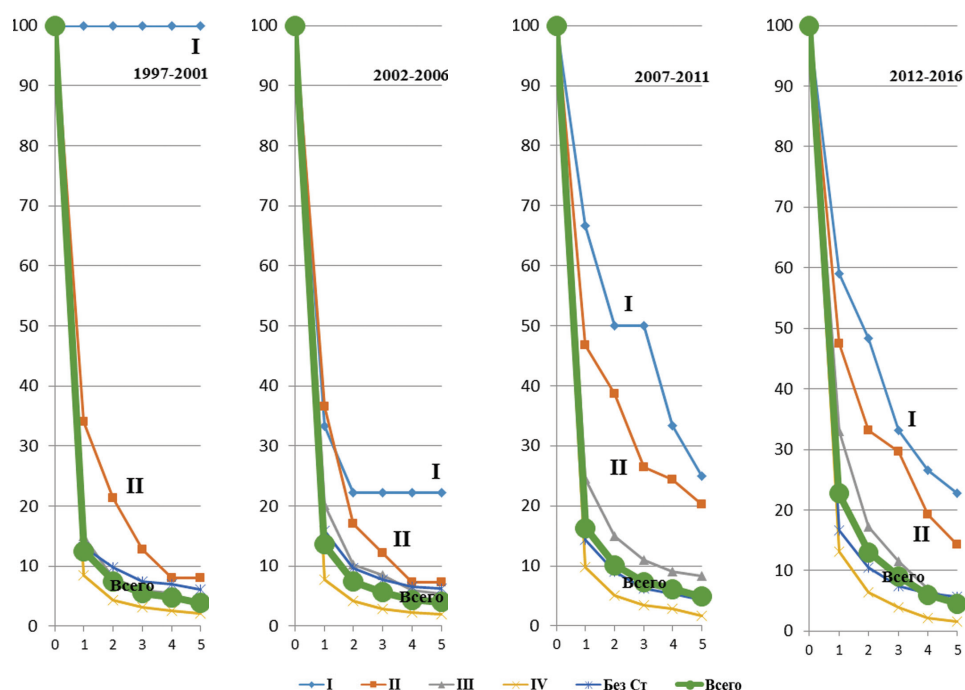
ных с диагнозом РП больных с I стадией заболевания. Это такие крупные территории как Забайкальский край, Ивановская, Рязанская, Калужская, Курская, Курганская области. На трёх территориях не выявлено ни одного случая РП с первой и второй стадией заболевания [23].

В таблице 4 представлена динамика одно-, трёх- и пятилетней наблюдаемой выживаемости больных РП (С22) – оба пола и медиана выживаемости. За период с 2000 по 2022 год однолетняя выживаемость больных РП возросла с 13,6 до 23,1% или на 69,8%, пятилетняя колебалась от 2,7 до 7,1% и, практически не изменилась. Медиана выживаемости возросла с 2,1 до 3,6 месяцев.

В таблице 5 даны сравнительные данные об однолетней выживаемости больных РП в городской и сельской местности СЗФО РФ. Такая попытка предпринята впервые. РП – локализация ЗНО с высоким уровнем летальности. Медиана выживаемости находится в пределах 2–3 месяцев. Учитывая сложность обращения сельских жителей в специализированные онкологические стационары, мы ожидали увидеть худшие результаты для жителей села. Однако, увидели более благоприятную тенденцию – близкие уровни однолетней выживаемости в пределах 15–16%, пятилетней 4,2–4,3%. Крошечное превышение уровня выживаемости больных из сельской местности можно объяснить более низким качеством учёта умерших, но в большей мере это, вероятно, связано со спецификой регистрации смерти больных, которые по существующим правилам регистрируются **не по месту жительства, а по месту смерти больного**, и искусственно увеличивают показатель выживаемости больных в сельской местности. Можно только утверждать, что помощь больным РП практически одинаково доступна для всех жителей СЗФО РФ. Относительная однолетняя выживаемость была на 1–2% выше.

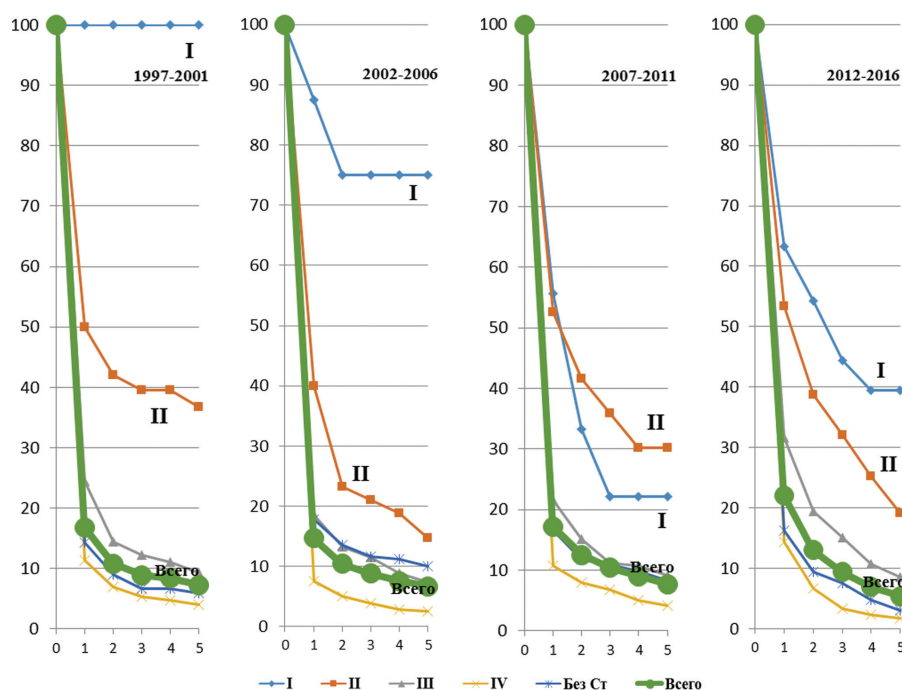
Возможности лечения больных раком печени в ведущих клиниках России

В последние десятилетия в России, как и во всем мире, отмечается значительное улучшение результатов лечения пациентов, страдающих ранними и промежуточными стадиями ГЦР. Связано это с совершенствованием хирургических, интервенционно-радиологических и лекарственных методов противоопухолевой терапии. Внедрение программ трансплантации печени несомненно улучшило результаты лечения ГЦР, также существенные успехи были достигнуты в развитии хирургических и абляционных технологий [24]. Сегодня современные технологии чрескожной энергетической абляции (ЧЭА) в виде радиочастотной абляции (РЧА), микроволновой абляции (МВА) и криоабляции (КА) широко используются как самостоятельный метод лечения в тех случаях, когда проведение трансплантации или резекции печени невозможно по тем или иным причинам. Кроме того, ЧЭА применяется как метод локальной терапии у пациентов, ожидающих трансплантацию печени, а также у определённых групп пациентов в сочетании с трансартериальной химиоэмболизацией (ТАХЭ), включающей в себя предсуперселективную (классическую) ТАХЭ (кТАХЭ), ТАХЭ с использованием лекарственно-насыщаемых микросфер (ЛНМ-ТАХЭ), ультраселективную ТАХЭ (уТАХЭ) и баллонокклюзионную ТАХЭ (бТАХЭ) [24]. Несомненные успехи были достигнуты и в лекарственном лечении ГЦР



С22 мужчины 1997-2016 гг. ПРР СЗФО							
Период		Стадии					Всего
		I	II	III	IV	Без Ст.	
1997-2001	Кол-во	2	49	204	492	277	1024
	%	0,2	4,8	19,9	48,0	27,1	100
	1	100,0	34,0	15,0	8,5	13,2	12,5
	2	100,0	21,3	8,0	4,4	9,8	7,5
	3	100,0	12,8	6,0	3,2	7,4	5,5
	4	100,0	8,1	5,5	2,5	7,0	4,8
	5	100,0	8,1	3,5	2,1	6,1	3,9
2002-2006	Кол-во	9	43	320	667	276	1315
	%	0,7	3,3	24,3	50,7	21,0	100
	1	33,3	36,5	20,2	7,7	15,9	13,6
	2	22,2	17,0	10,3	4,2	9,7	7,4
	3	22,2	12,2	8,4	2,8	7,8	5,6
	4	22,2	7,3	6,0	2,3	6,6	4,4
	5	22,2	7,3	5,3	2,0	6,2	4,0
2007-2011	Кол-во	12	54	288	623	238	1215
	%	1,0	4,4	23,7	51,3	19,6	100
	1	66,7	46,7	24,5	9,8	14,4	16,3
	2	50,0	38,6	15,0	5,1	9,0	10,1
	3	50,0	26,4	11,0	3,5	6,2	7,3
	4	33,3	24,3	9,0	2,9	5,3	6,1
	5	25,0	20,3	8,3	1,7	4,3	4,9
2012-2016	Кол-во	39	105	386	677	236	1443
	%	2,7	7,3	26,7	46,9	16,4	100
	1	59,0	47,5	33,0	13,1	16,7	22,7
	2	48,3	33,2	17,2	6,4	10,5	13,0
	3	33,2	29,7	11,5	3,9	7,4	9,1
	4	26,5	19,2	7,0	2,2	6,3	6,0
	5	22,7	14,3	4,7	1,6	5,7	4,5

Рис. 3 с табл. Динамика пятилетней наблюдаемой выживаемости мужчин больных раком печени (БД ПРР СЗФО РФ)
 Fig. 3 from the table. Dynamics of the five-year observed survival rate of men with liver cancer (database Population Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation)



С22 женщины 1997-2016 гг. ПРР СЗФО

Период		Стадии					Всего
		I	II	III	IV	Без Ст.	
1997-2001	Кол-во	2	41	180	404	278	905
	%	0,2	4,5	19,9	44,7	30,7	100
	1	100,0	50,0	24,4	11,3	14,3	16,8
	2	100,0	42,1	14,4	6,9	9,0	10,8
	3	100,0	39,5	12,2	5,4	6,7	8,9
	4	100,0	39,5	11,1	4,8	6,7	8,4
	5	100,0	36,8	9,3	4,0	5,9	7,3
2002-2006	Кол-во	8	51	238	514	284	1095
	%	0,7	4,7	21,7	47,0	25,9	100
	1	87,5	40,0	18,6	7,5	17,8	14,7
	2	75,0	23,2	13,3	5,0	13,6	10,4
	3	75,0	21,1	11,5	3,8	11,6	8,8
	4	75,0	18,9	8,8	2,9	11,2	7,6
	5	75,0	14,7	7,4	2,6	10,0	6,7
2007-2011	Кол-во	9	58	240	517	229	1053
	%	0,9	5,5	22,8	49,1	21,7	100
	1	55,6	52,6	21,6	10,8	16,6	17,2
	2	33,3	41,6	15,1	7,9	11,8	12,5
	3	22,2	35,9	11,2	6,8	10,9	10,4
	4	22,2	30,2	10,8	5,1	9,9	9,0
	5	22,2	30,2	9,1	4,1	8,3	7,7
2012-2016	Кол-во	25	89	277	630	269	1290
	%	1,9	6,9	21,5	48,8	20,9	100
	1	63,3	53,4	31,6	14,3	16,3	22,1
	2	54,2	38,8	19,4	6,6	9,4	13,0
	3	44,4	32,1	15,1	3,4	7,5	9,4
	4	39,4	25,2	10,8	2,3	4,8	6,9
	5	39,4	19,2	8,6	1,8	3,0	5,4

Рис. 4 с табл. Динамика пятилетней наблюдаемой выживаемости женщин больных раком печени (БД ПРР СЗФО РФ)
Fig. 4 from the table. Dynamics of the five-year observed survival rate of women with liver cancer (database Population Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation)

Ранговое распределение удельного веса ранних стадий рака печени (C22), выявленных в 2022 году [21]

Табл. 3.

Table 3.

Rank distribution of the proportion of early stages of liver cancer (C22) detected in 2022

№ п/п	Административная территория	I стадия	II стадия	Удельный вес ранних стадий
1	Республика Карачаево-Черкесия	30,0	30,0	60,0
2	Республика Ингушетия	18,2	22,7	40,9
3	Московская область	15,5	22,5	38,0
4	Республика Адыгея	6,3	31,3	37,6
5	Республика Алтай	0,0	33,3	33,3
6	Республика Саха (Якутия)	7,6	24,2	31,8
7	Ленинградская область	18,8	12,5	31,3
8	Республика Чечня	6,7	24,4	31,1
9	г. Москва	8,7	21,1	29,8
10	Республика Удмуртия	7,2	20,5	27,7
11	г. Санкт-Петербург	8,6	19,0	27,6
12	Республика Карелия	13,6	13,6	27,2
13	Липецкая область	6,1	20,4	26,5
14	Нижегородская область	10,1	15,2	25,3
15	Вологодская область	6,3	18,8	25,1
16	Республика Марий Эл	8,3	16,7	25,0
17	Алтайский край	8,7	16,3	25,0
...				
33	Новосибирская область	5,4	14,4	19,8
34	Самарская область	15,1	4,3	19,4
...				
38	РОССИЯ	6,0	12,5	18,5
39	Ростовская область	7,1	11,4	18,5
...				
41	Ставропольский край	3,7	14,8	18,5
42	Рязанская область	0,0	18,4	18,4
43	Челябинская область	5,2	13,0	18,2
...				
50	Забайкальский край	0,0	16,7	16,7
51	Красноярский край	8,2	8,2	16,4
52	Краснодарский край	4,1	12,2	16,3
53	Республика Башкортостан	5,0	10,8	15,8
54	Оренбургская область	3,9	11,8	15,7
55	Республика Татарстан	3,9	11,8	15,7
56	Тверская область	2,8	12,7	15,5
...				
70	Республика Коми	1,8	10,5	12,3
71	Республика Мордовия	2,9	8,8	11,7
72	Псковская область	5,6	5,6	11,2
73	Тульская область	5,1	5,1	10,2
74	Мурманская область	5,1	5,1	10,2
...				
82	Новгородская область	8,0	0,0	8,0
...				
88	Калининградская область	2,9	2,9	5,8

Табл. 4.

Динамика выживаемости больных раком печени (C22) в СЗФО РФ (оба пола) (БД ПРР СЗФО РФ)

Table 4.

Dynamics of survival of patients with liver cancer (C22) in the Northwestern Federal District of the Russian Federation (both sexes) (database Population Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation)

Год установления диагноза		2000	2005	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Абсолютное число заболевших		462	441	462	444	456	440	511	651	675	688	655	757	602
Медиана		2,1 мес.	2 мес.	2,4 мес.	2,3 мес.	3,2 мес.	3,2 мес.	2,8 мес.	3,8 мес.	3,4 мес.	3,4 мес.	3,1 мес.	3,6 мес.	
Период наблюдения	1	13,6	15,8	18,4	17,9	21,5	23,4	20,4	24,8	21,5	24,7	22,0	25,1	23,1
	2	9,3	9,5	12,3	13,0	15,4	14,0	10,7	14,9	10,5	14,7	11,7	10,3	13,2
	3	7,5	7,1	10,1	10,4	12,4	10,6	7,1	10,5	6,3	9,1	8,5	5,3	7,0
	4	7,1	5,7	9,4	8,2	9,3	7,9	4,3	6,8	4,1	6,8	3,9		
	5	6,4	5,2	7,6	6,0	7,1	6,2	3,8	5,4	2,7	5,2			

Табл. 5.

Сравнительные данные выживаемости больных раком печени в городской и сельской местности СЗФО РФ с учётом посмертно учтённых больных (БД ПРР СЗФО РФ)

Table 5.

Comparative data on the survival of liver cancer patients in urban and rural areas of the Northwestern Federal District of the Russian Federation, taking into account posthumously registered patients (database Population Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation)

Город		
Год уст. диагноза		2000–2009
Абсолютное число заболевших		7606
Период наблюдения	1	10,8
	2	7,0
	3	5,5
	4	4,8
	5	4,2
Село		
Год уст. диагноза		2000–2009
Абсолютное число заболевших		1029
Период наблюдения	1	11,8
	2	6,9
	3	5,5
	4	4,7
	5	4,3

благодаря широкому внедрению таргетной и иммунотерапии при местнораспространенных и метастатических формах заболевания. Это способствовало улучшению выживаемости пациентов, которые ранее плохо поддавались локорегионарной терапии или имели к ней абсолютные или относительные противопоказания.

Трансплантация печени является единственным методом, избавляющим пациента как от опухоли, так и от цирроза, что дает наилучшие результаты в лечении ранних стадий ГЦР. Так, в работе С. В. Готье с соавт., были представлены отдаленные результаты трансплантации печени, при ГЦР на фоне цирроза. Авторы сделали вывод о том, что трансплантация печени у пациентов, соответствующих Миланским и Калифорнийским критериям, является эффективным методом лечения ГЦР с низким уровнем рецидива опухоли [25].

Самое крупное отечественное исследование, посвященное локорегионарному лечению пациентов, страдающих ГЦР, опубликовано А. В. Шабуниним с соавт. [26]. В исследование вошло 259 пациентов, пролеченных в период с 2007 по 2021 гг. При этом резекцию печени различного объема выполнили 74 пациентам (28,6%), РЧА – 19 (7,3%), MBA – 20 (7,7%), ТАХЭ + РЧА – 34 (13,1%), ТАХЭ – 104 (40,2%) и трансплантацию печени – 8 (3,1%) больным. Хорошие результаты были получены у пациентов, подвергнутых трансплантации печени – при среднем сроке наблюдения в 12,5 месяцев, рецидива заболевания и летальных исходов выявлено не было. После выполнения резекции печени общая одно-, трех-, пяти- и десятилетняя выживаемость составила 83,8, 62,2, 51,4 и 31,1%, соответственно [26]. После проведения РЧА и MBA узлов ГЦР диаметром 3 см и менее, общая одно-,

трех- и пятилетняя выживаемость составила 78,9, 57,9, 36,8% и 75, 55, 35%, соответственно. При размере узлов ГЦР от 3 до 5 см наилучшие результаты были достигнуты комбинацией ТАХЭ и РЧА – одно-, трех- и пятилетняя выживаемость и составила 79,4, 61,8 и 44,1%, соответственно. Общая одно-, трех- и пятилетняя выживаемость в группе пациентов, получавших только ТАХЭ составила 63,5, 40,4 и 11,5%, соответственно [26].

Анализ результатов локорегионарного лечения пациентов с ранней и промежуточной стадиями ГЦР представлен также в исследовании Б.Н. Котив и соавт. [27]. Авторы сделали вывод о том, что резекция печени остается наиболее доступным и радикальным методом лечения, а ТАХЭ можно рассматривать как самостоятельный метод лечения, а также использовать в качестве bridge-терапии, способствующей расширению возможностей резекции и трансплантации печени [27].

Самое большое отечественное исследование, посвященное изучению эффективности ТАХЭ опубликовано В.В. Бредер с соавт., где ТАХЭ использовали либо как самостоятельный метод лечения, либо в комбинации с системной лекарственной терапией. Объективный ответ после первого сеанса ТАХЭ зарегистрирован у 52 (43,3%) больных. Медиана выживаемости до прогрессирования после выполнения одного сеанса ТАХЭ (ТАХЭ-1) составила 8,2 мес. Медиана общей выживаемости для тех больных, кому был выполнен хотя бы один сеанс ТАХЭ, составила 20,5 мес. Было установлено, что в случае внутривенного прогрессирования, проведение последующего локального лечения (хирургия – медиана общей выживаемости 20,8 мес.; ТАХЭ-2 – медиана общей выживаемости 52 мес.) значимо ассоциируется с увеличением общей выживаемости. Было выявлено очевидное преимущество в общей выживаемости для всех вариантов последующей онкологической помощи над общей выживаемостью в группе пациентов, не получавших противоопухолевого лечения после ТАХЭ-1. Выраженность эффекта ТАХЭ-1 и длительность времени до прогрессирования (<3 мес vs. 3–6 мес. vs. > 6 мес.) значимо влияли на риск смерти. Авторы сделали вывод о том, что ТАХЭ наиболее эффективна у больных ГЦР в удовлетворительном состоянии при сохранной функции печени с ограниченным внутривенным распространением, опухолях <10 см и нормальном уровне альфа-фетопротейна [28].

Исследование, посвященное оценке эффективности лекарственной противоопухолевой терапии в условиях реальной клинической практики у больных, изначально не подлежащих ТАХЭ, было опубликовано И. А. Джаниян с соавт. [29]. В работе проанализированы результаты лечения 23 пациентов с ГЦР, осложненным опухолевым тромбом в системе воротной вены, которым проводили анти-VEGF/PD-L1-терапию первой линии с использованием атезолизумаба и бевацизумаба. Как было показано в исследовании, на период наблюдения 12 мес. в группе пациентов, максимальный противоопухолевый ответ которых был расценен как стабилизация, время без прогрессирования составило 51,6%, а общая выживаемость – 63,8%. У пациентов с частичным и полным ответом на лечение при медиане наблюдения 36 мес. не было зарегистрировано ни одного прогрессирования заболевания и ни одного летального исхода [29]. Таким образом,

пациенты, которые ранее считались инкурабельными, при проведении лекарственной терапии получили существенные преимущества в выживаемости по сравнению с симптоматической терапией.

Как было показано в исследовании В. В. Петкау с соавт., на улучшение результатов лечения пациентов с ГЦР оказывает влияние не только использование современных лечебных технологий, но и наличие или отсутствие в онкологическом учреждении мультидисциплинарного подхода [30]. Авторы провели сравнительный анализ пациентов, поставленных на учет в областном онкологическом канцер-регистре с диагнозом ГЦР в период с 2015 г. по 2021 г., которых они разделили на три группы: группа исторического контроля (до изменений в маршрутизации), группа пациентов после изменений в маршрутизации и группа больных с изменением маршрутизации и мультидисциплинарным подходом. Мультидисциплинарный подход включал запрет направлять больных на симптоматическую терапию без коллегиального решения, а также привлечение к обсуждению тактики лечения пациентов помимо онколога, радиолога и хирурга еще и интервенционного радиолога (рентгенохирурга) и гастроэнтеролога. Медиана общей выживаемости всех пациентов составила 2,8 мес., а при анализе в трех группах – 2,8, 2,2 и 3,1 мес., соответственно. Число пациентов, получивших консультацию в онкодиспансере, и пациентов, направленных на специализированное лечение в трех группах, составило 17,6, 68,6, 80,7% и 12,0, 19,5, 34,9%, соответственно. Упрощение движения пациента от гастроэнтеролога до онколога (группа 2) сокращало сроки до начала лечения, увеличивало число больных, которые получают консультативную помощь в онкологическом диспансере, но не влияло на общую выживаемость. В то же время в группе с мультидисциплинарным подходом (группа 3) было отмечено статистически значимое увеличение медианы общей выживаемости с 2,2 до 3,1 мес. [30]. При этом достоверное увеличение общей выживаемости с 3,4 до 12,5 мес. зафиксировано только для пациентов третьей группы, что, возможно, связано с улучшением эффективности системной противоопухолевой терапии. Показательно, что проведенные организационные мероприятия не повлияли на частоту посмертной диагностики, которая в трех группах составила 47,0, 44,4 и 47,7%, соответственно, а низкие показатели общей выживаемости были связаны с большим удельным весом поздних стадий заболевания – 59,3% обратившихся пациентов имели терминальную стадию на момент консультации. Авторы сделали вывод о том, что целесообразным представляется максимальное воздействие на посмертную диагностику и сокращение запущенных стадий, но данные цели достижимы только путем внедрения скрининговых программ на уровне региона в целом [30].

Улучшение диагностики ГЦР

Основным залогом успешного лечения является определение наличия и степени распространённости процесса, а также уточнение возможностей и объёма оптимального лечения с учётом состояния пациента и сопутствующей патологии. Модернизация аппаратуры и изучение новых возможностей методов визуализации привело к совершенствованию диагностического алгоритма раннего вы-

явления рассматриваемой нозологии и грамотной оценки изменений в гепатобилиарной зоне [31].

У пациентов с высоким риском ГЦР для стандартизации интерпретации данных визуализации, уменьшения возможных ошибок и более эффективной коммуникации в мультидисциплинарной команде используется стратификация «Liver Imaging Reporting and Data System» (сокр. – LI-RADS), предложенная Американским колледжем радиологии (сокр. – ACR). С момента своего первоначального выпуска в 2011 году данная система эволюционировала и продолжает дополняться и расширяться по мере накопления знаний. Начиная свою жизнь как единый алгоритм диагностики ГЦР с помощью КТ или МРТ с контрастным усилением, далее LI-RADS превратился в мультиалгоритмическую сеть, охватывающую все основные методы визуализации печени и контексты использования [32].

В 2024 году вышли уже обновленные рекомендации по применению рассматриваемой стратификации при ультразвуковом исследовании (LI-RADS US Surveillance) в контексте наблюдения за пациентами с высоким риском развития ГЦР, поскольку УЗИ в серошкальном режиме является широкодоступным, неинвазивным методом диагностики с низкой стоимостью и отсутствием лучевой нагрузки на организм [33].

Типичные паттерны контрастирования позволяют проводить точную диагностику у пациентов с предикторами развития ГЦР с высокой диагностической эффективностью. Для этого используются такие лучевые методики, как КТ, МРТ и УЗИ с контрастным усилением (КУУЗИ), где также существуют рекомендованные стратификации, одобренные Американским колледжем радиологии. На данном этапе интегрированы в практику рентгенологов рекомендации, выпущенные в 2018 году. По данным недавно опубликованного мета-анализа, совокупная чувствительность и специфичность КУУЗИ для диагностики ГЦР составили 69% и 93% соответственно, а при КТ с КУ/МРТ с КУ чувствительность составила 67%, а специфичность – 93% [34].

Таким образом, применение стандартизированных подходов в лучевой диагностике у пациентов с риском ГЦР и грамотный алгоритм ведения больных на современном этапе развития медицины возможен персонализированный подход с ранним выявлением РП, что способствует грамотному лечению и увеличению общей выживаемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование подтвердило тяжесть заболевания населения РП. Вместе с тем отмечены определённые успехи в лечении больных, существенный рост показателей выживаемости, в первую очередь однолетней, которая в СЗФО РФ возросла с 13,6% в 2000 году до 23,1% в 2022 году, что составляет увеличение на 69,8%. Хотя пятилетняя выживаемость практически не изменилась. Увеличилось большинство повозрастных показателей выживаемости. Выявлен существенный дефект первичного учёта больных – отнесение больных РП к ранним стадиям заболевания. Однолетняя выживаемость больных РП мужчин и женщин (22,7 и 22,1%) практически не отличается, как и выживаемость больных РП учтённых в городской и сельской местности. Показаны новые возможности лечения больных РП в ведущих клиниках России.

Современные методы лечения ГЦР, в виде трансплантации и резекции печени, ЧЭА и ТАХЭ, а также системной лекарственной терапии, способны обеспечить длительную без рецидивную и общую выживаемость больных при условии ранней диагностики заболевания и своевременного направления пациентов в многопрофильный онкологический стационар. Таким образом, дальнейшее улучшение результатов лечения этой сложной категории больных должно может быть связано только с внедрением региональных и федеральных программ скрининга и эпидемиологического надзора в группах высокого и крайне высокого риска развития ГЦР.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. 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.
2. 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.
3. 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):pp1–155
4. 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.
5. De Angelis R., Sant M., Coleman M., Francisci S., Baili P., Pierannunzio D., Trama A., Visser O., Brenner H., Ardanz 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
6. Black R.J., Sharp L, Kendrick S.W. Trends in cancer survival in Scotland 1968–90. Edinburgh. 1993:261.
7. Ederer F. A simple method for determining standard errors of survival rates, with tables. J. Chron. Dis. N 11. 1960;11(6):632–45. doi: 10.1016/0021-9681(60)90062-x.
8. Hakulinen T. On long-term relative survival rates. J Chron Dis. 1977;30(7):431–43. doi: 10.1016/0021-9681(77)90036-4.
9. Parkin D.M., Hakulinen T. Cancer registration: principles and methods. Analysis of survival. IARC Sci Publ. 1991;(95):159–76

10. Выживаемость онкологических больных / В. М. Мерабишвили. Том Выпуск 2, Часть I. – Санкт-Петербург: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. – 332 с. – ISBN 978-5-91258-176-2.
11. Мерабишвили В. М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть II / Под ред. Ю.А. Щербука – СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. – 408 с.
12. 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 с.
13. Аарелейд Т. П. Расчет показателей выживаемости больных раком молочной железы в Эстонской ССР за 1968–1981 гг. // Вопросы онкологии. 1986;32(12):8–12
14. Березкин Д.П. Изучение выживаемости и индивидуальный прогноз при злокачественных опухолях / Д. П. Березкин / Общая онкология / Под ред. Н.П. Напалкова. – Л., 1989. – С. 608–632.
15. Березкин Д. П. Методы изучения выживаемости онкологических больных. Методические рекомендации. Л. 1982:24
16. Иванов О. А., Сухарев А. Е., Старинский В. В., Егоров С. Н. Метод обработки базы данных онкологических больных (выживаемости). Методические рекомендации № 97/85. М.: – 1997. – С. 23.
17. Напалков Н. П., Березкин Д. П. Принципы и методы изучения выживаемости онкологических больных. Вопросы онкологии. – 1982. – № 8. – С. 10–13.
18. Петрова Г. В., Грецова О. П., Харченко Н. В. Методы расчета показателей выживаемости. Злокачественные новообразования в России в 2003 году (заболеваемость и смертность). Ред. В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г. В. Петрова. М., 2005: 246–254 с.
19. Филатов В. Н. Принципы и методы изучения выживаемости как критерия эффективности лечения больных злокачественными новообразованиями: дис.... д-ра мед. наук. 1991:311
20. Мерабишвили В. М. К истории развития раковых регистров в России, возможности получения надежных данных оценки эффективности противораковой борьбы / В. М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 3S. – С. 432–433.
21. Мерабишвили В. М., Беляев А. М. Методологические подходы к анализу деятельности онкологической службы на основе форм государственной отчетности и базы данных, созданной в популяционном раковом регистре СЗФО РФ. Часть 2 // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 6. – С. 807–815.
22. 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
23. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 239 с.
24. Балахнин П. В., Шмелев А. С., Шачинов Е. Г. Роль хирургических технологий в лечении вирус-ассоциированных опухолей на примере гепатоцеллюлярного рака // Практическая онкология. 2018. Т. 19. № 4. С. 348–377. – doi: 10.31917/1903348.
25. Готье С.В., Монахов А.Р., Цирульников О.М., Зубенко С.И., Ситникова Е.В., Умрик Д.В., Носов К.А., Куртак Н.Д. Результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке: Опыт одного центра // Анналы хирургической гепатологии. 2020. Т. 25. № 2. С. 67–76. – doi: 10.16931/1995-5464.2020267–76.
26. Шабунин А. В., Бедин В. В., Греков Д. Н., Тавобилов М. М., Дроздов П. А., Лебедев С. С., Карпов А. А., Чеченин Г. М., Цуркан В. А. Гепатоцеллюлярный рак. Современные тенденции и результаты хирургического лечения // Анналы хирургической гепатологии. 2022. Т. 27. № 3. С. 22–32.
27. Котив Б. Н., Дзидзава И. И., Алентьев С. А., Смородский А. В., Махмудов К. И., Аполлонов А. А., Солдатов С. А., Зубарев П. Н. Комплексное лечение при гепатоцеллюлярном раке на ранней (BCLC-A) и промежуточной (BCLC-B) стадии // Анналы хирургической гепатологии. 2020. Т. 25. № 2. С. 55–66.
28. Бредер В. В., Джанян И. А., Питкевич М. Ю., Лактионов К. К., Виршке Э. Р., Костякова Л. А., Косырев В. Ю., Трофимов И. А., Кукушкин А. В., Долгушин Б. И. Трансarterиальная химиоэмболизация в лечении больных локализованным неоперабельным гепатоцеллюлярным раком: Отдаленные результаты и факторы прогноза // Вопросы онкологии. 2018. Т. 64. № 6. С. 793–798.
29. Джанян И. А. Атезолизумаб и бевацизумаб в лечении распространенного гепатоцеллюлярного рака с неблагоприятными факторами и опухолевым тромбозом / И. А. Джанян, М. Н. Хагажеева, В. В. Бредер [и др.] // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 11. – С. 10–17. – doi: 10.21518/ms2023-177
30. Петкау В. В., Бессонова Е. Н., Бредер В. В., Тарханов А. А., Киселева К. Е. Влияние мультидисциплинарного подхода и маршрутизации пациентов на результаты лечения больных гепатоцеллюлярным раком // Злокачественные опухоли. –2023. – Т. 13. № 2. – С. 5–11.
31. Бусько Е. А., Козубова К. В., Багненко С.С., Карачун А. М., Буровик И. А., Гончарова А. Б., Костромина Е. В., Кадырлеев Р. А., Курганская И. Х., Шевкунов Л. Н. Сравнительный анализ эффективности КТ и контрастно-усиленного УЗИ в диагностике метастазов колоректально-

го рака в печени // Анналы хирургической гепатологии. 2022. Т. 27, № 1. – С. 22–32.

32. American College of Radiology Committee on LI-RADS® (Liver). LI-RADS Ultrasound Surveillance v2024 Core. Available at <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/LI-RADS-US-Surveillance-v2024-Core.pdf>. Accessed on January 1, 2024.

33. Козубова К. В., Бусько Е. А., Багненко С. С., Кадырлеев Р. А., Костромина Е. В., Гончарова А. Б., Бузовик И. А., Оконечникова Д. В., Любимская Э. С.,

Постаногов Р. А. Сравнительный анализ эффективности ультразвукового исследования с контрастным усилением и компьютерной томографии в дифференциальной диагностике очагового поражения печени у пациентов с отягощённым онкологическим анамнезом // Вопросы онкологии. 2023. Т. 69, № 5. – С. 897–907.

34. Zhou Y, Qin Z, Ding J, Zhao L, Chen Y, Wang F, Jing X. Risk Stratification and Distribution of Hepatocellular Carcinomas in CEUS and CT/MRI LI-RADS: A Meta-Analysis. Front Oncol. 2022. 29(12):873913. doi: 10.3389/fonc.2022.873913

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Вахтанг Михайлович Мерабишвили – заслуженный деятель науки РФ, профессор, д-р мед. наук, заведующий отделом онкологической статистики Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Руководитель Популяционного Ракового Регистра СЗФО РФ, Санкт-Петербург, Россия, MVM@niiioncologii.ru

Сергей Сергеевич Багненко – д-р мед. наук, доцент, заместитель директора, заведующий научным отделением диагностической и интервенционной радиологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры современных методов диагностики и радиолучевой терапии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, Bagnenko_SS@mail.ru

Павел Васильевич Балахнин – канд. мед. наук, старший научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии, заведующий Отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, balahnin_p@mail.ru

Екатерина Александровна Бусько – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры лучевой диагностики медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 26.04.2024 г., одобрена после рецензирования 15.05.2024 г., принята к публикации 31.05.2024 г.

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International © Эко-Вектор, 2024

The state of oncological care in Russia: liver cancer (C22). Age-specific characteristics of observed and relative one-year and five-year survival rates of patients (clinical-population study). Part 2

Vakhtang M. Merabishvili¹, Sergey S. Bagnenko^{1,2}, Pavel V. Balakhnin¹, Ekaterina A. Busko^{1,3}

¹N. N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology Ministry of public health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

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

ABSTRACT. Survival rate calculations for liver cancer patients at the federal level in the Russian Federation are only conducted in the North-Western Federal District and a few other individual administrative territories. In the first part of our study, we presented a detailed analysis of the prevalence of liver cancer, noting that the levels of standardized incidence and mortality rates in Russia and the North-Western Federal District are virtually identical, allowing us to consider the results of our study as nationally representative. The conducted research confirmed the seriousness of the issue of liver cancer among the population. However, certain advancements in patient treatment were recorded, with a significant increase in survival rates, primarily for one-year survival. For example, in the North-Western Federal District, one-year survival increased from 13.6% in 2000 to 23.1% in 2022, representing a 69.8% increase. At the same time, five-year survival rates remained largely unchanged. Increases in survival rates were observed in most age groups. A significant deficiency in the initial patient record-keeping was identified - insufficiently accurate determination of the stage of liver cancer. One-year survival rates for male and female liver cancer patients (22.7% and 22.1%) were nearly equal, as were the survival rates for liver cancer patients residing in urban and rural areas. Therefore, further improvement in the outcomes of treatment for this complex patient group can only be achieved through the implementation of regional and federal screening and epidemiological surveillance programs among populations at high and extremely high risk of developing hepatocellular carcinoma.

KEYWORDS: liver cancer; one-year and five-year survival rates; gender and age characteristics; one-year mortality rate; stages of the disease; hepatocellular carcinoma; patient survival

REFERENCES

1. Berrino F., Sant M., Verdecchia V., Capocaccia R., Hakulinen T., Estève 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.

2. 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.

3. 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): pp1–155
4. 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.
5. 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
6. Black R. J., Sharp L, Kendrick S. W. Trends in cancer survival in Scotland 1968–90. *Edinburgh*. 1993:261.
7. Ederer F. A simple method for determining standard errors of survival rates, with tables. *J. Chron. Dis.* N 11. 1960;11(6):632–45. doi: 10.1016/0021-9681(60)90062-x.
8. Hakulinen T. On long-term relative survival rates. *J Chron Dis.* 1977;30(7):431–43. doi: 10.1016/0021-9681(77)90036-4.
9. Parkin D. M., Hakulinen T. Cancer registration: principles and methods. Analysis of survival. *IARC Sci Publ.* 1991;(95):159–76
10. Merabishvili V. M. Survival of cancer patients. Issue two. Part I / Ed. Yu.A. Shcherbuk – St. Petersburg: KOSTA, 2011. – 332 p. ISBN 978-5-91258-176-2.
11. Merabishvili V. M. Survival of cancer patients. Issue two. Part II / Ed. Yu.A. Shcherbuk – St. Petersburg: KOSTA, 2011. – 408p.
12. Merabishvili V. M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, index accuracy, survival). Express-information. Fifth Issue. Editors: Prof. A. M. Belyaev, Prof. A. M. Shcherbakov. – St.Petersburg: T8 Publishing technologies, 2020. – 236p.
13. Aareleid T. P. Calculation of survival rates of patients with breast cancer in the Estonian SSR, 1968–1981 // *Problems in Oncology*. 1986;32(12):8–12
14. Berezkin D. P. Izucheniye vyzhivaemosti i individual'nyi prognoz pri zlokachestvennykh opukholyakh/D. P. Berezkin / *Obshchaya onkologiya* / Pod red. N. P. Napalkova. – L., 1989. – S. 608–632. (In Russ.).
15. Berezkin D. P. Methods of studying the survival of cancer patients. Methodological recommendations. *L.1982*:24 (In Russ.).
16. Ivanov O. A., Sukharev A. E., Starinskii V. V., Egorov S. N. Metod obrabotki bazy dannykh onkologicheskikh bol'nykh (vyzhivaemosti). Metodicheskie rekomendatsii № 97/85. M.: – 1997. – S. 23. (In Russ.).
17. Napalkov N. P., Berezkin D. P. Printsipy i metody izucheniya vyzhivaemosti onkologicheskikh bol'nykh. *Vo-prosy onkologii*. – 1982. – № 8. – S. 10–13. (In Russ.).
18. Petrova G. V., Gretsova O. P., Kharchenko NV. Methods of calculating survival rates. Malignant tumors in Russia in 2003 (morbidity and mortality). Chissov VI, Starinsky VV, Petrova GV, eds. M. 2005:246–54 (In Russ.).
19. Filatov V. N. Principles and methods of studying survival as a criterion for the effectiveness of treatment of patients with malignant tumors: [DSc dissertation]. 1991:311 (In Russ.).
20. Merabishvili V. M. On the history of the development of cancer registries in Russia, the possibility of obtaining reliable data for assessing the effectiveness of anticancer control / V. M. Merabishvili // *Questions of Oncology*. – 2023. – T. 69, No. 3S. – pp. 432–433.
21. Merabishvili V. M. Methodological approaches to analyzing the activities of the oncology service based on state reporting forms and a database created in the population cancer registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation. Part 2 / V. M. Merabishvili, A. M. Belyaev // *Issues of oncology*. – 2019. – T. 65, No. 6. – P. 807–815. (In Russ.).
22. Merabishvili V. M. Zlokachestvennye novoobra-zovaniya v Severo-Zapadnom federal'nom okruge Ros-sii (zabolevaemost', smertnost', dostovernost' ucheta, vyzhivaemost' bol'nyh). *Ekspress-informatsiya. Vypusk shestoj. Posobie dlya vrachej* / Pod red. chl.-korr. RAN, prof. A. M. Belyaeva. – SPb, 2023
23. State of oncological care for the population of Russia in 2022. Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Shakhzadova A.O, eds. Moscow: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMRC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia. 2022:239 (In Russ.).
24. Balakhnin P. V., Shmelev A. S., Shachinov E. G. The role of surgical technologies in the treatment of virus-associated tumors on the example of hepatocellular carcinoma. *Prakticheskaya onkologiya*. 2018; 19(4): 348–377. – doi: 10.31917/1903348. (in Russ.).
25. Gautier S. V., Monakhov A. R., Tsiulnikova O. M., Zubenko S. I., Sitnikova E. V., Umrik D. V., Nosov K. A., Kurtak N. D. Outcomes of liver transplantation in hepatocellular carcinoma: A single-center experience. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2020; 25(2): 67–76. – doi: 10.16931/1995-5464.2020267-76. (in Russ.).
26. Shabunin A. V., Bedin V. V., Grekov D. N., Tavobilov M. M., Drozdov P. A., Lebedev S. S., Karpov A. A., Chechenin G. M., Tsurkan V. A. Hepatocellular cancer. Current trends and the results in surgical treatment. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2022; 27(3):22–32. (in Russ.).
27. Kotiv B. N., Dzidzava I. I., Alent'yev S. A., Smorodsky A. V., Makhmudov K. I., Apollonov A. A., Soldatov S. A., Zubarev P. N. Complex treatment of hepatocellular carcinoma at early (BCLC-A) and intermediate (BCLC-B) stages. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2020; 25(2): 55–66. (in Russ.).

28. Breder V. V., Djanyan I. A., Pitkevich M. U., Lak-tionov K. K., Virshke E. R., Kostyakova L. A., Kosyrev V. Yu., Trofimov I. A., Kukushkin A. V., Dolgushin B. I. Transarterial chemoembolization (TACE) efficacy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC): Can significant prognostic factors be revealed? *Voprosy onkologii*. 2018; 64(6):793–798. (in Russ.).

29. Dzhanyan I. A. Atezolizumab and bevacizumab in the treatment of advanced hepatocellular cancer with unfavorable factors and tumor thrombosis / I. A. Janyan, M. N. Khagazheeva, V. V. Breder [et al.] // *Medical Council*. – 2023. – T. 17, No. 11. – P. 10–17. – doi: 10.21518/ms2023-177. (in Russ.).

30. Petkau V. V., Bessonova E. N., Breder V. V., Tarkhanov A. A., Kiseleva K. E. Impact of a multidisciplinary approach and patient routing on the outcomes of treatment of patients with hepatocellular cancer. *Malignant Tumours*. 2023; 13(2):5–11. (in Russ.).

31. Busko E. A., Kozubova K. V., Bagnenko S. S., Karachun A. M., Burovick I. A., Goncharova A. B., Kostromina E. V., Kadyrleev R. A., Kurganskaya I. H., Shevkunov L. N. Com-

parative analysis of the effectiveness of CT and contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of colorectal cancer metastases in the liver. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2022; 27(1): 22–32. (in Russ.).

32. American College of Radiology Committee on LI-RADS® (Liver). LI-RADS Ultrasound Surveillance v2024 Core. Available at <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/LI-RADS-US-Surveillance-v2024-Core.pdf>. Accessed on January 1, 2024.

33. Kozubova K. V., Busko E. A., Bagnenko S. S., Kadyrleev R. A., Kostromina E. V., Goncharova A. B., Burovick I. A., Okonechnikova D. V., Lyubinskaya E. S., Postanogov R. A. Comparative analysis of contrast-enhanced ultrasound and computed tomography in the differential diagnosis of focal liver lesions in patients with a history of advanced cancer. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(5):897–907. (in Russ.).

34. Zhou Y, Qin Z, Ding J, Zhao L, Chen Y, Wang F, Jing X. Risk Stratification and Distribution of Hepatocellular Carcinomas in CEUS and CT/MRI LI-RADS: A Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2022;29(12):873913. doi: 10.3389/fonc.2022.873913

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vakhtang M. Merabishvili – Honored Scientist of the Russian Federation, Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Department of Cancer Statistics, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chairman of the Scientific and Medical Council for the Development of Information Systems of the Oncological Service of the Northwestern Region of Russia; Head of the Population Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, MVM@niioncologii.ru

Sergey S. Bagnenko – DSc Med., Assoc. Prof., Head of Scientific Department, Leading researcher of the N. N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology Ministry of health of Russia, Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Biomedical Imaging of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Pavel V. Balakhnin – PhD in Medical Sciences, Senior Researcher of the Scientific Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnostics and Treatment of the N. N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology Ministry of health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Ekaterina A. Busko – DSc Med., Assoc. Prof., Leading researcher of the N. N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology Ministry of health of Russia; Professor of Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted April 26, 2024; approved after reviewing May 15, 2024;
accepted for publication May 31, 2024.

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license © Eco-Vector, 2024

Хитин/хитозан: биоресурсы, практическое использование, технологии производства

В. В. Перелыгин¹, Т. Н. Некрасова², М. В. Жариков¹, А. О. Вернер¹, И. В. Змитрович³

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

²Общество с ограниченной ответственностью «МЕДИПРОФ», Санкт-Петербург, Россия

³Ботанический институт им. В. Л. Комарова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

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

АННОТАЦИЯ. Обзор посвящен интересным с точки зрения биотехнологии биополимерам – хитину и хитозану, входящим в состав кутикулы членистоногих животных и образующим основу клеточной стенки грибов. Хитозан – линейный полисахарид, содержащий остатки D-глюкозамина и N-ацетил-D-глюкозамина, обладающий ценными биологическими свойствами. Он является продуктом деацетилирования хитина – одного из наиболее распространенных природных полисахаридов после целлюлозы. Обладая выраженной биомукоадгезивностью и способностью к контролируемому высвобождению, хитозан широко используется в качестве носителя для доставки различных терапевтических агентов, таких как противоопухолевые препараты, антибиотики, протеины, нуклеиновые кислоты и др. Хитозановые наночастицы, микро- и нанокапсулы, а также гидрогели могут быть использованы для таргетной доставки лекарств в специфические органы и ткани. Изначально внимание биотехнологов было сосредоточено на животном хитине и базовые методы извлечения и очистки этого биополимера оформились именно на этом этапе. Несмотря на сложность организации кутикулы членистоногих, хитин в ней не связан ковалентно с другими линейными биополимерами и организован в нанопучки, образующие достаточно гомогенный матрикс, поэтому извлекается легче, чем из мицелиальной массы грибов, где этот биополимер плотно упакован в микрофибриллы, прочно связанные с глюкановым матриксом. Основными этапами извлечения хитина и дальнейшей модификации его в хитозан являются депротеинизация, деминерализация, деацетилирование, а основными методами очистки хитозана являются фильтрация, диализ и репреципитация. После выделения хитозан подвергается сушке. Для извлечения хитина из грибов вышеперечисленные классические химические методы нередко комбинируются с методами «зеленой химии» и промышленной микробиологии. Рентабельность производства хитина/хитозана из ракообразных и съедобных грибов находятся примерно на одном уровне. Себестоимость продукции из грибов может быть снижена за счет использования отходов сельскохозяйственного или лесного производства в качестве питательных субстратов. Это делает перспективным использование грибов в качестве источников хитина/хитозана в лесных регионах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биомедицина; биотехнология; гликобиология; грибы; кутикула; клеточная стенка; микрофибриллы; мицелий; нанопучки; наночастицы; полисахариды; ракообразные; хитин; хитозан; членистоногие

ГЛОССАРИЙ

Биомукоадгезивность – физико-химическое сродство к мукополисахаридам соединительной ткани.

Клеточная стенка – твердая полупроницаемая оболочка клетки растений и грибов, образованная полисахаридными микрофибриллами, погруженными в аморфный белковый/глюкановый матрикс.

Микрокапсулы – капсулы размером от 1 мкм до 2 мм шарообразной или неправильной формы, состоящие из тонкой оболочки из полимерного или другого материала и содержащие твердые или жидкие активные действующие вещества с добавлением или без добавления вспомогательных веществ.

Надмембранные образования – протективные структуры, образующиеся над клеточной мембраной растений, грибов, протистов (гликокаликс, лорика, клеточная стенка).

Нанокапсулы – наночастицы размером до 1 мкм, состоящие из полимерной, липидной или другой оболочки, окружающей их внутреннюю полость или содержимое.

Остеокондуктивность – способность материала к адгезии и связыванию остеогенных клеток, поддержанию процессов их пролиферации и дифференцировки. Происходит образование непосредственной связи с костной тканью и постепенное ее замещение новообразующейся.

Пролонгированные лекарственные формы – лекарственные формы с модифицированным высвобождением, обеспечивающие увеличение продолжительности действия лекарственного вещества путем замедления его высвобождения.

Скаффолды – клеточные матрицы, вводимые в организм с целью регенерации костей.

Таргетная доставка лекарств – направленный транспорт лекарственного вещества в заданную область организма, органа или клетки.

Экзоскелет – совокупность плотных участков (склеритов) кутикулы членистоногих. Соединены между собой эластичными мембранами, обеспечивающими взаимную подвижность склеритов. Выполняют защитную функцию, предохраняя от механических повреждений, и служат скелетными элементами, к которым крепятся мышцы. Обычно каждый свободный сегмент тела членистоногого покрывают 4 склерита: тергит (спинная сторона тела), стернит (брюшная) и два плеурита (боковые стороны).

SAR – супергруппа эукариот, объединяющая *Stramenopila*, *Alveolata*, *Rhizaria*.

ВВЕДЕНИЕ

Хитозан – уникальный линейный полисахарид, содержащий остатки D-глюкозамина и N-ацетил-D-глюкозамина и обладающий ценными биологическими свойствами. Он является продуктом деацетилирования хитина – одного из наиболее распространенных природных полисахаридов после целлюлозы. Хитин и хитозан играют ключевую роль в поддержании структурной целостности и защиты организмов, в которых они присутствуют. Благодаря таким качествам как биосовместимость, биоразлагаемость, нетоксичность, а также антибактериальная, противогрибковая и антиоксидантная активность, хитозан рассматривается как перспективный материал для применения в биомедицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве и других областях [1].

Традиционно хитозан получают из хитина, присутствующего в панцире ракообразных [2], хотя грибы – как низшие (*Chytridiomycota*) [3], так и высшие (*Ascomycota*, *Basidiomycota*) являются перспективным сырьем для его получения, поскольку как хитин, так и непосредственно хитозан, являются компонентами их клеточной стенки – последний образуется в результате частичного деацетилирования хитина ферментами хитин-деацетилазами, продуцируемыми грибами в процессе роста и развития [4, 5].

Членистоногие, такие как панцирные ракообразные, насекомые и паукообразные, содержат в экзоскелете значительные количества хитина. Этот компонент, наряду с белками и минеральными солями, придает экзоскелету прочность, жесткость и гибкость, защищая организм от механических повреждений и неблагоприятных условий [6]. Кроме того, хитин участвует в процессах линьки, роста и развития членистоногих. Широкое рас-

пространение хитина и хитозана в природе, а также уникальные физико-химические и биологические свойства хитозана являются причиной возрастающего интереса к использованию последнего в целом ряде отраслей фармацевтической промышленности [7].

Хитозан обладает гемостатическими, антимикробными и ранозаживляющими свойствами, что делает его перспективным компонентом для разработки раневых покрытий и перевязочных материалов [8]. Исследования показали, что пленки, гидрогели и губки на основе хитозана ускоряют заживление ран различной этиологии, в том числе ожоговых, диабетических и хронических язв. Более того, хитозан может быть модифицирован для усиления антимикробной активности и управления высвобождением лекарственных средств.

Обладая выраженной биомукоадгезивностью и способностью к контролируемому высвобождению, хитозан широко используются в качестве носителя для доставки различных терапевтических агентов, таких как противоопухолевые препараты, антибиотики, протеины, нуклеиновые кислоты и др. Хитозановые наночастицы, микро- и нанокапсулы, а также гидрогели могут быть разработаны для таргетной доставки лекарств в специфические органы и ткани [9].

Хитозан проявляет высокую биосовместимость и способность стимулировать пролиферацию клеток, что делает его привлекательным биоматериалом для применения в тканевой инженерии и регенеративной медицине, в частности, для создания скаффолдов для восстановления костной, хрящевой, кожной и других тканей [10]. Биоактивные молекулы, такие как факторы роста, могут быть инкорпорированы в хитозановые матрицы для управления клеточным ответом и ускорения процессов регенерации [11].

Хитозан обладает выраженными противомикробными свойствами в отношении широкого спектра патогенных бактерий, вирусов и грибов. Механизмы его антимикробного действия включают нарушение клеточных мембран, ингибирование ферментативной активности и связывание с генетическим материалом [12]. Кроме того, хитозан способен модулировать иммунный ответ организма, проявляя противовоспалительные свойства [13].

Таким образом, актуальной задачей биотехнологии является поиск способов удешевления производства хитина/хитозана и биотехнологическое тестирование альтернативных биоресурсов.

Целью настоящего обзора является привлечение внимания биотехнологов к хитину/хитозану как биополимерам, перспективным в биомедицинских разработках, оценка потенциала его практического использования и обобщение информации по традиционным и инновационным технологиям их получения и очистки.

ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И СВОЙСТВА ХИТИНА И ХИТОЗАНА

Хитин и хитозан (рис. 1) являются структурно родственными полисахаридами, различающимися степенью ацетилирования цепи. Хитин представляет собой линейный полимер β -(1 $\rightarrow$ 4)-связанных N-ацетилглюкозаминовых остатков, в то время как хитозан состоит из N-ацетилглюкозаминовых и глюкозаминовых звеньев, полученных в результате частичного или полного деацетилирования хитина [15, 16].

Хитин – один из наиболее распространенных природных полимеров после целлюлозы. Он является структурным компонентом клеточных стенок грибов и экзоскелетов членистоногих, таких как ракообразные и насекомые [17, 18]. Хитин обладает высокой химической и биологической стабильностью, устойчивостью к нагреванию, кислотам и щелочам. Однако из-за своей инертности и нерастворимости в воде и большинстве органических растворителей, хитин имеет ограниченные возможности практического применения [19].

В отличие от хитина, хитозан является более функциональным биополимером. Хитозан растворим в разбавленных кислотах благодаря наличию аминогрупп в глюкозаминовых звеньях, обуславливающих его катионные свойства [20, 21]. Степень деацетилирования хитина, определяющая содержание ацетильных групп, является

важнейшей характеристикой хитозана, напрямую влияющей на его физико-химические и биологические свойства. Хитозан обладает такими ценными свойствами, как биосовместимость, биodeградируемость, адгезивность, антибактериальная активность. Благодаря этому он находит широкое применение в различных областях, включая медицину, фармацевтику, пищевую промышленность [22, 23].

Для практического использования хитозан является предпочтительным по сравнению с хитином биополимером, поскольку обладает более высокой химической активностью и разнообразными функциональными возможностями. Дальнейшее изучение и модификация структуры и свойств хитозана способствует расширению его применения в различных сферах.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ХИТИНА И ХИТОЗАНА

В медицине и фармацевтике хитин и хитозан используются для создания биоматериалов, систем доставки лекарств, антимикробных и регенеративных средств. В пищевой промышленности они выступают в качестве пищевых добавок, упаковочных материалов и адсорбентов для очистки продуктов.

Применение хитозана в медицине

Заживление ран и регенерация тканей. Хитозан обладает гемостатическими свойствами и способствует ускоренному заживлению ран за счет стимуляции пролиферации клеток и ангиогенеза [24, 25]. Хитозановые гидрогели, губки и повязки используются для лечения различных типов ран, в том числе хронических и инфицированных [26, 27]. Кроме того, хитозан применяется в качестве биополимерной основы для создания искусственных кожных покровов [28, 29].

Система доставки лекарственных средств. Хитозановые наночастицы и микрочастицы используются для создания пролонгированных и таргетных лекарственных форм [30, 31]. Благодаря своим мукоадгезивным свойствам, хитозан способствует повышению биодоступности различных лекарственных препаратов, в том числе белков, пептидов и нуклеиновых кислот [32, 33]. Кроме того, хитозан проявляет адъювантные свойства, что позволяет использовать его в составе вакцин для усиления иммунного ответа [34, 35].

Замещение костной ткани. Композиты на основе хитина/хитозана применяются в качестве биоматериалов для костной пластики благодаря их схожести с природным костным матриксом и остеокондуктивности, способности стимулировать остеогенез [36]. Такие материалы используются для заполнения костных дефектов, восстановления кости после травм и в ортопедической хирургии [37, 38].

Контроль инфекций. Хитин и хитозан проявляют антибактериальную, противогрибковую и противовирусную активность, что определяет их применение в качестве антимикробных агентов [39, 40]. Механизм действия этих биополимеров включает нарушение целостности клеточных мембран, хелатирование ионов и другие эффекты [41].

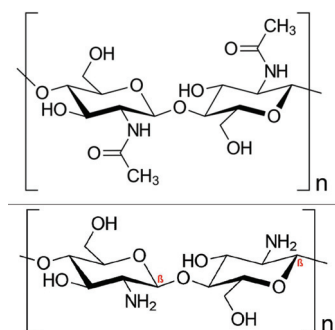


Рис. 1. Структура мономера хитина (сверху) и хитозана (снизу)
Fig. 1. Chemical structure of the chitin monomer (top) and the chitosan monomer (bottom)

Фармацевтические препараты на основе хитина/хитозана

Вспомогательные вещества в лекарственных формах.

Хитозан применяется в качестве связующего вещества, разрыхлителя, суспендирующего агента, разбухающего наполнителя и т. д. в составе таблеток, капсул, гранул, суспензий и других фармацевтических препаратов [42]. Использование хитозана в лекарственных средствах позволяет улучшить их биодоступность, стабильность и высвобождение активных ингредиентов.

Носители для доставки биологически активных соединений. Хитозановые микро- и наноструктуры используются для транспортировки лекарств, вакцин, пептидов и нуклеиновых кислот [43]. Данные биополимерные системы обеспечивают защиту доставляемых веществ от преждевременной деградации, целевую доставку в ткани-мишени и контролируемое высвобождение. Например, хитозановые наночастицы успешно применяются для доставки противоопухолевых препаратов, инсулина, антигенов и малых интерферирующих РНК [44, 45].

Активные фармацевтические ингредиенты. Хитозан проявляет противовоспалительные, антиоксидантные, гиполипидемические, антидиабетические и другие полезные фармакологические эффекты [46]. Благодаря этому хитозан и его производные могут использоваться в качестве биологически активных компонентов различных лекарственных препаратов, в том числе для лечения сердечно-сосудистых, обменных и других заболеваний.

Применение хитина/хитозана в пищевой промышленности

Пищевые добавки и ингредиенты. Хитозан применяется в качестве загустителя, стабилизатора, эмульгатора, связующего, влагоудерживающего агента и других функциональных пищевых ингредиентов [47]. Использование хитозана в составе пищевых продуктов позволяет улучшить их реологические, органолептические и технологические свойства. Кроме того, хитозан обладает гиполипидемическими, антиоксидантными и другими полезными для здоровья человека свойствами [48, 49].

Упаковочные материалы. Хитозановые пленки и покрытия используются для создания съедобной и биоразлагаемой упаковки пищевых продуктов [48, 49]. Такие материалы обеспечивают защиту от микробной порчи, снижение газопроницаемости, повышение влагоустойчивости и продление сроков хранения продуктов [50, 51].

Адсорбенты для очистки пищевых продуктов. Хитин и хитозан способны связывать тяжелые металлы, микотоксины, пестициды и другие загрязнители, что позволяет использовать их для очистки и детоксикации пищевых продуктов [52, 53]. Кроме того, антибактериальные свойства этих биополимеров делают их эффективными для обеззараживания пищевого сырья и готовой продукции [54, 55].

Как видно из представленного анализа, хитозан и композиты, условно именуемые «хитин/хитозан», находят широкое применение в медицине, фармацевтической и пищевой промышленности благодаря своим уникальным физико-химическим и биологическим свой-

ствам. Данные биополимеры используются в качестве биоматериалов, систем доставки лекарств, пищевых добавок, упаковочных материалов и адсорбентов. Дальнейшее изучение и разработка новых применений хитина и хитозана является перспективным направлением современных исследований.

ИСТОРИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ И ИЗУЧЕНИЯ ХИТИНА И ХИТОЗАНА

Традиционно хитин и хитозан получают из панцирей ракообразных. История изучения хитина восходит к концу XVIII в., а именно работе английского химика Чарльза Хэтчетта, который на основе своих экспериментов на панцирях морских животных сообщил в 1799 г. о наличии в кутикуле «материала, особенно устойчивого к обычному химическому воздействию» [56]. В 1811 г. французский химик А. Браконно после экстракции мицелиальной массы грибов водой, спиртом и разбавленной щелочью получил нерастворимый остаток, названный им фунгином (fungine) [57, 58]. Примечательно, что оба открытия произошли примерно за 30 лет до открытия растительной целлюлозы и при этом остались практически незамеченными научным сообществом. Термин «хитин» был предложен в 1823 г. французским биологом А. Ожье, исследовавшим наружный скелет насекомых. Термин отсылает к греческому слову «хитон», означающему определенный тип античного одеяния [59].

История хитозана, основного производного хитина, восходит к 1859 г., а именно к работе Ш. Руже, который сообщил, что обработка хитина концентрированным раствором едкого кали под обратным холодильником дала новый «модифицированный хитин», растворимый в органических кислотах. Однако само название «хитозан» было введено в 1894 г. Ф. Гоппе-Зейлером для кислоторастворимого производного хитина, полученного после обработки панциря крабов, скорпионов и пауков [60].

На протяжении XX в. ученые активно исследовали физико-химические свойства этих биополимеров, их химическую структуру и возможности практического применения. Первоначально хитин и хитозан находили ограниченное использование в медицине и косметологии. Однако в последующие десятилетия спектр их применения значительно расширился, охватив такие отрасли, как фармацевтическая и пищевая промышленность, сельское хозяйство и технологии очистки воды.

Сегодня хитин и хитозан рассматриваются как перспективные биоматериалы, имеющие большой биотехнологический потенциал. Ведутся исследования по поиску альтернативных источников этих биополимеров, а также по совершенствованию технологии их выделения, очистки и модификации. Накопленные за столетие знания позволяют прогнозировать все более широкое внедрение хитина/хитозана в различные отрасли промышленности и сферы человеческой деятельности.

В начале 1900-х гг. М. Хофер провел фундаментальные исследования по химии хитина из панцирей крабов и креветок. Он установил его структурную формулу [61]. В 1934 г. польский биохимик А. Мальчевский выделил из хитиновых образцов первый кристаллический образец хитозана [62].

В 1950-х гг. японские исследователи организовали промышленное производство хитина и хитозана из панцирей крабов и креветок в коммерческих масштабах [63].

Несмотря на то, что биополимер, известный сегодня как хитин, был довольно рано открыт у грибов, его отождествление с хитином членистоногих состоялась только в первой половине XX столетия.

В 1904 г. французский микробиолог А. С. Перрен [64] сообщил об обнаружении вещества, похожего на хитин, в клеточных стенках красного мухомора (*Amanita muscaria*). В 1926 г. бельгийский ботаник Ф. Карнуа [65] описал присутствие хитиноподобного полимера у различных видов грибов. Обширная статья Карнуа была опубликована в бельгийском научном журнале «La Cellule» на французском языке. На стр. 88–90 данной работы Карнуа ссылается на более раннее открытие А. С. Перрена 1904 года [66] и упоминает его исследование «хитиноподобного» вещества мухомора.

В 1931 г. немецкий химик А. Шмук [67] проанализировал состав клеточных стенок базидиомицетов и определил в них хитин и хитозан. Это была статья в авторитетном немецком научном журнале «Zeitschrift für physiologische Chemie».

В 1975 г. японские ученые [68] опубликовали статью, посвященную выделению и характеристике хитиндеацетилазы из плесневого гриба *Mucor rouxii*. Этот фермент катализирует реакцию деацетилирования хитина с образованием хитозана.

В России первые исследования, связанные с изучением свойств хитина, были проведены под руководством известного химика-органика П. П. Шорыгина в 1934–1935 гг. и включали реакции ацетилирования, нитрования и метилирования этого биополимера, хорошо изученные к тому времени на целлюлозе. Эти исследования показали, что хитин обладает очень низкой реакционной способностью: например, для получения монометилхитина требовалось провести 15 обработок. Работы в этих областях не были завершены и не привели к ясности относительно причин низкой реакционной способности хитина [69].

Процитированная и множество других работ послужили отправной точкой для многочисленных последующих исследований, посвященных разработке эффективных методов извлечения хитина/хитозана из ракообразных грибов, оптимизации параметров этих процессов, поиску нового перспективного сырья.

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ПОЛУЧЕНИЮ ХИТИНА/ХИТОЗАНА ИЗ ЧЛЕНИСТОНОГИХ

Основные методы очистки хитина

Изначально внимание биотехнологов было сосредоточено на животном хитине и базовые методы извлечения и очистки этого биополимера оформились именно на этом этапе.

Организация хитина в кутикуле членистоногих показана на рис. 2. Несмотря на сложность организации самой кутикулы, хитин в ней не связан ковалентно с другими линейными биополимерами и организован в нанофибриллы, образующие достаточно гомогенный матрикс. Лишь у морских ракообразных матрикс значительно обывествлен.

Депротеинизация. Депротеинизация – удаление белковых веществ, присутствующих в хитиновом материале, обычно с помощью обработки щелочами (гидроксид натрия, гидроксид калия) и/или ферментативного гидролиза с помощью протеаз. Депротеинизация является важнейшим этапом экстракции и очистки хитина/хитозана [71, 72].

Для депротеинизации могут быть использованы различные методы, наиболее распространенными из которых являются щелочная обработка и ферментативный гидролиз. Щелочная депротеинизация обычно включает использование гидроксида натрия (NaOH) или гидроксида калия (KOH) для растворения и удаления белковых загрязнений [73]. Хитиновый материал подвергается воздействию среды с высоким уровнем pH, что разрушает белковые структуры и облегчает их отделение от хитина.

Альтернативный путь ферментативной депротеинизации предполагает использование протеазных ферментов для избирательного гидролиза белковых компонентов, оставляя структуру хитина незатронутой [74]. Такой

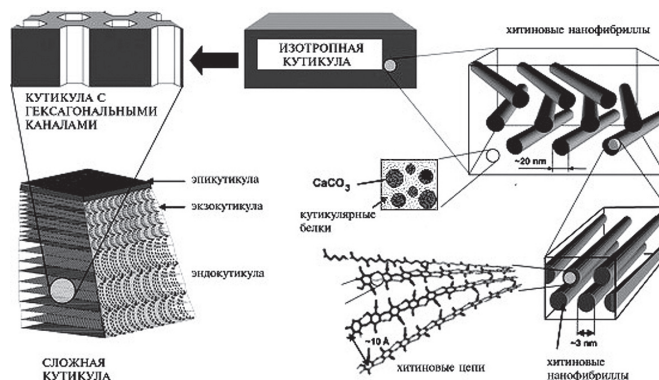


Рис. 2. Обобщенная схема организации кутикулы членистоногих. Хитиновые нанофибриллы погружены в аморфный матрикс, образованный кутикулярными белками и иногда гранулами извести (по: [70])
Fig. 2. Generalized diagram of the organization of the arthropod cuticle. Chitin nanofibrils are immersed in an amorphous matrix formed by cuticular proteins and sometimes the lime granules (according to: [70])

подход может быть признан более щадящим по отношению к хитину и часто приводит к более высокому уровню чистоты продукта, но может занять больше времени и потребовать тщательной оптимизации условий.

Выбор метода депротеинизации, а также конкретные параметры (например, концентрация щелочи, продолжительность обработки, выбор фермента и время реакции) могут существенно повлиять на свойства и качество конечного продукта. Тщательный контроль этих факторов необходим для обеспечения эффективного удаления белков при минимизации любой потенциальной деградации или структурных изменений хитина [75].

Используя методы депротеинизации, исследователи и промышленные предприятия могут получать образцы хитина высокой чистоты, которые подходят для широкого спектра применения [76, 77].

Деминерализация. Удаление из хитинсодержащего материала минеральных солей является важным этапом в извлечении и очистке хитина. Это достигается, как правило, с помощью обработки сырья разбавленными растворами кислот, например, соляной (HCl) или уксусной (CH₃COOH) [78]. Минеральные соли, присутствующие в исходном сырье, в основном представлены карбонатами и фосфатами кальция. Обработка кислотными растворами способствует растворению и последующему удалению этих минеральных компонентов, оставляя хитиновую структуру относительно неповрежденной. Более поздние исследования показывают, что оптимизация условий деминерализации, таких как концентрация кислоты, температура и время обработки, имеет решающее значение для эффективного удаления минеральных солей при сохранении целостности базовой структуры хитина [79, 80]. Некоторые авторы также предлагают альтернативные методы деминерализации с использованием ионообменных смол или электрохимических процессов для достижения более мягких условий обработки [81, 82]. Выбор кислоты, ее концентрация и продолжительность обработки являются важными параметрами, которые влияют на эффективность деминерализации и сохранность хитина. Чрезмерно агрессивные условия могут привести к нежелательному гидролизу и деградации хитиновой цепи [83].

Таким образом, деминерализация с использованием разбавленных кислотных растворов представляет собой ключевой этап в выделении и очистке высококачественного хитина из природных источников, предшествующий другим стадиям, таким как деацетилирование и получение хитозана [84, 85].

Деацетилирование. Процесс частичного удаления ацетильных групп посредством обработки концентрированными (40–50%-ми) растворами щелочей при высоких температурах ведет к превращению хитина в хитозан. Деацетилирование хитина продолжает оставаться важным этапом в производстве хитозана [86–89].

Последние исследования фокусируются на оптимизации и совершенствовании условий деацетилирования для получения хитозана с желаемыми физико-химическими характеристиками и степенью деацетилирования [90, 91]. Некоторые авторы также предлагают альтернативные методы, такие как ферментативное деацетилирование или использование ионных жидкостей для достижения более мягких условий процесса [92–94].

Таким образом, деацетилирование по-прежнему является ключевым этапом в производстве хитозана и исследования в этой области направлены на оптимизацию и совершенствование данного процесса для получения материалов с улучшенными свойствами.

Очистка хитозана включает в себя удаление остаточных минеральных и белковых примесей, а также избытка щелочей фильтрацией, диализом или репреципитацией.

Основные методы очистки хитозана

Фильтрация. После деацетилирования хитина полученный хитозан растворяют в слабой кислоте (уксусная, соляная). Далее раствор фильтруют для удаления нерастворимых примесей. Фильтрат может быть дополнительно очищен путем диализа или ультрафильтрации [95, 96].

Диализ. Этот процесс позволяет удалить низкомолекулярные примеси (минеральные соли, олигомеры). Раствор хитозана помещают в диализный мешок или трубку. Диализ проводят с использованием дистиллированной воды или слабого раствора кислоты [97].

Репреципитация. Раствор хитозана осаждают путем добавления щелочи до достижения pH 8–9. Полученный осадок отделяют фильтрацией или центрифугированием. Для удаления остатков щелочи осадок промывают дистиллированной водой [98, 99].

Для характеристики степени деацетилирования и чистоты хитозана на разных стадиях очистки применяли ИК-спектроскопию [100]. В некоторых случаях необходима модификация хитозана для получения водорастворимых производных [101].

Степень очистки хитозана влияет на его дальнейшее применение. Высокая степень очистки требуется для использования в фармацевтической промышленности, медицине, пищевой промышленности. Для технических применений допустим более низкий уровень очистки. В целом комбинация различных методов очистки (фильтрация, диализ, репреципитация) позволяет получить хитозан с высокой степенью чистоты и минимальным содержанием примесей.

Сушка хитозана. Этот процесс может проводиться различными способами, такими как лиофилизация (сублимационная сушка), распылительная сушка или сушка в сушильном шкафу. Степень деацетилирования и молекулярная масса получаемого хитозана зависят от условий процессов деминерализации, деацетилирования (температура, время, концентрация щелочи) и очистки.

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ПОЛУЧЕНИЮ ХИТИНА И ХИТОЗАНА ИЗ ГРИБОВ

Увеличение объемов производства культивируемых грибов сопровождается ростом побочных продуктов и отходов, доля которых составляет от 5 до 20% объема производства самих грибов [102]. Например, только производство шампиньонов (*Agaricus bisporus*) ежегодно приводит к образованию около 50 000 т отходов [103].

Эти отходы являются легко портящимся продуктом с высокой активностью собственных ферментов, включая тирозиназу, и представляют одну из экологических проблем для перерабатывающих предприятий [104], но в то же время являются потенциальным сырьем для получения биологически активных полисахаридов.

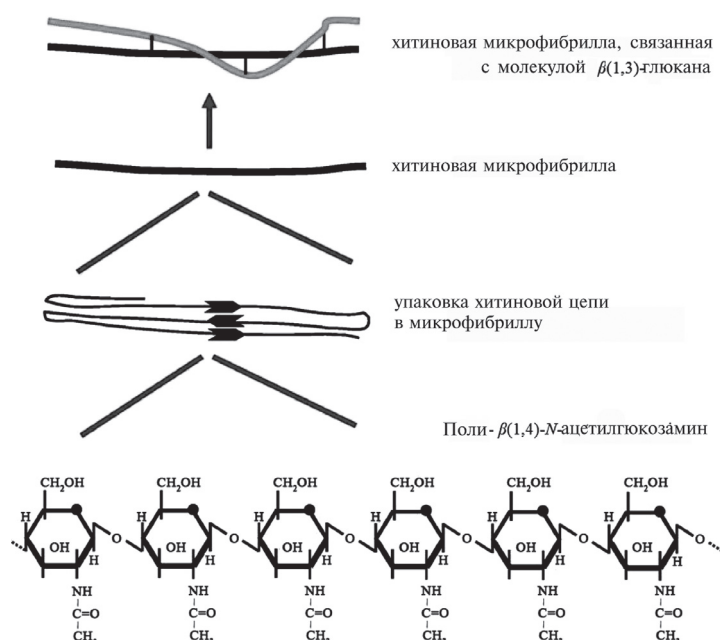


Рис. 3. Первичная – четвертичная структура хитина в клеточной стенке грибов (по: [106])
Fig. 3. Primary – quaternary structure of chitin in fungal cell wall (according to: [106])

Таким образом, ежегодный прирост объема грибных отходов подчеркивает необходимость разработки эффективных технологий выделения и очистки хитина и хитозана и их дальнейшего целевого использования [105].

Хитин составляет основу клеточной стенки грибов, в которой организован в форме микрофибрилл, связанных с молекулами β -глюканов (рис. 3).

Как видим, в грибной клетке хитин более плотно упакован в микрофибриллы в виде антипараллельных цепочек и, кроме того, хитиновые микрофибриллы связаны водородными, а иногда и ковалентными связями с разветвленными молекулами β -глюканов, образующих аморфный матрикс клеточной стенки. Соответственно извлечение чистого хитина/хитозана из клеточной стенки грибов по себестоимости дороже, чем из кутикулы членистоногих.

С другой стороны, грибной мицелий является более доступным источником хитина, поскольку его производство не ограничено сезонностью или узкими ареалами видов-продуцентов, как в случае панцирных ракообразных. Кроме того, грибной мицелий содержит более низкие уровни неорганических солей, что отчасти упрощает процесс, не требует агрессивных кислотных растворителей и приводит к меньшей стоимости утилизации отходов.

Физико-химические свойства хитина, полученного из различных источников, могут отличаться, что влияет на их практическое применение. Например, индукция иммунного ответа растений может быть более эффективной при использовании хитина, полученного из грибного мицелия.

В целом грибной мицелий представляет собой перспективный источник хитина с точки зрения доступности сырья, хотя извлекается в форме хитин-глюкановых комплексов, из которых далее извлечь чистый продукт

без ухудшения его качества до сих пор проблематично. Так или иначе, методический арсенал извлечения хитина/хитозана из грибного сырья унаследовал базовые методы извлечения животного хитина, но также обогатился методами «зеленой химии» и промышленно-микробиологическими методами.

Традиционные химические методы

Химические методы извлечения хитина и хитозана из грибной биомассы сохраняют наиболее широкое распространение. Они включают те же стандартные стадии: 1) обработку сырья гидроокисью натрия или гидроокисью калия для удаления белков и органических кислот и солей; 2) деминерализацию с использованием разбавленных растворов соляной, азотной или уксусной кислоты для растворения неорганических веществ; 3) деацетилирование хитина концентрированными растворами щелочей при нагревании для получения хитозана.

Преимуществами химических методов являются высокий выход и степень чистоты конечного продукта. Однако они требуют применения агрессивных химических реагентов, длительного времени обработки, большого количества воды и энергозатрат [107].

Методы «зеленой химии»

Использование ферментов для получения хитозана считается более экологичным подходом. Обычно применяются ферменты для деполимеризации хитина, удаления белков (протеазы) и деминерализации (хитин-связывающие белки). Затем хитин обрабатывается химическими реагентами для деацетилирования.

Преимуществами являются мягкие условия реакции, более высокая степень чистоты продукта. Однако выход хитозана ниже, процесс более длительный и требующий использования дорогостоящих ферментных препаратов [108].

Промышленно-микробиологические методы

Данные методы основаны на использовании грибов или бактерий, способных продуцировать хитин/хитозан или хитинолитические ферменты. Наиболее изучены грибы родов *Mucor*, *Rhizopus*, *Cunninghamella* (*Mucoromycota*). Процесс включает культивирование этих микроорганизмов с накоплением хитиновых полимеров в биомассе и последующей химической или ферментативной обработкой.

Преимуществами этой группы методов являются отсутствие необходимости в деминерализации сырья, низкие энергозатраты, возможность получения олигомеров хитозана. Однако требуется оптимизация условий культивирования, выделения и очистки полимера [109].

Комбинированные методы

Для достижения более высокого выхода и степени очистки целевого продукта нередко сочетают традиционные химические и биологические методы наработки и извлечения хитина/хитозана. Например, предварительную биологическую ферментацию грибов с накоплением хитинсодержащей биомассы комбинируют с последующей химической обработкой растворами щелочей [110].

Каждый подход имеет свои достоинства и недостатки. Выбор метода зависит от цели применения хитозана, доступности сырья и оборудования, экономических и экологических факторов.

Хитин и хитозан, выделенные из грибного сырья, могут отличаться по молекулярной массе, степени ацетилирования и распределению заряженных групп по сравнению с аналогичными соединениями, полученными из ракообразных. Эти структурные различия могут влиять на функциональные свойства и биологическую активность грибных хитина и хитозана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие хитина среди эукариот ограничивается в основном супергруппой *Opisthokonta* (животные, грибы), хотя отдельные представители *Amoebozoa* (энтамеба), *Archaeplastida* (красные водоросли) и SAR (оомице-

ты, охрофиты, динофлагелляты, церкозои, инфузории) содержат хитин как минорный компонент в своих надмембранных образованиях [111–113]. Этот азотсодержащий биополимер более свойственен гетеротрофам, клетки которых пытаются различными способами избавиться от избытка азота.

Еще в начале XX в. основной компонент клеточной стенки грибов неохотно отождествляли с хитином, называя его на первых порах «хитиноподобным веществом». Соответственно, технология выделения хитина и хитозана отработана на животном сырье и, прежде всего, панцирях морских ракообразных.

В настоящее время себестоимость производства 1 кг хитозана из раковин креветок и крабов составляет около 50–120 \$. В то же время, выделение сопоставимого количества хитозана из грибной биомассы оценивается в 100–150 \$. С другой стороны, культивирование многих видов съедобных грибов является технологически более простым и экономически эффективным. Так, содержание хитина в ножках вешенки устричной (*Pleurotus ostreatus*) может достигать 19% (в пересчете на сухую массу) в процессе послеуборочного хранения. С учетом объемов грибных отходов, ежегодно накапливаемых производителями, существует потенциал для производства около 1000 тонн сырого грибного хитина в год в условиях США. Сырье вешенки представляет собой комплекс хитина и глюканов, который может быть использован в качестве биопестицида, регулятора роста растений и ценной кормовой добавки [114, 115]. Хитин-глюкановый комплекс не требует очистки и для производства БАДов иммуномодулирующего действия.

Это является основанием для оценки, согласно которой рентабельность производства хитина/хитозана из ракообразных и съедобных грибов находятся примерно на одном уровне. Себестоимость продукции из грибов может быть снижена за счет использования отходов сельскохозяйственного или лесного производства в качестве питательных субстратов. Это делает перспективным использование грибов в качестве источников хитина/хитозана в лесных регионах.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Jang M. K., Kong B. G., Jeong Y. I., Lee C. H., Nah J. W. Physicochemical characterization of α -chitin, β -chitin, and γ -chitin separated from natural resources // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 2004. V. 42(14). P. 3423–3432.
2. Gleba D., Borisjuk N. V., Borisjuk L. G., Kneer R., Poulev A., Skarzhinskaya, M., Raskin I. Use of plant roots for phytoremediation and molecular farming // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999. V. 96(11). P. 5973–5977.
3. Bartnicki-Garcia S. Cell wall chemistry, morphogenesis, and taxonomy of fungi // *Annual review of microbiology*. 1968. V. 22(1). P. 87–108.
4. Merzendorfer H. The cellular basis of chitin synthesis in fungi and insects: common principles and differences // *European Journal of Cell Biology*. 2011. V. 90(9). P. 759–769.
5. Rojas-Graü M. A., Avena-Bustillos R. J., Olsen C., Friedman M., Henika P. R., Martín-Belloso O., McHugh T. H. Effects of plant essential oils and oil compounds on mechanical, barrier and antimicrobial properties of alginate-apple puree edible films // *Journal of Food Engineering*. 2007. V. 81(3). P. 634–641.
6. Prashanth K. V., Tharanathan R. N. Chitin/chitosan: modifications and their unlimited application potential – an overview // *Trends in food science and technology*. 2007. V. 18(3). P. 117–131.
7. Ravi Kumar M. N. V. A review of chitin and chitosan applications // *Reactive and Functional Polymers*. 2000. V. 46(1). P. 1–27.
8. Jayakumar R., Prabakaran M., Nair S. V., Tamura H. Novel chitin and chitosan materials in wound dressing. *Biomedical engineering, biotechnology, and health sciences* // 2010. V. 2. P. 29–51.

9. Qi L. F., Xu Z. R., Li Y., Jiang X., Han X. Y. *In vitro* effects of chitosan nanoparticles on proliferation of human gastric carcinoma cell line MGC803 cells. *World Journal of Gastroenterology*. 2005. V. 11(33). P. 5136.
10. Muzzarelli R. A. Chitins and chitosans for the repair of wounded skin, nerve, cartilage and bone // *Carbohydrate Polymers*. 2009. V. 76(2). P. 167–182.
11. Muzzarelli R. A., Boudrant J., Meyer D., Manno N., DeMarchis M., Paoletti M. G. Current views on fungal chitin/chitosan, human chitinases, food preservation, glucans, pectins and inulin: a tribute to Henri Braconnot, precursor of the carbohydrate polymers science, on the chitin bicentennial // *Carbohydrate Polymers*. 2012. V. 87(2). P. 995–1012.
12. Fang Z. H., Zhao C. Q., Shi Z. L., Tang Z. R., Chen H. L., Yao K. D. Antibacterial and physical properties of chitosan-reinforced sodium alginate transparent film // *Journal of applied polymer science*. 2001. V. 82(2). P. 398–402.
13. Xia W., Liu P., Zhang J., Chen J. Biological activities of chitosan and chitooligosaccharides // *Food Hydrocolloids*. 2011. V. 25(2). P. 170–179.
14. Dutta P. K., Dutta J., Tripathi V. S. Chitin and chitosan: Chemistry, properties and applications // *Journal of scientific and industrial research*. 2004. V. 63(1). P. 20–31.
15. Pillai C. K.S. et al. Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation // *Progress in Polymer Science*. 2009. V. 34(7). P. 641–678.
16. Rinaudo M. Chitin and chitosan: Properties and applications // *Progress in Polymer Science*. 2006. V. 31(7). P. 603–632.
17. Muzzarelli R. A.A. Chitin and its derivatives: New trends of applied research // *Carbohydrate Polymers*. 1983. V. 3(1). P. 53–75.
18. Dutta P. K., Dutta J., Tripathi V. Chitin and chitosan: Chemistry, properties and applications // *Journal of Scientific and Industrial Research*. 2004. P. 63(1). P. 20–31.
19. Tharanathan R. N., Kittur F. S. Chitin-the undisputed biomolecule of great potential // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2003. V. 43(1). P. 61–87.
20. Domard A. pH and c. d. measurements on a fully deacetylated chitosan: application to Cu II-polymer interactions // *International Journal of Biological Macromolecules*. 1987. V. 9(2). P. 98–104.
21. Ravi Kumar M. N.V. A review of chitin and chitosan applications // *Reactive and Functional Polymers*. 2000. V. 46(1). P. 1–27.
22. Xia W. et al. Medical application of chitosan // *Carbohydrate Polymers*. 2011. V. 84(1). P. 22–34.
23. Cheung R. C., Ng T. B., Wong J. H., Chan W. I. Chitosan: An update on potential biomedical and pharmaceutical applications // *Marine Drugs*. 2015. V. 13(8). P. 5156–5186. doi: 10.3390/md13085156
24. Jayakumar R., Prabakaran M., Kumar S. P. T., Nair S. V., Tamura H. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications // *Bio-technology Advances*. 2011. V. 29(3). P. 322–337. doi: 10.1016/j.biotechadv.2011.01.005
25. Okamoto Y. et al. Biomedical applications of chitin and chitosan // *Progress in Polymer Science*. 2003. V. 28(2). P. 187–226.
26. Katas H., Alpar H. O. Development and characterisation of chitosan nanoparticles for siRNA delivery // *Journal of Controlled Release*. 2006. V. 115(2). P. 216–225.
27. Di Martino A. et al. Chitosan: A versatile biopolymer for orthopaedic tissue-engineering // *Carbohydrate Polymers*. 2005. V. 59(2). P. 185–199.
28. Sinha V. R., Singla A. K., Wadhawan S., Kaushik R., Kumria R., Bansal K., Dhawan S. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs // *International Journal of Pharmaceutics*. 2004. V. 274(1–2). P. 1–33. doi: 10.1016/j.ijpharm.2003.12.026
29. Hejazi R., Amiji M. Chitosan-based gastrointestinal delivery systems // *Journal of Controlled Release*. 2003. V. 89(2). P. 151–165.
30. Madihally S. V., Matthew H. W.T. Porous chitosan scaffolds for tissue engineering // *Biomaterials*. 1999. V. 20(12). P. 1133–1142.
31. Seol Y. J., Lee J. Y., Park Y. J. Chitosan sponges as tissue engineering scaffolds for bone formation // *Biotechnology Letters*. 2004. V. 26(13). P. 1037–1041. doi: 10.1023/B:BILE.0000032962.79531.f0
32. Rabea E. I. et al. Chitosan as antimicrobial agent: Applications and mode of action // *Biomacromolecules*. 2003. V. 4(6). P. 1457–1465.
33. Goy R. C., De Britto D., Assis O. B.G. A review of the antimicrobial activity of chitosan // *Polímeros*. 2009. V. 19(3). P. 241–247. doi: 10.1590/S0104-14282009000300013
34. Rowe R. C., Sheskey P. G., Quinn M. E. *Handbook of pharmaceutical excipients* // Pharmaceutical press, London, Chicago, 2009. 917 p.
35. Mitra S., Gaur U. Chitosan-based systems for deoxyribonucleic acid delivery // *Expert Opinion in Drug Delivery*. 2012. V. 9(7). P. 663–665.
36. Amidi M., Mastrobattista E., Jiskoot W., Hennink W. E. Chitosan-based delivery systems for protein therapeutics and antigens // *Advanced Drug Delivery Review*. 2010. V. 62(1). P. 59–82. doi: 10.1016/j.addr.2009.11.009
37. Upadhyaya L., Singh J., Agarwal V., Tewari R. P. Biomedical applications of carboxymethyl chitosans // *Carbohydrate Polymers*. 2013. V. 91(1). P. 452–466. doi: 10.1016/j.carbpol.2012.07.076
38. Huang R. et al. Chitosan derived oligosaccharides: Advancement and perspectives // *Marine Drugs*. 2020. V. 18(4). P. 225.
39. Shahidi F., Kamil J., Arachchi V., Jeon Y. J. Food applications of chitin and chitosans // *Trends in Food Science and Technology*. 1999. V. 10(2). P. 37–51. doi: 10.1016/S0924-2244(99)00017-5

40. Choi B. K. et al. *In vitro* and *in vivo* studies of chitosan-based oral delivery systems for ovalbumin // *International Journal of Pharmaceutics*. 1998. V. 157(1). P. 95–101.
41. Elsabee M. Z., Abdou E. S. Chitosan based edible films and coatings: A review // *Materials Science and Engineering*. C. 2013. V. 33(4). P. 1819–1841.
42. Aider M. Chitosan application for active bio-based films production and potential in the food industry: Review // *LWT – Food Science and Technology*. 2010. V. 43(6). P. 837–842.
43. Guibal E. Interactions of metal ions with chitosan-based sorbents: a review // *Separation and Purification Technology*. 2004. V. 38(1). P. 43–74.
44. Jothi D. et al. Adsorption of mycotoxins by chitosan and chitosan oligosaccharides // *Food Hydrocolloids*. 2017. V. 67. P. 173–182.
45. Zou P. et al. Chitosan-based delivery systems for proteins and peptides // *Acta Pharm. Sin. B*. 2016. V. 6(4). P. 322–330.
46. Xia W., Liu P., Zhang J., Chen J. Biological activities of chitosan and chitooligosaccharides // *Food Hydrocolloids*. 2011. V. 25(2). P. 170–179.
47. Friedman M., Juneja V. K. Review of antimicrobial and antioxidative activities of chitosans in food // *Journal of Food Protection*. 2010. V. 73(9). P. 1737–1761.
48. Leceta I. et al. Environmental assessment of chitosan-based films // *Journal of Cleaner Production*. 2013. V. 41. P. 312–318.
49. Salaberria A. M., Diaz R. H., Labidi J., Fernandes S. C.M. Chitin nanocrystals and nanofibers as nano-sized fillers into thermoplastic starch-based biocomposites processed by melt-mixing // *Food Hydrocolloids*. 2015. V. 46. P. 42–52. doi: 10.1016/j.foodhyd.2014.12.016
50. Divya K., Vijayan S., George T. K. Antimicrobial properties of chitosan nanoparticles: Effect of preparation conditions on their antibacterial activity // *Carbohydrate Polymers*. 2017. V. 164. P. 119–125. doi: 10.1007/s12221-017-6690-1
51. Dutta P. K., Tripathi S., Mehrotra G. K., Dutta J. Perspectives for chitosan based antimicrobial films in food applications // *Food Chemistry*. 2009. V. 114(4). P. 1173–1182. doi: 10.1016/j.foodchem.2008.11.047
52. Feng T. et al. Adsorption and desorption characteristics of aflatoxin B1 on acid-and alkali-treated chitosan // *Carbohydrate Polymers*. 2016. V. 153. P. 246–253.
53. Kumar M. N., Muzzarelli R. A., Muzzarelli C., Sashiwa H., Domb A. J. Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives // *Chemical Reviews*. 2004. V. 104(12). P. 6017–1684. doi: 10.1021/cr030441b
54. Devlieghere F. et al. Antimicrobial activity of chitosan food coatings. In: *Chitin handbook*. 1997. P. 385–395.
55. Papineau A. M. et al. Antimicrobial effect of water-soluble chitosans on the growth of various microorganisms // *Applied and Environmental Microbiology*. 1991. V. 57(5). P. 1434–1439.
56. Hatchett C. Experiments and observations on shell and bone // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. 1799. V. 89(18). P. 315–334.
57. Braconnot H. Analytical research on the nature of mushrooms. In: *Klostermann J* (ed.). *Collection of memoirs concerning chemistry and the arts which depend on it and especially pharmacy*, volume seventy-nine // *Annals of Chemistry*. Librairie des Ecoles Impériales Polytechnique et des Ponts et Chaussées. Paris, 1811. P. 272–292.
58. Braconnot H. On the nature of mushrooms. In: *Klostermann J* (ed.). *Collection of memoirs concerning chemistry and the arts which depend on it and especially pharmacy*, volume seventy-nine. *Annals of Chemistry*. Librairie des Ecoles Impériales Polytechnique et des Ponts et Chaussées. Paris, 1811. P. 265–304.
59. Odier A. Mémoire sur la composition chimique des parties cornées des insectes // *Mémoires de la Société d'Histoire Naturelle de Paris*. 1823. V. 1. P. 29–42.
60. Crini G. Historical review on chitin and chitosan biopolymers // *Environmental Chemistry Letters*. 2019. V. 17. P. 1623–1643. doi: 10.1007/s10311-019-00901-0
61. Hoffer A. Über die Konstitution des Chitins und Chitosans // *Monatshefte für Chemie*. 1906. V. 27. P. 85–106.
62. Malczewski A. B. Process for the preparation of crystalline chitin derivatives // *Polish Patent*. 1934. N21. P. 859.
63. Nomura H., Yoshida H. Chitin derivatives. I. Production of chitin derivatives from crab shells // *Sen'i Gakkaishi*. 1962. V. 18. P. 210–217.
64. Perrin A. C. Sur une nouvelle substance formée analogue à la chitine // *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*. 1904. V. 139. P. 529–531.
65. Carnoy F. Recherches sur la composition chimique de la membrane cellulaire chez les champignons // *La Cellule*. 1926. V. 37. P. 88–90.
66. Perrin A. C. Über das Chitin und seine Spaltungsprodukte // *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. 1904. V. 37(2). P. 1430–1440.
67. Schmuk A. Über die Zellwände der Basidiomyceten und ihre Chemie. *Zeitschrift für physiologische Chemie*. 1931. V. 199(1–2). P. 94–106.
68. Araki Y., Ito E. A pathway of chitosan formation in *Mucor rouxii*: enzymatic deacetylation of chitin // *European Journal of Biochemistry*. 1975. V. 55(1). P. 71–78.
69. История исследований в области хитина и хитозана / [Электронный ресурс] // Российское хитиновое общество: [сайт]. – URL: <http://www.chitin.ru/history.htm> (дата обращения: 11.06.2024).
70. Fabritius H., Sachs C., Raabe D., Nikolov S., Friák M., Neugebauer J. Chitin in the exoskeletons of Arthropoda: from ancient design to novel materials science. In: N. Gup-

ta (ed.) Chitin. Topics in Geobiology. V. 34. Springer, Dordrecht, 2011. doi: 10.1007/978-90-481-9684-5_2

71. Rinaudo M. Chitin and chitosan: Properties and applications // Progress in Polymer Science. 2006. V. 31(7). P. 603–632.

72. Pillai C. K. S., Paul W., Sharma C. P. Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation // Progress in Polymer Science. 2009. V. 34(7). P. 641–678.

73. Younes I., Rinaudo M. Chitin and chitosan preparation from marine sources. Structure, properties and applications // Marine Drugs. 2015. V. 13(3). P. 1133–1174.

74. Kaya M., Baran T., Asan-Ozusaglam M., Cakmak Y. S., Tozak K. O., Mol A., Sezen, G. Extraction and characterization of chitin and chitosan from six different freshwater crustaceans // Food Bioscience. 2015. V. 12. P. 108–114.

75. Aranaz I., Mengibar M., Harris R., Paños I., Miralles B., Acosta N., Heras Á. Functional characterization of chitin and chitosan // Current Chemical Biology. 2009. V. 3(2). P. 203–230.

76. Synowiecki J., Al-Khateeb N. A. Production, properties, and some new applications of chitin and its derivatives // Critical reviews in food science and nutrition. 2003. V. 43(2). P. 145–171.

77. Younes I., Rinaudo M. Chitin and chitosan preparation from marine sources. Structure, properties and applications // Marine Drugs. 2015. V. 13(3). P. 1133–1174.

78. Kumirska J., Czerwicka M., Kaczyński Z., Bychowska A., Brzozowski K., Thöming J., Stepnowski P. Application of spectroscopic methods for structural analysis of chitin and chitosan // Marine Drugs. 2010. V. 8(5). P. 1567–1636.

79. Liao W., Tian M., Qian C., Yu Y., Zhao J., Li X., Chen L. Optimization of the demineralization process for chitin extraction from cicada slough // International Journal of Biological Macromolecules. 2020. V. 146. P. 390–397.

80. Zargar V., Asghari M., Dashti, A. A review on chitin and chitosan polymers: Structure, chemistry, solubility, derivatives, and applications // ChemBioEng Reviews. 2015. V. 2(3). P. 204–226.

81. Kaya M., Baran T., Asan-Ozusaglam M., Cakmak Y. S., Tozak K. Ö., Mol A., Şatiroğlu N. Extraction and characterization of chitin and chitosan with antimicrobial and antioxidant activities from cosmopolitan Orthoptera species (Insecta) // Biotechnology and Bioprocess Engineering. 2015. V. 20(1). P. 168–179.

82. Zhou Y., Liang T., Wu C., Wu D., Li X., Chen L. Efficient demineralization of chitin via a modified electrochemical process and its characterization // International Journal of Biological Macromolecules. 2021. V. 172. P. 506–513.

83. No H. K., Meyers S. P. Preparation and characterization of chitin and chitosan – a review // Journal of Aquatic Food Product Technology. 1995. V. 4(2). P. 27–52.

84. Synowiecki J., Al-Khateeb N. A. Production, properties, and some new applications of chitin and its derivatives

// Critical reviews in food science and nutrition. 2003. V. 43(2). P. 145–171.

85. Rinaudo M. Chitin and chitosan: properties and applications // Progress in Polymer Science. 2006. V. 31(7). P. 603–632.

86. Younes I., Rinaudo, M. Chitin and chitosan preparation from marine sources. Structure, properties and applications // Marine Drugs. 2015. V. 13(3). P. 1133–1174.

87. Abdou E. S. Nagy K. S., Elsabee M. Z. Extraction and characterization of chitin and chitosan from local sources // Bioresource Technology. 2008. V. 99(5). P. 1359–1367.

88. Kumirska J., Czerwicka M., Kaczyński Z., Bychowska A., Brzozowski K., Thöming J., Stepnowski P. Application of spectroscopic methods for structural analysis of chitin and chitosan // Marine Drugs. 2010. V. 8(5). P. 1567–1636.

89. Younes I., Rinaudo M. Chitin and chitosan preparation from marine sources. Structure, properties and applications // Marine Drugs. 2015. V. 13(3). P. 1133–1174.

90. Brugnerotto J., Lizardi J., Goycoolea F. M., Argüelles-Monal W., Desbrieres J., Rinaudo M. An infrared investigation in relation with chitin and chitosan characterization // Polymer. 2001. V. 42(8). P. 3569–3580.

91. Lertsutthiwong P. N., How C., Chandkrachang S., Stevens W. F. Effect of chemical treatment on the characteristics of shrimp chitosan // Journal of Metals, Materials and Minerals. 2002. V. 12(2). P. 11–18.

92. Jiang J., Habib A., Liu Y., Li Y., Jin L., Li B., Li L. Preparation and characterization of chitosan from squid pens and its antioxidant and antibacterial activities // International Journal of Biological Macromolecules. 2020. V. 163. P. 1581–1590.

93. Huang W., Geng M., Guan Y., Dou H., Liu Z. Preparation, characterization, and biological applications of water-soluble chitosan derivatives // International Journal of Molecular Sciences. 2021. V. 22(6). P. 3173.

94. Shimojoh M., Akiyoshi A., Chiba Y., Yamamoto N., Kajiyama S. Enzymatic deacetylation of chitin using chitinase from *Bacillus cereus* // Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 2021. V. 85(2). P. 551–556.

95. Dash M., Mohan T., Heinze T., Chiellini F. Novel methodologies for the deacetylation of chitin using ionic liquids // Carbohydrate Polymers. 2021. V. 251. P. 117100.

96. Abdou E. S., Nagy K. S., Elsabee M. Z. Extraction and characterization of chitin and chitosan from local sources // Bioresource Technology. 2008. V. 99(5). P. 1359–1367.

97. Jiang J., Habib A., Liu Y., Li Y., Jin L., Li B., Li L. Preparation and characterization of chitosan from squid pens and its antioxidant and antibacterial activities // International Journal of Biological Macromolecules. 2020. V. 163. P. 1581–1590.

98. Huang W., Geng M., Guan Y., Dou H., Liu Z. Preparation, characterization, and biological applications of water-soluble chitosan derivatives // International Journal of Molecular Sciences. 2021. V. 22(6). P. 3173.

99. Abdou E. S., Nagy K. S., Elsabee M. Z. Extraction and characterization of chitin and chitosan from local sources // *Bioresource Technology*. 2008. V. 99(5). P. 1359–1367.
100. Dash M., Mohan T., Heinze T., Chiellini F. Novel methodologies for the deacetylation of chitin using ionic liquids // *Carbohydrate Polymers*. 2021. V. 251. P. 117100.
101. Brugnerotto J., Lizardi J., Goycoolea F. M., Argüelles-Monal W., Desbrieres J., Rinaudo M. An infrared investigation in relation with chitin and chitosan characterization // *Polymer*. 2001. V. 42(8). P. 3569–3580.
102. Huang W., Geng M., Guan Y., Dou H., Liu Z. Preparation, characterization, and biological applications of water-soluble chitosan derivatives // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. V. 22(6). P. 3173.
103. Joshi R., Kumar P., Devkhile K., Srivastava R. B., Gupta R. B. Fungal biodiversity of the Indian Himalayan region // *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. 2018. V. 82. 3146–3157.
104. Abo Elsoud M. M., El Kady E. M. Current trends in fungal biosynthesis of chitin and chitosan // *Bulletin of the National Research Centre*. 2019. V. 43. Art. 59. doi: 10.1186/s42269-019-0105-y
105. Fraga S. M., Nunes F. M. *Agaricus bisporus* by-products as a source of chitin-glucan complex enriched dietary fibre with potential bioactivity // *Applied Sciences*. 2020. V. 10. Art. 2232. doi: 10.3390/app10072232
106. Huq T., Khan A., Brown D., Dhayagude N., He Z., Ni Y. Sources, production and commercial applications of fungal chitosan: A review // *Journal of Bioresources and Bioproducts*. 2022. V. 7. Issue 2. P. 85–98. doi: 10.1016/j.jobab.2022.01.002
107. Минаков Д. В. Современные подходы к выделению и модификации макромолекул хитина и хитозана высших грибов для их прикладного использования / Д. В. Минаков, Е. Ю. Егорова, В. И. Маркин, Н. Г. Баранова // *Химия растительного сырья*. – 2023. – № 4. – С. 29–52. – doi: 10.14258/jcprm.20230413381
108. Jiang X., Chen L. Process optimization for the extraction of chitin from *Pleurotus ostreatus*. *Carbohydrate Polymers*. 2019. V. 207. P. 552–560.
109. Balan V. A review on the applications of chitin and chitosan-based materials for solid-liquid separation processes // *Environmental Technology Reviews*. 2018. V. 7(1). P. 91–103.
110. Kurakake M., Komaki T., Matsumoto N., Kiriha K., Hazuka I., Yamamoto T. Production of chitosan by *Gongronella butleri* // *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 1994. V. 58(12). P. 2261–2262.
111. Rahman M., Halfar J. First evidence of chitin in calcified coralline algae: new insights into the calcification process of *Clathromorphum compactum* // *Scientific Reports*. 2014. V. 4. P. 6162. doi: 10.1038/srep06162
112. Gonçalves I. R., Brouillet S., Soulié M. C. Genome-wide analyses of chitin synthases identify horizontal gene transfers towards bacteria and allow a robust and unifying classification into fungi // *BMC Evolutionary Biology*. 2016. V. 16. P. 252. doi: 10.1186/s12862-016-0815-9
113. Kliner S., Bulone V., Arvestad L., Diversity and evolution of chitin synthases in oomycetes (Straminipila: Oomycota) // *Molecular Phylogenetics and Evolution*. 2019. V. 139. P. 106558. doi: 10.1016/j.ympev.2019.106558
114. Bajaj M., Freiberg A., Winter J., Gallert C. Isolation of chitin from the cell wall of fungus *Cunninghamella japonica* // *AMB Express*. 2011. V. 1(1). P. 1–8.
115. Wu T., Zivanovic S., Draughon A. et al. Chitin and chitosans: value-added products from mushroom waste // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2004. V. 52. P. 7905–7910.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Татьяна Анатольевна Некрасова – канд. фармацевт. наук, Общество с ограниченной ответственностью «МЕДИПРОФ», Санкт-Петербург, Россия, Nekrasova555@mail.ru

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

Анна Олеговна Вернер – магистрант кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, verner.anna@spsru.ru

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 15.06.2024 г., одобрена после рецензирования 19.06.2024 г.,

принята к публикации 30.06.2024 г.

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International © Эко-Вектор, 2024

Chitin/chitosan: bioresources, applications field, production technologies

Vladimir V. Perelygin¹, Tatyana A. Nekrasova², Mikhail V. Zharikov¹,
Anna O. Werner¹, Ivan V. Zmitrovich³

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

²MEDPROF Limited Liability Company, Saint Petersburg, Russia

³Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

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

ABSTRACT. The present review is devoted to such biotechnologically interesting polymers as chitin and chitosan, which form the cuticle of arthropods and the core of fungal cell wall. Chitosan is a linear polysaccharide containing D-glucosamine and N-acetyl-D-glucosamine residues, which has valuable biological properties. It is a product of deacetylation of chitin. Possessing pronounced muco-adhesive properties and controlled release ability, the chitosan is widely used in delivery of various therapeutic agents, such as anticancer drugs, antibiotics, proteins, nucleic acids, etc. Chitosan nanoparticles, micro- and nanocapsules, as well as hydrogels, can be developed for targeted delivery of drugs to specific organs and tissues. Initially, the attention of biotechnologists was focused on animal chitin, and basic methods for extracting and purifying this biopolymer took shape at this stage. Despite the complexity of the organization of the arthropod cuticle, the chitin in it is not covalently bound to other linear biopolymers and is organized into nanofibrils that form a fairly homogeneous matrix, therefore it is easier to extract than from the mycelium mass of fungi, where this biopolymer is tightly packed into microfibrils bound to the glucan matrix. The main stages of chitin extraction and its further modification into chitosan are deproteinization, demineralization, deacetylation, and the main methods of chitosan purification are filtration, dialysis and reprecipitation. After isolation, chitosan should be dried. To extract chitin from the fungi, the above classical chemical methods are often combined with the methods of “green chemistry” and industrial microbiology. The profitability of the production of chitin/chitosan from crustaceans and edible mushrooms is approximately at the same level. The cost of mushroom products can be reduced by using agricultural or forestry waste as nutrient substrates. This makes the use of fungi as sources of chitin/chitosan in forest regions rather promising.

KEYWORDS: arthropods; biomedicine; biotechnology; cell wall; chitin; chitosan; crustaceans; cuticle; glycobiology; fungi; microfibrils; mycelium; nanofibrils; nanoparticles; polysaccharides

REFERENCES

1. Jang M. K., Kong B. G., Jeong Y. I., Lee C. H., Nah J. W. Physicochemical characterization of α -chitin, β -chitin, and γ -chitin separated from natural resources. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 2004. V. 42(14). P. 3423–3432.
2. Gleba D., Borisjuk N. V., Borisjuk L. G., Kneer R., Poulev A., Skarzhinskaya, M., Raskin I. Use of plant roots for phytoremediation and molecular farming. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999. V. 96(11). P. 5973–5977.
3. Bartnicki-Garcia S. Cell wall chemistry, morphogenesis, and taxonomy of fungi. *Annual Review of Microbiology*. 1968. V. 22(1). P. 87–108.
4. Merzendorfer H. The cellular basis of chitin synthesis in fungi and insects: common principles and differences. *European Journal of Cell Biology*. 2011. V. 90(9). P. 759–769.
5. Rojas-Graü M. A., Avena-Bustillos R. J., Olsen C., Friedman M., Henika P. R., Martín-Belloso O., McHugh T. H. Effects of plant essential oils and oil compounds on mechanical, barrier and antimicrobial properties of alginate-apple puree edible films. *Journal of Food Engineering*. 2007. V. 81(3). P. 634–641.
6. Prashanth K. V., Tharanathan R. N. Chitin/chitosan: modifications and their unlimited application potential – an overview. *Trends in food science and technology*. 2007. V. 18(3). P. 117–131.

7. Ravi Kumar M. N. V. A review of chitin and chitosan applications. *Reactive and Functional Polymers*. 2000. V. 46(1). P. 1–27.
8. Jayakumar R., Prabakaran M., Nair S. V. Tamura H. Novel chitin and chitosan materials in wound dressing. *Biomedical engineering, biotechnology, and health sciences*, 2010. V. 2. P. 29–51.
9. Qi L. F., Xu Z. R., Li Y., Jiang X., Han X. Y. *In vitro* effects of chitosan nanoparticles on proliferation of human gastric carcinoma cell line MGC803 cells. *World Journal of Gastroenterology*. 2005. V. 11(33). P. 5136.
10. Muzzarelli R. A. Chitins and chitosans for the repair of wounded skin, nerve, cartilage and bone. *Carbohydrate Polymers*. 2009. V. 76(2). P. 167–182.
11. Muzzarelli R. A., Boudrant J., Meyer D., Manno N., DeMarchis M., Paoletti M. G. Current views on fungal chitin/chitosan, human chitinases, food preservation, glucans, pectins and inulin: a tribute to Henri Braconnot, precursor of the carbohydrate polymers science, on the chitin bicentennial. *Carbohydrate Polymers*. 2012. V. 87(2). P. 995–1012.
12. Fang Z. H., Zhao C. Q., Shi Z. L., Tang Z. R., Chen H. L., Yao K. D. Antibacterial and physical properties of chitosan-reinforced sodium alginate transparent film. *Journal of applied polymer science*. 2001. V. 82(2). P. 398–402.
13. Xia W., Liu P., Zhang J., Chen J. Biological activities of chitosan and chitoooligosaccharides. *Food Hydrocolloids*. 2011. V. 25(2). P. 170–179.
14. Dutta P. K., Dutta J., Tripathi V. S. Chitin and chitosan: Chemistry, properties and applications. *Journal of scientific and industrial research*. 2004. V. 63(1). P. 20–31.
15. Pillai C. K.S. et al. Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation. *Progress in Polymer Science*. 2009. V. 34(7). P. 641–678.
16. Rinaudo M. Chitin and chitosan: Properties and applications. *Progress in Polymer Science*. 2006. V. 31(7). P. 603–632.
17. Muzzarelli R. A.A. Chitin and its derivatives: New trends of applied research. *Carbohydrate Polymers*. 1983. V. 3(1). P. 53–75.
18. Dutta P. K., Dutta J., Tripathi V. Chitin and chitosan: Chemistry, properties and applications. *Journal of Scientific and Industrial Research*. 2004. P. 63(1). P. 20–31.
19. Tharanathan R. N., Kittur F. S. Chitin-the undisputed biomolecule of great potential. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2003. V. 43(1). P. 61–87.
20. Domard A. pH and c.d. measurements on a fully deacetylated chitosan: application to Cu II-polymer interactions. *International Journal of Biological Macromolecules*. 1987. V. 9(2). P. 98–104.
21. Ravi Kumar M. N.V. A review of chitin and chitosan applications. *Reactive and Functional Polymers*. 2000. V. 46(1). P. 1–27.
22. Xia W. et al. Medical application of chitosan. *Carbohydrate Polymers*. 2011. V. 84(1). P. 22–34.
23. Cheung R. C., Ng T. B., Wong J. H., Chan W. I. Chitosan: An update on potential biomedical and pharmaceutical applications. *Marine Drugs*. 2015. V. 13(8). P. 5156–5186. doi: 10.3390/md13085156
24. Jayakumar R., Prabakaran M., Kumar S. P. T., Nair S. V., Tamura H. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. *Biotechnology Advances*. 2011. V. 29(3). P. 322–337. doi: 10.1016/j.biotechadv.2011.01.005
25. Okamoto Y. et al. Biomedical applications of chitin and chitosan. *Progress in Polymer Science*. 2003. V. 28(2). P. 187–226.
26. Katas H., Alpar H. O. Development and characterisation of chitosan nanoparticles for siRNA delivery. *Journal of Controlled Release*. 2006. V. 115(2). P. 216–225.
27. Di Martino A. et al. Chitosan: A versatile biopolymer for orthopaedic tissue-engineering. *Carbohydrate Polymers*. 2005. V. 59(2). P. 185–199.
28. Sinha V. R., Singla A. K., Wadhawan S., Kaushik R., Kumria R., Bansal K., Dhawan S. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2004. V. 274(1–2). P. 1–33. doi: 10.1016/j.ijpharm.2003.12.026
29. Hejazi R., Amiji M. Chitosan-based gastrointestinal delivery systems. *Journal of Controlled Release*. 2003. V. 89(2). P. 151–165.
30. Madhally S. V., Matthew H. W.T. Porous chitosan scaffolds for tissue engineering. *Biomaterials*. 1999. V. 20(12). P. 1133–1142.
31. Seol Y. J., Lee J. Y., Park Y. J. Chitosan sponges as tissue engineering scaffolds for bone formation. *Biotechnology Letters*. 2004. V. 26(13). P. 1037–1041. doi: 10.1023/B:BILE.0000032962.79531.f0
32. Rabea E. I. et al. Chitosan as antimicrobial agent: Applications and mode of action. *Biomacromolecules*. 2003. V. 4(6). P. 1457–1465.
33. Goy R. C., De Britto D., Assis O. B.G. A review of the antimicrobial activity of chitosan. *Polímeros*. 2009. V. 19(3). P. 241–247. doi: 10.1590/S0104-14282009000300013
34. Rowe R. C., Sheskey P. G., Quinn M. E. Handbook of pharmaceutical excipients. Pharmaceutical press, London, Chicago, 2009. 917 p.
35. Mitra S., Gaur U. Chitosan-based systems for deoxyribonucleic acid delivery. *Expert Opinion in Drug Delivery*. 2012. V. 9(7). P. 663–665.
36. Amidi M., Mastrobattista E., Jiskoot W., Hennink W. E. Chitosan-based delivery systems for protein therapeutics and antigens. *Advanced Drug Delivery Review*. 2010. V. 62(1). P. 59–82. doi: 10.1016/j.addr.2009.11.009
37. Upadhyaya L., Singh J., Agarwal V., Tewari R. P. Biomedical applications of carboxymethyl chitosans. *Carbohydrate Polymers*. 2013. V. 91(1). P. 452–466. doi: 10.1016/j.carbpol.2012.07.076

38. Huang R. et al. Chitosan derived oligosaccharides: Advancement and perspectives. *Marine Drugs*. 2020. V. 18(4). P. 225.
39. Shahidi F., Kamil J., Arachchi V., Jeon Y. J. Food applications of chitin and chitosans. *Trends in Food Science and Technology*. 1999. V. 10(2). P. 37–51. doi: 10.1016/S0924-2244(99)00017-5
40. Choi B. K. et al. *In vitro* and *in vivo* studies of chitosan-based oral delivery systems for ovalbumin. *International Journal of Pharmaceutics*. 1998. V. 157(1). P. 95–101.
41. Elsabee M. Z., Abdou E. S. Chitosan based edible films and coatings: A review. *Materials Science and Engineering*. C. 2013. V. 33(4). P. 1819–1841.
42. Aider M. Chitosan application for active bio-based films production and potential in the food industry: Review. *LWT – Food Science and Technology*. 2010. V. 43(6). P. 837–842.
43. Guibal E. Interactions of metal ions with chitosan-based sorbents: a review. *Separation and Purification Technology*. 2004. V. 38(1). P. 43–74.
44. Jothi D. et al. Adsorption of mycotoxins by chitosan and chitosan oligosaccharides. *Food Hydrocolloids*. 2017. V. 67. P. 173–182.
45. Zou P. et al. Chitosan-based delivery systems for proteins and peptides. *Acta Pharm. Sin. B*. 2016. V. 6(4). P. 322–330.
46. Xia W., Liu P., Zhang J., Chen J. Biological activities of chitosan and chitoooligosaccharides. *Food Hydrocolloids*. 2011. V. 25(2). P. 170–179.
47. Friedman M., Juneja V. K. Review of antimicrobial and antioxidative activities of chitosans in food. *Journal of Food Protection*. 2010. V. 73(9). P. 1737–1761.
48. Leceta I. et al. Environmental assessment of chitosan-based films. *Journal of Cleaner Production*. 2013. V. 41. P. 312–318.
49. Salaberria A. M., Diaz R. H., Labidi J., Fernandes S. C. M. Chitin nanocrystals and nanofibers as nano-sized fillers into thermoplastic starch-based biocomposites processed by melt-mixing. *Food Hydrocolloids*. 2015. V. 46. P. 42–52. doi: 10.1016/j.foodhyd.2014.12.016
50. Divya K., Vijayan S., George T. K. Antimicrobial properties of chitosan nanoparticles: Effect of preparation conditions on their antibacterial activity. *Carbohydrate Polymers*. 2017. V. 164. P. 119–125. doi: 10.1007/s12221-017-6690-1
51. Dutta P. K., Tripathi S., Mehrotra G. K., Dutta J. Perspectives for chitosan based antimicrobial films in food applications. *Food Chemistry*. 2009. V. 114(4). P. 1173–1182. doi: 10.1016/j.foodchem.2008.11.047
52. Feng T. et al. Adsorption and desorption characteristics of aflatoxin B1 on acid-and alkali-treated chitosan. *Carbohydrate Polymers*. 2016. V. 153. P. 246–253.
53. Kumar M. N., Muzzarelli R. A., Muzzarelli C., Sashiwa H., Domb A. J. Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives. *Chemical Reviews*. 2004. V. 104(12). P. 6017–1684. doi: 10.1021/cr030441b
54. Devlieghere F. et al. Antimicrobial activity of chitosan food coatings. In: *Chitin handbook*. 1997. P. 385–395.
55. Papineau A. M. et al. Antimicrobial effect of water-soluble chitosans on the growth of various microorganisms. *Applied and Environmental Microbiology*. 1991. V. 57(5). P. 1434–1439.
56. Hatchett C. Experiments and observations on shell and bone. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. 1799. V. 89(18). P. 315–334.
57. Braconnot H. Analytical research on the nature of mushrooms. In: *Klostermann J (ed.). Collection of memoirs concerning chemistry and the arts which depend on it and especially pharmacy, volume seventy-nine. Annals of Chemistry. Librairie des Ecoles Impériales Polytechnique et des Ponts et Chaussées. Paris, 1811. P. 272–292.*
58. Braconnot H. On the nature of mushrooms. In: *Klostermann J (ed.). Collection of memoirs concerning chemistry and the arts which depend on it and especially pharmacy, volume seventy-nine. Annals of Chemistry. Librairie des Ecoles Impériales Polytechnique et des Ponts et Chaussées. Paris, 1811. P. 265–304.*
59. Odier A. Mémoire sur la composition chimique des parties cornées des insectes. *Mémoires de la Société d'Histoire Naturelle de Paris*. 1823. V. 1. P. 29–42.
60. Crini G. Historical review on chitin and chitosan biopolymers. *Environmental Chemistry Letters*. 2019. V. 17. P. 1623–1643. doi: 10.1007/s10311-019-00901-0
61. Hoffer A. Über die Konstitution des Chitins und Chitosans. *Monatshefte für Chemie*. 1906. V. 27. P. 85–106.
62. Malczewski A. B. Process for the preparation of crystalline chitin derivatives. *Polish Patent*. 1934. No. 21. P. 859.
63. Nomura H., Yoshida H. Chitin derivatives. I. Production of chitin derivatives from crab shells. *Sen'i Gakkaishi*. 1962. V. 18. P. 210–217.
64. Perrin A. C. Sur une nouvelle substance formée analogue à la chitine. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*. 1904. V. 139. P. 529–531.
65. Carnoy F. Recherches sur la composition chimique de la membrane cellulaire chez les champignons. *La Cellule*. 1926. V. 37. P. 88–90.
66. Perrin A. C. Über das Chitin und seine Spaltungsprodukte. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 1904. V. 37(2). P. 1430–1440.
67. Schmuk A. Über die Zellwände der Basidiomyceten und ihre Chemie. *Zeitschrift für physiologische Chemie*. 1931. V. 199(1–2). P. 94–106.
68. Araki Y., Ito E. A pathway of chitosan formation in *Mucor rouxii*: enzymatic deacetylation of chitin. *European Journal of Biochemistry*. 1975. V. 55(1). P. 71–78.
69. History of research in the field of chitin and chitosan / [Electronic resource] // Russian Chitin Society: [website]. – URL: <http://www.chitin.ru/history.htm>. (In Russ).

70. Fabritius H., Sachs C., Raabe D., Nikolov S., Friák M., Neugebauer J. Chitin in the exoskeletons of Arthropoda: from ancient design to novel materials science. In: N. Gupta (ed.) Chitin. Topics in Geobiology. V. 34. Springer, Dordrecht, 2011. https://doi.org/10.1007/978-90-481-9684-5_2
71. Rinaudo M. Chitin and chitosan: Properties and applications. Progress in Polymer Science. 2006. V. 31(7). P. 603–632.
72. Pillai C. K.S., Paul W., Sharma C. P. Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation. Progress in Polymer Science. 2009. V. 34(7). P. 641–678.
73. Younes I., Rinaudo M. Chitin and chitosan preparation from marine sources. Structure, properties and applications. Marine Drugs. 2015. V. 13(3). P. 1133–1174.
74. Kaya M., Baran T., Asan-Ozusaglam M., Cakmak Y. S., Tozak K. O., Mol A., Sezen, G. Extraction and characterization of chitin and chitosan from six different freshwater crustaceans. Food Bioscience. 2015. V. 12. P. 108–114.
75. Aranaz I., Mengibar M., Harris R., Paños I., Miralles B., Acosta N., Heras Á. Functional characterization of chitin and chitosan. Current Chemical Biology. 2009. V. 3(2). P. 203–230.
76. Synowiecki J., Al-Khateeb N. A. Production, properties, and some new applications of chitin and its derivatives. Critical reviews in food science and nutrition. 2003. V. 43(2). P. 145–171.
77. Younes I., Rinaudo M. Chitin and chitosan preparation from marine sources. Structure, properties and applications. Marine Drugs. 2015. V. 13(3). P. 1133–1174.
78. Kumirska J., Czerwiczka M., Kaczyński Z., Bychowska A., Brzozowski K., Thöming J., Stepnowski P. Application of spectroscopic methods for structural analysis of chitin and chitosan. Marine Drugs. 2010. V. 8(5). P. 1567–1636.
79. Liao W., Tian M., Qian C., Yu Y., Zhao J., Li X., Chen L. Optimization of the demineralization process for chitin extraction from cicada slough. International Journal of Biological Macromolecules. 2020. V. 146. P. 390–397.
80. Zargar V., Asghari M., Dashti, A. A review on chitin and chitosan polymers: Structure, chemistry, solubility, derivatives, and applications. ChemBioEng Reviews. 2015. V. 2(3). P. 204–226.
81. Kaya M., Baran T., Asan-Ozusaglam M., Cakmak Y. S., Tozak K.Ö., Mol A., Şatiroğlu N. Extraction and characterization of chitin and chitosan with antimicrobial and antioxidant activities from cosmopolitan Orthoptera species (Insecta). Biotechnology and Bioprocess Engineering. 2015. V. 20(1). P. 168–179.
82. Zhou Y., Liang T., Wu C., Wu D., Li X., Chen L. Efficient demineralization of chitin via a modified electrochemical process and its characterization. International Journal of Biological Macromolecules. 2021. V. 172. P. 506–513.
83. No H. K., Meyers S. P. Preparation and characterization of chitin and chitosan – a review. Journal of Aquatic Food Product Technology. 1995. V. 4(2). P. 27–52.
84. Synowiecki J., Al-Khateeb N. A. Production, properties, and some new applications of chitin and its derivatives. Critical reviews in food science and nutrition. 2003. V. 43(2). P. 145–171.
85. Rinaudo M. Chitin and chitosan: properties and applications. Progress in Polymer Science. 2006. V. 31(7). P. 603–632.
86. Younes I., Rinaudo, M. Chitin and chitosan preparation from marine sources. Structure, properties and applications. Marine Drugs. 2015. V. 13(3). P. 1133–1174.
87. Abdou E. S. Nagy K. S., Elsabee M. Z. Extraction and characterization of chitin and chitosan from local sources. Bioresource Technology. 2008. V. 99(5). P. 1359–1367.
88. Kumirska J., Czerwiczka M., Kaczyński Z., Bychowska A., Brzozowski K., Thöming J., Stepnowski P. Application of spectroscopic methods for structural analysis of chitin and chitosan. Marine Drugs. 2010. V. 8(5). P. 1567–1636.
89. Younes I., Rinaudo M. Chitin and chitosan preparation from marine sources. Structure, properties and applications. Marine Drugs. 2015. V. 13(3). P. 1133–1174.
90. Brugnerotto J., Lizardi J., Goycoolea F. M., Argüelles-Monal W., Desbrieres J., Rinaudo M. An infrared investigation in relation with chitin and chitosan characterization. Polymer. 2001. V. 42(8). P. 3569–3580.
91. Lertsutthiwong P. N., How C., Chandkrachang S., Stevens W. F. Effect of chemical treatment on the characteristics of shrimp chitosan. Journal of Metals, Materials and Minerals. 2002. V. 12(2). P. 11–18.
92. Jiang J., Habib A., Liu Y., Li Y., Jin L., Li B., Li L. Preparation and characterization of chitosan from squid pens and its antioxidant and antibacterial activities. International Journal of Biological Macromolecules. 2020. V. 163. P. 1581–1590.
93. Huang W., Geng M., Guan Y., Dou H., Liu Z. Preparation, characterization, and biological applications of water-soluble chitosan derivatives. International Journal of Molecular Sciences. 2021. V. 22(6). P. 3173.
94. Shimojoh M., Akiyoshi A., Chiba Y., Yamamoto N., Kajiyama S. Enzymatic deacetylation of chitin using chitinase from *Bacillus cereus*. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 2021. V. 85(2). P. 551–556.
95. Dash M., Mohan T., Heinze T., Chiellini F. Novel methodologies for the deacetylation of chitin using ionic liquids. Carbohydrate Polymers. 2021. V. 251. P. 117100.
96. Abdou E. S., Nagy K. S., Elsabee M. Z. Extraction and characterization of chitin and chitosan from local sources. Bioresource Technology. 2008. V. 99(5). P. 1359–1367.
97. Jiang J., Habib A., Liu Y., Li Y., Jin L., Li B., Li L. Preparation and characterization of chitosan from squid pens and its antioxidant and antibacterial activities. International Journal of Biological Macromolecules. 2020. V. 163. 1581–1590.
98. Huang W., Geng M., Guan Y., Dou H., Liu Z. Preparation, characterization, and biological applications of water-soluble chitosan derivatives. International Journal of Molecular Sciences. 2021. V. 22(6). P. 3173.
99. Abdou E. S., Nagy K. S., Elsabee M. Z. Extraction and characterization of chitin and chitosan from local sources. Bioresource Technology, 2008. V. 99(5). P. 1359–1367.

100. Dash M., Mohan T., Heinze T., Chiellini F. Novel methodologies for the deacetylation of chitin using ionic liquids. *Carbohydrate Polymers*. 2021. V. 251. P. 117100.
101. Brugnerotto J., Lizardi J., Goycoolea F. M., Argüelles-Monal W., Desbrieres J., Rinaudo M. An infrared investigation in relation with chitin and chitosan characterization. *Polymer*. 2001. V. 42(8). P. 3569–3580.
102. Huang W., Geng M., Guan Y., Dou H., Liu Z. Preparation, characterization, and biological applications of water-soluble chitosan derivatives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. V. 22(6). P. 3173.
103. Joshi R., Kumar P., Devkhile K., Srivastava R. B., Gupta R. B. Fungal biodiversity of the Indian Himalayan region. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. 2018. V. 82. 3146–3157.
104. Abo Elsoud M. M., El Kady E. M. Current trends in fungal biosynthesis of chitin and chitosan. *Bulletin of the National Research Centre*. 2019. V. 43. Art. 59. doi: 10.1186/s42269-019-0105-y
105. Fraga S. M., Nunes F. M. *Agaricus bisporus* by-products as a source of chitin-glucan complex enriched dietary fibre with potential bioactivity. *Applied Sciences*. 2020. V. 10. Art. 2232. doi: 10.3390/app10072232
106. Huq T., Khan A., Brown D., Dhayagude N., He Z., Ni Y. Sources, production and commercial applications of fungal chitosan: A review. *Journal of Bioresources and Bioproducts*. 2022. V. 7. Issue 2. P. 85–98. doi: 10.1016/j.jobab.2022.01.002
107. Minakov D. V., Egorova E.Yu., Markin V. I., Bazarova N. G. Modern approaches to the isolation and modification of macromolecules of chitin and chitosan of higher fungi for their applied use. *Khimiya rastitelnogo syrya*. 2023 (4). P. 29–52. doi: 10.14258/jcprm.2023041338. (In Russ).
108. Jiang X., Chen L. Process optimization for the extraction of chitin from *Pleurotus ostreatus*. *Carbohydrate Polymers*. 2019. V. 207. P. 552–560.
109. Balan V., A review on the applications of chitin and chitosan-based materials for solid-liquid separation processes. *Environmental Technology Reviews*. 2018. V. 7(1). P. 91–103.
110. Kurakake M., Komaki T., Matsumoto N., Kiriha-ra K., Hazuka I., Yamamoto T. Production of chitosan by *Gongronella butleri*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 1994. V. 58(12). P. 2261–2262.
111. Rahman M., Halfar J. First evidence of chitin in calcified coralline algae: new insights into the calcification process of *Clathromorphum compactum*. *Scientific Reports*. 2014. V. 4. P. 6162. doi: 10.1038/srep06162
112. Gonçalves I. R., Brouillet S., Soulié M. C. Genome-wide analyses of chitin synthases identify horizontal gene transfers towards bacteria and allow a robust and unifying classification into fungi. *BMC Evolutionary Biology*. 2016. V. 16. P. 252. doi: 10.1186/s12862-016-0815-9
113. Klintner S., Bulone V., Arvestad L., Diversity and evolution of chitin synthases in oomycetes (Straminipila: Oomycota). *Molecular Phylogenetics and Evolution*. 2019. V. 139. P. 106558. doi: 10.1016/j.ympev.2019.106558
114. Bajaj M., Freiberg A., Winter J., Gallert C. Isolation of chitin from the cell wall of fungus *Cunninghamella japonica*. *AMB Express*. 2011. V. 1(1). P. 1–8.
115. Wu T., Zivanovic S., Draughon A. et al. Chitin and chitosans: value-added products from mushroom waste. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2004. V. 52. P. 7905–7910.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Tatyana A. Nekrasova – PhD in Pharmacy, MEDPROF Limited Liability Company, Saint Petersburg, Russia, Nekrasova555@mail.ru

Mikhail V. Zharikov – Senior laboratory assistant at the Department of Industrial Ecology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, zharikov.mihail@pharminnotech.com

Anna O. Werner – Undergraduate Student, the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, werner.anna@spcpcu.ru

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

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted June 15, 2024; approved after reviewing June 19, 2024;
accepted for publication June 30, 2024.

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license © Eco-Vector, 2024

Формулы Фармации. 2024. Т. 6, № 2. С. 56–66

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ: ДИСКУССИОННАЯ ТРИБУНА

Научная статья

УДК 614,3:614,7

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf633714>

Подходы к составлению перечня лекарственных средств и их метаболитов, в отношении которых осуществляется государственное нормирование

А. Ю. Шпачук¹, М. А. Вилисова¹, Н. А. Скларова¹

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

Автор, ответственный за переписку: Аркадий Юрьевич Шпачук, arkadij.shpachuk@spcru.ru

АННОТАЦИЯ. Основными источниками попадания лекарственных средств и их активных метаболитов в питьевую воду служат потребляемые населением фармацевтические препараты, удаляемые через канализацию стоки фармацевтических и медицинских организаций, а также побочная продукция сельского хозяйства, что в итоге образует сточные воды, проходящие через недостаточно эффективные системы очистки. Исследование посвящено разработке подходов к формированию перечня лекарственных средств и их метаболитов, подлежащих государственному нормированию. Подчеркивается важность усиления контроля за использованием таких веществ и проведения дополнительных оценок их негативного воздействия на окружающую среду. В ходе работы проведен сравнительный анализ активных компонентов в топ-20 наиболее продаваемых на российском рынке лекарственных препаратов с использованием российских и международных литературных источников. Изучены нормативные правовые акты, регламентирующие классификацию антибиотиков и гормонов по степени опасности. На основе этого сформирован предварительный список лекарственных веществ, которые потенциально могут оказывать негативное воздействие на окружающую среду, преимущественно в соответствии с требованиями СанПиН 1.2.3685-21. Результаты исследования могут быть использованы для проведения дальнейших оценок вредного воздействия данных веществ и разработки мер по их регулированию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственные средства; окружающая среда; антибиотики; гормоны; государственное нормирование; предельно-допустимая концентрация (ПДК); ориентировочно безопасный уровень воздействия (ОБУВ)

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическая отрасль является крайне важным направлением экономической политики государства. Это обусловлено социальной значимостью производимой продукции, необходимостью государственного регулирования, инвестиционной перспективностью, а также серьёзным вовлечением науки в данное направление промышленности [1–4].

По данным ВОЗ, около 15% отходов медицинской и фармацевтической деятельности представляют опасность для человека и окружающей среды. Они несут в себе инфекционную, химическую или радиоактивную угрозу, способны массово отравлять людей и загрязнять окружающую среду в долгосрочной перспективе [5]. Поэтому деятельность по обращению с медицинскими отходами различных классов строго регламентируется нормативными правовыми актами и документами, ведутся разработки новых, более безопасных методов сбора, транспортировки и утилизации – проблема решается глобально, на мировом уровне.

Основными источниками попадания лекарственных средств и их активных метаболитов в питьевую воду служат потребляемые населением фармацевтические препараты, удаляемые через канализацию стоки фармацевтических и медицинских организаций, а также побочная продукция сельского хозяйства [6], что в итоге образует сточные воды, проходящие через недостаточно эффективные системы очистки. При этом несмотря на то, что каждое вещество или активный метаболит имеют специфический набор физико-химических свойств, существенная часть лекарственных средств обладает высокой селективностью и чрезвычайно высокой биологической активностью [7]. Особую опасность, представляют остаточные количества таких лекарственных средств, как антибиотики, эндокринные препараты, антидепрессанты, антипаразитарные и противораковые медикаменты [8].

В правоприменительной практике не учитываются все особенности источников появления отходов лекарственных средств (медицинские отходы, образующиеся в результате медицинской деятельности; отходы фармацевтических субстанций и препаратов на стадии доклинических исследований; отходы фармацевтических препаратов и упаковок в составе твердых коммунальных отходов (ТКО); отходы предприятий – производителей медицинской и фармацевтической промышленности, отходы, образующиеся в субъектах фармацевтической деятельности, бытовые канализационные стоки и др.). Не учитывается и неизбежный их контакт с медицинским оборудованием и предметами медицинского назначения [9]. Проблемы, связанные с недостаточной полнотой правовой базы, существуют давно и широко освещаются во многих научных публикациях [10, 11].

В то же время нормативные правовые акты, устанавливающие допустимые содержания различных веществ, в том числе лекарственных средств, в пище и в окружающей среде, не содержат в себе упоминаний некоторых препаратов. Это вызвано разными причинами. Например, это может быть связано с новизной препарата или с увеличением объёмов производства, которое привело к тому, что ранее не влиявшие на окружающую среду вещества стали обнаруживаться в опасных количествах [12, 13].

В том числе, бесконтрольное применение антибиотиков ведёт к возникновению антибиотикорезистентности. Из-за устойчивости к лекарствам ежегодно умирают около 700 000 человек, затрудняя лечение инфекций, передающихся половым путем, респираторных и мочевыводящих путей. По прогнозам, если не предпринять меры, к 2030 году количество смертей от резистентности к противомикробным препаратам в странах с высоким уровнем дохода достигнет 2,4 млн человек. Повышенная устойчивость к антибиотикам объясняется не только их медицинским применением, но и широким неконтролируемым использованием в ветеринарии и сельском хозяйстве. В сельском хозяйстве используется вдвое больше антибиотиков, чем в медицинской практике [14, 15].

Отсутствие должного учета использования антибиотиков в ветеринарии в ряде стран приводит к недооценке их экологического воздействия. Это представляет собой значительную проблему охраны окружающей среды [16].

Изучив нормативные правовые акты и документы, содержащие информацию об антибиотиках и гормонах, мы обратили внимание, что в документах Роспотребнадзора вещества подразделяются на 4 класса опасности, а в документах Росприроднадзора на 5 классов опасности. Это создает дополнительные сложности при определении степени токсичности лекарственных средств и их метаболитов.

Цель настоящего исследования заключается в разработке подходов к составлению перечня лекарственных средств и их метаболитов, в отношении которых осуществляется государственное нормирование.

В соответствии с данной целью были поставлены следующие задачи:

1. Определить и обосновать метод поиска веществ в нормативных документах.
2. Определить перечень НПА, в которых установлены нормативы на лекарственные средства и их метаболиты.
3. Определить рекомендуемый перечень лекарственных средств и их метаболитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования было использовано компьютерное приложение Multi Text Finder. Данное приложение было выбрано из-за его эффективности по сравнению с традиционным методом поиска через команду «CTRL+F» в программных средствах для просмотра и редактирования документов. Multi Text Finder позволяет значительно ускорить процесс поиска и исключает возможные ошибки, вызванные человеческим фактором, так как позволяет осуществлять одновременный поиск нескольких наименований во всех рассматриваемых документах. Кроме того, в рамках исследования использовались материалы агентства DSM Group, специализирующегося на анализе фармацевтического рынка. В частности, был проанализирован их отчет за сентябрь 2023 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Образование замкнутого цикла загрязнения окружающей среды антибиотиками представляет особую опасность. Широкое неконтролируемое применение антибиотиков в ветеринарии и сельском хозяйстве, зачастую

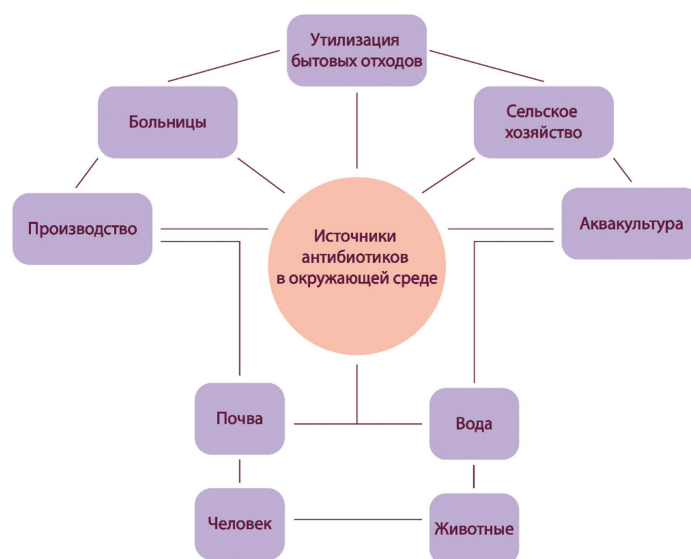


Рис. 1. Замкнутый цикл загрязнения антибиотиками окружающей среды
Fig. 1. Closed-loop contamination of the environment with antibiotics

без должного учета и регулирования, приводит к попаданию данных веществ в различные природные среды [17]. В итоге образуется замкнутый цикл (рис.1) загрязнения антибиотиками окружающей среды [18, 19]. Антибиотики обнаруживаются в почвах, поверхностных и подземных водах, аккумулируются в организмах растений и животных. Это, в свою очередь, способствует дальнейшему распространению антибиотикорезистентных бактерий, замыкая таким образом цикл непрерывного экологического загрязнения. Данная проблема требует комплексного подхода к регулированию применения антибиотиков, включая ограничения их использования в сельском хозяйстве, усиление контроля и мониторинга, а также разработку мер по снижению негативного влияния на окружающую среду. Решение этой задачи имеет важное значение для обеспечения экологической безопасности [20].

Содержание лекарственных средств и их метаболитов в окружающей среде и продуктах питания контролируется санитарными нормами и правилами. Вместе с тем, анализ нормативной документации показывает, что она содержит информацию не только о лекарственных препаратах, но и о широком перечне других химических веществ. Кроме того, наименования веществ и способы их представления в различных нормативных актах зачастую не согласованы между собой, что затрудняет целостное восприятие и применение данных норм.

В связи с этим составление перечня лекарственных средств и их метаболитов, который объединил бы информацию о большом числе лекарственных средств из нескольких нормативных актов, представляется нам важным.

Исходя из вышесказанного, становится, очевидно, что лекарственные средства оказывают негативное воздействие на окружающую среду. Однако распоряжение Правительства РФ от 20 октября 2023 года № 2909-р [21], утверждающем перечень веществ, загрязняющих окружающую среду, в отношении которых осуществляется

государственное нормирование, не содержит в себе упоминание лекарственных средств. Поэтому мы считаем необходимым дополнить данный перечень с учётом результатов нашей работы.

На основании данных маркетингового агентства [22] и научных публикация последних лет [23, 24], а также перечня загрязняющих веществ, в отношении которых применяются меры государственного регулирования. в области охраны окружающей среды нами был составлен ориентировочный список лекарственных веществ, которые по нашему мнению могут потенциально оказать негативное воздействие на окружающую среду. В этот список были добавлены те соединения, которые рассматриваются в научных публикациях последних лет, а также антибиотики, распространённые в медицинской практике [25]. Кроме того, мы внесли в список действующие вещества лекарственных препаратов, которые являются наиболее продаваемыми в РФ в сентябре 2023 года.

С помощью приложения Multi Text Finder был проведён поиск упоминаний лекарственных средств из ранее обозначенного списка в следующих нормативных документах: СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» [26], СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» [27], ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» [28], ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции» [29], ТР ТС 033/2013 «О безопасности мяса и мясной продукции» [30]. При этом особый акцент мы сделали на СанПиН 1.2.3685-21, поскольку он наиболее актуален и периодически дорабатывается в соответствии с современными научными достижениями и передовой международной практикой [31, 32].

Результаты поиска были сведены в общую таблицу, в которой были отображены упоминания веществ, с учётом конкретного раздела документа, а также уста-

Примеры упоминаний различных веществ в документах

Табл. 1.

Examples of references to various substances in documents

Table 1.

Название вещества	СанПиН 1.2.3685-21	СанПиН 2.3.2.1078-01	ТР ТС 021/2011	ТР ТС 033/2013 (молоко)	ТР ТС 033/2013 (мясо)
Амоксициллин	+	-	-	+	-
Бацитрацин	+	-	+	-	-
Гентамицин	+	-	-	-	-
Дибимицин	+	-	-	-	-

Упоминание лекарственных веществ, изучаемых в [26] в СанПиН 1.2.3685-21

Табл. 2.

Mention of medicinal substances studied in [26] in SanPiN (Sanitary Norms and Regulations) 1.2.3685-21

Table 2.

Название вещества	Наличие/отсутствие в СанПиН 1.2.3685-21
Атенолол	+
Пропанолол	-
Метопролол	-
Безафибрат	+
Офлоксацин	-
Парацетамол	+
Ибупрофен	-
Диклофенак	-
Карбамазепин	+
Напроксен	+
Индометацин	-
Сертралин	-
Флуоксетин	-
Циталопрам	-
Норфлуоксетин	-

новленные для них ПДК и ОБУВ. Пример итогов поиска показан в (табл. 1).

Как видно из (табл. 1) вещества, упоминаемые в СанПиН «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» практически полностью отсутствуют в прочих нормативных актах, регламентирующих безопасность пищевой продукции.

Упоминания некоторых веществ разнятся от одного документа к другому. Так, например, в СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» существуют отдельные ПДК на различные антибиотики тетрациклиновой группы: хлортетрациклин, окситетрациклин и прочие и их производные. В то же время, например, в СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» есть лишь упоминание «Тетрациклиновой группы», при этом в ТР ТС «О безопасности пищевой продукции» к тетрациклиновой группе отнесены только окситетрациклин, тетрациклин и хлортетрациклин. По нашему мнению, все препараты тетрациклиновой группы должны быть в полной мере освещены во всех нормативных документах в силу их распространённости и токсичности.

Примечательно, что в изучаемых нами литературных источниках некоторые вещества, например, бета-адреноблокаторы, такие как метопролол и пропранолол отсутствуют в СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания». То же самое касается некоторых других веществ, рассмотренных в (табл. 2). Это говорит о необходимости дополнения данного документа, поскольку некоторые вредные для окружающей среды вещества в нём не рассмотрены. Отметим, что рассматривался только СанПиН 1.2.3685-21, поскольку он наиболее подробный из всех вышеперечисленных документов, кроме того, прочие документы рассматривают безопасность пищевых продуктов, которые содержат более узкий спектр веществ.

Как видно из данных диаграммы (рис. 2) и таблицы 2, количество веществ, которые представляют опасность для окружающей среды [26], но которые не регламентируются СанПиН 1.2.3685-21 в два раза превышает, число соединений, подлежащих контролю в соответствии с этим нормативным актом.

Следующим этапом исследования стало рассмотрение соединений, являющихся действующими веществами в лекарственных препаратах, которые входят в топ-20 самых продаваемых на Российском рынке [22].



Рис. 2. Упоминание лекарственных веществ, изучаемых в [26] в СанПиН 1.2.3685-21

Fig. 2. Mention of medicinal substances studied in [26] in SanPiN (Sanitary Norms and Regulations) 1.2.3685-21

Результаты представлены в таблице 3 (в таблице не указан Канефрон Н, поскольку он состоит из растительных компонентов).

По данным (табл. 3) и диаграммы (рис. 3) больше половины веществ, потенциально способных оказаться в окружающей среде, не учитываются гигиеническими нормативами.

По итогу проведенного исследования предлагается расширить список веществ, в отношении которых осуществляется государственное нормирование, включив в него следующие вещества, представляющие опасность для окружающей среды:

1. Адеметионина 1,4-бутандисульфат.
2. Азилсартана медоксомил калия.
3. Амилметакрезол.
4. Апиксабан.
5. Аскорбиновая кислота.
6. Атенолол.
7. Ацетилсалициловая кислота.

Табл. 3.

Упоминания действующих веществ самых продаваемых в РФ препаратов за сентябрь 2023 года в СанПиН 1.2.3685-21

Table 3.

Mentions of active ingredients of the best-selling drugs in the Russian Federation for September 2023 in SanPiN (Sanitary Norms and Regulations) 1.2.3685-21

Наименование препарата	Действующие вещества	Наличие/отсутствие СанПиН 1.2.3685-21
Ксарелто	Ривароксабан микронизированный	–
	Парацетамол	+
ТераФлю	Фенилэфрина гидрохлорид	+
	Фенирамина малеат	–
	Аскорбиновая кислота	+
Эликвис	Апиксабан	–
Ингавирин	Имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты	–
Нурофен	Ибупрофен	–
Граммидин	Грамицидина С дигидрохлорид	+
	Цетилпиридиния хлорида моногидрат	+
Арбидол	Умифеновир	–
Детралекс	Диосмин	+
	Гесперидин	+
Гептрал	Адеметионина 1,4-бутандисульфат	–
	Парацетамол	+
	Напроксен	+
Пенталгин	Кофеин безводный	+
	Дротаверина гидрохлорид	+
	Фенирамина малеат	–
Эдарби	Азилсартана медоксомил калия	–
Мексидол	Этилметилгидроксипиридина сукцинат	–
Стрепсилс	2,4-дихлорбензиловый спирт	–
	Амилметакрезол	–
Урсосан	Урсодезоксихолевая кислота	–
Мирамистин	Бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорида моногидрат	–
Нимесил	Нимесулид	–
Джес	Дроспиренон	–
	Этинилэстрадиол	+
Кагоцел	Кагоцел	–
Кардиомагнил	Ацетилсалициловая кислота	+

8. Безафибрат.
9. Бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил] аммоний хлорида моногидрат.
10. Геспередин .
11. Грамицидина С дигидрохлорид.
12. Диклофенак.
13. Диосмин.
14. 2,4-дихлорбензиловый спирт .
15. Дроспиренон.
16. Дротаверина гидрохлорид.
17. Ибупрофен.
18. Имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты.
19. Индометацин.
20. Кагоцел.
21. Карбамазепин.
22. Кофеин.
23. Метопролол.
24. Напроксен.
25. Нимесулид.
26. Норфлуоксетин.
27. Офлоксацин.
28. Парацетамол.
29. Пропанолол.
30. Ривароксабан.
31. Сертралин.
32. Умифеновир.
33. Урсодезоксихолевая кислота.
34. Фенилэфрина гидрохлорид.
35. Фенирамина малеат.
36. Флуоксетин.
37. Цетилпиридиния хлорида моногидрат.
38. Циталопрам.
39. Этилметилгидроксипиридина сукцинат.
40. Этинилэстрадиол.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ нормативной базы и научной литературы по вопросам воздействия лекарственных средств и их метаболитов, в частности антибиотиков и гормонов, на окружающую среду, позволяет сделать ряд важных выводов.

Во-первых, выявлено наличие несогласованности в подходах к оценке опасности данных веществ между различными ведомствами. Такое расхождение в классификации по уровням опасности затрудняет целостное восприятие проблемы и требует дальнейшей гармонизации нормативно-правовой базы.

Во-вторых, установлено, что широкое и зачастую неконтролируемое применение антибиотиков в ветеринарии и сельском хозяйстве является одним из ключевых факторов, способствующих распространению антибиотикорезистентности. Это, в свою очередь, приводит к формированию замкнутого цикла и неминуемо несет негативное последствие на окружающую среду.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Урасова А. А. Состояние и перспективы развития фармацевтической промышленности Пермского края на современном этапе / А. А. Урасова // Экономика и управление: проблемы, решения. – 2018. – Т. 4, № 3. – С. 40–46.

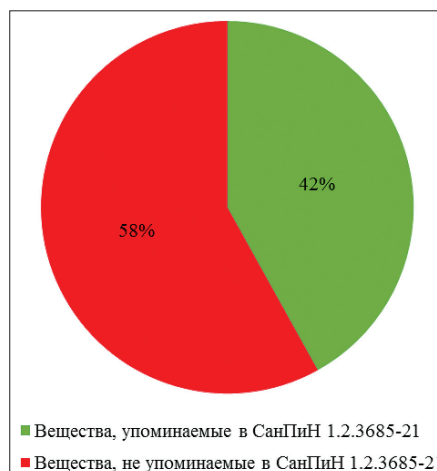


Рис. 3. Упоминания в СанПиН 1.2.3685-21 действующих лекарственных веществ из самых продаваемых в РФ препаратов за сентябрь 2023 года

Fig. 3. Mentions in SanPiN (Sanitary Norms and Regulations) 1.2.3685-21 of active pharmaceutical ingredients from the best-selling drugs in the Russian Federation for September 2023

В-третьих, анализ литературных источников свидетельствует о необходимости расширения перечня веществ, в отношении которых осуществляется государственное нормирование и регулирование, с целью обеспечения большей полноты и эффективности системы экологической безопасности.

Таким образом, совершенствование нормативно-правового регулирования обращения с лекарственными средствами и их метаболитами, повышение контроля за их использованием, а также проведение дальнейших исследований по оценке негативного воздействия на окружающую среду, являются ключевыми направлениями, требующими дополнительного внимания и комплексных усилий.

Более детальной проработке необходимо подвергнуть возможные пути миграции экополютантов в окружающей среде: источники их появления, распределения в абиотических и биотических элементах окружающей среды, особенности абиотической и биотической трансформации. Это позволит разработать эффективные меры по предотвращению и минимизации негативного последствия на окружающую среду и на организм человека в результате неизбежного поступления лекарственных средств и их метаболитов в систему водопотребления и воду централизованных систем питьевого водоснабжения, в частности.

Работа выполнена в рамках НИР кафедры промышленной экологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (тема: № 1 «Разработка теоретических подходов к обоснованию санитарных нормативов содержания лекарственных средств и их метаболитов в воде централизованных систем питьевого водоснабжения»).

2. Хализева Д. И. Фармацевтическая отрасль Российской Федерации: состояние, проблемы и перспективы / Д. И. Хализева // Россия и Азия. – 2023. – № 4(26). – С. 50–59.

3. Костин К. Б. Шанава Л. А. Формирование эффективной бизнес-модели современной ТНК в области фармацевтики // Экономика, предпринимательство и право. – 2023. – Т. 13. – № 7. – С. 2205–2232. doi: 10.18334/epp.13.7.118408
4. Соколова Е. В. Фармацевтическое науковедение как основа для развития фармации / Е. В. Соколова // Молодая фармация – потенциал будущего: Сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 2022 года. – Санкт-Петербург: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. – С. 1118–1224.
5. Безопасное управление отходами медико-санитарной деятельности. Краткая информация. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2017 г. (WHO/FWC/WSH/17.05). Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. Парамонов С. Г., Зеликова Д. Д., Слярова Л. В., Алхутова И. М. Экологические риски при микрозагрязнениях тетрациклином окружающей среды // Формулы Фармации. – 2022. – Т. 4. – № 1. – С. 76–88. doi: 10.17816/phf106547
7. Венгерович Н. Г., Перельгин В. В. Стероидные гормоны и их метаболиты в воде централизованных систем питьевого водоснабжения как экополлютанты // Формулы Фармации. – 2021. – Т. 3. – № 2. – С. 66–71. doi: 10.17816/phf71495
8. Новикова Ю. А. Основные направления минимизации рисков здоровью населения, обусловленных загрязнением поверхностных источников питьевого водоснабжения лекарственными средствами / Ю. А. Новикова, О. Л. Маркова, К. Б. Фридман // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 12. – С. 1166–1170. – doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-12-1166-1170.
9. Перельгин В. В., Слярова Н. А., Парамонов С. Г., Пятизбжанцев Т. А. Подходы к комплексному решению проблемы обращения с медицинскими отходами // Формулы Фармации. – 2019. – Т. 1. – № 1. – С. 78–83. doi: 10.17816/phf18618
10. Сеницына, О. О. Гигиеническое нормирование различных видов вод на современном этапе / О. О. Сеницына, Х. Х. Хамидулина, В. В. Турбинский [и др.] // Гигиена и санитария. – 2022. – Т. 101, № 10. – С. 1151–1157. – doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-10-1151-1157.
11. Воронина Л. П., Поздняков С. А., Балагур Л. А., Кеслер К. Э. Проблема классификации фармацевтических отходов и подходы к решению // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. No. 12–2. С. 340–345. doi: 10.17513/mjpf.12572
12. Kümmerer K. (2009). The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges. *Journal of environmental management*, 90(8), 2354–2366.
13. Wilkinson J. L., Hooda P. S., Barker J., Barton S., & Swinden J. (2016). Occurrence, fate and transformation of emerging contaminants in water: An overarching review of the field. *Environmental Pollution*, 231, 954–970.
14. Van Boeckel T. P., Brower C., Gilbert M., Grenfell B. T., Levin S. A., Robinson T. P., & Laxminarayan R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(18), 5649–5654.
15. O'Neill J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *Review on Antimicrobial Resistance*, 84.
16. Роль животноводства в устойчивом развитии сельского хозяйства в интересах продовольственной безопасности и питания: докл. группы экспертов высокого уровня по вопросам продовольственной безопасности и питания Комитета по всемирной продовольственной безопасности. Рим: ГЭВУ, 2016. С. 87–115.
17. Berendonk T. U., Manaia C. M., Merlin C., Fatta-Kassinos D., Cytryn E., Walsh F., Bürgmann H., Sørum H., Norström M., Pons M. N., Kreuzinger N., Huovinen P., Stefani S., Schwartz T., Kisand V., Baquero F., Martinez J. L. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nat Rev Microbiol*. 2015 May;13(5):310–7. doi: 10.1038/nrmicro3439. Epub 2015 Mar 30. PMID: 25817583.
18. Manyi-Loh C., Mamphweli S., Meyer E., Okoh A. Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications. *Molecules*. 2018;23(4):795. doi: 10.3390/molecules23040795.
19. Lockwood S., Said N. Options for a strategic approach to pharmaceuticals in the environment. Final Report. Luxembourg: Publ. Office of the European Union; 2019. 289 p. doi: 10.2779/87838
20. Pruden A., Larsson D. J., Amézquita A., Collignon P., Brandt K. K., Graham D. W., & Zhu Y. G. (2013). Management options for reducing the release of antibiotics and antibiotic resistance genes to the environment. *Environmental health perspectives*, 121(8), 878–885. doi: 10.1289/ehp.1206446
21. Распоряжение Правительства РФ от 20 октября 2023 года N2909-р [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://government.ru/docs/all/156789/> (дата обращения: 01.05.2023).
22. DSM Group. Фармацевтический рынок России, сентябрь 2023 года [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.dsm.ru/analytics/reports/2023/09/> (дата обращения: 01.05.2023).
23. Фрумин Г. Т. Новая экологическая проблема – фармацевтические отходы / Г. Т. Фрумин // География: развитие науки и образования: Сборник статей по материалам ежегодной международной научно-практической конференции (к 225-летию Герценовского университета). В 2-х томах, Санкт-Петербург, 20–23 апреля 2022 года / Отв. редакторы Д. А. Субетто, А. Н. Паранина. Том II. – Санкт-Петербург: Российский государственный

педагогический университет им. А. И. Герцена, 2022. – С. 137–140.

24. Фрумин Г. Т. Фармацевтические отходы – новая угроза для экосистем озер / Г. Т. Фрумин // Труды Карельского научного центра Российской академии наук. – 2022. – № 6. – С. 68–75. – doi: 10.17076/lim1597.

25. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. учеб. по дисциплине «Микробиология, вирусология и иммунология» для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальностям 060101.65 «Лечеб. дело», 060103.65 «Педиатрия», 060104.65 «Медико-профилактич. дело» / под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 448 с.: ил. + CD.

26. СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» [Электронный ресурс]. – Введ. 2021–01–01. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/573500115> (дата обращения: 01.05.2023).

27. СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» [Электронный ресурс]. – Введ. 2001–09–14. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/901806306> (дата обращения: 01.05.2023).

28. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» [Элек-

тронный ресурс]. – Введ. 2011–12–09. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902320560> (дата обращения: 01.05.2023).

29. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции» [Электронный ресурс]. – Введ. 2013–10–09. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/499050562> (дата обращения: 01.05.2023).

30. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 034/2013 «О безопасности мяса и мясной продукции» [Электронный ресурс]. – Введ. 2013–10–09. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/499050562> (дата обращения: 01.05.2023).

31. Loos R., Marinov D., Sanseverino I., Napierska D., Lettieri T. Review of the 1st Watch List under the Water Framework Directive and recommendations for the 2nd Watch List. EUR29173 EN, Publications Office of the European Union. Luxembourg; 2018. Available at: <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC111198>

32. Gomez Cortes L., Marinov D., Sanseverino I., Navarro Cuenca A., Niegowska M., Porcel Rodriguez E., et al. Selection of substances for the 3rd Watch List under the Water Framework Directive. EUR30297 EN, Publications Office of the European Union. Luxembourg; 2020. Available at: <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC121346>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Аркадий Юрьевич Шпачук – студент 3 курса Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, arkadij.shpachuk@spcru.ru

Мария Алексеевна Вилисова – студент 3 курса Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, maria.vilisova@spcru.ru

Наталья Анатольевна Склярова – канд. тех. наук., доцент кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, natalia.sklyarova@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 22.06.2024 г., одобрена после рецензирования 28.06.2024 г.,

принята к публикации 30.06.2024 г.

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International © Эко-Вектор, 2024

Approaches to the compilation of a list of pharmaceuticals and their metabolites subject to state regulation

Arkady Yu. Shpachuk¹, Maria A. Vilisova¹, Natalia A. Sklyarova¹

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

Corresponding author: Arkady Yu. Shpachuk, arkadij.shpachuk@spcpcu.ru

ABSTRACT. The main sources of entry of pharmaceutical drugs and their active metabolites into drinking water are the pharmaceutical products consumed by the population, which are discharged through the sewage system, the effluents from pharmaceutical and medical organizations, as well as the by-products of agriculture, which ultimately form wastewater that passes through insufficiently effective treatment systems. The study is devoted to the development of approaches to the formation of a list of pharmaceutical products and their metabolites subject to state regulation. The importance of strengthening control over the use of such substances and conducting additional assessments of their negative impact on the environment is emphasized. In the course of the work, a comparative analysis of the active components in the top 20 best-selling pharmaceutical products on the Russian market was carried out using Russian and international literature sources. Regulatory legal acts regulating the classification of antibiotics and hormones by the degree of danger have been studied. Based on this, a preliminary list of medicinal substances that can potentially have a negative impact on the environment has been formed, mainly in accordance with the requirements of SanPiN 1.2.3685-21. The results of the study can be used for further assessments of the harmful effects of these substances and the development of measures for their regulation.

KEYWORDS: Pharmaceuticals/Medicinal products; Environment Antibiotics; Hormones; State regulation/Standardization; Maximum Permissible Concentration (MPC); Approximate Safe Exposure Level (ASEL)

REFERENCES

1. Urasova A. A. State and prospects for the development of the pharmaceutical industry in the Perm region at the present stage / A. A. Urasova // Economics and management: problems, solutions. – 2018. – Vol. 4, No. 3. – P. 40–46. (In Russ.).
2. Khalizeva D. I. Pharmaceutical industry of the Russian Federation: state, problems and prospects / D. I. Khalizeva // Russia and Asia. – 2023. – No. 4(26). – pp. 50–59. (In Russ.).
3. Kostin K. B., Shanava L. A. Shaping an effective business model for a modern pharmaceutical MNC // Journal of Economics, Entrepreneurship and Law. – 2023. – Vol. 13. – No. 7. – P. 2205–2232. doi:10.18334/epp.13.7.118408. (In Russ.).
4. Sokolova E. V. Pharmaceutical science as a basis for the development of pharmacy / E. V. Sokolova // Young pharmacy – the potential of the future: Collection of materials of the XII All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation, St. Petersburg, March 14–18, 2022. – St. Petersburg: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. – P. 1118–1224. (In Russ.).
5. Safe management of wastes from health-care activities. Brief information. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO/FWC/WSH/17.05). License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (In Russ.).
6. Paramono S. G., Zelikova D. D., Sklyarova L. V., Alkhutova I. M. Environmental risks of the tetracycline micro pollution // Pharmacy Formulas. – 2022. – Vol. 4. – N. 1. – P. 76–88. doi:10.17816/phf106547. (In Russ.).
7. Vengerovich N. G., Perelygin V. V. Steroid hormones and their metabolites in water of centralized drinking water supply systems as ecopolutants // Pharmacy Formulas. – 2021. – Vol. 3. – N. 2. – P. 66–71. doi:10.17816/phf71495. (In Russ.).

8. Novikova Yu. A. Main directions for minimizing public health risks caused by contamination of surface sources of drinking water supply with drugs / Yu. A. Novikova O. L. Markova, K. B. Friedman // *Hygiene and Sanitation*. – 2018. – Vol. 97, No. 12. – P. 1166–1170. – doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-12-1166-1170. (In Russ.).
9. Perelygin V. V., Sklyarova N. A., Paramonov S. G., Pyatizbyantsev T. Approaches to a comprehensive solution to the problem of medical waste management // *Pharmacy Formulas*. – 2019. – Vol. 1. – No. 1. – P. 78–83. doi: 10.17816/phf18618. (In Russ.).
10. Sinitsyna O. O. Hygienic standardization of various types of water at the present stage / O. O. Sinitsyna, Kh. Kh. Khamidulina, V. V. Turbinsky [etc.] // *Hygiene and Sanitation*. – 2022. – T. 101, No. 10. – P. 1151–1157. – doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-10-1151-1157. (In Russ.).
11. Voronina L. P. The problem of classification of pharmaceutical waste and approaches to solution / L. P. Voronina, S. A. Pozdnyakov, L. A. Balagur, K. E. Kesler // *International Journal of Applied and Fundamental Research*. – 2018. – No. 12–2. – pp. 340–345. (In Russ.).
12. Kümmerer K. (2009). The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges. *Journal of environmental management*, 90(8), 2354–2366.
13. Wilkinson J. L., Hooda P. S., Barker J., Barton S., & Swinden J. (2016). Occurrence, fate and transformation of emerging contaminants in water: An overarching review of the field. *Environmental Pollution*, 231, 954–970.
14. Van Boeckel T. P., Brower C., Gilbert M., Grenfell B. T., Levin S. A., Robinson T. P., & Laxminarayan R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(18), 5649–5654.
15. O'Neill J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *Review on Antimicrobial Resistance*, 84.
16. The role of livestock in sustainable agriculture for food security and nutrition: a report by the High Level Panel of Experts on Food Security and Nutrition of the Committee on World Food Security. Rome: HLPE, 2016. p. 87–115.
17. Berendonk T. U., Manaia C. M., Merlin C., Fatta-Kassinos D., Cytryn E., Walsh F., Bürgmann H., Sørum H., Norström M., Pons M. N., Kreuzinger N., Huovinen P., Stefani S., Schwartz T., Kisand V., Baquero F., Martinez J. L. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nat Rev Microbiol*. 2015 May;13(5):310–7. doi: 10.1038/nrmicro3439. Epub 2015 Mar 30. PMID: 25817583.
18. Manyi-Loh C., Mamphweli S., Meyer E., Okoh A. Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications. *Molecules*. 2018;23(4):795. doi: 10.3390/molecules23040795.
19. Lockwood S., Said N. Options for a strategic approach to pharmaceuticals in the environment. Final Report. Luxembourg: Publ. Office of the European Union; 2019. 289 p. doi: 10.2779/87838
20. Pruden A., Larsson D. J., Amézquita A., Collignon P., Brandt K. K., Graham D. W. & Zhu, Y. G. (2013). Management options for reducing the release of antibiotics and antibiotic resistance genes to the environment. *Environmental health perspectives*, 121(8), 878–885. doi: 10.1289/ehp.1206446
21. Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 20 oktyabrya 2023 goda N2909-r [Elektronnyi resurs]. – Rezhim dostupa: <http://government.ru/docs/all/156789/> (data obrashcheniya: 01.05.2023)
22. DSM Group. Farmatsevticheskii rynek Rossii, sentyabr' 2023 goda [Elektronnyi resurs]. – Rezhim dostupa: <https://www.dsm.ru/analytics/reports/2023/09/> (data obrashcheniya: 01.05.2023).
23. Frumin G. T. New environmental problem – pharmaceutical waste / G. T. Frumin // *Geography: development of science and education: Collection of articles based on the materials of the annual international scientific and practical conference (to the 225th anniversary of Herzen University)*. In 2 volumes, St. Petersburg, April 20–23, 2022 / Rep. editors D. A. Subetto, A. N. Paranina. Volume II. – St. Petersburg: Russian State Pedagogical University named after. A. I. Herzen, 2022. – P. 137–140. (In Russ.).
24. Frumin G. T. Pharmaceutical waste – a new threat to lake ecosystems / G. T. Frumin // *Proceedings of the Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. – 2022. – No. 6. – P. 68–75. – doi: 10.17076/lim1597. (In Russ.).
25. Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya. V 2-kh t. ucheb. po distsipline “Mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya” dlya studentov uchrezhdenii vyssh. prof. obrazovaniya, obuchayushchikhsya po spetsial'nostyam 060101.65 “Lecheb. delo”, 060103.65 “Pediatriya”, 060104.65 “Mediko-profilakt. delo” / pod red. V. V. Zvereva, M. N. Boichenko. – M.: GEOTAR-Media, 2010. – 448 s.: il. + CD. (In Russ.).
26. SanPiN 1.2.3685-21 “Gigienicheskie normativy i trebovaniya k obespecheniyu bezopasnosti i (ili) bezvrednosti dlya cheloveka faktorov sredy obitaniya” [Elektronnyi resurs]. – Vved. 2021–01–01. – Rezhim dostupa: <https://docs.cntd.ru/document/573500115> (data obrashcheniya: 01.05.2023).
27. SanPiN 2.3.2.1078-01 “Gigienicheskie trebovaniya bezopasnosti i pishchevoi tsennosti pishchevykh produktov” [Elektronnyi resurs]. – Vved. 2001–09–14. – Rezhim dostupa: <https://docs.cntd.ru/document/901806306> (data obrashcheniya: 01.05.2023).
28. Tekhnicheskii reglament Tamozhennogo soyuza TR TS 021/2011 “O bezopasnosti pishchevoi produktsii” [Elektronnyi resurs]. – Vved. 2011–12–09. – Rezhim dostupa: <https://docs.cntd.ru/document/902320560> (data obrashcheniya: 01.05.2023).
29. Tekhnicheskii reglament Tamozhennogo soyuza TR TS 033/2013 “O bezopasnosti moloka i molochnoi produktsii”

[Elektronnyi resurs]. – Vved. 2013–10–09. – Rezhim dostupa: <https://docs.cntd.ru/document/499050562> (data obrashcheniya: 01.05.2023).

30. Tekhnicheskii reglament Tamozhennogo soyuza TR TS 034/2013 “O bezopasnosti myasa i myasnoi produktsii” [Elektronnyi resurs]. – Vved. 2013–10–09. – Rezhim dostupa: <https://docs.cntd.ru/document/499050562> (data obrashcheniya: 01.05.2023).

31. Loos R., Marinov D., Sanseverino I., Napierska D., Lettieri T. Review of the 1st Watch List under the Water

Framework Directive and recommendations for the 2nd Watch List. EUR29173 EN, Publications Office of the European Union. Luxembourg; 2018. Available at: <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC111198>

32. Gomez Cortes L., Marinov D., Sanseverino I., Navarro Cuenca A., Niegowska M., Porcel Rodriguez E., et al. Selection of substances for the 3rd Watch List under the Water Framework Directive. EUR30297 EN, Publications Office of the European Union. Luxembourg; 2020. Available at: <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC121346>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Arkady Yu. Shpachuk – 3rd year student of the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, arkadij.shpachuk@spcpcu.ru

Maria A. Vilisova – 3rd year student of the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, mariya.vilisova@spcpcu.ru

Natalia A. Sklyarova – Candidate of Technical Sciences, Associate Professor of the Department of Industrial Ecology of the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, natalia.sklyarova@pharminnotech.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted June 22, 2024; approved after reviewing June 28, 2024;
accepted for publication June 30, 2024.

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license © Eco-Vector, 2024

Формулы Фармации. 2024. Т. 6, № 2. С. 68–77

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ: ДИСКУССИОННАЯ ТРИБУНА

Персоналия

УДК 574/578 : 576.1 + 58.001

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf633981>

Последняя система Кавалье-Смита

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. В конце 2022 г., уже после смерти Т. Кавалье-Смита, в журнале «Protoplasma» был опубликован фундаментальный синтез этого ученого под заглавием «Ciliary transition zone evolution and the root of the eukaryote tree: implications for opisthokont origin and classification of kingdoms Protozoa, Plantae, and Fungi». В этой работе затрагиваются вопросы организации переходной зоны жгутика эукариот и дается новая система этого домена. Поскольку анализ этой важной в эвристическом отношении статьи не вошел в посвященные Кавалье-Смиту мемориальные очерки, опубликованные в 2021–2022 гг., ему посвящен настоящий очерк. Кроме того, приводится глоссарий, содержащий специфические термины, введенные в обиход Кавалье-Смитом, который поможет лучше ориентироваться в теоретическом наследии этого ученого.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: базальные эукариоты; дискарии; кортикаты; малавимонады; переходная зона жгутика; поперечная пластинка; система протистов

СОКРАЩЕНИЯ:

DRIP – таксономическая группировка: *Dermocystidium*, rosette agent, *Ichtyophonous*, *Psorospermium*; SAR – таксономическая группировка: *Stramenopiles*, *Alveolata*, *Rhizaria*; Spd-2 (spindle-defective 2) – название гена, кодирующего белковый фактор, участвующий в дупликации центриолей; TOC-TIC (translocation at the outer chloroplast envelope – translocation at the inner chloroplast envelope) – система импорта хлоропластных белков; TP (transverse plate) – поперечная пластинка в переходной зоне жгутика.

ВВЕДЕНИЕ

Томас Кавалье-Смит (Cavalier-Smith) – всемирно известный «биолог-энциклопедист», эволюционист, цитолог и протистолог, один из основоположников мегасистематики эукариот – умер 19 марта 2021 г. Его жизни и научной деятельности мы посвятили очерк, увидевший свет в 2022 г. [1]. В самом конце 2022 г., уже после публикации этого очерка, вышла последняя статья Кавалье-Смита, изданная посмертно и не вошедшая в некрологи, публиковавшиеся в 2021–2022 гг. Статья под названием «Ciliary transition zone evolution and the root of the eukaryote tree: implications for opisthokont origin and classification of kingdoms Protozoa, Plantae, and Fungi» (Эволюция переходной зоны жгутика и корень древа эукариот: помощь для понимания происхождения опистхоконт и классификации царств Protozoa, Plantae и Fungi) [2] представляет обширный обзор, опубликованный в журнале «Protoplasm», печатавший ранее обзоры Кавалье-Смита по классификации Chromista [3], Rhizaria [4], а также происхождению неомура [5]. После того, как в 2016 г. Кавалье-Смит и его жена Эма Чао переехали в Корнуолл, Кавалье-Смит стал подводить итоги своей деятельности и каждый его обзор характеризовался основательностью, превышая объем в 50, а иногда и 100 страниц. Последняя статья Кавалье-Смита имеет объем 106 страниц. Придающая определенной завершенности творческому наследию этого ученого, эта статья подвигла нас написать эпилог к нашему предыдущему очерку. Кроме того, мы ставили задачу зафиксировать некоторые названия таксонов и произведенные от них термины, введенные в обиход Кавалье-Смитом, но обычно не используемые его современниками. В условиях интенсифицирующегося информационного потока эти термины, за которыми стоит глубокое содержание, с каждым годом подвергаются риску забвения, хотя имеют не только эвристическую, но и дидактическую ценность. С этой целью в конце данного очерка мы приводим составленный нами «Глоссарий Кавалье-Смита».

ЭВОЛЮЦИЯ ПЕРЕХОДНОЙ ЗОНЫ ЖГУТИКА ПО КАВАЛЬЕ-СМИТУ

В своей последней статье Кавалье-Смит подробно обсуждает эволюцию переходной зоны жгутика эукариот, останавливаясь на ранее упущенных из виду эволюционно значимых ультраструктурных деталях.

Переходная зона аксонемы жгутика находится в районе выхода жгутика из клетки (внешняя часть жгутика именуется ундулоподией). Внутри клетки аксонема крепится к кинетосоме (базальному телу), располагающемуся под клеточной мембраной. Кинетосома представляет собой полый цилиндр, стенка которого состоит из 9 триплетов микротрубочек, соединенных, как правило, фибриллярными мостиками. В состав триплета, помимо аксонемных А- и В-микротрубочек, входит дополнительная С-микротрубочка, прилегающая к В-микротрубочке. В центре проксимальной части кинетосомы находится ось со спицами.

Детали организации переходной зоны аксонемы жгутика в различных группах эукариот имеют свою специфику.

Обычно в переходной зоне располагаются структуры, способствующие укреплению жгутика в месте его выхода из клетки: поперечная пластинка, присутствующая в числе от одной до четырех почти во всех группах эукариот, звездчатое образование, свойственное большинству зеленых растений, одинарная и двойная спираль, свойственные страменопилам, центральный филамент, свойственный хоанофлагеллятам.

Эукариот с плотной округлой поперечной пластинкой и укрепленной дублетами микротрубочек в крайнем основании переходной зоной жгутика Кавалье-Смит именует дискариями. Представителями этой группы свойственно наличие ниже поперечной пластинки 1) т. н. «желудевидной структуры» (acorn structure) и 2) V-образной системы филаментов. «Желудевидная структура» представляет собой замкнутый филамент около 10 нм толщиной, прикрепляющийся к А-микротрубочкам первого, второго, седьмого, восьмого и девятого дублетов и пересекающий V-систему филаментов, соединяющую А-микротрубочки четвертого и пятого дублетов в центральным филаментом. Дискариями, согласно Кавалье-Смиту, можно считать всех эукариот за исключением малавимионад. Переходная зона жгутика малавимионад резко отличается от таковой дискариев тем, что она очень короткая, без V-филаментов и сегментообразным предшественником «желудевидной структуры».

Таким образом, Кавалье-Смит создает дихотомию «малавимионады/дискарии», между которыми, по мнению ученого, и находится «корень эукариот». *Malawimonas* – гетеротрофный одноядерный несущий митохондрии жгутиконосец с развитым гликокаликсом и двумя длинными (примерно в 1–1,5 раза длиннее тела клетки) изоконтными жгутиками. Передний жгутик имеет изогнутую форму, при этом задний жгутик прижат, но не прикреплен к вентральной поверхности клетки. Морфологически этот жгутиконосец несет как признаки *Jakobida* (*Discoba*), так и представителей царства *Crumalia*, базального амёбозоя и опистхоконт. Молекулярные данные о положении *Malawimonas* на древе эукариот противоречивы, при этом привлечение сравнительных данных по аминокислотным последовательностям белков эубактериального происхождения показывает базальную позицию малавимионад по отношению к *Crumalia* и *Obazoa* [6].

Затрагивается в обзоре Кавалье-Смита и кроновая область древа эукариот. Он обращает внимание на недавнее открытие «базальной красной водоросли» *Rhodolphis* (гетеротрофного жгутиконосца с редуцированными пластидами) [7] и рассматривает особенности переходной зоны жгутика этого протиста – последняя демонстрирует сходство с таковой глаукофитовых водорослей и гетеротрофного жгутиконосца *Picomonas* неопределенного родства. Выявленное сходство побудило Кавалье-Смита пересмотреть классификацию царства *Plantae*, а именно объединить *Picomonadea* и *Rhodophyta* в группу *Pararhoda* (рассматриваемую в ранге отдела). *Pararhoda* и *Rhodophyta* он объединил в инфрацарство *Rhodaria* подцарства *Biliphyta* царства *Plantae*, включая в это подцарство также отдел *Glaucomphyta*, характеризующийся сходной структурой переходной зоны жгутика.

СИСТЕМА И ФИЛОГЕНИЯ ЭУКАРИОТ

Как и в предыдущих крупных обзорах [8, 9] в своей последней статье Кавалье-Смит придерживается пятицарственной системы эукариот (царства *Protozoa*, *Animalia*, *Fungi*, *Chromista* и *Plantae*; шестое – прокариотное – царство он именует *Bacteria*). При этом кардинальным изменениям от системы к системе подвергается структура царств *Protozoa* и *Chromista*, а *Protozoa* признается самим автором полифилетической группировкой. В последней системе Кавалье-Смита таксономическая структура царства *Protozoa* имеет следующий вид:

Подцарство 1. *Malawimonada*

- Тип *Malawimonada* (единственный класс и отряд)

Подцарство 2. *Natozoa*

- Инфрацарство 1. *Archezoa*
- Тип *Metamonada*
- Подтип 1. *Anaeromonada*
- Класс *Anaeromonadea* (отряды *Trimastigida*, *Paratrimastigida*, *Oxymonadida*)
- Подтип 2. *Trichozoa*
- Инфратип 1. *Parabasalia*
- Класс *Trichomonadea* (единственный отряд)
- Инфратип 2. *Fornicata*
- Класс *Carpomonadea* (единственный отряд)
- Класс *Eopharyngea* (отряды *Diplomonadida*, *Retortomonadida*)
- Инфрацарство 2. *Eozoa*
- Тип 1. *Eolouka*
- Класс *Jakobea* (единственный отряд)
- Класс *Tsukubamonadea* (единственный отряд)
- Надтип 2. *Discicristata*
- Тип 1. *Euglenozoa*
- Подтип 1. *Euglenoida* (разделение на классы и отряды по [10]).
- Подтип 2. *Postgaardia* (разделение на классы и отряды по [10])
- Подтип 3. *Glycomonada*
- Класс *Kinetoplastea* (разделение на отряды по [10])
- Класс *Diplonemea* (разделение на отряды по [10])
- Тип 2. *Percolozoa*
- Подтип 1. *Orthozoa*
- Класс 1. *Pharyngomonadea* (единственный отряд)
- Класс 2. *Lunosea* (единственный отряд *Sele-naionida*)
- Подтип 2. *Tetramitina*
- Класс *Neovahlkampfea*
- Инфратип *Eutetramitina*
- Класс 1. *Heterolobosea* (отряды *Acrasida*, *Schizophyrenida*)
- Класс 2. *Lyromonadea* (единственный отряд)
- Класс 3. *Percolatea* (единственный отряд)
- Инфрацарство 3. *Hemimastigophora* (единственный тип, класс, отряд)

Подцарство 3. *Sarcinomastigota*

- Инфрацарство 1. *Sulcozoa*
- Тип 1. *Sulcozoa*
- Подтип 1. *Planomonada*
- Класс *Planomonadea* (единственный отряд)

- Подтип 2. *Varisulca*
- Класс 1. *Diphyllatea* (единственный отряд *Diphyllleida*)
- Класс 2. *Glissodiscea* (единственный отряд *Mantamonadida*)
- Класс 3. *Hilomonadea* (единственный отряд *Rigifilida*)
- Инфрацарство 2. *Diacentrida*
- Тип 1. *Apusozoa*
- Класс *Thecomonadea* (единственный порядок *Apusomonadida*)
- Тип 2. *Amoebozoa*
- Подтип 1. *Tevosa*
- Инфратип 1. *Lobosa*
- Класс *Tubulinea* (единственный отряд)
- Инфратип 2. *Conosa*
- Класс *Archamoebea* (единственный отряд)
- Надкласс *Mycetozoa* (перечисляется в ранге «большого класса», объединяющего хорошо известные микологам подчиненные таксоны)
- Класс *Variosea* (единственный отряд)
- Класс *Cutosea* (единственный отряд)
- Подтип 2. *Discosa*
- Класс *Discosea* (единственный отряд)
- Инфрацарство 3. *Opizoa*
- Тип 1. *Choanozoa*
- Подтип 1. *Choanofila*
- Класс 1. *Choanoflagellata* (единственный отряд)
- Класс 2. *Filasterea* (единственный отряд)
- Класс 3. *Ichthyosporaea* (отсылка к традиционно принимаемым группам клады DRIP)
- Подтип 2. *Paramyrcia*
- Класс *Cristidiscoidea* (отряды *Nucleariida*, *Fonticulida*)
- Тип 2. *Opisthosporidia*
- Подтип 1. *Rozellidia*
- Класс *Rozellidea* (единственный отряд)
- Подтип 2. *Aphelidia*
- Класс *Aphelidea* (единственный отряд)
- Подтип 3. *Microsporidia*
- Класс *Microsporea* (единственный отряд)
- Класс *Metchnikovellea* (единственный отряд)

Основные события в эволюции эукариот, ассоциированные со становлением их крупнейших подразделений, Кавалье-Смит перечисляет на новой филогенетической схеме (рис. 1).

Группу *Malawimonada* Кавалье-Смит противопоставляет остальным эукариотам, у которых в переходной зоне жгутика сформировались типичная поперечная пластинка, V-филаменты и «желудевидная структура» – т. н. дискариям; при этом малавимонад, наряду с некоторыми группами дискарий (саркомастиготы, опизои, диацентриды, сулькозои, натозои) он относит к царству *Protozoa*.

Следующая после «малавимонады/дискарии» базальная дихотомия эукариот по Кавалье-Смиту – «дорсаты/нататы»: первые (*Crumalia*, *Obazoa*) изначально ползали по субстрату, имеют более выраженную дорзивентральную симметрию и часто скользящий жгутик; вторые (*Discoba*, *SAR*, *Plantae*) были изначально свободноплавающими жгутиконосцами.

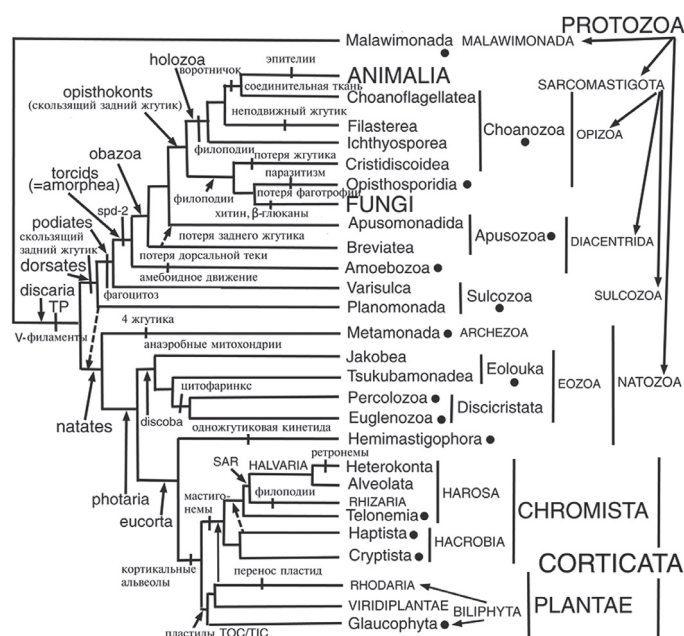


Рис. 1. Пять царств эукариот (Protozoa, Animalia, Fungi, Chromista, Plantae) и основные события в их эволюции (поперечные черточки) в последней системе Кавалье-Смита [2]
 Fig. 1. Five kingdoms of eukaryotes (Protozoa, Animalia, Fungi, Chromista, Plantae) and the main events in their evolution (cross bars) in the last Cavalier-Smith system [2]

Среди натат Кавалье-Смит противопоставляет метамонад, живущих в анаэробных условиях, остальным группам – т. н. фотариям. Среди последних дискон он противопоставляет эукортам (*Hemimastogophora*, SAR, *Plantae*), для которых характерно укрепление кортикального слоя клетки.

Планомонад Кавалье-Смит противопоставляет остальным дорсатам, для которых свойственен фагоцитоз или вторичная его потеря (*Fungi*).

Таким образом, в последней своей системе Кавалье-Смит отказался от сближения малавимонад с метамонадами в группе скотокариот, как он это делал ранее [11] и оставил в прошлом концепцию «эвгленозойного корня эукариот».

КАВАЛЬЕ-СМИТ И РАНГИ

И в последней системе Кавалье-Смит подтвердил свое кредо – «царств не должно быть много». Полифилия царства *Protozoa*, а также разнесение явно родственных грибов и животных по различным царствам, равно как и разные принципы выделения отделов у многоклеточных и одноклеточных организмов, получали в его работах очень сложное объяснение: таксон по Кавалье-Смиту имеет одновременно градиетскую и кладиетическую составляющие, причем у разных таксонов это соотношение различно. Однако требование монофилии таксона, неявно, но определенно предъявляемое филогенетической систематикой, заставляет выводиться из обращения полифилетические «таксоны-юнионы», «прагматические» и «исторические» классификационные единицы. Кроме того, согласование рангов – требование, предъявляемое к любой системе, вне зависимости от ее «масштабирования». Кавалье-Смит издавна прибегает к широкому

использованию вставочных таксономических категорий (подцарство, инфрацарство, надтип, подтип, инфратип) в случае классификации *Protozoa*. Очевидно, такая практика может быть распространена на близкородственные группы, расположенные Кавалье-Смитом в других царствах.

Так, тип *Opisthosporidia* (с подтипами *Rozellidia*, *Aphelidia*, *Microsporidia*), рассматривающийся Кавалье-Смитом в инфрацарстве *Opizoza* царства *Protozoa*, является сестринской группой грибов (*Fungi*) [12], с точки зрения филогенетической систематики, равной им по рангу. Ранг царства грибы получили даже не в домолекулярную, а в «досветооптическую» эпоху и с тех пор консенсусные представления о ранге царства поддерживаются по самым разным причинам (большое число видов грибов, описание множества новых отделов, организационная обособленность микологов), не имеющим, однако, никакого отношения к объективной оценке филогенетической позиции грибов на древе опистхоконтов (даже в случае упразднения полифилетического царства *Protozoa* грибы будут иметь ранг, равный опистоспоридиям и более или менее соответствующий уровню типа/отдела) [13].

Таким образом, последняя система Кавалье-Смита в очередной раз остро ставит проблему ранжирования филогенетического древа эукариот.

ГЛОССАРИЙ КАВАЛЬЕ-СМИТА

Будучи не только блестящим исследователем, но и дидактом, Кавалье-Смит избегал типифицированных названий таксонов высокого ранга, отдавая предпочтение названиям, отражающим «филогенетическую суть» группы. Эти названия составляют существенную часть теоретического наследия Кавалье-Смита.

Alveolata, альвеолаты [14] – клада эукариот, более или менее соответствующая рангу надтипа, объединяющая инфузории, динофлагеллаты, апикомплексы и ряд других групп протистов, имеющих кортикальные альвеолы.

Apusozoa [15] – тип гетеротрофных жгутиконосцев (буквально «безногие животные»); клада, базальная по отношению к амебозоям и опистоконтам.

Archezoa sensu Cavalier-Smith [16] – базальные таксоны древа эукариот, объединяющие протистов, лишенных митохондрий; объем понятия менялся за счет исключения из этой группы пелобиионтов, энтамеб, микроспоридий; в последней системе инфрацарство *Protozoa*, включающее единственный тип *Metamonada*.

Bigyra [17] – описан в ранге отдела для гетеротрофных *Heterokonta* из групп *Opalozoa* и *Sagenista*; название отсылает к двойной спирали в переходной зоне жгутика.

Bikonta, bikonts, двужгутиковые [18] – суперклада эукариот, включающая *Apusozoa*, *Excavata*, *Rhizaria*, *Corticata*, *Plantae* и противопоставленная *Unikonta*.

Biliphyta [19] – парафилетическая группировка (изначально подцарство) *Plantae*, объединяющая красные и глаукофитовые водоросли, содержащие дополнительные фотосинтетические пигменты фикобилины; следует отметить, что глаукофитовые водоросли содержат цианеллы, в то время как пластиды красных водорослей уже утратили клеточную стенку и морфологию свободноживущих цианей.

Breviatea [20] – группа, описанная изначально в ранге отряда безмитохондриальных амёб, в настоящее время рассматривается как базальная по отношению к амёбозоям клада; название отсылает к видовому названию *Breviata anathema*.

Choanozoa [2] – тип инфрацарства *Opizoa* царства *Protozoa* с подтипами *Choanofila* (*Choanoflagellata*, *Filasterea*, *Ichtyosporaea*) и *Paramysia* (*Cristidiscoidea*).

Chromista, chromists, хромисты [19] – царство эукариот, объединяющее SAR, Haptista и Cryptista; сохранено Кавалье-Смитом в максимально широком объеме [2, 3], хотя в последнее время показано родство *Cryptista* и *Plantae*.

Corticata, кортикаты [21] – группировка эукариот, объединяющая *Plantae* и *Chromista*; название отсылает к более укрепленному (по сравнению с дискобами и аморфеями) наружному слою клетки кортикат.

Cristidiscoidea [8] – класс *Protozoa*, объединяющий амёб *Nucleariida* и *Fonticulida*, характеризующихся дисковидными кристами митохондрий.

Cryptista, криптисты [22] – клада эукариот, более или менее соответствующая рангу типа (отдела), объединяющая солнечники *Endohelea* и криптофитовые водоросли.

Dicentrida [2] – инфрацарство царства *Protozoa*, объединяющее типы *Apusozoa* и *Amoebozoa* (см. также *Sarcomastigota*).

Discicristata [23] – суперклада протистов, объединяющая клады *Euglenozoa* и *Percolozoa*; название указывает на дисковидные митохондриальные кристы у представителей обеих групп.

Dorsates, дорсаты [2] – протисты, изначально ползавшие по субстрату, для которых характерны выраженная дорзивентральная уплощенность клетки, а также во многих случаях скользящий жгутик.

Eolouka [24] – парафилетический тип протистов, объединяющий монофилетические линии *Jakobea* и *Tsukubea*; название отсылает к наличию у жгутиконосцев брюшной жгутиковой бороздки (*louka*) и указывает на древний возраст группы.

Eozoa [17] – подцарство *Protozoa*, позиционируемое в качестве наиболее древнего; в различных системах Кавалье-Смита объем подцарства варьировал.

Eucorta, эукорты [2] – эукариоты, характеризующиеся укрепленным цитоскелетом, а также иногда субмембранными осложнениями покровов; группировка включает *Hemimastigophora*, SAR и *Plantae*.

Euglenozoa, euglenozoans, эвгленозои [19] – царство (1981 г.) или тип (2022 г.) протистов; группировка, объединяющая эвгленовые водоросли и кинетопластид.

Gyrista [8] – надтип (надотдел) в группе *Heterokonta*, объединяющий *Bicosoecia*, *Developea*, *Ochrophyta*; название отсылает к двойной спирали в переходной зоне жгутика.

Halvaria [18] – одна из клад SAR, распадающаяся на клады *Heterokonta* и *Alveolata*.

Haptista, гаптисты [25] – клада эукариот, более или менее соответствующая рангу надтипа, объединяющая центрохелидные солнечники и гаптофитовые водоросли.

Harosa [26] – одна из клад SAR, распадающаяся на клады *Halvaria* и *Rhizaria*; название образовано от первых букв слов *Heterokonta*, *Alveolata* и *Rhizaria* с добавлением суффикса -osa, фигурирующего в названиях ряда групп амёбозоев.

Metamonada sensu Cavalier-Smith [16] – анаэробные жгутиконосцы со сложным жгутиковым аппаратом; тип инфрацарства *Archezoa*, объединяющий анаэромонады и трихозои.

Natates, нататы [2] – изначально свободноплавающие жгутиконосцы.

Natozoa [2] – часть царства *Protozoa*, объединяющая *Archezoa*, *Eozoa* и *Hemimastigophora*, т. е. не дорсат и не кортикат.

Neokaryotes, неокариоты [27] – клада, противопоставленная «базальным эукариотам» в системе Кавалье-Смита 1993 г. (*Percolozoa*, *Euglenozoa*, *Jakobea*).

Ochrophyta, ochrophytes, охрофиты [28] – отдел водорослей группы *Heterokonta*, объединяющий золотистые, желто-зеленые, диатомовые, бурые, рафидофитовые водоросли.

Opizoa [2] – часть опистоконтов (*Choanozoa* и *Opisthospordia*), остающаяся в консервативной пятицарственной системе эукариот в царстве *Protozoa*.

Photaria, фотарии [2] – все аэробные нататы, противопоставляемые анаэробным скотокариотам (метамонадам).

Planomonada [2] – подтип типа *Sulkozooa* царства *Protozoa*; название отсылает к дорзивентрально уплощенному телу жгутиконосцев.

Podiata, podiates, подиаты [24] – суперклада, объединяющая клады *Amorphea* и *Crumalia*, представители которых способны к образованию псевдоподий.

Sarcomastigota [18] – подцарство *Protozoa*, объединяющее *Apusozoa* и *Amoebozoa* и совмещающее признаки саркодовых и жгутиконосцев.

Scotokaryotes, скотокариоты [24] – базальная клада *Neokaryotes*; помимо метамонад, включала также *Malawimonas* (в последней системе Кавалье-Смита противопоставил малавимонады всем остальным эукариотам); в плане логического членения противостоит группировке фотарий (*photaria*).

Torcids, торциды [2] – синоним *Amorphea*; название отсылает к лат. *torcides* – искривленные.

Unikonta, unikonts, одножгутиковые [18] – суперклада эукариот, включающая *Amoebozoa*, *Opisthokonta* и некоторые другие группы.

Varisulca [29] – клада, базальная подиатам, синоним *Crumalia* [13], название отсылает к наличию у жгутиконосцев брюшной бороздки различной морфологии.

Viridiplantae [19] – изначально противопоставленное *Biliphyta* подцарство *Plantae*, объединяющее зеленые водоросли и высшие растения (содержат хлорофиллы а, b и не содержат фикобилины).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В истории систематики эукариот известно несколько попыток выявить «базовую дихотомию». Все они имели важное познавательное значение, но с накоплением новых знаний картина усложнялась. Дихотомия «тубуликрестаты/ламелликрестаты» стала неочевидной, когда была показана варибельность формы митохондриальных крист, например, у красных водорослей, у криптофитовых водорослей выявлен особый тип пластинчатых крист (ребровидные кисты), а кристы представителей *Euglenozoa* и *Percolozoa* стали именовать дисковидными и даже создали на этом основании таксон высокого ранга *Discoba*, не укладывающийся в прежнюю «дихотомию». Позднее дисковидные кристы были выявлены у голых филовых амёб нуклеарий и клеточных слизевиков фонтикулд, а сама «дихотомия» стала предметом истории. Дихотомия «биконты/униконты» изначально усложнялась наличием группы метамонад. Отнести эту группу к уникантам не позволяли данные морфологии, поэтому, чтобы дихотомия не выглядела «трихотомией», метамонад сближали с базальной группировкой биконтов – дискобами. Однако привлечение в мегасистематику данных секвенирования археобактериальных/эукариотных белковых последовательностей подтвердило данные, ранее полученные на последовательностях гена SSU: метамонады занимают на древе эукариот базальную позицию [30].

Таким образом, исторический бэкграунд заставляет с осторожностью относиться к новым «базовым дихотомиям», включая представленную в анализируемой

статье дихотомию «*Malawimonas*/дискариин». Упрощение структур переходной зоны жгутика вполне может быть результатом морфофункциональной редукции. По аминокислотным последовательностям эубактериальных белков *Malawimonas* попадает в кладу *Crumalia*, т.е. «базальных *Obazoa*» [6].

С другой стороны, в ходе тестирования тезиса Кавалье-Смита, несомненно, будет пролит свет на более тонкую структуру «базальных уникантов» (имеющих, к слову, два жгутика).

На несколько месяцев ранее последней статьи Кавалье-Смита вышла работа японских исследователей [31], посвященная решению одной из проблем в кроновой области древа эукариот. На древе, построенном на основе мультигенных сравнений (GlobE-анализ), в качестве корневой выступает клада, содержащая с одной стороны *Nutomonas longa* (*Planomonadida*, базальные *Obazoa*), а с другой – *Paratrimastix pyriforme* (*Preaxostyla*, метамонады) – таким образом, природа вновь как бы насмехается над пытливым умом исследователя. Важным выводом из цитируемой работы является подтверждение принадлежности *Cryptista* к группировке, которую мы называем *Plantae*, принадлежности *Glaucophyta* к «*Viridiplantae*», а *Picozoa* – к *Rhodophyta* (в последней работе Кавалье-Смита группа *Cryptista* по-прежнему рассматривалась среди *Chromista*, а *Glaucophyta* рассматривались в качестве «базальных растений», каковыми, по версии японских авторов, являются как раз криптоисты). Эти данные – шаг по пути нивелирования еще одной дихотомии Кавалье-Смита – «*Plantae/Chromista*» – и неожиданный выход на авансцену мегасистематики более крупной группировки, созданной этим исследователем в 2002 г., – *Corticata*.

В заключение следует отметить, что как мыслитель Кавалье-Смит сформировался до «молекулярной революции» в систематике и имел богатый опыт и культуру «морфологических построений». Его интересовала родословная таксонов даже не сама по себе, но в связи с трансформацией плана строения клетки в различных эволюционных линиях. В своей последней статье Кавалье-Смит приводит 28 тезисов, касающихся эволюции цитоскелета и организации базальной зоны жгутика в различных группах эукариот. Однако, помимо тщательно проработанной морфологической части, последняя статья Кавалье-Смита ценна тем, что ставит важные вопросы о ранговой структуре системы эукариот и универсальном прародителе группы, и являет пример глубокого обобщения и синтеза знаний.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Змитрович И. В., Перелыгин В. В., Жариков М. В. К 80-летию со дня рождения профессора Томаса Кавалье-Смита // *Формулы Фармации*. 2022. Т. 4, № 4. С. 86–96. doi: 10.17816/phf321799
2. Cavalier-Smith T. Ciliary transition zone evolution and the root of the eukaryote tree: implications for opisthokont origin and classification of kingdoms Protozoa, Plantae, and Fungi // *Protoplasma*. 2022. V. 259. P. 487–593. doi: 10.1007/s00709-021-01665-7
3. Cavalier-Smith T. Kingdom Chromista and its eight phyla: a new synthesis emphasising periplastid protein targeting, cytoskeletal and periplastid evolution, and ancient divergences // *Protoplasma*. 2018. V. 255. P. 297–357. doi: 10.1007/s00709-017-1147-3
4. Cavalier-Smith T., Chao E. E., Lewis R. Multigene phylogeny and cell evolution of chromist infrakingdom Rhizaria: contrasting cell organization of sister phyla Cercozoa and Retaria // *Protoplasma*. 2018. V. 255. P. 1517–1574. doi: 10.1007/s00709-018-1241-1

5. Cavalier-Smith T., Chao E. Multidomain ribosomal protein trees and the planctobacterial origin of neomura (eukaryotes, archaeobacteria) // *Protoplasma*. 2020. V. 257(3). P. 621–753. doi: 10.1007/s00709-019-01442-7
6. Derelle R., Torruella G., Klimeš V., Eliáš M. Bacterial proteins pinpoint a single eukaryotic root // *PNAS*. 2015. V. 112(7). P. E693–E699. doi: 10.1073/pnas.1420657112
7. Gawryluk R. M. R., Tikhonenkov D. V., Hehenberger E., Husnik F., Mylnikov A. P., Keeling P. J. Non-photosynthetic predators are sister to red algae // *Nature*. 2019. V. 572. P. 240–243. doi: 10.1038/s41586-019-1398-6
8. Cavalier-Smith T. A revised six-kingdom system of life // *Biol. Rev.* 1998. V. 73. P. 203–266.
9. Cavalier-Smith T. Only six kingdoms of life // *Proc. Biol. Sci.* 2004. V. 271 (1545). P. 1251–1262. doi: 10.1098/rspb.2004.2705
10. Cavalier-Smith T. Higher classification and phylogeny of Euglenozoa // *Eur. J. Protistol.* 2016. V. 56. P. 250–276. doi: 10.1016/j.ejop.2016.09.003
11. Cavalier-Smith T., Chao E. E., Lewis R. Multiple origins of Heliozoa from flagellate ancestors: New cryptist subphylum Corbihelia, superclass Corbistoma, and monophyly of Haptista, Cryptista, Hacrobia and Chromista // *Molec. Phylog. Evol.* 2015. 93: 331–362. doi: 10.1016/j.ympev.2015.07.004
12. Karpov S. A., Cvetkova V. S., Annenkova N. V., Vishnyakov A. E. Kinetid structure of Aphelidium and Paraphelidium (Aphelida) suggests the features of the common ancestor of Fungi and Opisthosporidia // *J. Eukaryot. Microbiol.* 2019. V. 66. P. 911–924. doi: 10.1111/jeu.12742
13. 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. (Folia Cryptogamica Petropolitana, No. 8)
14. Cavalier-Smith T. Cell diversification in heterotrophic flagellates. In: D. J. Patterson, J. Larsen (eds). *The Biology of free-living heterotrophic flagellates*. Oxford University Press, 1991, pp. 113–131.
15. Cavalier-Smith T., Chao E. E., Stechmann A., Oates B., Nikolaev S. Planomonadida ord. nov. (Apusozoa): ultrastructural affinity with Micronuclearia podoventralis and deep divergences within Planomonas gen. nov. // *Protist*. 2008. V. 159 (4): 535–562. doi: 10.1016/j.protis.2008.06.002
16. Cavalier-Smith T. Eukaryotes with no mitochondria // *Nature*. 1987. V. 326 (6111). P. 332–333. doi: 10.1038/326332a0
17. Cavalier-Smith T. Amoeboflagellates and mitochondrial cristae in eukaryote evolution: megasystematics of the new protozoan subkingdoms Eozoa and Neozoa // *Archiv für Protistenkunde* 1997. V. 147(3–4). P. 237–258. doi: 10.1016/S0003-9365(97)80051-6
18. Cavalier-Smith T. Megaphylogeny, cell body plans, adaptive zones: causes and timing of eukaryote basal radiations // *J. Eukaryot. Microbiol.* 2009. V. 56 (1). P. 26–33. doi: 10.1111/j.1550-7408.2008.00373.x
19. Cavalier-Smith T. Eukaryote kingdoms: seven or nine? // *Biosystems*. 1981. V. 14(3–4). P. 461–481. doi: 10.1016/0303-2647(81)90050-2
20. Cavalier-Smith T., Chao E.-Y., Oates B. Molecular phylogeny of Amoebozoa and the evolutionary significance of the unikont Phalansterium // *European Journal of Protistology*. 2004. V. 40. P. 21–48. doi: 10.1016/j.ejop.2003.10.001
21. Cavalier-Smith T. The phagotrophic origin of eukaryotes and phylogenetic classification of Protozoa // *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2002. V. 52(Pt 2). P. 297–354. doi: 10.1099/00207713-52-2-297
22. Cavalier-Smith T. The kingdom Chromista. In: *The chromophyte algae: problems and perspectives*. Clarendon Press, Oxford, 1989, pp. 379–405.
23. Cavalier-Smith T. The excavate protozoan phyla Metamonada Grassé emend. (Anaeromonadea, Parabasalida, Carpediemonas, Eopharyngia) and Loukozoa emend. (Jakobea, Malawimonas): their evolutionary affinities and new higher taxa // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2003. V. 53 (Pt 6). P. 1741–1758. doi: 10.1099/ijs.0.02548-0
24. Cavalier-Smith T. Early evolution of eukaryote feeding modes, cell structural diversity, and classification of the protozoan phyla Loukozoa, Sulcozoa, and Choanozoa // *European Journal of Protistology*. 2013. V. 49 (2). P. 115–178. doi: 10.1016/j.ejop.2012.06.001
25. Cavalier-Smith T., Chao E. E., Lewis R. Multiple origins of Heliozoa from flagellate ancestors: New cryptist subphylum Corbihelia, superclass Corbistoma, and monophyly of Haptista, Cryptista, Hacrobia and Chromista // *Molecular Phylogenetics and Evolution*. 2015. V. 93. P. 331–362. doi: 10.1016/j.ympev.2015.07.004
26. Cavalier-Smith T. Kingdoms Protozoa and Chromista and the eozoan root of the eukaryotic tree // *Biol Lett.* 2010. V. 6(3). P. 342–345 doi: 10.1098/rsbl.2009.0948
27. Cavalier-Smith T. Kingdom Protozoa and its 18 phyla // *Microbiol. Rev.* 1993. V. 57. P. 953–994. doi: 10.1128/mr.57.4.953-994.199
28. Cavalier-Smith T. The kingdom Chromista: origin and systematic. In: F. E. Round, D. J. Chapman (eds). *Progress in Phycological Research*. V. 4. Bristol, 1986, pp. 309–347.
29. Cavalier-Smith T., Chao E., Snell E. A., Berney Cédric, Fiore-Donno A. M., Lewis R. Multigene eukaryote phylogeny reveals the likely protozoan ancestors of opisthokonts (animals, fungi, choanozoans) and Amoebozoa // *Molecular Phylogenetics and Evolution*. 2014. V. 81. P. 71–85. doi: 10.1016/j.ympev.2014.08.012
30. Jewari C. A.I., Baldauf S. L. An excavate root for the eukaryote tree of life // *Sci. Adv.* 2023. V. 9, eade4973. doi: 10.1126/sciadv.ade4973
31. 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. doi: 10.1098/rsob.210376

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 22.06.2024 г., одобрена после рецензирования 25.06.2024 г.,
принята к публикации 01.07.2024 г.

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International © Эко-Вектор, 2024

The last system by Cavalier-Smith

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, St. Petersburg, Russia

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

ABSTRACT. At the end of 2022, after the death of T. Cavalier-Smith, his fundamental synthesis under the title “Ciliary transition zone evolution and the root of the eukaryote tree: implications for opisthokont origin and classification of kingdoms *Protozoa*, *Plantae*, and *Fungi*” was published on the “Protoplasma” pages. This work highlights the organization of the transition zone of the eukaryotic flagellum and provides a new author’s system for this domain. Since the analysis of this heuristically important paper was not included in any memorial essay dedicated to Cavalier-Smith published in 2021–2022, this writing is dedicated to attempt of such an analysis. In addition, a glossary is provided containing specific terms introduced by Cavalier-Smith, which will help to better navigate the theoretical heritage of this scientist.

KEYWORDS: basal eukaryotes; corticates; discaria; flagellar transition zone; malawimonads; protist system; transverse plate

REFERENCES

1. Zmitrovich I. V., Perelygin V. V., Zharikov M. V. To the 80th anniversary of Professor Thomas Cavalier-Smith. *Pharmacy Formulas*. 2022. M. 4(4). P. 86–96. doi: 10.17816/phf321799. (In Russ).
2. Cavalier-Smith T. Ciliary transition zone evolution and the root of the eukaryote tree: implications for opisthokont origin and classification of kingdoms *Protozoa*, *Plantae*, and *Fungi*. *Protoplasma*. 2022. V. 259. P. 487–593. doi: 10.1007/s00709-021-01665-7
3. Cavalier-Smith T. Kingdom Chromista and its eight phyla: a new synthesis emphasising periplastid protein targeting, cytoskeletal and periplastid evolution, and ancient divergences. *Protoplasma*. 2018. V. 255. P. 297–357. doi: 10.1007/s00709-017-1147-3
4. Cavalier-Smith T., Chao E. E., Lewis R. Multigene phylogeny and cell evolution of chromist infrakingdom Rhizaria: contrasting cell organization of sister phyla Cercozoa and Retaria. *Protoplasma*. 2018. V. 255. P. 1517–1574. doi: 10.1007/s00709-018-1241-1
5. Cavalier-Smith T., Chao E. Multidomain ribosomal protein trees and the planctobacterial origin of neomura (eukaryotes, archaeobacteria). *Protoplasma*. 2020. V. 257 (3). P. 621–753. doi: 10.1007/s00709-019-01442-7
6. Derelle R., Torruella G., Klimeš V., Eliáš M. Bacterial proteins pinpoint a single eukaryotic root. *PNAS*. 2015. V. 112 (7). P. E693–E699. doi: 10.1073/pnas.1420657112
7. Gawryluk R. M.R., Tikhonenkov D. V., Hehenberger E., Husnik F., Mylnikov A. P., Keeling P. J. Non-photosynthetic predators are sister to red algae. *Nature*. 2019. V. 572. P. 240–243. doi: 10.1038/s41586-019-1398-6
8. Cavalier-Smith T. A revised six-kingdom system of life. *Biol. Rev.* 1998. V. 73. P. 203–266.
9. Cavalier-Smith T. Only six kingdoms of life. *Proc. Biol. Sci.* 2004. V. 271 (1545). P. 1251–1262. doi: 10.1098/rspb.2004.2705
10. Cavalier-Smith T. Higher classification and phylogeny of Euglenozoa. *Eur. J. Protistol.* 2016. V. 56. P. 250–276. doi: 10.1016/j.ejop.2016.09.003
11. Cavalier-Smith T., Chao E. E., Lewis R. Multiple origins of Heliozoa from flagellate ancestors: New cryptist subphylum Corbihelia, superclass Corbistoma, and monophyly of Haptista, Cryptista, Hacrobia and Chromista. *Molec. Phylog. Evol.* 2015. 93: 331–362. doi: 10.1016/j.ympev.2015.07.004
12. Karpov S. A., Cvetkova V. S., Annenkova N. V., Vishnyakov A. E. Kinetid structure of Aphelidium and Paraphelidium (Aphelida) suggests the features of the common ancestor of Fungi and Opisthosporidia. *J. Eukaryot. Microbiol.* 2019. V. 66. P. 911–924. doi: 10.1111/jeu.12742
13. 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. (Folia Cryptogamica Petropolitana, No. 8)
14. Cavalier-Smith T. Cell diversification in heterotrophic flagellates. In: D. J. Patterson, J. Larsen (eds). *The Biology of free-living heterotrophic flagellates*. Oxford University Press, 1991, pp. 113–131.

15. Cavalier-Smith T., Chao E. E., Stechmann A., Oates B., Nikolaev S. Planomonadida ord. nov. (Apusozoa): ultrastructural affinity with Micronuclearia podoventralis and deep divergences within Planomonas gen. nov. Protist. 2008. V. 159 (4):535–562. doi: 10.1016/j.protis.2008.06.002
16. Cavalier-Smith T. Eukaryotes with no mitochondria. Nature. 1987. V. 326 (6111). P. 332–333. doi: 10.1038/326332a0
17. Cavalier-Smith T. Amoeboflagellates and mitochondrial cristae in eukaryote evolution: megasystematics of the new protozoan subkingdoms Eozoa and Neozoa. Archiv für Protistenkunde 1997. V. 147(3–4). P. 237–258. doi: 10.1016/S0003-9365(97)80051-6
18. Cavalier-Smith T. Megaphylogeny, cell body plans, adaptive zones: causes and timing of eukaryote basal radiations. J. Eukaryot. Microbiol. 2009. V. 56 (1). P. 26–33. doi: 10.1111/j.1550-7408.2008.00373.x
19. Cavalier-Smith T. Eukaryote kingdoms: seven or nine? Biosystems. 1981. V. 14(3–4). P. 461–481. doi: 10.1016/0303-2647(81)90050-2
20. Cavalier-Smith T., Chao, Ema E.-Y., Oates B. Molecular phylogeny of Amoebozoa and the evolutionary significance of the unikont Phalansterium. European Journal of Protistology. 2004. V. 40. P. 21–48. doi: 10.1016/j.ejop.2003.10.001
21. Cavalier-Smith T. The phagotrophic origin of eukaryotes and phylogenetic classification of Protozoa. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 2002. V. 52(Pt 2). P. 297–354. doi: 10.1099/00207713-52-2-297
22. Cavalier-Smith T. The kingdom Chromista. In: The chromophyte algae: problems and perspectives. Clarendon Press, Oxford, 1989, pp. 379–405.
23. Cavalier-Smith T. The excavate protozoan phyla Metamonada Grassé emend. (Anaeromonadea, Parabasalida, Carpediemonas, Eopharyngia) and Loukozoa emend. (Jakobea, Malawimonas): their evolutionary affinities and new higher taxa. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2003. V. 53(Pt 6). P. 1741–1758. doi: 10.1099/ijs.0.02548-0
24. Cavalier-Smith T. Early evolution of eukaryote feeding modes, cell structural diversity, and classification of the protozoan phyla Loukozoa, Sulcozoa, and Choanozoa. European Journal of Protistology. 2013. V. 49 (2). P. 115–178. doi: 10.1016/j.ejop.2012.06.001
25. Cavalier-Smith T., Chao E. E., Lewis R. Multiple origins of Heliozoa from flagellate ancestors: New cryptist subphylum Corbihelia, superclass Corbistoma, and monophyly of Haptista, Cryptista, Hacrobia and Chromista. Molecular Phylogenetics and Evolution. 2015. V. 93. P. 331–362. doi: 10.1016/j.ympev.2015.07.004
26. Cavalier-Smith T. Kingdoms Protozoa and Chromista and the eozoan root of the eukaryotic tree. Biol Lett. 2010. V. 6(3). P. 342–345 doi: 10.1098/rsbl.2009.0948
27. Cavalier-Smith T. Kingdom Protozoa and its 18 phyla. Microbiol. Rev. 1993. V. 57. P. 953–994. doi: 10.1128/mr.57.4.953-994.199
28. Cavalier-Smith T. The kingdom Chromista: origin and systematic. In: F. E. Round, D. J. Chapman (eds). Progress in Phycological Research. V. 4. Bristol, 1986, pp. 309–347.
29. Cavalier-Smith T., Chao E., Snell E. A., Berney Cédric, Fiore-Donno A. M., Lewis R. Multigene eukaryote phylogeny reveals the likely protozoan ancestors of opisthokonts (animals, fungi, choanozoans) and Amoebozoa. Molecular Phylogenetics and Evolution. 2014. V. 81. P. 71–85. doi: 10.1016/j.ympev.2014.08.012
30. Jewari C. A. I., Baldauf S. L. An excavate root for the eukaryote tree of life. Sci. Adv. 2023. V. 9, eade4973. doi: 10.1126/sciadv.ade4973
31. 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. doi: 10.1098/rsob.210376

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, St. Petersburg, Russia, iv_zmitrovich@mail.ru

Vladimir V. Perelygin – Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Industrial Ecology Department, St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia, vladimir.perelygin@pharminnotech.com

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

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted June 22, 2024; approved after reviewing June 25, 2024;
accepted for publication July 01, 2024.

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license © Eco-Vector, 2024



Формулы Фармации. 2024. Т. 6, № 2. С. 79–89

НАСЛЕДИЕ

Библиография

УДК 378.4; 929; 378.124

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf626393>

К 95-летию со дня рождения профессора Сусанны Александровны Мининой (1929–2018 гг.)

И. Е. Каухова¹, А. Л. Марченко¹, Н. С. Пивоварова¹

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

Автор, ответственный за переписку: Надежда Сергеевна Пивоварова, nadezhda.kuzmina@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. Очерк посвящен профессору, доктору фармацевтических наук Сусанне Александровне Мининой – выдающемуся ученому, одаренному педагогу, замечательному человеку. Трудовая деятельность профессора была неразрывно связана с Санкт-Петербургским государственным химико-фармацевтическим университетом. Приводятся её воспоминания об учебе и работе в Ленинградском химико-фармацевтическом институте в 1948–1968 гг. Здесь профессор С. А. Минина училась, затем преподавала и возглавляла кафедру технологии лекарств и фитопрепаратов в период с 1968 по 1994 г. Она является автором более 350 научных работ, 31 авторского свидетельства и 5 патентов, 36 методических разработок. Сусанна Александровна Минина проводила большую работу по подготовке научных кадров. Под ее руководством были успешно защищены 40 кандидатских диссертаций, а также она была научным консультантом в двух докторских диссертаций. Ученики и последователи профессора успешно занимаются профессиональной деятельностью не только в России, но и за рубежом. Основными направлениями научных исследований С. А. Мининой были разработка технологий фитопрепаратов и создание лекарственных форм на основе субстанций синтетического и природного происхождения. Результаты ее исследований внедрены в промышленные регламенты на получение лекарств, которые используются в настоящее время в фармацевтической отрасли. Научная и педагогическая деятельность Сусанны Александровны Мининой отмечена правительственными наградами, в том числе знаками отличия «Отличник здравоохранения» и «Отличник медицинской и микробиологической промышленности СССР». С. А. Минина награждена дипломом и золотой почетной медалью Академии естественных наук «За практический вклад в укрепление здоровья нации». Выражаем особую благодарность Александру Борисовичу Запутряеву, сыну Сусанны Александровны, за помощь в обобщении архивных материалов, предоставленных из семейного архива.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: С. А. Минина; Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; кафедра технологии лекарств и фитопрепаратов; заведующий кафедрой; технология алкалоидов; культура изолированных тканей растений; готовые лекарственные средства; фитопрепараты

СОКРАЩЕНИЯ:

ЛФИ – Ленинградский фармацевтический институт; ЛХФИ – Ленинградский химико-фармацевтический институт; СПХФА – Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия; СПХФУ – Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет.



Рис. 1. Сусанна Александровна Минина
Fig. 1. Susanna Alexandrovna Minina

Сусанна Александровна Минина (рис. 1) родилась 12 июля 1929 года в Карелии, пос. Суна, Кондопожского района. В семье врача Минина Александра Петровича (1897–1960 гг.) и домохозяйки Мининой (Красильщицкой) Парасковьи Степановны (1901–1976 гг.), двоих сестер и брата.

Когда началась Финская война отца призвали в армию и семья из г. Кондопога (Карелия) переехали в г. Петрозаводск. В начале Великой отечественной войны отец вывез семью в деревню Подщелье (Вознесенского района Ленинградской области). Однако в августе 1941 года отец, проезжая мимо деревни Щелеки, оставил письмо, в котором просил срочно уехать в город Череповец, где он их разыщет. Семья срочно собралась и отправилась на последнем катере в город Вытегру. Территория, где они жили с дедушкой – Красильниковым Степаном Петровичем, была оккупирована финнами, деревня Подщелье сожжена, а дедушку посадили в финский концлагерь в Петрозаводске.

Семье удалось добраться до Череповца, где их поселили в комнату площадью около 10 квадратных метров, где им пришлось спать на полу. Отец (рис. 2) выполнил обещание, нашел их и прислал аттестат Сусанны начальных классов образования в военкомат. С. А. Минина год не училась, заботясь о маленькой сестре, брат стоял в очередях за хлебом, мама дежурила у мясокомбината, а старшая сестра работала в библиотеке. Голод и трудности с одеждой привели к развитию дистрофии у мамы и брата.

Весной 1942 года их нашла тетя, которая была эвакуирована в город Глазов в Удмуртской АССР. Семью эвакуировали в г. Глазов, где они жили в одной комнате с тетей. Сестра устроилась работать на военный завод, а брата, после выздоровления, взяли в армию. На фронте он служил пулеметчиком и артиллеристом-разведчиком, трижды ранен.

В Глазове С. А. Минина училась с 5 по 8 класс, занималась огородом, выращивая картошку. Летом помогала убирать овощи в трудовом пионерском лагере. После Победы в 1946 году семья вернулась в Карелию, где отцу выделили комнату в Петрозаводске. Сусанна Александровна закончила 9-й и 10-й классы, а в 1948 году поступила в Ленинградский химико-фармацевтический институт на технологический факультет. Во время учебы она участвовала в посадке деревьев в Московском парке Победы, строительстве стадиона имени С. М. Кирова, благоустройством Ботанического сада, восстановлении ЛХФИ.

В 1958 году Сусанна Александровна вступила в брак с Борисом Александровичем Запутряевым (1918–1996 гг.) (рис. 3), выпускником Московского института тонкой химической технологии им. Ломоносова по специальности инженер химик-технолог по синтезу тонких органических соединений. С 1947 по 1949 год он работал инженером-химиком в экспериментальной лаборатории на Химико-фармацевтическом заводе (Химфармзавод) № 1. С 1949 по 1952 год Борис Александрович проходил аспирантуру в ЛХФИ на кафедре фармацевтической химии. После этого, с 1952 по 1961 год, он преподавал в должности ассистента на кафедре технологии хими-



Рис. 2. Александр Петрович Минин (1897–1960 гг.)
Fig. 2. Alexander Petrovich Minin (1897–1960)



Рис. 3. Борис Александрович Запутряев (1918–1996 гг.)
Fig. 3. Boris Alexandrovich Zaputryayev (1918–1996)

ко-фармацевтических препаратов, передавая свой опыт новым поколениям студентов. В 1958 году он успешно защитил кандидатскую диссертацию. В 1958 году у молодой семьи родился сын Александр Борисович Запутряев. В 1981 году сын успешно окончил Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ».

В 1961 году Борис Александрович был назначен старшим преподавателем, а с 1961 по 1964 годы занимал должность декана фармацевтического факультета. В 1965 году был избран доцентом кафедры фармацевтической химии и с 1970 по 1973 год исполнял обязанности заведующего кафедрой фармацевтической химии [1].

Из неопубликованных воспоминаний заведующей кафедрой технологии лекарств и фитопрепаратов, профессора Сусанны Александровны Мининой об учебе и работе в Ленинградском химико-фармацевтическом институте в 1948–1968 годах.

Я поступила на химико-технологический факультет института в 1948 году. Это было тяжелое время, т. к. шло восстановление хозяйства, разрушенного в военные годы. Студенты первых трех курсов занимались в здании на Казачьей улице (рядом с институтом Бехтерева), а жили на 5 и 6 этажах здания по ул. Проф. Попова, 4/6 (5 и 6 этажи были отведены под общежитие) (рис. 4).

Ездили на занятия в 17 трамвае, который следовал по Кировскому и Невскому проспектам и далее по Суворовскому проспекту...

Поскольку ремонт здания был не завершен (не все окна были застеклены и не все помещения отапливались) лекции слушали в пальто, иногда в аудиториях летали птицы.

Но настрой у студентов был боевой, легко переносили трудности, гордились победой в Великой Отечественной войне, жили весело. Посещали лекции о русских художниках и музеи, ходили в театры, работали в НСО. Каждую субботу и воскресенье в комнате на 2-м этаже (в помещении буфета) рядом с библиотекой были танцы. Институт имел хороший хор, который занимал первые места на конкурсах, драматический кружок, кружок балльных танцев и т. д. Общежитие отличалось чистой и уютной.

Студенты очень любили декана химико-технологического факультета – Бориса Павловича Артамонова, которого между собой называли «шоколадным», т. к. он был одет в костюм коричневого цвета. Любили его за справедливость, живой, энергичный, отзывчивый характер. За внимательное и заботливое отношение к студентам и блестящее чтение лекций по курсу физической химии. Он заведовал кафедрой физической химии. Мы, пять сокурсниц, выполняли исследования на кафедре физхимии, работали с интересом и много, а он нам пяти студентам дополнительно читал лекции по физхимии. В период обучения мы регулярно сдавали экзамены досрочно, чтобы иметь возможность съездить домой.

Необходимо отметить, что в этот период большое внимание уделяли подготовке кадров преподавателей для института. Студенты, которые успешно занимались, оставляли на обучение в аспирантуре. Далее оставляли в институте преподавателями, обеспечивая пропиской и жилой площадью (выделяли комнаты) в общежитии. Так из иногородних были оставлены в инсти-



Рис. 4. 5-й курс Технологического факультета ЛХФИ, комната общежития № 30 учебная гр. 180, 1953 год (слева на право: Лина Мезенцева, Луиза Коковнина, Елена Розова, Евдокия Изгорьева, Сусанна Минина)

Fig. 4. 5th year of the Faculty of Technology of the LHFI, dormitory room № 30 academic gr. 180, 1953 (from left to right: Lena Mezentseva, Luisa Kokovnina, Elena Rozova, Evdokia Izgoryeva, Susanna Minina)

туте Н. П. Елинов, Н. А. Остапкевич, Л. И. Кислякова (Калюкина), К. И. Евстратова (Ерошенкова), Р. Я. Торопкина (Маликова), В. Н. Воробьева (Ермолаева), В. С. Карпинский, Б. А. Запутряев, С. А. Минина, В. Панютин и другие. Все они впоследствии оправдали доверие института, защитили кандидатские и некоторые из них докторские диссертации.

Участь в аспирантуре, мы дружили, помогали друг другу, часто вместе выезжали за город, посещали Петродворец, Павловск, Пушкин, Ломоносов и т. д. Совместно с нами обучались и жили китайские аспиранты.

Мы уважали ректора нашего института доцента Александра Георгиевича Егорова [2]. В годы войны под Сталинградом он был парламентаром при сдаче в плен армии генерала Паулюса. Александр Георгиевич много внимания уделял методической работе в институте. Часто на Советах он проводил анализ организации учебных занятий на разных кафедрах, указывал на недостатки и положительные моменты учебного процесса.

Преподаватели и студенты принимали участие в строительстве здания института по ул. Проф. Попова, д. 14 (часть кладки стены сделана нами). Сажали деревья в парке Победы, парке Ботанического института им. В. Л. Комарова.

После завершения учебы в аспирантуре я была в 1956 г. распределена на кафедру технологии галеновых препаратов (ТГП) на должность ассистента. Кафедра в тот период была небольшой, всего три преподавателя.

Заведовал кафедрой руководитель моей диссертационной работы Юрий Карлович Сандер – практик (он много лет работал на заводе), добрый, преданный своему делу человек.

Он впервые издал учебник «Технология и оборудование галеновых производств» (1956 г.) для студентов химико-технологического факультета. Направление в аспирантуру на кафедру ТГП я сначала встретила

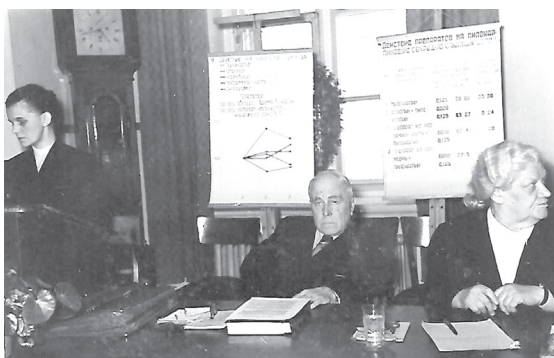


Рис. 5. Защита кандидатской диссертации 1961 год
Fig. 5. Defense of the candidate's thesis in 1961

с огорчением, т. к. мечтала выполнять исследования на кафедре технологии синтетических препаратов или на кафедре аналитической химии. Но впоследствии полюбила эту кафедру, химию и технологию фитопрепаратов и технологию готовых лекарственных средств.

В процессе работы над диссертацией необходимо было выполнить и фармакологическую часть исследований, что для меня было довольно сложно, но в этом мне помогла кафедра фармакологии. Особенно я благодарна моему второму руководителю, профессору Тамаре Александровне Мельниковой (заведующей кафедрой фармакологии) и старшему научному сотруднику Римме Николаевне Зозуле.

Когда я начинала работать, на кафедре была только одна дисциплина – технология галеновых препаратов. Всего читали 36 часов лекций. Отсутствовала 3-я специализация – технология готовых лекарственных форм и фитопрепаратов.

Вскоре организовали общую для двух факультетов кафедру под названием «Технология лекарств». Состав преподавателей на ней увеличился. Заведующим кафедрой в этот период был избран доцент П. Е. Розенцвейг, блестящий лектор и организатор. Читать лекции мне поручили в 1958 году для студентов 5 курса химико-технологического факультета по ТГП, а диссертацию на степень кандидата фармацевтических наук (рис. 5) я защитила в 1961 г. в университете г. Тарту. В 1961 г. мне поручили руководить лабораторией НИЛ при кафедре, которая занималась разработкой фармакопейных статей для Государственной Фармакопеи СССР, X издания.

Разделили кафедру на две в 1968 г. Кафедру технологии галеновых препаратов отнесли к химико-технологическому факультету, а кафедру аптечной технологии лекарств – к фармацевтическому факультету. Меня сначала назначили, а затем избрали заведующей кафедрой технологии галеновых препаратов.

Профессор Сусанна Александровна Минина
27. 05. 1998 год

Историческая справка

Одновременно с основанием Петроградского химико-фармацевтического института в 1919 году была образована кафедра технологии лекарственных форм и галеновых препаратов. В декабре 1924 года кафедра участвовала в подготовке и работе Всероссийского

съезда по фармацевтическому образованию. На съезде была официально утверждена дисциплина «Технология лекарственных форм и галеновых препаратов» и организована кафедра. В Великую Отечественную войну Ленинградский химико-фармацевтический институт продолжал свою работу. В апреле 1942 года институт частично переехал в г. Пятигорск. В послевоенное время на этой базе был организован Пятигорский фармацевтический институт. Частью кафедры, оставшейся в Ленинграде, заведовал Юрий Карлович Сандер. В 1945 году после организации химико-технологического факультета (ныне ФПТЛ) обучение на кафедре стали проводить на двух факультетах. На фармацевтическом – лекции, лабораторные занятия и учебная практика и на химико-технологическом – с 1945 года лекции и лабораторные занятия, а с 1949 года – курсовое и дипломное проектирование после прохождения производственной и преддипломной практик. В 1950 году состоялся первый выпуск инженеров–технологов для медицинской промышленности. В 1975 г. кафедра ТГП переименована в кафедру технологии лекарств и фитопрепаратов (ТЛФП), а в 2008 г. – в кафедру промышленной технологии лекарственных препаратов (ПТЛП).

В 1978 году С. А. Мининой присвоено звание профессора. В 1989 С. А. Минина защитила докторскую диссертацию по специальности: «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» в Московском медицинском институте им. И. М. Сеченова (рис. 6).

С 1968 и по 1994 годы, С. А. Минина возглавляла кафедру технологии лекарств и фитопрепаратов (рис. 7, 8). В дальнейшем она работала главным научным сотрудником лаборатории «Технология готовых лекарственных средств и фитопрепаратов» Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии.

Основными направлениями научной деятельности С. А. Мининой были разработка технологий фитопрепаратов и создание лекарственных форм на основе субстанций синтетического и природного происхождения. Результаты ее исследований внедрены в промышленные регламенты на получение лекарств, которые в настоящее время широко применяются в фармацевтической отрасли.

С. А. Минина – автор более 350 научных работ, 31 авторского свидетельства и 5 патентов, 36 методических пособий и указаний. Ярким примером является учебное пособие «Химия и технология фитопрепаратов», востребованное специалистами в России, Казахстане, Узбекистане и других странах (рис. 9).

Учебное пособие содержит краткие сведения о растительном сырье, культуре клеток лекарственных растений, данные о химическом строении и свойствах действующих веществ фитохимических препаратов. Представлены данные о методах выделения и очистки различных лекарственных веществ из растений, аппаратном оформлении технологических процессов производства настоев, экстрактов, новогаленовых препаратов и индивидуальных соединений. Пособие предназначено для студентов фармацевтических, химических и технологических вузов, изучающих химию и технологию фитопрепаратов, а также специалистов фирм, научно-исследовательских технологических лабораторий, занимающихся производством и разработкой технологий фитохимических препаратов.

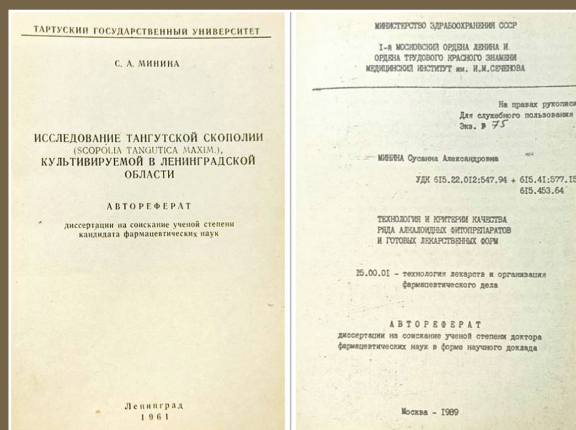


Рис. 6. Титульные листы авторефератов Минаевой С. А. на соискание степеней кандидата и доктора фармацевтических наук
Fig. 6. Title pages of abstracts of S. A. Minina for the degrees of Candidate and Doctor of Pharmaceutical Sciences



Рис. 7. Заседание кафедры технологии лекарств и фитопрепаратов
Fig. 7. Meeting of the Department of Technology of Medicines and phytopreparations



Рис. 8. С. А. Минина в своем кабинете заведующего кафедрой
Fig. 8. S. A. Minina in his office of the head of the department



Рис. 9. Учебное пособие «Химия и технология фитопрепаратов». Авторы: Минина С. А., Каухова И. Е. Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2009 г.
Fig. 9. Textbook "Chemistry and technology of phytopreparations". Authors: Minina S. A., Kaikhova I. E. GEOTAR-Media Publishing House, 2009

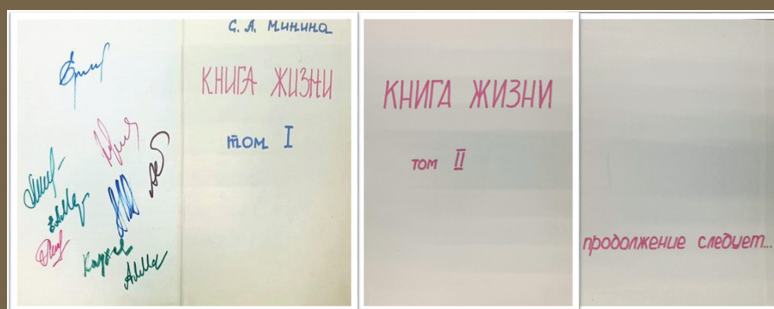


Рис. 10. Сборник авторефератов диссертаций, выполненных под руководством С. А. Минаевой
Fig. 10. Collection of abstracts of dissertations written under the guidance of S. A. Minina

Сусанна Александровна проводила большую работу по подготовке научно – педагогических кадров. Под ее руководством защищены 40 кандидатских диссертаций. Она была научным консультантом в двух докторских диссертациях. Ученики профессора успешно занимаются профессиональной деятельностью не только в России, но

и за рубежом. В списке источников приведен ряд ссылок на авторефераты диссертаций, выполненных под руководством С. А. Минаевой [3–22] и научных статей [23–31]. В 1993 году ученики профессора С. А. Минаевой в благодарности издали двухтомный сборник авторефератов диссертаций «Книга жизни» (рис. 10).

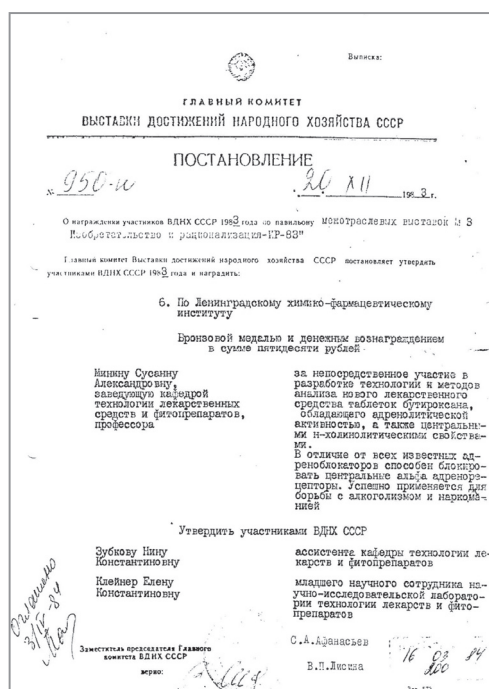


Рис. 11. Выставка достижений народного хозяйства СССР
Fig. 11. Exhibition of achievements of the national economy of the USSR

В течение своей профессиональной карьеры С. А. Минина возглавляла в ЛХФИ проблемную комиссию «Технология лекарственных форм и фитопрепаратов», а также была председателем экспертной комиссии института по фармацевтическим наукам и председателем секции технологической комиссии ЛХФИ «Фитопрепараты, готовые лекарственные средства и технологическое оборудование».

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Под знаком столетия: [сборник документов по истории СПХФУ] / Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; [автор-составитель: доктор философских наук, доцент С. А. Воробьева; ответственный редактор: доктор фармацевтических наук, профессор И. А. Наркевич]. – Санкт-Петербург: ПМБ, 2019. – С. 206–207.
2. Наркевич И. А., Воробьева С. А., Волгушева А. О., Перелыгин В. В. Александр Георгиевич Егоров – ректор Ленинградского химико-фармацевтического института (1958–1972 гг.) // Формулы Фармации. – 2023. – Т. 5. – № 1. – С. 64–72. doi: 10.17816/phf321849
3. Громова Н. А. Сравнительное изучение некоторых методов экстракции лекарственного растительного сырья: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Н. А. Громова. – СПб., 1968. – 25 с.
4. Барене Илзе А. Выделение и исследование алкалоидов корней скополии тангутской.: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / И. А. Барене. – СПб., 1972. – 25 с.

Под руководством Сусанны Александровны проводилась разработка ряда фармакопейных статей для IX, X и XI изданий Государственной Фармакопеи СССР. Руководила исследованиями по специальной тематике по заданию Министерства Обороны СССР.

Деятельность Сусанны Александровны Мининой отмечена правительственными наградами: за высокие достижения в производстве, научно-исследовательской работы награждена Орденом «Знак почета» в том числе знаками отличия «Отличник здравоохранения» и «Отличник медицинской и микробиологической промышленности СССР». С. А. Минина награждена дипломом и золотой почетной медалью Академии естественных наук «За практический вклад в укрепление здоровья нации». Работы Сусанны Александровны отмечены бронзовыми наградами ВДНХ СССР (рис. 11)

В 2013 году С. А. Минина, Г. П. Яковлев, Л. Г. Марченко, Н. П. Елинов [32–35] были инициаторами создания Фонда целевого капитала «Эндаумент фонд СПХФА». Тот же год стал временем учреждения Специализированного фонда управления целевым капиталом «Эндаумент СПХФА» (Фонда развития СПХФА). Фонд и по сей день продолжает свою работу на благо СПХФУ, обеспечивая финансовую поддержку и помощь в развитии социальной сферы. Благодаря усилиям фонда, многие проекты и инициативы в области образования, медицины и культуры получили необходимую поддержку и смогли успешно реализоваться. Фонд остается важным инструментом поддержки развития социальных программ и проектов в СПХФУ, и его деятельность продолжает приносить пользу обществу и его членам [36].

Сусанны Александровны Мининой не стало 21 июля 2018 года. Идеи, предложенные профессором Сусанной Александровной Мининой, опередили свое время и остаются актуальными в наши дни.

5. Марченко Е. А. Изучение межвидовых гибридов скополии и получение препаратов из них.: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Е. А. Марченко. – СПб., 1973. – 25 с.
6. Абрамова Н. В. Пленки поверхностно- активных веществ на границах раздела жидких фаз. : автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Н. В. Абрамова – СПб., 1973. – 25 с.
7. Зубкова Н. К. Технология таблетирования и пролонгирования ряда новых лекарственных препаратов: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Н. К. Зубкова. – СПб., 1983. – 24 с.
8. Шимолина Л. Л. Выделение алкалоидов из культуры ткани раувольфии змеиной и их анализ: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Л. Л. Шимолина. – СПб., 1983. – 24 с.
9. Рощин Н. И. Исследование процесса нанесения покрытий на таблетки в условиях псевдооживления: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Н. И. Рощин. – СПб., 1984. – 24 с.

10. Ираизоз Коларте А. Использование технологического кубинского декстрана в таблетировании.: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Ираизоз Коларте А. – СПб., 1985. – 25 с.
11. Молохова Е. И. Разработка технологии противоритмических препаратов из культуры ткани раувольфии змеиной: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Е. И. Молохова. – СПб., 1987. – 25 с.
12. Буракова М. А. Разработка технологии и методов анализа таблеток тималина и цитохрома-С: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / М. А. Буракова. – СПб., 1988. – 25 с.
13. Легостева А. Б. Фитохимическое изучение листьев женьшеня, получение и анализ препаратов, содержащих панаксозиды: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / А. Б. Легостева. – СПб., 1989. – 25 с.
14. Флисюк Е. В. Разработка и моделирование процесса нанесения покрытий на таблетки: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Е. В. Флисюк. – СПб., 1990. – 25 с.
15. Пучкова Е. М. Совершенствование процесса очистки N(4)-пропилаймалина бромидом и разработка технологии таблетирования комплексного состава на его основе: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Е. М. Пучкова. – СПб., 1995. – 25 с.
16. Шиков А. Н. Влияние различных факторов на выращивание биомассы женьшеня и разработка из нее малоотходной технологии готовых лекарственных средств: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / А. Н. Шиков. – СПб., 1995. – 25 с.
17. Шигарова Л. В. Разработка и оптимизация технологии препаратов из корня женьшеня: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Л. В. Шигарова. – СПб., 1998. – 25 с.
18. Ланина Н. Е. Разработка технологии настойки из травы касатика молочно-белого и ее стандартизация: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Н. Е. Ланина. – СПб., 2003. – 25 с.
19. Иренчий А. М. Разработка сухого экстракта из побегов караганы колючей и лекарственных форм на его основе: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / А. М. Иренчий. – СПб., 2005. – 24 с.
20. Ожигова М. Г. Разработка технологии анализа фитопрепаратов для лечения урологических заболеваний: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / М. Г. Ожигова. – СПб., 2006. – 24 с.
21. Шиков А. Н. Разработка новых технологий масляных экстрактов и методологии создания препаратов на их основе: автореф. дис. ... докт. фармац. наук / А. Н. Шиков. – СПб., 2006. – 47 с.
22. Каухова И. Е. Теоретические и экспериментальные основы разработки эффективных ресурсосберегающих технологий лекарственных средств растительного происхождения: автореф. дис. ... докт. фармац. наук / И. Е. Каухова. – СПб., 2007. – 47 с.
23. Минина С. А. Оптимизация процесса экстрагирования корня женьшеня / С. А. Минина, Л. В. Шигарова, В. А. Вайнштейн // Химико-фармацевтический журнал. – 1998. – № 7. – С. 42–45.
24. Минина С. А. Оптимизация технологии N(4)-пропилаймалина бромидом / С. А. Минина, Е. И. Молохова, М. Д. Павловская // Химико-фармацевтический журнал. – 1986. – № 9. – С. 1120–1123.
25. Минина С. А. Совершенствование технологии очистки N(4)-пропилаймалина бромидом / С. А. Минина, Е. М. Пучкова, О. Н. Пожарицкая // Химико-фармацевтический журнал. – 1995. – № 5. – С. 55–56.
26. Минина С. А. Химия и технология фитопрепаратов: учеб. пособие для вузов / С. А. Минина, И. Е. Каухова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 559 с. – ISBN 978-5-9704-0878-0
27. Исследование экстракции из растительного сырья в экстракторе-прессе (макет 2) / Н. А. Громова, С. А. Минина, Н. А. Филиппин, Б. К. Котовский, Т. Н. Тюкина // Химико-фармацевтический журнал. – 1976. – № 3. – С. 135–138.
28. Антиаритмическая активность аймалина, полученного из биомассы раувольфии змеиной, выращенной в культуре ткани / Я. В. Костин, А. П. Цыбусов, С. А. Минина [и др.] // Кардиология. – 1990. – Т. 30. – № 8. – С. 72–74.
29. А. с. 972694 СССР, МКИ³ А 61 К 35/78. Способ получения аймалина / С. А. Минина, Т. В. Астахова, Л. А. Николаева, Л. Л. Шимолина и др. (СССР). – заявл. 29.12.80; зарег. 07.07.82.
30. А. с. 1540267 СССР, МКИ³ С 12 N5/00. Штамм культивируемых клеток растений *Rauwolfia serpentina* Benth. – продуцент аймалина / А. Н. Ку克林, И. Е. Каухова, А. Г. Воллосович, С. А. Минина, В. А. Кунах, О. В. Захленюк, Е. Г. Алхимова, Л. К., Алпатова (СССР). – заявл. 03.08.87; зарег. 01.10.89.
31. А. с. 1540268 СССР, МКИ³ С 12 N5/00. Способ получения культуры клеток растений *Rauwolfia serpentina* Benth. – продуцента противоритмических алкалоидов / А. Н. Ку克林, И. Е. Каухова, А. Г. Воллосович, С. А. Минина, В. А. Кунах, Т. В. Астахова, Т. А. Богаевская, Л. Н. Оберхюттина (СССР). – заявл. 06.07.87; зарег. 01.10.89.
32. А. с. 1644490 СССР, МКИ³ С 12 N5/04, А 61 К 35/78. Способ получения аймалина / Л. Л. Шимолина, Т. Н. Петровская, Е. К. Савельева, С. А. Минина и др. (СССР). – заявл. 05.12.89; зарег. 01.03.90.
33. Каухова И. Е. «Минина Сусанна Александровна – большой ученый, талантливый педагог» / Научно-методическая конференция с международным участием «Сандеровские чтения», посвященная памяти выдающегося отечественного ученого в области технологии лекарств Юрия Карловича Сандера, 27 января 2023 года [электронное издание]: сборник материалов конферен-

ции. – Электрон. текст. дан. (3,09 Мб). – Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2023. – 8 с.

34. Ушёл из жизни выдающийся профессор, доктор биологических наук, бывший ректор Санкт-Петербургского Государственного Химико-Фармацевтического Университета Геннадий Яковлев / [Электронный ресурс] // Информационное агентство «Северная Звезда»: [сайт]. – URL: <https://nstar-spb.ru/vysshaj-shkola-nauka/ushel-iz-zhizni-vydayushchiysya-professor-doktor-biologicheskikh-nauk-byvshiy-rektor-sankt-peterburgskogo-gosudarstvennogo-himiko-farmatsevticheskogo-universiteta-gennadiy-yakovlev.html> (дата обращения: 27.04.2024).

35. Флисюк Е. В., Марченко А. Л. Полвека на службе: профессор Леонид Герасимович Марченко (1941–2019 гг.) // Формулы Фармации. – 2023. – Т. 5. – № 4. – С. 70–75. doi: 10.17816/phf625824

36. Наркевич И. А., Воробьева С. А., Волгушева А. О., Перельгин В. В., Плешаков И. Н., Соболенкова Е. Н., Ананьева Е. П., Черных Т. Ф. Ученый и личность мирового масштаба: Николай Петрович Елинов (1928–2017 гг.) // Формулы Фармации. – 2024. – Т. 6. – № 1. – С. 76–86. doi: 10.17816/phf625823

37. Тимофеева С. В. Функционирование современных фондов развития на примере СПХФА / С. В. Тимофеева // Инновации в здоровье нации: сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 10–11 ноября 2015 года. – Санкт-Петербург: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2015. – С. 515–517.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ирина Евгеньевна Каухова – д-р фармацевт. наук, профессор, профессор кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, irina.kaukhova@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

Надежда Сергеевна Пивоварова – канд. фармацевт. наук, доцент, доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, nadezhda.kuzmina@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 02.02.2024 г., одобрена после рецензирования 17.05.2024 г., принята к публикации 30.05.2024 г.

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International © Эко-Вектор, 2024

Pharmacy Formulas. 2024. Vol. 6, no. 2. P. 79–89

HERITAGE

Bibliography

To the 95th anniversary of the birth of Professor Susanna Alexandrovna Minina (1929–2018)

Irina E. Kaukhova¹, Alexey L. Marchenko¹, Nadezhda S. Pivovarova¹

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia
Corresponding author: Nadezhda S. Pivovarova, nadezhda.kuzmina@pharminnotech.com

ABSTRACT. This essay is dedicated to Professor Susanna Alexandrovna Minina, Doctor of Pharmaceutical Sciences – an outstanding scholar, gifted educator, and remarkable individual. Professor Minina's career was inextricably linked with the St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University. The essay includes her reminiscences about studying and working at the Leningrad Chemical-Pharmaceutical Institute from 1948 to 1968. It was here that Professor Minina was a student, later becoming a faculty member, and eventually heading the Department of Drug and Phytopreparation Technology from 1968 to 1994. She is the author of over 350 scientific publications, 31 author's certificates, and 5 patents, as well as 36 methodological works. Susanna Alexandrovna Minina made a significant contribution to training scientific personnel. Under her supervision, 40 candidates successfully defended their dissertations, and she served as a scientific consultant for two doctoral dissertations. Her students and followers pursue successful professional careers not only in Russia but also abroad. Professor Minina's primary research focused on developing phytopreparation technologies and creating dosage forms based on synthetic and natural substances. The results of her research have been implemented in industrial regulations for drug production, currently utilized in the pharmaceutical industry. Susanna Alexandrovna Minina's scientific and pedagogical achievements have been recognized with governmental awards, including the "Excellent Worker in Healthcare" and "Excellent Worker in Medical and Microbiological Industry of the USSR" distinctions. She was also awarded a diploma and a gold honorary medal from the Academy of Natural Sciences "For Practical Contribution to Strengthening the Nation's Health." We express our sincere gratitude to Alexander Borisovich Zaputryaev, Susanna Alexandrovna's son, for his assistance in compiling archival materials provided from the family archive.

KEYWORDS: Minina S. A.; Saint Petersburg Chemical-Pharmaceutical University; Department of technology of drugs and phytopreparations; Head of the Department; Technology of alkaloids; culture of isolated plant tissues; medicines; phytopreparations

REFERENCES

1. Under the sign of the century: [collection of documents on the history of SPCFU] / 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. – P. 206–207. (In Russ.).
2. Narkevich I. A., Vorobeva S. A., Volgusheva A. O., Pereygin V. V. Alexander Georgievich Egorov was the rector of Leningrad Chemical-Pharmaceutical Institute from 1958 to 1972 // Pharmacy Formulas. – 2023. – Vol. 5. – N. 1. – P. 64–72. doi: 10.17816/phf321849. (In Russ.).
3. Gromova N. A. Sravnitel'noe izuchenie nekotorykh metodov ekstraktsii lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk / N. A. Gromova. – SPb., 1968. 25 p. (In Russ.).
4. Barene Ilze A. Vydelenie i issledovanie alkaloidov kornei skopolii tangutskoi.: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk / I. A. Barene. SPb., 1972. 25 p. (In Russ.).
5. Marchenko E. A. Izuchenie mezhidovykh gibridov skopolii i poluchenie preparatov iz nikh.: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk / E. A. Marchenko. SPb., 1973. 25 p. (In Russ.).

6. Abramova N. V. Plenki poverkhnostno- aktivnykh veshchestv na granitsakh razdela zhidkikh faz.: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk/ N. V. Abramova – SPb., 1973. 25 p. (In Russ.).
7. Zubkova N. K. Tekhnologiya tabletirovaniia i prolongirovaniia riada novykh lekarstvennykh preparatov: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk/ N. K. Zubkova. SPb., 1983. 24 p. (In Russ.).
8. Shimolina L. L. Vyделение alkaloidov iz kul'tury tkani rauvol'fii zmeinoi i ikh analiz: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk / L. L. SHimolina. SPb., 1983. 24 p. (In Russ.).
9. Roshchin N. I. Issledovanie protsessa naneseniia pokrytii na tabletki v usloviakh psevdoozhizheniia: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk / N. I. Roshchin. SPb., 1984. 24 p. (In Russ.).
10. Iraizoz Kolarte A. Ispol'zovanie tekhnologicheskogo kubinskogo dekstrana v tabletirovanii: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk/ Iraizoz Kolarte A. SPb., 1985. 25 s. (In Russ.).
11. Molokhova E. I. Razrabotka tekhnologii protivovarimicheskikh preparatov iz kul'tury tkani rauvol'fii zmeinoi: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk/E. I. Molokhova. SPb., 1987. 25 p. (In Russ.).
12. Burakova M. A. Razrabotka tekhnologii i metodov analiza tabletok timalina i tsitokhroma-C: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk/M. A. Burakova. SPb., 1988. 25 p. (In Russ.).
13. Legosteva A. B. Fitokhimicheskoe izuchenie list'ev zhen'shenia, poluchenie i analiz preparatov, soderzhashchikh panaksozidy: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk / A. B. Legosteva. SPb., 1989. 25 p. (In Russ.).
14. Flisiuk E. V. Razrabotka i modelirovanie protsessa naneseniia pokrytii na tabletki. : avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk / E. V. Flisiuk. SPb., 1990. 25 p. (In Russ.).
15. Puchkova, E. M. Sovershenstvovanie protsessa ochistki N(4)-propilaimalinbromida i razrabotka tekhnologii tabletirovaniia kompleksnogo sostava na ego osnove: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk / E. M. Puchkova. SPb., 1995. 25 p. (In Russ.).
16. Shikov A. N. Vliianie razlichnykh faktorov na vyrashchivanie biomassy zhen'shenia i razrabotka iz nee malootkhodnoi tekhnologii gotovykh lekarstvennykh sredstv: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk / A. N. Shikov. SPb., 1995. 25 p. (In Russ.).
17. Shigarova L. V. Razrabotka i optimizatsiia tekhnologii preparatov iz kornia zhen'shenia.: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk / L. V. Shigarova. SPb., 1998. 25 p. (In Russ.).
18. Lanina N. E. Razrabotka tekhnologii nastoiki iz travy kasatika molochno- belogo i ee standartizatsiia.: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk /N. E. Lanina. SPb., 2003. 25 p. (In Russ.).
19. Irenchii A. M. Razrabotka sukhogo ekstrakta iz pobegov karagany koliuchei i lekarstvennykh form na ego osnove: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk / A. M. Irenchii. SPb., 2005. 24 p. (In Russ.).
20. Ozhigova M. G. Razrabotka tekhnologii analiza fitopreparatov dlia lecheniia urologicheskikh zabolevaniia: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk / M. G. Ozhigova. SPb., 2006. 24 p. (In Russ.).
21. Shikov A. N. Razrabotka novykh tekhnologii maslianykh ekstraktov i metodologii sozdaniia preparatov na ikh osnove.: avtoref. dis. ... dokt. farmats. nauk / A. N. Shikov. SPb., 2006. 47 p. (In Russ.).
22. Kaukhova I. E. Teoreticheskie i eksperimental'nye osnovy razrabotki effektivnykh resursosberegaiushchikh tekhnologii lekarstvennykh sredstv rastitel'nogo proiskhozhdeniia: avtoref. dis. ... dokt. farmats. nauk /I. E. Kaukhova. SPb., 2007. 47 p. (In Russ.).
23. Minina S. A. Optimizatsiia protsessa ekstragirovaniia kornia zhen'shenia / S. A. Minina, L. V. SHigarova, V. A. Vainshtein // Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal. 1998. No. 7. S. 42–45. (In Russ.).
24. Minina S. A. Optimizatsiia tekhnologii N(4)-propilaimalina bromida / S. A. Minina, E. I. Molokhova, M. D. Pavlovskaya // Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal. 1986. No. 9. pp. 1120–1123. (In Russ.).
25. Minina S. A. Sovershenstvovanie tekhnologii ochistki N(4)-propilaimalina bromida / S. A. Minina, E. M. Puchkova, O. N. Pozharitskaya // Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal. 1995. No. 5. pp. 55–56. (In Russ.).
26. Minina S. A. Khimiia i tekhnologii fitopreparatov: ucheb. posobie dlia vuzov / S. A. Minina, I. E. Kaukhova. 2 izd., pererab. i dop. Moskva: GEOTAR-Media, 2009. 559 p. ISBN 978-5-9704-0878-0 (In Russ.).
27. Issledovanie ekstraktii iz rastitel'nogo syr'ia v ekstraktore-presse (maket 2) / N. A. Gromova, S. A. Minina, N. A. Filippin, B. K. Kotovskii, T. N. Tiukina // Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal. 1976. No. 3. S. 135–138. (In Russ.).
28. Antiaritmicheskaya aktivnost' aimalina, poluchennogo iz biomassy rauvol'fii zmeinoi, vyrashchennoi v kul'ture tkani / IA. V. Kostin, A. P. Tsybusov, S. A. Minina [i dr.] // Kardiologiya. 1990. T. 30. No. 8. S. 72–74.
29. A. p. 972694 SSSR, MKI³ A 61 K 35/78. Sposob poluchenii aimalina / S. A. Minina, T. V. Astakhova, L. A. Nikolaeva, L. L. SHimolina i dr (SSSR). zaiavl. 29.12.80; zareg. 07.07.82. (In Russ.).
30. A. p. 1540267 SSSR, MKI³ S12 N 5/00. Shtamm kul'tiviruemykh kletok rastenii Rauwolfia serpentina Benth.-producent aimalina / A. N. Kuklin, I. E. Kaukhova, A. G. Vollosovich, S. A. Minina, V. A. Kunakh, O. V. Zakhleniuk, E. G. Alkhimova, L. K. Alpatova (SSSR). zaiavl. 03.08.87; zareg. 01.10.89. (In Russ.).
31. A. p. 1540268 SSSR, MKI³ S12 N 5/00. Sposob poluchenii kul'tury kletok rastenii Rauwolfia serpentina

Benth. – produtsenta protivoaritmicheskikh alkaloidov / A. N. Kuklin, I. E. Kaukhova, A. G. Vollosovich, S. A. Minina, V. A. Kunakh, T. V. Astakhova, T. A. Bogaevskaia, L. N. Oberikhina (SSSR). zaivl. 06.07.87; zareg. 01.10.89. (In Russ.).

32. A. p. 1644490 SSSR, MKI³ S12 N 5/04, A 61 K 35/78. Sposob polucheniia aimalina / L. L. SHimolina, T. N. Petrovskaia, E. K. Savel'eva, S. A. Minina i dr. (SSSR). zaivl. 05.12.89; zareg. 01.03.90. (In Russ.).

33. Kaukhova I. E. “Minina Susanna Aleksandrovna – bol'shoi uchenyi, talantlivyi pedagog” / Nauchno-metodicheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem “Sanderovskie chteniia”, posviashchennaya pamiati vydaiushchegosia otechestvennogo uchenogo v oblasti tekhnologii lekarstv IUrii Karlovicha Sander, 27 ianvaria 2023 goda [elektronnoe izdanie]: sbornik materialov konferentsii. Elektron. tekst. dan. (3,09 Mb). Sankt-Peterburg: Izd-vo SPCPU, 2023. 8 p. (In Russ.).

34. Ushel iz zhizni vydayushchiysya professor, doktor biologicheskikh nauk, byvshii rektor Sankt-Peterburgskogo Gosudarstvennogo Khimiko-Farmatsevticheskogo Universiteta Gennadii Yakovlev / [Elektronnyi resurs] // Informatsionnoe agentstvo “Severnaya Zvezda”: [sait]. – URL: <https://nstar-spb.ru/vyshshaja-shkola-nauka/ushel-iz-zhizni-vydayushchiysya-professor-doktor-biologicheskikh-nauk-byvshiy->

rektor-sankt-peterburgskogo-gosudarstvennogo-himiko-farmatsevticheskogo-universiteta-gennadiy-yakovlev.html. (In Russ.).

35. Flisyuk E. V., Marchenko A. L. Half a Century in Service: Professor Leonid Gerasimovich Marchenko (1941–2019) // Pharmacy Formulas. – 2023. – Vol. 5. – N. 4. – P. 70–75. doi: 10.17816/phf625824. (In Russ.).

36. Narkevich I. A., Vorobieva S. A., Volgusheva A. O., Pereygin V. V., Pleshakov I. N., Sobolnikova E. N., Ananieva E. P., Chernych T. F. A scientist and a world-class personality: Nikolai Petrovich Elinov (1928–2017) // Pharmacy Formulas. – 2024. – Vol. 6. – N. 1. – P. 76–86. doi: 10.17816/phf625823. (In Russ.).

37. Timofeeva S. V. Functioning of modern development funds on the example of SPHFA / S. V. Timofeeva // Innovations in the health of the nation: collection of materials of the III All-Russian scientific and practical conference with international participation, St. Petersburg, November 10–11, 2015. – St. Petersburg: State budgetary educational institution of higher professional education “St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical Academy” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2015. – P. 515–517. (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Irina E. Kaukhova – D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor, Professor of the Department of the Department of Industrial Drug Technology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, irina.kaukhova@pharminnotech.com

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

Nadezhda S. Pivovarova – PhD. in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Industrial Drug Technology, St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia, nadezhda.kuzmina@pharminnotech.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted February 02, 2024; approved after reviewing May 17, 2024;
accepted for publication May 30, 2024.

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license © Eco-Vector, 2024

Библиография

УДК 378.4; 378.124.2; 929

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf631415>

«Блестящий учитель и популяризатор»: профессор Павел Николаевич Кашкин (1902–1991 гг.)

И. А. Наркевич¹, С. А. Воробьева¹, В. В. Перелыгин¹, И. Н. Плешаков¹, Т. Ф. Черных¹

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

Автор, ответственный за переписку: Светлана Александровна Воробьева, svetlana.vorobieva@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. В очерке на основе архивных материалов раскрываются основные вехи биографии, научной, педагогической и общественной деятельности выдающегося ученого, профессора, доктора медицинских наук и кандидата биологических наук, П. Н. Кашкина, который возглавил кафедру микробиологии в Ленинградском химико-фармацевтическом институте. Он был не только основателем и одним из инициаторов реорганизации Химико-фармацевтического факультета 1-го Ленинградского медицинского института в период 1936–1937 гг. и созданию Ленинградского химико-фармацевтического института в качестве самостоятельного вуза. П. Н. Кашкин был автором многочисленных открытий, наставником, который воспитал и вдохновил целое поколение ученых. П. Н. Кашкин стал инициатором и организатором первого в мире инженерно-микробиологического факультета ЛХФИ, где занимал должность декана. Его главной задачей была подготовка высококвалифицированных специалистов для развивающейся промышленности антибиотиков, включая противогрибковых препаратов. П. Н. Кашкин – основоположник эпидемиологии микозов в нашей стране. Имя профессора П. Н. Кашкина как крупного специалиста стало известно среди ученых-микологов благодаря его работам по вопросам организации борьбы с грибковыми заболеваниями кожи. Имя основателя отечественной микробиологии – П. Н. Кашкина – присвоено Санкт-Петербургскому НИИ медицинской микологии, а в 2005 г. на территории института был установлен памятник этому замечательному ученому.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: П. Н. Кашкин; Ленинградский химико-фармацевтический институт; Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; микробиология; микология; дерматомикозы; эпидемиология микозов

СОКРАЩЕНИЯ:

ЛХФИ – Ленинградский химико-фармацевтический институт; ЛФИ – Ленинградский фармацевтический институт; ПАВ – поверхностно-активные вещества; СПХФУ – Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет; 1-й ЛМИ – 1-й Ленинградский медицинский институт; ЛенГИДУВ – Ленинградский государственный институт для усовершенствования врачей им. С. М. Кирова.

Павел Николаевич Кашкин занимает особое место в ряду выдающихся учёных и преподавателей Ленинградского химико-фармацевтического института. Его по праву можно назвать «легендой ЛХФИ». Он стоял у истоков истории кафедры микробиологии, был автором многочисленных открытий, создал свою научную школу, воспитал плеяду учеников, был наставником нескольких поколений квалифицированных специалистов. Являясь «ровесником века», П. Н. Кашкин принадлежал к тем людям, чья молодость пришлась на годы становления Советской власти. Именно этому поколению пришлось восстанавливать утраченное в бурное лихолетье и заново создавать научно-технический, промышленный потенциал страны, целые научные направления.

Павел Николаевич Кашкин родился 4 января 1902 года (21 декабря 1901 года по старому стилю) в городе Солигаличе Костромской губернии. Он родился в семье, которую он сам определил как «крестьян-рабочих», при заполнении «Личного листка учета кадров» в 1945 году (рис. 1). Стремясь получить средства к существованию, отец Николай Климентьевич (1868–1931 гг.) трудился в качестве сезонного работника плотником на петербургских заводах. Мать Екатерина Михайловна (урожд. Соколова, 1871–1967 гг.) занималась домашним хозяйством. В семье было пятеро детей. Брат Николай стал военным врачом в Ленинграде, Александр выбрал профессию токаря, а затем служил командиром РККА. Сестра Екатерина вышла замуж за военного ветеринара, а другая сестра Мария работала в Ленинградском институте вакцин и сывороток вместе с супругой П. Н. Кашкина – Евстолией Григорьевной Гасович (1908–1997 гг.) уроженкой Санкт-Петербурга. Обе они окончили 1-й Ленинградский медицинский институт [1, 2].

В 1919 году, после получения среднего образования, еще совсем молодым, П. Н. Кашкин был назначен на должность заведующего подотделом медицинского снабжения Райздравотдела Солигаличского исполнительного комитета. В 1921 году Костромской Губпросвет командировал его в 1-й Ленинградский медицинский институт. Учёбу Павел совмещал с работой грузчика, каменщика и дежурного в лечебнице для душевнобольных. Ещё до окончания учебного заведения в 1925 году Павла приняли на должность препаратора на кафедру микробиологии, а после окончания института оставили «для научного усовершенствования» в аспирантуре (рис. 2).

Павел Николаевич считал себя учеником выдающегося специалиста-микробиолога, одного из основоположников отечественной эпидемиологии, академика Д. К. Заболотного (1866–1929 гг.) который оказал серьезное влияние на формирование научных интересов молодого ученого. Еще студентом П. Н. Кашкин выполнил свою первую научную работу, опубликованную в «Микробиологическом журнале».

С 1926 по 1931 год П. Н. Кашкин заведовал бактериологической лабораторией Ленинградского лепрозория на ст. Разлив. Здесь он проводил совместные исследования с проф. О. Н. Подвысоцкой – создательницей лаборатории [3]. В результате их совместных исследований были получены новые оригинальные данные по изучению возбудителя туберкулеза, выявлены фильтрующиеся формы *M. tuberculosis*. Полученные данные легли в основу кандидатской диссертации П. Н. Кашкина на тему «Пути проникновения туберкулезной палочки из кишечника в организм», которую он успешно защитил в 1929 году. В 1931 году они опубликовали первое в России руководство по исследованию дерматомицетов [4].

и на какое время) 1945

14. Состоял ли ранее в _____ и в каком качестве _____

15. Были ли колебания в проведении линии партии и участ _____

16. Членом какого профсоюза состоит и с какого года 1921

17. Образование Высшее Ленинградский медицинский институт

Общее и специальное образование	Название учебного заведения (вуза, техникума, училища, школы и проч.) и его ведомственное		Название факультета или отделения	Дата (ч. и м.) поступления или окончания
	Общее образование	1. Ленинградский медицинский институт	Медицина	1921/1
Специальное образование				

18. Ученая степень, звание доктор Медиц. наук, профессор и изобретения 72 (перечень научных трудов и изобретений и где опубликованы, необходимо дать в приложении).

20. Был ли за границей (включая службу в Красной Армии)

Число, м. и год с которого по какое время	В какой стране (указать город)	Цель

* Для членов и кандидатов в члены ВЛКСМ — к моменту вступления в члены ВЛКСМ.

Рис. 1. Личный листок по учету кадров П. Н. Кашкина (Центральный государственный архив историко-партийных документов, г. Санкт-Петербург)
Fig. 1. Personal personnel record sheet of P. N. Kashkin (Central State Archive of Historical and Party documents, St. Petersburg)

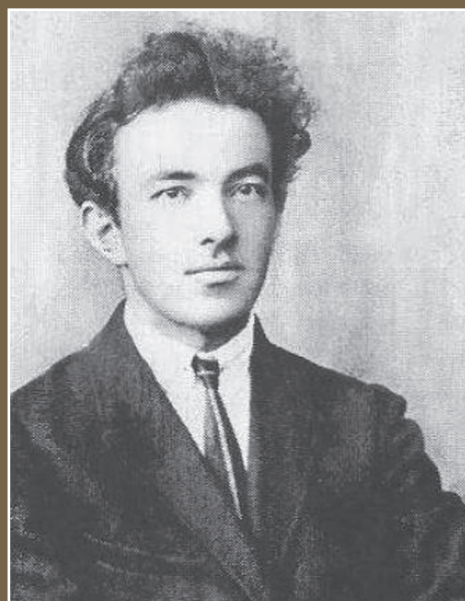


Рис. 2. П. Н. Кашкин – аспирант 1-го Ленинградского Медицинского института (1926 г.)
Fig. 2. P. N. Kashkin is a post-graduate student of the 1st Leningrad Medical Institute (1926)

В 1932 году П. Н. Кашкин вступил в брак с Евстолией Григорьевной Гасович. У молодой семьи в 1934 году родился сын Кирилл Павлович Кашкин – советский и российский специалист в области инфекционной и неинфекционной иммунологии и иммунохимии, академик АМН СССР, академик РАН. В 1940 году у них родился ещё один сын Аркадий, также связавший свою жизнь с наукой.

В 1934 году П. Н. Кашкин получил ученую степень кандидата биологических наук и начал свою карьеру на кафедре, где сначала работал ассистентом и приват-доцентом, а затем, начиная с 1934 года, стал ее руководителем. Уже в эти годы молодой исследователь удивлял окружающих потрясающей работоспособностью. Его коллеги были поражены его невероятной оперативностью и усердием. Параллельно с преподаванием в двух институтах в период с 1930 по 1933 годы Павел Николаевич занимал должность ассистента в Ленинградском институте эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, а с 1940 по 1942 годы возглавлял там отдел.

С 1931 по 1935 год П. Н. Кашкин работал как научный специалист-микробиолог в Академии Наук СССР, а также с 1933 по 1938 год возглавлял микробиологическое отделение Ленинградского венерологического института. В летней период с 1929 по 1931 год Павел Николаевич по приглашению Бальнеологического института в Пятигорске изучал бактерицидность минеральных вод Кавказа. Десятилетие (с 1932 по 1942 гг.) он заведовал микробиологическим отделом ДВИ (на эту должность Павел Николаевич снова вернётся после окончания войны). В 1935 году Павлу Николаевичу присвоили еще одну ученую степень – кандидата медицинских наук (без защиты диссертации). В этом же году П. Н. Кашкин организовал кафедру микробиологии на химико-фармацевтическом факультете 1-го Ленинградского медицинского института. Уже 26 февраля 1937 года он защитил диссертацию доктора медицинских наук [5]. Монография ученого по экспериментальной изменчивости дерматомицетов (тема его диссертации), получившая высокую оценку оппонентов и рецензентов, в настоящее время хранится в музее НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина.

Павел Николаевич продолжил свою научную деятельность в стенах Ленинградского фармацевтического института (ЛФИ), созданного на базе Химико-фармацевтического факультета 1-го Ленинградского медицинского института. В 1936 году фармацевтический факультет 1-го ЛМИ был выделен в самостоятельный институт [6], который позднее стал известен как Ленинградский химико-фармацевтический институт (ЛХФИ). Павел Николаевич активно участвовал в организации ЛФИ как самостоятельного учебного заведения в тот период. 25 сентября того же года его единогласно избрали заведующим кафедрой микробиологии, а уже в 1938 году П. Н. Кашкин был утверждён в звании профессора. При этом ещё пять лет он совмещал руководство кафедры с преподаванием в должности профессора на кафедре инфекционных болезней 1-го Ленинградского медицинского института.

Научная деятельность профессора П. Н. Кашкина была чрезвычайно многообразна: изменчивость микробов, болезнетворных дрожжей, эпидемиология грибковых заболеваний, патогенез экспериментального туберкулеза, микробиология лекарственных препаратов, получение и характеристика антибиотиков и др.

Особенно его интересовали проблемы эпидемиологии. В его работах по эпидемиологии и профилактике дерматомикозов исследованы источники инфекции, пути и способы распространения микозов, разработаны рациональные способы борьбы с инфекционными заболеваниями. В течение трех лет, с 1937 по 1941 год, он провел пять циклов по курсу эпидемиологии микозов для студентов лечебного и военно-морского факультетов 1-го ЛМИ.

В довоенные годы он характеризовался как «блестящий учитель и популяризатор. Отточенные по форме и глубокие по содержанию лекции привлекали не только студентов, но и профессорско-преподавательский состав». П. Н. Кашкин пользовался «исключительной популярностью у студенчества», для специализации к нему приезжали учёные со всего Советского Союза. Так, например, в 1939 году он провел 6-месячные курсы по эпидемиологии для усовершенствования военных врачей.

Павел Николаевич вёл активную общественную работу, занимая должности членов правлений, местных и культурно-просветительских комиссий, профсоюзных комитетов, бюро научных работников, инспектора труда и уполномоченного по кадрам. П. Н. Кашкин владел английским и французским языками, немного хуже – немецким, что позволяло ему быть в курсе мировых достижений в интересующих его областях науки.

Феноменальная работоспособность учёного была семейной чертой Кашкиных. Его отец в 1920-х гг. был представлен к званию Героя Труда. В 1938 г. Кашкин выступил с приветственным словом от ленинградской интеллигенции на 1-й сессии Верховного Совета РСФСР. Важным аспектом в биографии учебного станет тот факт, что до 1939 года Павел Николаевич не был ни кандидатом, ни членом ВКП(б), что в политических условиях той эпохи считалось одним из ключевых условий для успешной административной и научной карьеры.

С 1939 года научную и преподавательскую деятельность П. Н. Кашкин совмещал с работой депутата Ленинградского городского совета и чтением лекций в Ленинградском Доме Учёных и в частях Балтийского флота. С 1940 года Павел Николаевич был секретарём постоянно действующей комиссии здравоохранения при Ленсовете. Несомненно, столь стремительной карьере учёного способствовали его незаурядные способности, завоёванный среди коллег авторитет и уникальные личные качества.

К началу Великой Отечественной войны П. Н. Кашкин уже считался одним из крупнейших специалистов в своей области в СССР. В активе учёного были более семидесяти научных работ, три пособия, включая учебник для фармацевтических вузов, учёная степень: доктора медицинских наук и кандидата биологических наук. Под его руководством уже к 1945 году было выполнено двадцать диссертационных работ.

С началом Великой отечественной войны деятельность многих вузов была свернута в связи с эвакуацией. Преподавание в учебных заведениях П. Н. Кашкин был вынужден прекратить в марте 1942 года. Павел Николаевич вернулся в родной Солигалич, куда ещё в 1941 году выехала его семья. Несколько месяцев Кашкин работал главным врачом районной больницы. С 1943 по 1945 годы Павел Николаевич трудился на посту заместителя директора по научной части Казанского института эпидемиологии и микробиологии [7].



Рис. 3. Сотрудники кафедры микробиологии Ленинградского химико-фармацевтического института (П. Н. Кашкин в центре) (1947 г.)
Fig. 3. Employees of the Department of Microbiology of the Leningrad Chemical and Pharmaceutical Institute (P. N. Kashkin stays in the center) (1947)



Рис. 4. П. Н. Кашкин (в центре) среди сотрудников кафедры и членов студенческого научного общества кафедры микробиологии (1947 г.)
Fig. 4. P. N. Kashkin (in the center) among the staff of the department and members of the student scientific society of the Department of Microbiology (1947)

За работу в период Блокады и во время Великой Отечественной войны П. Н. Кашкин был награжден медалями «За оборону Ленинграда» и «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.»

До возобновления работы ЛФИ П. Н. Кашкин трудился в Бактериальном институте имени Луи Пастера и Институте скорой помощи.

3 февраля 1944 года Павел Николаевич впервые с момента эвакуации приезжал в Ленинград в свою квартиру по Большой Вульфовской улице (ныне Чапаева), дом 2, кв. 13. Окончательно семья вернулась в город в июле 1945 года.

После окончания Великой Отечественной войны Павел Николаевич принял активное участие в возрождении Ленинградского химико-фармацевтического института. В 1946 году он был назначен заместителем директора института по учебной и научной работе, а в 1947 году был избран по конкурсу заведующим кафедрой микробиологии. На посту заведующего кафедрой Павел Николаевич проработал до 1957 года. Под его руководством на кафедре работали такие талантливые ученые и преподаватели, как проф. А. А. Бачинская, доц. А. Г. Конокотина, доц. Е. Г. Кашкина (супруга Павла Николаевича), доц. Т. М. Кокушина, асс. В. А. Соловьев и др. (рис. 3).

П. Н. Кашкин много времени и внимания уделял студенческому научному обществу (СНО), из которого впоследствии вышли такие талантливые ученые, как, проф. Н. П. Елинов [8]. Еще 1947 году, Николай Елинов, студент второго курса, впервые приступил к исследовательской работе на кафедре микробиологии под руководством профессора П. Н. Кашкина. Павел Николаевич сразу заметил в серьезном студенте-отличнике большие способности к науке. Результатом студенческой научной работы Николая стали первые публикации 1948 года в тезисах Всесоюзной студенческой научной конференции. Совместная деятельность и дружба П. Н. Кашкина и Н. П. Елинова продолжилась на долгие годы. Впоследствии они будут сотрудничать на кафедре микробиологии ЛенГИДУВа, где Павел Николаевич организует микологическую проблемную лабораторию. В числе учеников П. Н. Кашкина такие ученые, как В. В. Добромислов

(будущий заведующий кафедрой микробиологии в период 1962–1968 гг.) А. А. Куценко, С. А. Крастелевская и многие другие.

Будущие ученые, в то время члены СНО кафедры, вспоминая Павла Николаевича, отмечали его высокую требовательность, умение увлечь своим энтузиазмом и энергией, творческий азарт. Заведующий кафедрой микробиологии 1-го ЛМИ проф. Леонид Борисович Борисов, работавший тогда старшим лаборантом кафедры микробиологии ЛХФИ, вспоминал: «Я часто с большой теплотой вспоминаю 1947–52 годы, когда на кафедре микробиологии ЛХФИ немногочисленный, но дружный коллектив работал над поисками новых антибиотиков. Павел Николаевич сумел всех нас настолько заинтересовать этими исследованиями, что мы работали по 14–16 часов, не выходя из лаборатории. Не считаясь со временем, он мог появиться на кафедре и рано утром, и поздно вечером и всегда находил слова, которыми умел подбодрить нас или же сделать строгое внушение за плохую работу» [9, с. 18] (рис. 4).

Одной из задач научно-исследовательской работы коллектива кафедры микробиологии ЛХФИ под руководством П. Н. Кашкина было изучение особенностей туберкулезной палочки и других микроорганизмов-индукторов вторичных поражений костей и суставов. В результате исследований сотрудники кафедры получили препарат аспергин, который по данным лабораторного и клинического исследования оказался эффективным в лечении свищевых форм костного туберкулеза.

Химико-фармацевтическая промышленность в СССР к этому времени уже представляла собой современную технически оснащенную отрасль народного хозяйства страны, что потребовало дальнейшего расширения ее кадрового потенциала. Строящиеся заводы по производству антибиотиков необходимо было обеспечивать квалифицированными инженерами. В 1949 году происходит очередная реорганизация ЛХФИ: 3 августа 1949 года институт был передан в ведение Министерства здравоохранения СССР, а приказом последнего от 4 августа 1949 года подчинен непосредственно Главному

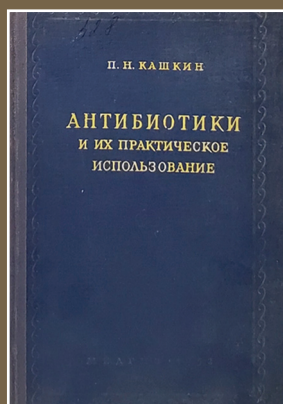
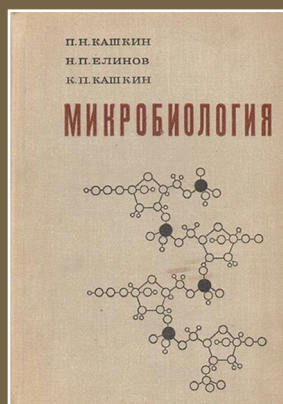


Рис. 5. Обложки некоторых книг профессора П. Н. Кашкина
Fig. 5. Covers of certain books by Professor P. N. Kashkin

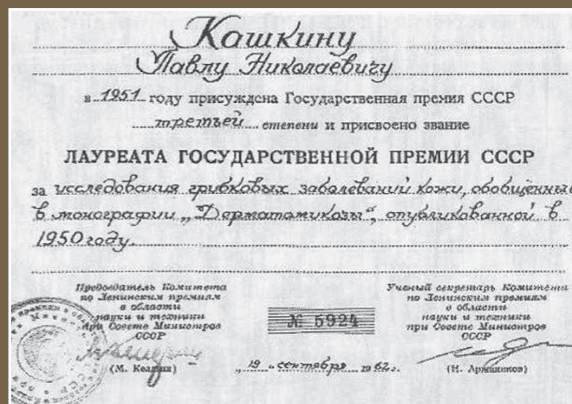


Рис. 6. Диплом лауреата Государственной премии СССР П. Н. Кашкина
Fig. 6. Diploma of the laureate of the USSR State Prize, P. N. Kashkin

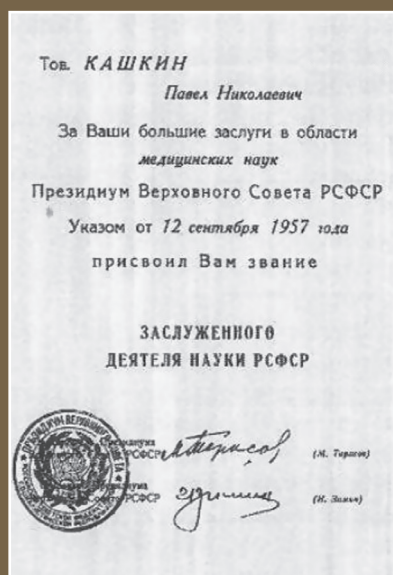


Рис. 7. Аттестат заслуженного деятеля науки РСФСР П. Н. Кашкина
Fig. 7. Certificate of the Honored Scientist of the RSFSR, P. N. Kashkin

Начиная с 1950-х гг., П. Н. Кашкин продолжает свою деятельность в Ленинградском институте антибиотиков, имевшего направленность на разработку противогрибковых антибиотиков, и был его первым научным руководителем. Павел Николаевич принял непосредственно участие в основании института и активно занимался созданием научной школы. Среди его учеников – десятки докторов кандидатов наук. Результатом научных исследований стали такие препараты, как амфоглюкамин, леворин, микогептин и др. В те же годы он написал типовой учебник по микробиологии для студентов-фармацевтов, выдержавший 4 издания (рис. 5).

Впоследствии Павел Николаевич сосредоточился на проблеме борьбы дерматомикозами. Диспансерная система, созданная после войны в СССР с участием П. Н. Кашкина и его учеников, показала свою эффективность: были ликвидированы эпидемические вспышки дерматомикозов и предупреждались случаи повторных заболеваний. П. Н. Кашкин стал основоположником эпидемиологии микозов в нашей стране. За книгу «Дерматомикозы» в 1951 году ему была присуждена Сталинская (ныне Государственная) премия (рис. 6).

В дальнейшем Павел Николаевич трудился на посту заведующего кафедрой микробиологии Ленинградского государственного института для усовершенствования врачей им. С. М. Кирова (ЛенГИДУВ) (1951–1970 гг.), где в созданной им лаборатории активно занимался микологическими исследованиями. Работы П. Н. Кашкина в области микологии принесли ему известность как крупного специалиста по вопросам организации борьбы с грибковыми заболеваниями кожи [11].

Его производственная, учебная, научная и общественная деятельность были неоднократно отмечены премиями, грамотами и благодарностями Наркомздрава и Минздрава РСФСР и СССР, а также учреждений, в которых он работал. За большие заслуги в области медицинских наук в 1957 году ему было присвоено звание заслуженного деятеля науки РСФСР (рис. 7); он дважды награжден Орденом Трудового Красного Знамени, Орденом Октябрьской революции и Орденом Ленина.

Павел Николаевич Кашкин скончался 30 апреля 1991 года и был похоронен на Богословском кладбище

Управлению медицинской промышленности Министерства здравоохранения СССР. И уже в сентябре институт был специализирован как высшее учебное заведение для подготовки инженеров-технологов и инженеров-микробиологов для химико-фармацевтических заводов по производству антибиотиков [10].

Одним из инициаторов и организаторов в ЛХФИ первого в мире инженерно-микробиологического факультета в 1949 году выступил П. Н. Кашкин, став первым деканом этого факультета. Он обозначил важнейшую задачу для вуза: подготовку высококвалифицированных специалистов для развивающейся промышленности антибиотиков, и в том числе противогрибковых препаратов. В реализации этой задачи Павел Николаевич принял непосредственное участие. За период работы П. Н. Кашкина в ЛХФИ под его руководством было выполнено свыше 20 кандидатских и 4 докторских диссертации.

Санкт-Петербурга. Имя основателя отечественной микробиологии – П. Н. Кашкина – присвоено Санкт-Петербургскому НИИ медицинской микологии, а на территории института в 2005 году был установлен памятник этому замечательному ученому, автору многочисленных открытий, создателю научной школы.

Список основных трудов П. Н. Кашкина

- Кашкин П. Н. Антибиотики [Текст] / П. Н. Кашкин, А. М. Безбородов, Н. П. Елинов, В. А. Цыганов; Под ред. проф. П. Н. Кашкина и проф. Н. П. Елинова. – Ленинград: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1970.
- Кашкин П. Н. Антигены для серологических реакций и аллергических проб при грибковых заболеваниях / Сост. проф. П. Н. Кашкин, доц. Н. П. Елинов, А. И. Дроздов. – Ленинград, [б. и.], 1959.
- Кашкин, П. Н. Изменчивость дерматофитов *Trichophyton violaceum* и *Achorion Schonleinii* [Текст]: Диссертация (в сокр. виде) на степень д-ра мед. наук / П. Н. Кашкин, зав. Кафедрой микробиологии Ленингр. фармацевтич. ин-та и Микробиол. отд-нием Ленингр. дермато-венерологич. ин-та. – Ленинград: Тип. «Коминтерн», 1938. (Ленинградский дермато-венерологический институт экспериментального и клинического исследования / Отв. ред. проф. С. Е. Горбюцкий; Т. 3, вып. 1).
- Кашкин П. Н. Эпидемиология [Текст]: Учебник для санитарных фельдшеров и помощников эпидемиологов / П. Н. Кашкин и П. Н. Киселев. – Ленинград: Гос. изд. мед. лит. Ленингр. отд., 1941.
- Кашкин П. Н. Антибиотики и их практическое использование [Текст] / проф. П. Н. Кашкин. – [Ленинград]: Медгиз, Ленингр. отд-ние, 1952.
- Кашкин П. Н. Дерматомикозы [Текст]: Этиология, лабораторная диагностика и эпидемиология: Руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – [Ленинград]: Медгиз, Ленингр. отд-ние, 1954.
- Кашкин П. Н. Кандидозы [Текст]: (Возбудители, клиника и эпидемиология). – Ленинград: Медгиз. Ленингр. отд-ние, 1958.
- Кашкин П. Н. Антибиотики [Текст]: (Их польза и вред) / Проф. П. Н. Кашкин. – Ленинград: Медгиз. Ленингр. отд-ние, 1961. – 40 с.; 20 см. – (Научно-популярная медицинская литература).
- Кашкин П. Н. Медицинская микология. Краткое руководство для врачей. – Ленинград: Медгиз, 1962.
- Кашкин П. Н. Предупреждение грибковых заболеваний [Текст] / Проф. П. Н. Кашкин. – 2-е изд. – Москва: Медицина, 1966.
- Кашкин П. Н. Дерматомикозы (человека и животных) [Текст]: Руководство для врачей. – 3-е изд., перераб. и доп. – Ленинград: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1967.
- Кашкин П. Н. Материалы о клинике кандидозов [Текст]: (Метод. пособие для врачей курсантов) / Ленингр. гос. ордена Ленина ин-т усовершенствования врачей им. С. М. Кирова. Кафедра микробиологии. – Ленинград: [б. и.], 1968.
- Кашкин П. Н. Микробиология [Текст]: [Учебник для фармацевт. ин-тов (фак.)] / П. Н. Кашкин, Н. П. Елинов, К. П. Кашкин. – 4-е изд., доп. и перераб. – Ленинград: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1968.
- Кашкин П. Н. Материалы о клинике кандидозов [Текст]: (Метод. пособие для врачей курсантов) / Ленингр. гос. ордена Ленина ин-т усовершенствования врачей им. С. М. Кирова. Кафедра микробиологии. – Ленинград: [б. и.], 1968.
- Кашкин П. Н. Кокцидиоидомикоз и гистоплазмоз [Текст] / П. Н. Кашкин, Н. П. Елинов. – Ленинград: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1969.
- Кашкин П. Н. Современное состояние и задачи медицинской микологии [Текст]: Актовая речь 23 окт. 1970 г. / Проф. П. Н. Кашкин, засл. деят. науки, лауреат Гос. премии. – Ленинград: Наука. Ленингр. отд-ние, 1970.
- Кашкин П. Н. Новые и редкие дерматофиты [Текст]: Метод. пособие для врачей-курсантов / Проф. П. Н. Кашкин, О. Д. Васильев. Ленингр. гос. ин-т усовершенствования врачей им. С. М. Кирова. Кафедра микробиологии и микологии. – Ленинград: [б. и.], 1971.
- Кашкин П. Н. Общие задачи медицинской микологии и гигиены [Текст] / Засл. деят. науки, лауреат Гос. премии, проф. П. Н. Кашкин. – [Ленинград: [б. и.], 1972.
- Кашкин П. Н. Лабораторная диагностика гистоплазмоза и обнаружение его возбудителя на объектах внешней среды [Текст]: Метод. пособие для врачей-курсантов / Проф. П. Н. Кашкин, канд. мед. наук В. С. Лесовой. Ленингр. гос. ин-т усовершенствования врачей им. С. М. Кирова. Науч.-исслед. отд. глубоких микозов. – Ленинград [б. и.], 1973.
- Кашкин П. Н. Лабораторная диагностика кокцидиодного гриба и индикация возбудителя во внешней среде [Текст]: Метод. пособие для врачей-курсантов / Проф. П. Н. Кашкин, канд. мед. наук С. М. Лихолетов; Ленингр. гос. ин-т усовершенствования врачей им. С. М. Кирова. Науч. – исслед. отд. глубоких микозов. – Ленинград: [б. и.], 1973.
- Кашкин П. Н. Гистоплазмоз / М. В. Бочкарев, П. Н. Кашкин. – Кишинев: Штиинца. 1977.
- Кашкин П. Н. Руководство по медицинской микологии / П. Н. Кашкин, Н. Д. Шеклаков. – М.: Медицина, 1978.
- Кашкин П. Н. Определитель патогенных, токсигенных и вредных для человека грибов / П. Н. Кашкин, М. К. Хохряков, А. П. Кашкин. – Ленинград: Медицина, 1979.
- Кашкин П. Н. Практическое руководство по медицинской микологии / П. Н. Кашкин, В. В. Лисин. – М.: Медицина, 1983.
- Микробиология: Учебник для фармацевт. ин-тов, сост. по типовой программе ВКВШ. Утв. НКЗ СССР в качестве учебника для фармацевт. ин-тов. – 1-е изд. – 1939; 2-е изд. – 1949; 3-е изд. – 1958. Ленинград, Медгиз.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Центральный государственный архив г. Санкт-Петербурга. Ф. Р-327. Оп. 3. Д. 263. Л. 632.
2. Центральный государственный архив г. Санкт-Петербурга. Ф. Р-7484. Оп. 38. Д. 317, 426, 949.
3. Сточик А. А. Подвысоцкая О. Н. – первый с момента создания АМН СССР академик-дерматолог / А. А. Сточик, С. С. Кряжева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 19, № 4. – С. 253–254. – doi: 10.18821/1560-9588-2016-19-4-253-254.
4. Руководство по исследованию дерматомицетов [Текст]: Для врачей и студентов / Проф. О. Н. Подвысоцкая, ассистент П. Н. Кашкин. – Ленинград; Москва: Огиз – Гос. мед. изд-во, 1931 (Л.: тип. «Коминтерн»). – 112 с., 1 вкл. л. ил.: ил.; 18х13 см.
5. К 60-летию Павла Николаевича Кашкина, Антибиотики, т. 6, № 11, с. 1048, 1961; К 70-летию Павла Николаевича Кашкина, Вестн. дерм. и вен., № 6, с. 93, 1972; П. Н. Кашкин (к 70-летию со дня рождения), Антибиотики, т. 17, М 5, с. 478, 1972.
6. Наркевич И. А., Звягин Ю. Ю., Воробьева С. А., Перелыгин В. В., Доброва Д. О. Он создал современного Фармаколога // Формулы Фармации. – 2019. – Т. 1. – № 1. – С. 95–103. doi: 10.17816/phf18542
7. Центральный государственный архив историко-партийных документов. Ф. Р-1728. Оп. 1. Д. 347153, 777411.
8. Наркевич И. А., Воробьева С. А., Волгушева А. О., Перелыгин В. В., Плешаков И. Н., Соболенкова Е. Н., Ананьева Е. П., Черных Т. Ф. Ученый и личность мирового масштаба: Николай Петрович Елинов (1928–2017 гг.) // Формулы Фармации. – 2024. – Т. 6. – № 1. – С. 76–86. doi: 10.17816/phf625823
9. Игнатова С. М., Елинов Н. П., Васильева Н. В. Павел Николаевич Кашкин. – Санкт-Петербург: Издательский дом СПбМАПО, 2006.
10. Под знаком столетия: [сборник документов по истории СПХФУ] / Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; [автор-составитель: доктор философских наук, доцент С. А. Воробьева; ответственный редактор: доктор фармацевтических наук, профессор И. А. Наркевич]. – Санкт-Петербург: ПМБ, 2019.
11. Елинов Н. П. П. Н. Кашкин – выдающийся медицинский миколог России // Кашкинские чтения. – СПб., 1998. – С. 3–6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

Иван Николаевич Плешаков – канд. ист. наук, доцент кафедры социально-гуманитарных дисциплин Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, ivan.pleshakov@pharminnotech.com

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 24.04.2024 г., одобрена после рецензирования 05.06.2024 г., принята к публикации 15.06.2024 г.

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International © Эко-Вектор, 2024

Bibliography

“A brilliant teacher and popularizer”: Professor Pavel Nikolaevich Kashkin (1902–1991)

Igor A. Narkevich¹, Svetlana A. Vorobeva¹, Vladimir V. Perelygin¹,
Ivan N. Pleshakov¹, Tatiana F. Chernych¹

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia
Corresponding author: Svetlana Alexandrovna Vorobeva, svetlana.vorobieva@pharminnotech.com

ABSTRACT. The essay, based on archival materials, reveals the key milestones in the biography, scientific, pedagogical, and public activities of the outstanding scientist, professor, Doctor of Medical Sciences, and candidate of Biological Sciences, P. N. Kashkin, who headed the Department of Microbiology at the Leningrad Chemical-Pharmaceutical Institute. He was not only the founder but also one of the initiators of the reorganization of the Chemical-Pharmaceutical Faculty of the 1st Leningrad Medical Institute in the period 1936–1937, and the establishment of the Leningrad Chemical-Pharmaceutical Institute as an independent higher education institution. P. N. Kashkin was the author of numerous discoveries and a mentor who nurtured and inspired a whole generation of scientists. He initiated and organized the world's first engineering-microbiological faculty at the Leningrad Chemical-Pharmaceutical Institute, where he served as dean. His main task was to train highly qualified specialists for the emerging antibiotics industry, including antifungal drugs. P. N. Kashkin was a pioneer in the epidemiology of mycoses in our country. Professor P. N. Kashkin's name became known among mycologists thanks to his work on organizing the fight against fungal skin diseases. The name of the founder of domestic microbiology, P. N. Kashkin, has been given to the St. Petersburg Institute of Medical Mycology, and in 2005, a monument to this remarkable scientist was erected on the institute's premises.

KEYWORDS: N. P. Kashkin; Leningrad Chemical and Pharmaceutical Institute; St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; microbiology; mycology; dermatomycosis; epidemiology of mycoses.

REFERENCES

1. Tsentral'nyi gosudarstvennyi arkhiv g. Sankt-Peterburga. F. R-327. Op. 3. D. 263. L. 632.
2. Tsentral'nyi gosudarstvennyi arkhiv g. Sankt-Peterburga. F. R-7484. Op. 38. D. 317, 426, 949.
3. Stochik A. A. Podvysotskaya O. N. – the first academic dermatologist since the creation of the USSR Academy of Medical Sciences / A. A. Stochik, S. S. Kryazheva // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. – 2016. – T. 19, No. 4. – P. 253–254. – doi: 10.18821/1560-9588-2016-19-4-253-254.
4. Rukovodstvo po issledovaniyu dermatomitetov [Tekst]: Dlya vrachei i studentov / Prof. O. N. Podvysotskaya, assistant P. N. Kashkin. – Leningrad; Moskva: Ogiz – Gos. med. izd-vo, 1931 (L.: tip. “Komintern”). – 112 s.
5. K 60-letiyu Pavla Nikolaevicha Kashkina, Antibiotiki, t. 6, № 11, s. 1048, 1961; K 70-letiyu Pavla Nikolaevicha Kashkina, Vestn, derm, i ven., № 6, s. 93, 1972; P. N. Kashkin (k 70-letiyu so dnya rozhdeniya), Antibiotiki, t. 17, M 5, s. 478, 1972.
6. Narkevich I. A., Zvyagin Y. Y., Vorobeva S. A., Perelygin V. V., Dobrova D. O. He created a modern pharmacologist // Pharmacy Formulas. – 2019. – Vol. 1. – N. 1. – P. 95–103. doi: 10.17816/phf18542
7. Tsentral'nyi gosudarstvennyi arkhiv istoriko-partiinykh dokumentov. F. R-1728. Op. 1. D. 347153, 777411.
8. Narkevich I. A., Vorobeva S. A., Volgusheva A. O., Perelygin V. V., Pleshakov I. N., Sobolnikova E. N., Ananieva E. P., Chernych T. F. A scientist and a world-class personality: Nikolai Petrovich Elinov (1928–2017) // Pharmacy Formulas. – 2024. – Vol. 6. – N. 1. – P. 76–86. doi: 10.17816/phf625823
9. Ignatieva S. M., Elinov N. P., Vasilyeva N. V. Pavel Nikolaevich Kashkin. – St. Petersburg: SPbMAPE Publishing House, 2006.
10. Under the sign of the century: [collection of documents on the history of SPCPU] / St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; [author-compiler: Doctor of Philosophy, Associate Professor S. A. Vorobeva; executive editor: Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor I. A. Narkevich]. – St. Petersburg: AMB, 2019.
11. Elinov N. P. P. N. Kashkin – an outstanding medical mycologist of Russia // Kashkin readings. – St. Petersburg, 1998. – P. 3–6.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

Ivan N. Pleshakov – Ph.D. in Historical Sciences, Associate Professor, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, ivan.pleshakov@pharminnotech.com

Tatiana F. Chernych – D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor, Head 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

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted April 24, 2024; approved after reviewing June 05, 2024;
accepted for publication June 15, 2023.

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license © Eco-Vector, 2024

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 зависящее от него действия с целью исключения Издателя из числа ответчиков;

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

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

выражает согласие на обработку Издателем следующих персональных данных Автора:

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

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

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

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

Конфиденциальность

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

Выходные данные

Наименование СМИ	Формулы Фармации	Pharmacy Formulas
Свидетельство о регистрации	ПИ № ФС 77-76969	
Дата регистрации	11 октября 2019 г.	11.10.2019
Территория распространения:	Российская Федерация, зарубежные страны	Russian Federation, foreign countries
Языки	Русский, английский, китайский	RU, ENG, CHI
Учредители	ООО «Эко-Вектор» ООО «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды»	“Eco-Vector” LLC “North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House”
Издатель	ООО «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды»	“North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House”
Главный редактор	Владимир Перелыгин Тел.: 8(812) 499-39-00 (доб. 4231) E-mail: Info-formulas@mail.ru	Vladimir Perelygin
Заместитель главного редактора – научный редактор	Николай Ефимов Тел.: + 7(921) 910-68-15 E-mail: Info-formulas@mail.ru	Nikolai Efimov
Заместитель главного редактора – научный редактор	Александр Тюкавин Тел.: 8(812) 499-39-00 (доб. 4111) E-mail: atuukavin@mail.ru	Aleksandr Tyukavin
Заместитель главного редактора – научный редактор	Сергей Холодкевич Тел.: +7(911)227-39-48 E-mail: kholodkevich@mail.ru	Sergey Kholodkevich
Заведующий редакцией	Михаил Жариков Тел.: +7(905) 235-18-67 E-mail: Info-formulas@mail.ru	Mikhail Zharikov
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 15.07.2024 Заказ 19

Мнение редакции может не совпадать с мнениями авторов публикуемых материалов.