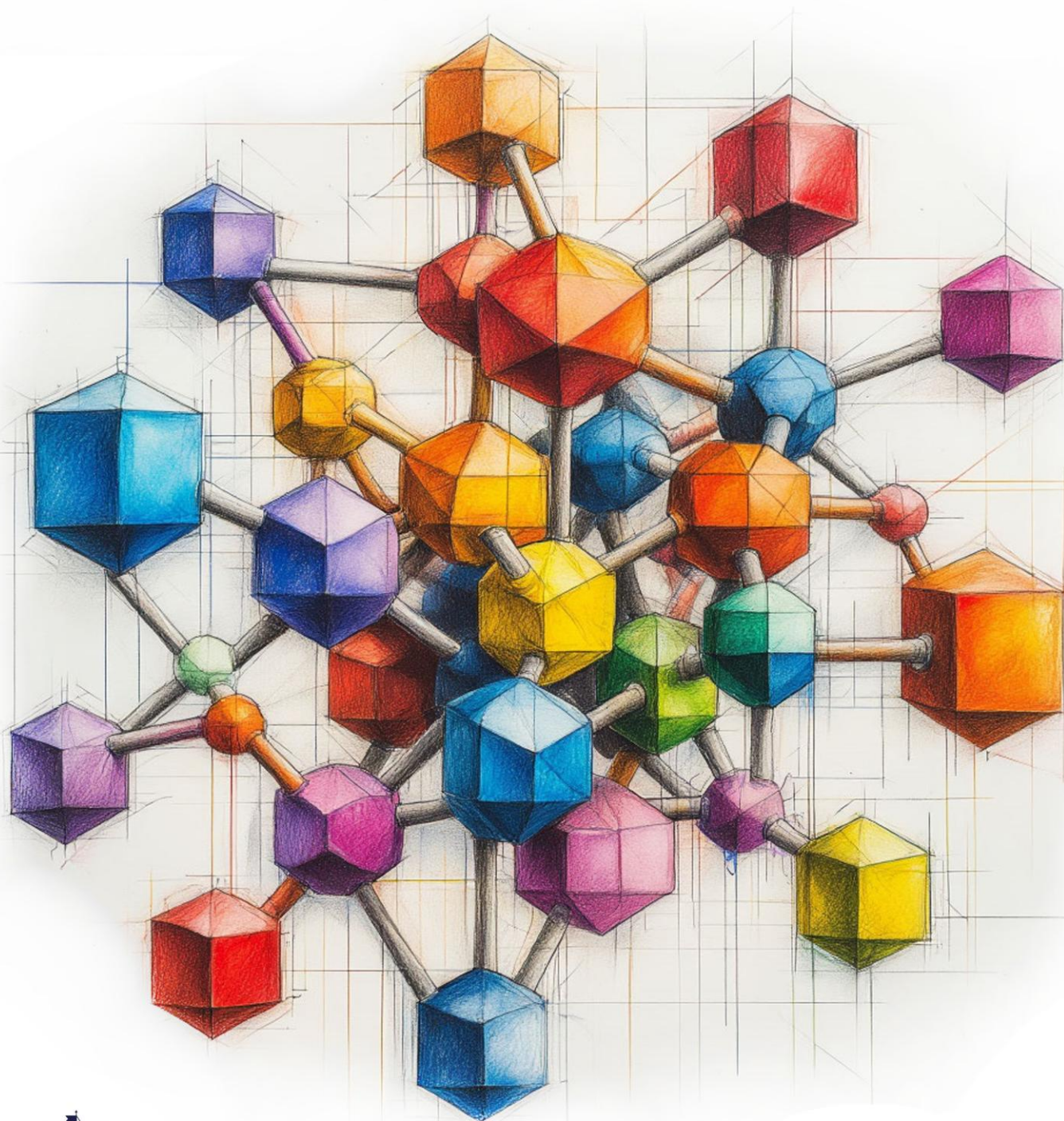


АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ФАРМАЦЕВТИКИ

ИНТЕГРАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ,
ПРАВОВЫХ И ЭКОНОМИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ



МОНОГРАФИЯ

ГУМАНИТАРНЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ "НАЦРАЗВИТИЕ"

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ФАРМАЦЕВТИКИ**
ИНТЕГРАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ, ПРАВОВЫХ
И ЭКОНОМИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ

МОНОГРАФИЯ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2025

УДК 615.1
ББК 52.82я43
А43

Актуальные проблемы фармацевтики. Интеграция клинических, правовых и экономических аспектов: монография / под общ.ред. научного совета ГНИИ "Нацразвитие". – СПб.: ГНИИ "Нацразвитие", 2025. – 134 с.

ISBN 978-5-00213-461-8

DOI 10.37539/M251021.2025.76.54.001

<https://disk.yandex.ru/d/vIfwFx7guO7IxA/1021-Октябрь/МОНОГРАФИЯ>

Рецензенты:

Богданов В.В., врач высш.кат., зав. отд. ООО "Медилюкс-ТМ"
Гонзалес М.Т., д.м.н., директор РАМ им.Сильвии Ферруфино

Информация об авторах:

Киселева Н.Н., Афонин А.Н. (глава 1); *Акматова А.Т.* (глава 2); *Пантелеев А.С., Мироненкова Ж.В., Габдулхакова Л.М.* (глава 3); *Марюшкина А.А., Сазонова И.В.* (глава 4); *Жуков М.А., Устинова Т.В.* (глава 5); *Кайшиева Н.Ш., Карпенко В.А.* (глава 6); *Помыткина Т.Е., Аплетина С.В.* (глава 7); *Койбагарова А.А., Усубалиев М.Б., Шакирова А.Т.* (глава 8); *Кириллова Т.С., Кострыкина Л.С., Гайденгер Е.А.* (глава 9); *Ставский Е.А., Теплякова Т.В., Надеев А.П.* (глава 10); *Орлина М.А., Горбатова Н.М.* (глава 11); *Попова М.И., Ченуша Е.С., Копылова А.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И.* (глава 12); *Сорокина Ю.А., Занозина О.В., Парунов С.Д., Земскова С.Е.* (глава 13); *Исаметов Д.Р.* (глава 14); *Терновская Т.Е.* (глава 15); *Фогель А.В., Гудкова Л.А.* (глава 16); *Шамова М.М.* (глава 17); *Абаполова И.И., Пашков А.Н., Карташова Н.М., Чепрасова А.А., Парфенова Н.В.* (глава 18); *Гладышева О.В.* (глава 19); *Ананьев Л.Ю.* (глава 20); *Горинский В.И., Фирсов Г.М.* (глава 21); *Муминова Р.Д., Муминов Р.А.* (глава 22)

Информация об издании размещена в eLibrary.ru по договору 3991-01/2016К

Электронная версия опубликована и находится в свободном доступе на сайте:

www.natsrazvitie.ru

Монография посвящена современным проблемам фармацевтики. Она освещает ключевые направления развития отрасли, внедрение новых технологий и методов, а также интеграцию научных, клинических и организационных подходов. Монография предназначена для специалистов, преподавателей, студентов и исследователей в области фармации, медицины и здравоохранения.

ISBN 978-5-00213-461-8



9 785002 134618 >

ISBN 978-5-00213-461-8

Коллективная монография

Подписано к изданию с оригинал-макета 23.10.2025

Формат 60x84/8. Гарнитура Time New Roman.

Усл.печ.л.6,5. Объем данных 12Мб. Тираж 500 экз.

Гуманитарный национальный
исследовательский институт "Нацразвитие"
Санкт-Петербург, info@natsrazvitie.ru

©ГНИИ "Нацразвитие", 2025

©Коллектив авторов, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	5
---------------	---

РАЗДЕЛ 1. ОРГАНИЗАЦИЯ И РАЗВИТИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

Глава 1. Развитие фармацевтической отрасли Российской Федерации в условиях санкционных ограничений.....	7
Глава 2. Роль фармацевтической этики в предотвращении «аптечной» наркомании.....	14
Глава 3. Разработка баз данных для построения прогнозных моделей в аптечных организациях.....	22
Глава 4. Роль интегрированной корпоративной отчетности для организаций фармацевтической промышленности.....	24
Глава 5. Перспективы развития биофармацевтики в Арктике в рамках международной кооперации.....	28

РАЗДЕЛ 2. ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ

Глава 6. Области применения масс-спектрометрии в фармации.....	35
Глава 7. Лекарственная терапия немелкоклеточного рака легкого: было и стало, роль молекулярно-генетических исследований.....	50
Глава 8. Лечение сифилиса цефтриаксоном.....	56
Глава 9. К слову об альтернативной терапии.....	59
Глава 10. Моделирование термической ожоговой раны на крысах и оценка эффективности её лечения мазью Офломелид.....	62
Глава 11. ГЭРБ – терапия 21 века. Система контроля рефлюкса LINX – революционное решение в лечении.....	67
Глава 12. Изучение степени высвобождения диклофенака натрия и атенолола из различных мазевых основ.....	80
Глава 13. Влияние генетического полиморфизма у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа на инсулинорезистентность и персонализацию фармакотерапии.....	85

Глава 14. Возможности комбинирования ингибиторов тирозинкиназ с механической эмболизацией в лечении местно-распространенного и метастатического колоректального рака.....	88
---	----

Глава 15. Аутоиммунный полигландулярный синдром на примере клинического случая.....	92
---	----

РАЗДЕЛ 3. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ: ИССЛЕДОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

Глава 16. Гистологическое исследование внутренних органов при использовании биологически активных добавок витамина D2 в максимальной концентрации.....	97
--	----

Глава 17. Разработка биологически активной добавки с функциональной направленностью с использованием натуральных экстрактов.....	102
--	-----

Глава 18. Лекарственные растения, оказывающее противокашлевое и отхаркивающее действие, произрастающие на участке лекарственных растений ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.....	107
--	-----

Глава 19. Фармакогностический анализ травы иссопа лекарственного, интродуцируемого в условиях Центрально-Черноземного региона.....	111
--	-----

РАЗДЕЛ 4. ИННОВАЦИОННЫЕ РЕШЕНИЯ В ВЕТЕРИНАРИИ И СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

Глава 20. Сравнительный анализ методов фиксации анатомических препаратов в ветеринарии.....	116
---	-----

Глава 21. Мультимодальный подход к терапии плоскоклеточного рака ротовой полости у кошки, ассоциированного с вирусом семейства Caliciviridae (клинический случай).....	119
--	-----

Глава 22. Эффективность химических препаратов против основных вредителей кукурузы.....	127
--	-----

Сведения об авторах.....	132
--------------------------	-----

ВВЕДЕНИЕ

Современная фармацевтика представляет собой динамично развивающуюся систему, объединяющую научные, клинические, правовые и экономические подходы, направленные на обеспечение эффективности, безопасности и доступности лекарственной терапии. В условиях глобальных трансформаций и нестабильности международных рынков фармацевтическая отрасль становится одним из ключевых элементов системы здравоохранения и национальной безопасности. От её устойчивого функционирования зависят стабильность лекарственного обеспечения, качество медицинской помощи и уровень здоровья населения.

Современная фармацевтика представляет собой не просто отрасль промышленности, но сложную систему взаимодействия науки, медицины, законодательства и этики. В центре внимания оказываются вопросы рационального использования лекарственных средств, повышения эффективности терапии, развития фармаконадзора и обеспечения безопасности пациентов. Наряду с этим растёт значение фармацевтической этики, регулирующей поведение специалистов и предотвращающей злоупотребления в обращении лекарственных препаратов.

Особое место занимают исследования, направленные на создание прогнозных и аналитических инструментов для управления фармацевтическими организациями. Разработка баз данных, моделирование производственных и экономических процессов, внедрение корпоративной отчётности нового типа, международное сотрудничество формируют основу для устойчивого развития отрасли.

Развитие фармакологии демонстрирует стремление науки к индивидуализации терапии и поиску высокоточных методов диагностики и лечения. Молекулярно-генетические исследования, экспериментальные модели и совершенствование лекарственных форм способствуют повышению эффективности терапии, минимизации побочных эффектов и созданию персонализированных подходов к лечению. В фокусе научных интересов – оптимизация действующих препаратов, внедрение инновационных методов лечения и активное применение современных технологий в клинической практике.

Наряду с синтетическими средствами всё большее внимание уделяется биологически активным добавкам и лекарственным растениям. Оценка фармакологических свойств природных соединений, стандартизация их состава и разработка новых композиций способствуют формированию рынка функциональных препаратов, объединяющего достижения химии, биологии и медицины.

Инновационные решения в ветеринарии и сельском хозяйстве демонстрируют расширение сферы применения фармацевтических знаний. Современные препараты и методы лечения животных, борьба с болезнями и вредителями, разработка новых средств профилактики – всё это свидетельствует о глубокой связи фармацевтических технологий с задачами продовольственной и биологической безопасности.

Таким образом, развитие фармацевтической науки и практики в XXI веке носит комплексный и междисциплинарный характер. Интеграция клинических, правовых и экономических подходов становится ключевым условием устойчивого функционирования отрасли, а её вклад в охрану здоровья человека и окружающей среды – стратегически важным направлением национального развития. Монография «Актуальные проблемы фармацевтики: интеграция клинических, правовых и экономических аспектов» отражает этот широкий спектр проблем и тенденций, представляя целостное видение современного состояния и перспектив развития фармацевтической отрасли.

Монография предназначена для специалистов, преподавателей, студентов и исследователей в области фармации, медицины и здравоохранения.

РАЗДЕЛ 1

ОРГАНИЗАЦИЯ И РАЗВИТИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

Глава 1

РАЗВИТИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В УСЛОВИЯХ САНКЦИОННЫХ ОГРАНИЧЕНИЙ

Киселева Н.Н., Афонин А.Н.

В главе проведен анализ негативных и позитивных тенденции в развитии фармацевтической отрасли Российской Федерации в условиях неопределенности, санкционного давления, геополитических и экономических ограничений. Даны рекомендации по дальнейшему развитию отрасли в части импортозамещения, наращивание конкурентных преимуществ и дальнейшего развития.

Современная концепция оказания медицинской помощи в Российской Федерации (далее – РФ) в последние несколько десятилетий претерпела изменения. Согласно Государственной программе «Развитие здравоохранения» основными элементами развития становятся [1]:

- персонализация (personalized medicine);
- предикативность (predictive medicine);
- превентивность (preventive medicine);
- партисипативность (participatory medicine).

В рамках данной программы обозначены в т.ч. следующие задачи:

- снижение смертности;
- увеличение продолжительности жизни;
- повышение удовлетворенностью медицинской помощью.

Достижение этих целей невозможно без соответствующего развития фармацевтической отрасли, которая является социально значимой и обеспечивает национальную безопасность РФ. Согласно Распоряжению Правительства РФ [2], была утверждена «Стратегия развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2030 года», которая обозначила приоритетные цели развития:

1. В части импортозамещения – увеличение доли отечественного производства фармацевтической продукции на внутреннем рынке с целью снижения зависимости от импорта;

2. В части повышение конкурентоспособности – развитие и стимулирование инновационной деятельности, повышение качества и эффективности отечественной продукции для укрепления позиций РФ на мировом фармацевтическом рынке;

3. В части развития научно-исследовательского потенциала – укрепление фундаментальных и прикладных исследований для разработки новых лекарственных средств и технологий фармсинтеза;

4. В части инфраструктурного развития – совершенствование производственной, лабораторной и научно-исследовательской базы в фармацевтической отрасли;

5. В части цифровизации и автоматизации – внедрение современных цифровых технологий и систем автоматизации в процессы производства фармацевтической продукции, клинических исследований и продвижения лекарственных средств;

6. В части поддержки и улучшения бизнес-климата – создание благоприятных условий для развития фармацевтического бизнеса, стимулирование инвестиций и совершенствование нормативно-правовой базы;

7. В части наращивания кадрового потенциала – повышение квалификации специалистов фармацевтической промышленности и развитие системы профессионального образования для подготовки кадров, соответствующих современным требованиям фармацевтической отрасли;

8. В части обеспечения национальной безопасности РФ – организация локального производства стратегически значимых лекарственных средств;

9. В части определения перспектив – создание благоприятных условий для дальнейшего развития фармацевтической промышленности РФ.

Следует отметить, что по состоянию на октябрь 2025 года более 530 организаций фармацевтической промышленности РФ имеют лицензии на производство лекарственных средств [3]. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики РФ [4], объем инвестиций в основной капитал в 2022 году по виду деятельности ОКВЭД – 21 производство лекарственных средств и материалов составил 82,5 млрд. рублей, что по сравнению с 2014 годом в два раза больше. Вместе с тем по оценкам DSM Group [5] на

август 2025 года стоимостной объем продаж локально произведенных лекарственных средств на коммерческом аптечном рынке РФ составил 50,4%, в то время как импортных лекарств – 49,6%, рисунок 1.

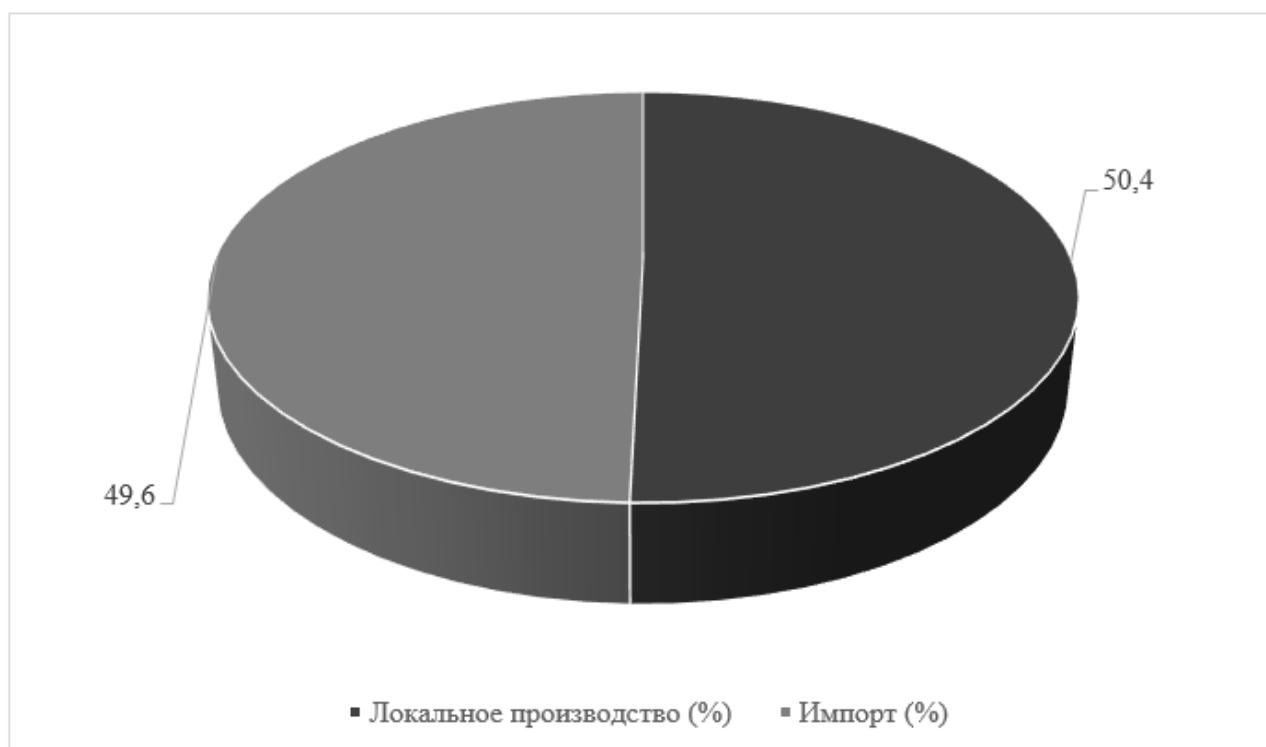


Рисунок 1 – Соотношение объемов продаж локально произведенных и импортных лекарственных средств на коммерческом аптечном рынке РФ в августе 2025 года

По сравнению с 2024 годом в августе 2025 года распределение продаж по степени локализации изменилось в пользу локализованных препаратов на 1,9% в рублях относительно восьми месяцев прошлого года. Демонстрируя незначительную положительную динамику, данный факт указывает на недостаточный объем выпуска лекарственных средств организациями фармацевтической промышленности РФ исходя из задач импортозамещения.

В ответ на введение международных санкций Правительство РФ разрабатывает различные меры по развитию организаций фармацевтической промышленности РФ, основными из которых являются специальные государственные программы поддержки приоритетных проектов, направленных на стимулирование процессов импортозамещения, развитие и локализацию отечественных фармацевтических производств. Согласно Федеральной налоговой службы РФ (далее – ФНС РФ) [6] налоговая нагрузка по виду экономической деятельности ОКВЭД – 21 производство

лекарственных средств и материалов, применяемых в медицинских целях, демонстрирует тренд на снижение, что является положительным аспектом в развитии фармацевтической промышленности РФ, рисунок 2.

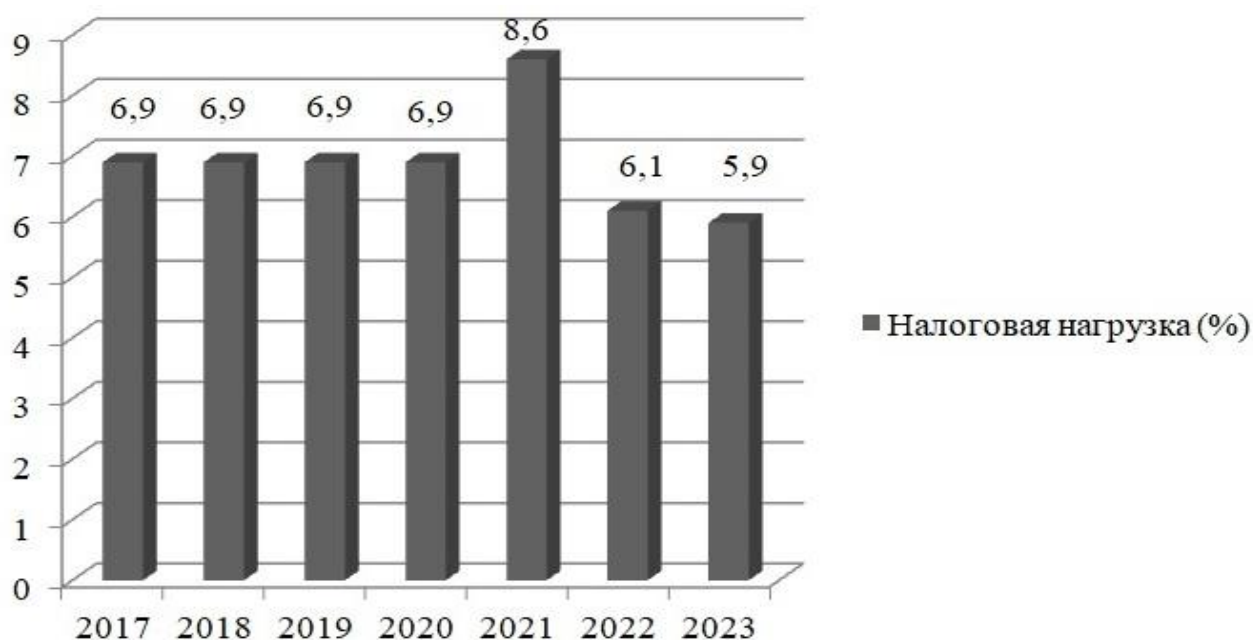


Рисунок 2 – Налоговая нагрузка по виду экономической деятельности ОКВЭД – 21 производство лекарственных средств и материалов (рассчитана как отношение суммы налогов и сборов по данным ФНС РФ к обороту организации по данным Росстата РФ, умноженное на 100%).

Таким образом, можно выделить следующие тенденции в развитии фармацевтической промышленности РФ, негативные:

- зависимость от импорта фармацевтических препаратов и сырья, что способствует отраслевой уязвимости к санкционному давлению, изменению курсов валют и инфляции;
- недостаточность импортозамещения лекарственных средств и активных фармацевтических ингредиентов (субстанций);
- в условиях геополитической нестабильности возникают инвестиционные риски, связанные с трудностями привлечения новых инвестиций;
- кадровый дефицит, отражающий недостаток квалифицированных специалистов в фармацевтической отрасли, сказывается на качестве организации производственных процессов;
- уход иностранных производителей и поставщиков оборудования для производства лекарственных средств и активных фармацевтических ингредиентов (субстанций) с рынка РФ;

– нарушение и удорожание логистических цепочек по поставке продукции и оборудования для фармацевтической промышленности РФ;

позитивные:

– увеличение численности организаций фармацевтической промышленности РФ;

– усиление государственной поддержки и разработка стратегий по локализации фармацевтических производств;

– в условиях ограниченного импорта, наращивание производства локально произведенных лекарственных средств и сырья, разработка конкурентоспособных аналогов;

– увеличение объема инвестиций в основной капитал;

– увеличение объема инвестиций в научно-исследовательские и опытно-конструкторские разработки инновационных продуктов;

– разработка и внедрение программ, направленных на поддержку локального производителя, включая налоговые льготы и субсидии;

– наращивание производства лекарственных средств и активных фармацевтических ингредиентов (субстанций).

По различным оценкам, к 2030 году объем рынка лекарственных средств РФ (без учета БАДов и парафармацевтики) вырастет примерно с 2,5 трлн. руб. в 2024 году до 5 трлн. руб., чему будут способствовать положительные совокупные факторы, упомянутые выше [7].

По данным Государственного информационного ресурса бухгалтерской (финансовой) отчетности [8],

Таблица 1

ТОП-10 ведущих фармдистрибьюторов РФ

Наименование	ИНН
ООО «ФК Пульс»	5047045359
АО «ЦВ Протек»	7724053916
АО НПК «Катрен»	5408130693
ООО «ФК Гранд Капитал»	7729418511
АО «Фармстандарт»	0274110679
АО «Р-Фарм»	7726311464
ООО «Фармкомплект»	5262036363
ООО «БСС»	7810687137
ООО «Инвин 2»	5027083476
АО «Ланцет»	7718538045

Выручка за 2024 год ТОП-10 ведущих фармдистрибьюторов РФ, составила, рисунок 3:

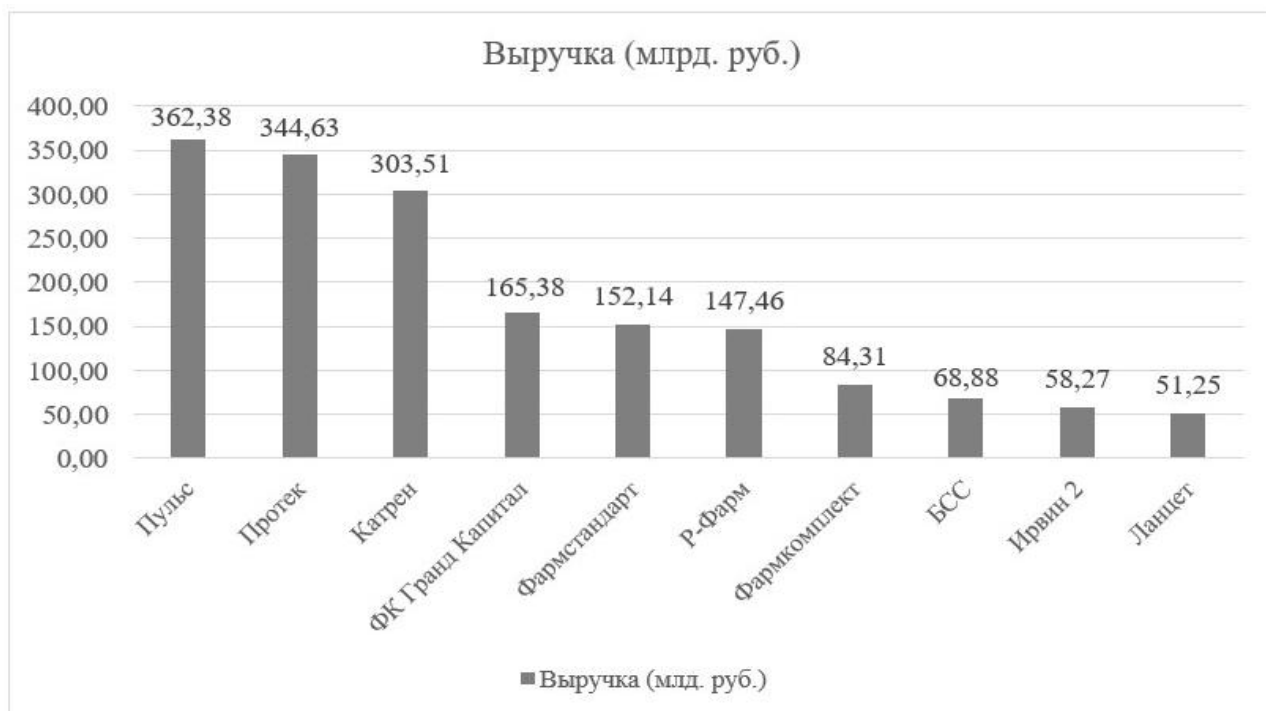


Рисунок 3 – Выручка за 2024 год ТОП-10 ведущих фармдистрибьюторов РФ (млрд. руб.)

В абсолютных значениях максимальная выручка от продаж фиксируется у Пульс (362 млрд. руб.), Протек (345 млрд. руб.) и Катрен (303,51 млрд. руб.).

В абсолютных значениях лидером по размеру чистой прибыли является Фармстандарт (22 млрд. руб.), у остальных фармдистрибьюторов размер чистой прибыли составляет менее 50% от лидера, рисунок 4.



Рисунок 4 – Чистая прибыль за 2024 год ТОП-10 ведущих дистрибьюторов РФ (млрд. руб.)

Таким образом, в качестве дальнейших действий по развитию фармацевтической отрасли РФ можно рекомендовать:

- дальнейшее активное проведение и развитие импортозамещения в фармацевтической отрасли, поскольку в условиях неопределенности в части современной геополитической и экономической обстановки, а также санкционных ограничений, возникает необходимость дальнейшего повышения эффективности импортозамещения;

- поддержка научных исследований в части увеличения финансирования и стимулирование сотрудничества между всеми заинтересованными сторонами, в т.ч. научными организациями и фармацевтическими компаниями с целью наращивания инновационных разработок;

- развитие партнерских отношений между государством и частным сектором для совместного решения актуальных проблем и реализации крупных фармпроектов;

- создание благоприятных условий для обучения и переподготовки кадров в фармацевтической отрасли, создание инновационных образовательных программ и курсов повышения квалификации для специалистов фармацевтической отрасли.

Управление в сфере здравоохранения и фармацевтики требует использования качественно новых принципов и инструментов развития. Активное использование инновационных технологий, дальнейшие инвестиции в импортозамещение будут способствовать привлечению новых клиентов, оптимизации деятельности организаций фармацевтической промышленности РФ и экономической поддержке отрасли.

1. Государственная программа РФ «Развитие здравоохранения» утверждена Постановлением Правительства РФ от 26.12.2017 № 1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/> (дата обращения: 15.10.2025).

2. Распоряжение Правительства РФ от 07.06.2023 № 1495-р «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2030 года». [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/> (дата обращения: 15.10.2025).

3. Реестр лицензий на производство лекарственных средств. Минпромторг РФ. [Электронный ресурс]. URL: <https://minpromtorg.gov.ru/docs/list/?docModalID=5a86a866-bb30-4c96-9d36-4337da16af99> (дата обращения: 15.10.2025).

4. Здравоохранение. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. [Электронный ресурс]. URL: <https://rosstat.gov.ru/> (дата обращения: 15.10.2025).

5. «Ежемесячный розничный аудит фармацевтического рынка РФ» DSM Group. [Электронный ресурс]. URL: https://dsm.ru/docs/analytics/february_2024_pharmacy_analysis.pdf (дата обращения: 15.10.2025).

6. Налоговая нагрузка по видам экономической деятельности Федеральной налоговой службы РФ. [Электронный ресурс]. URL: https://www.nalog.gov.ru/rn77/taxation/reference_work/conception_vnp/ (дата обращения: 15.10.2025).

7. К 2030 году российский рынок лекарств практически удвоится. Ведомости. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.vedomosti.ru/health/trends/characters/2025/10/16/1147429-prakticheski-udvoitsya?ysclid=mgxif3u7s0770567163> (дата обращения: 15.10.2025).

8. Государственный информационный ресурс бухгалтерской (финансовой) отчетности. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.bo.nalog.gov.ru> (дата обращения: 15.10.2025).

Глава 2

РОЛЬ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ЭТИКИ В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ «АПТЕЧНОЙ» НАРКОМАНИИ

Акматова А.Т.

В главе рассматривается роль фармацевтической этики в предотвращении аптечной наркомании, акцентируя внимание на обучении фармацевтов, этических стандартах и профессиональной ответственности. В условиях роста злоупотребления лекарственными средствами особую значимость приобретает формирование у фармацевтов профессионального сознания, основанного на принципах морально-этической ответственности. Анализируются ключевые этические нормы, регулирующие деятельность фармацевтических работников, а также законодательные механизмы, направленные на предотвращение незаконного оборота рецептурных препаратов. Особое внимание уделяется необходимости внедрения образовательных программ, ориентированных на повышение компетентности фармацевтов в вопросах выявления и предотвращения случаев злоупотребления лекарственными средствами. Рассматриваются меры ответственности за нарушение этических стандартов и нормативно-правовых требований. Автор делает вывод о необходимости комплексного подхода, включающего

совершенствование образовательных стандартов, ужесточение контроля за реализацией препаратов и повышение уровня фармацевтической культуры, как ключевого инструмента в борьбе с аптечной наркоманией. Научное исследование проводится в рамках гранта ОшГУ (Д.31/24).

Фармацевтическая этика играет ключевую роль в обеспечении безопасности и эффективности фармацевтических услуг, особенно в контексте борьбы с «аптечной» наркоманией.

Современные реалии показывают, что аптеки стали выполнять коммерческие функции, фармацевтический работник оказывается в роли обычного продавца. Планы о продажах и маркетинговые акции отвлекают специалистов от их непосредственной профессиональной деятельности, смещая акцент на показатель «среднего чека». Однако главной задачей фармацевта остается предоставление качественной фармацевтической помощи, и его деятельность не должна сводиться лишь к продаже лекарственных средств.

Как отмечает Корнюшин В., «простейший способ проверить соблюдение профессиональной этики – попытаться приобрести антибиотик в аптеке без рецепта. В большинстве случаев (более 50%) коммерческие интересы оказываются выше профессионального долга. Однако каждый фармацевт и провизор прекрасно осведомлен о том, что бесконтрольное применение антибиотиков опасно: оно может привести к серьезным побочным эффектам у пациента, а нарушение режима приема и дозировки способствует развитию устойчивых к лечению штаммов бактерий. Это представляет угрозу не только для конкретного больного, но и для общества в целом. Такие действия со стороны аптечных работников не только противоречат законодательству, но и грубо нарушают профессиональные и этические нормы, однако зачастую оправдываются стремлением к увеличению продаж» [1].

В действительности преследуя коммерческие цели аптекари продают запрещенные лекарственные препараты. Так, в г. Бишкеке была проведена совместная операция СБНОН КР и Департамента лекарственных средств и медицинских изделий при Минздраве КР. В рамках проверки, организованной в ответ на поступившие жалобы граждан о продаже лекарственных средств без рецепта, была установлена незаконная деятельность по сбыту препаратов, подлежащих строгому учету. Реализация осуществлялась без соответствующих документов, включая кассовые чеки. В ходе

внеплановых проверок в двух аптечных пунктах столицы выявлены нарушения законодательства. В результате изъято 30 флаконов тропикамида, 38 капсул препарата «Лирика» (прегабалин) и 19 таблеток «Сомнола». В отношении данных аптек, согласно статье 77, пункт 1, и статье 284, пункт 1 Кодекса Кыргызской Республики «О правонарушениях», наложены штрафные санкции на общую сумму 79 000 сом. Дополнительно было установлено, что одна из аптек осуществляла фармацевтическую деятельность без соответствующей лицензии. В связи с этим, после проведения следственно-оперативных мероприятий будет дана юридическая оценка выявленному нарушению. Сотрудники СБНОН МВД КР и Департамента лекарственных средств напомнили фармацевтическим работникам об уголовной ответственности, предусмотренной статьей 294 Уголовного кодекса Кыргызской Республики, за незаконную торговлю сильнодействующими препаратами, реализация которых допускается исключительно по рецепту врача [2].

Такие совместные рейды позволяют выявить продажу запрещенных лекарственных препаратов.

Государственный комитет национальной безопасности (ГКНБ) выявил факты незаконного оборота психотропных лекарственных средств, реализуемых как через аптечные учреждения, так и в частных жилых домах на территории г. Джалал-Абад. Об этом сообщает пресс-центр ГКНБ.

Согласно установленным данным, отдельные сотрудники аптечных пунктов, а также частные лица осуществляли незаконные закупки и сбыт психотропных препаратов без предъявления обязательных медицинских рецептов, преследуя коммерческую выгоду. Особую обеспокоенность вызывает тот факт, что основными потребителями данных препаратов являются лица подросткового возраста, использующие их не в медицинских целях, а для достижения состояния, аналогичного наркотическому опьянению [3].

В результате оперативных мероприятий, проведенных сотрудниками Службы по борьбе с незаконным оборотом наркотиков (СБНОН) МВД Кыргызской Республики, на территории Ошского рынка выявлены незаконные точки сбыта лекарственных препаратов, включая запрещенные к продаже фармацевтические средства. Об этом сообщает пресс-служба МВД КР.

17 мая 2023 года, в рамках межведомственной операции «МАК-2023» под кодовым названием «Допинг», сотрудники СБНОН МВД КР совместно с представителями Департамента лекарственных

средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики провели проверку на предмет незаконной реализации запрещенных лекарственных препаратов на Ошском рынке и территории торгового комплекса «Берекет Универсал».

В ходе проверки лица, осуществлявшие незаконную торговлю лекарственными средствами, оказали активное сопротивление сотрудникам правоохранительных органов, пытались закрыть торговые точки, угрожали, а также нанесли несколько ударов представителям ведомств. Предполагается, что данное поведение было направлено на сокрытие фактов реализации сильнодействующих и психотропных препаратов, сбываемых несовершеннолетним и лицам с наркотической зависимостью.

В результате инцидента один из сотрудников СБНОН МВД КР получил телесные повреждения и был госпитализирован в Клиническую больницу скорой медицинской помощи г. Бишкек. Факт нападения на сотрудника правоохранительных органов при исполнении служебных обязанностей, а также на представителей Департамента зарегистрирован в АИС ЖУИ с целью последующей юридической оценки. Кроме того, в ходе дальнейших оперативных мероприятий обнаружены оставленные без присмотра коробки и сумки, содержащие лекарственные препараты и медицинские изделия. По данному факту составлен акт об изъятии, после чего препараты были опечатаны и пронумерованы. Во время рейда также выявлена гражданка К.Ж., которая пыталась скрыть черный полиэтиленовый пакет за контейнером. В ходе осмотра обнаружены наркотические опиоидные анальгетики и другие сильнодействующие лекарственные средства. В соответствии с пунктом 1 статьи 284 Кодекса Кыргызской Республики о правонарушениях, в отношении граждан, осуществлявших незаконную продажу лекарственных препаратов и медицинских изделий, составлены административные протоколы. Сотрудники правоохранительных органов провели разъяснительные беседы, а в отношении двух нарушителей были применены штрафные санкции [4].

Такие случаи становятся распространенными. Стоит обратить внимание на обучение фармацевтов. Как правило, обучение фармацевтов начинается с освоения базовых принципов профессиональной этики, включая обязанность соблюдать законы, защищать права пациентов и принимать этически обоснованные решения. Основным приоритетом стал вопрос, что фармацевты должны иметь глубокие знания о законодательных нормах, которые

регулируют продажу и распределение наркотических средств. В процессе обучения необходимо включать анализ этических ситуаций, с которыми фармацевты могут столкнуться в работе, особенно в контексте предотвращения злоупотребления наркотиками. Как известно, этические стандарты являются основой профессионального поведения фармацевтов и включают в себя прежде всего обязательство сохранять конфиденциальность информации о пациентах и предотвращать утечку данных о наркотиках. Самое главное надо отметить ответственность фармацевтов включает соблюдение законодательства о наркотиках и надлежащая документация при продаже наркотических средств.

П. Клапп, М. Карроу, Р. Вакернах, В. Зерр пишут, что исследователи, которые используют людей с расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ, в качестве субъектов исследования, должны учитывать этические вопросы, выходящие за рамки основных принципов, изложенных Национальной комиссией по защите прав человека. Субъекты, испытывающие зависимость от наркотиков или алкоголя, могут считаться уязвимой группой населения, которая заслуживает дополнительной защиты. Соображения в отношении этих лиц включают в себя точки зрения на степень, в которой человек, испытывающий абстиненцию или тягу к наркотикам, может предоставить информированное согласие, правовые последствия сохранения конфиденциальности для защиты субъектов, являющихся потребителями запрещенных наркотиков, и акцент на снижении вреда в этой группе населения, учитывая риск передозировки и токсичности наркотиков.

В других странах ожидания в отношении защиты прав субъектов могут отличаться от Соединенных Штатов в зависимости от культурных и политических традиций. Существует некоторый вопрос о том, можно ли действительно считать биоэтические принципы глобальными истинами. Этические вопросы, связанные с исследованием людей с зависимостью в каждой стране, должны рассматриваться отдельно. Финансирование исследований, связанных с зависимостью, также требует дополнительной проверки, чтобы спонсоры не вмешивались в этическую научную практику исследования. Независимо от того, являются ли источники финансирования частными или государственными, мотивы учреждения могут отличаться от тех, которые изложены в интересах защиты людей-субъектов [5].

Российские исследователи Хорунжая А.А., Неронова М.Ю., отмечают, «Главной целью этических критериев продвижения лекарственных средств на рынок является оказание поддержки и содействие улучшению медикосанитарной помощи путем рационального использования лекарственных средств» [6].

М.Д. Муковнина, Г.И. Шведов, Е. В. Михайлова в научной работе указали, «В рамках практических занятий со студентами проводятся деловые игры, имитирующие рабочий процесс в аптечной организации, проигрываются жизненные ситуации, решаются экономические проблемы и т.д., но всегда особый акцент делается на морально-нравственные вопросы»[7].

Фармацевты все принимают Клятву Фармацевта, так как данная клятва определяет этические стандарты и обязательства фармацевтов. В своей научной работе она помогает установить основные принципы профессиональной этики в области фармацевтики, включая защиту здоровья пациентов, конфиденциальность информации, честность и профессиональную компетентность. Это обеспечивает надежность и безопасность фармацевтических услуг, а также способствует развитию доверительных отношений между фармацевтами и обществом [8].

Акматова А.Т. пишет: «интернет-мошенничество в этой области представляет серьезную угрозу для общественного здоровья и безопасности. Нелегальные онлайн-аптеки и другие платформы предлагают широкий ассортимент препаратов, которые можно приобрести без рецепта. Среди них часто встречаются наркотические средства, такие как опиоиды, стимулирующие и седативные вещества. Эти препараты могут быть поддельными, что увеличивает риски для здоровья потребителей. Кроме того, продавцы используют различные методы мошенничества, включая подделку рецептов и документов, что осложняет борьбу с этой проблемой» [9].

Мы акцентируем внимание на факт, что фармацевтическая этика является ключевым фактором в борьбе с «аптечной» наркоманией, поскольку регулирует профессиональное поведение фармацевтов. Данный вопрос имеет прикладное значение для повышения квалификации фармацевтов и предотвращения распространения злоупотребления лекарственными средствами. На практике важным является факт может быть подкреплено нормативно-правовыми актами, регулирующими фармацевтическую деятельность и контроль за оборотом лекарств. Соблюдение этических норм снижает доступность рецептурных препаратов для нелегального

использования, тем самым снижая уровень аптечной наркомании. Анализ обучения фармацевтов в контексте этики может способствовать разработке более эффективных программ подготовки специалистов.

Но, с другой стороны, существует вопрос, что сложно количественно измерить влияние фармацевтической этики на уровень «аптечной» наркомании.

Этические нормы могут трактоваться по-разному, что усложняет формирование универсальных стандартов. Фармацевтические компании и аптеки ориентированы на прибыль, что может вступать в конфликт с этическими принципами. Даже при наличии строгих этических стандартов эффективность их применения зависит от системы контроля и наказаний. Исследование может способствовать совершенствованию образовательных программ, повышению профессиональной ответственности фармацевтов и разработке эффективных мер контроля за оборотом лекарственных препаратов.

Формирование единых этических стандартов в фармацевтической деятельности должно основываться на международных и национальных нормативно-правовых актах. Введение строгих правил отпуска рецептурных препаратов, контроль за деятельностью фармацевтов и их ответственность за нарушения способствуют снижению уровня злоупотребления лекарствами.

Профессиональная ответственность фармацевтов включает не только юридические аспекты, но и моральные обязательства перед обществом. Осознание последствий неправильного отпуска препаратов и участие в программах профилактики наркомании являются важными элементами борьбы с проблемой.

Соблюдение фармацевтической этики, повышение квалификации специалистов и усиление контроля за отпуском лекарств способны значительно снизить уровень аптечной наркомании. Дальнейшее развитие системы подготовки фармацевтов, ужесточение ответственности за нарушения и внедрение эффективных образовательных программ остаются ключевыми направлениями в борьбе с данной проблемой.

В заключение, фармацевтическая этика необходима для эффективного предотвращения «аптечной» наркомании. Обучение фармацевтов, строгое соблюдение этических стандартов и осознанная ответственность играют важную роль в обеспечении безопасного доступа к лекарственным средствам и предотвращении их недобросовестного использования.

-
1. Корнюшин В. Профессиональная этика и деонтология фармацевта: прошлое, настоящее, будущее? // Фармацевтический вестник. – № 30. – 2011. – С. 7.
 2. https://www.instagram.com/sbnon_kg/reel/Cq2TndokMg/*
 3. https://kaktus.media/doc/504378_v_aptekah_i_jilyh_domah._gknb_vyia_vil_fakty_nezakonnoy_prodaji_psihotropnyh_lekarstv.html
 4. <https://eltr.kg/ru/na-oshskom-rynke-vyyavleny-nezakonnye-tochki-prodazh-lekarstv-v-tom-chisle-i-zapreshhennye-lekarstvennye-preparaty/>
 5. Peter Clapp, Matthew Karow, Robin C. Wackernah, Brianna K. Sanelli Zerr, Ethical issues in substance misuse and addiction-related research, Editor(s): Alan David Kaye, Richard D. Urman, Elyse M. Cornett, Amber N. Edinoff, Substance Use and Addiction Research, Academic Press, 2023, Pages 71-90,
 6. Хорунжая, А.А. Этические аспекты продвижения лекарственных средств на фармацевтическом рынке от производителя до потребителя / А.А. Хорунжая // Молодая фармация – потенциал будущего: Итоги конкурсной программы научных работ XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием. Сборник материалов конференции, Санкт-Петербург, 01 марта – 11 2023 года. – Санкт-Петербург: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023. – С. 645-649. – EDN PBGCKM.
 7. Муковнина, М.Д. Формирование профессиональной этики у студентов фармацевтического факультета / М.Д. Муковнина, Г.И. Шведов, Е.В. Михайлова // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2016. – № 63. – С. 91-95. – EDN VUSSWF.
 8. https://www.fip.org/files/fip/Statements/FIP_Oath_A4_template_Russian.pdf
 9. Акматова, А. Т. Интернет-мошенничество при нелегальной продаже препаратов, содержащих наркотические средства / А.Т. Акматова // Бюллетень науки и практики. – 2024. – Т. 10, № 9. – С. 343-348. – DOI 10.33619/2414-2948/106/37. – EDN W XKIXA.

* Instagram (принадлежит компании Meta, деятельность которой запрещена на территории Российской Федерации)

Глава 3

РАЗРАБОТКА БАЗ ДАННЫХ ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ ПРОГНОЗНЫХ МОДЕЛЕЙ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

Пантелеев А.С., Мироненкова Ж.В., Габдулхакова Л.М.

Современные методы анализа получили обширное применение во многих секторах торговли ввиду распространения высокотехнологичных информационных технологий. Результаты моделирования фармацевтическая организация может использовать в процессах управления запасами, в планировании маркетинговых мероприятий, в динамичном управлении ценами и других областях управления.

Развитие скорости и эффективности вычислительных алгоритмов в фармацевтической отрасли на сегодняшний день позволяют обрабатывать большие массивы данных (Big Data) [1, с. 60; 2, с. 60]. Результаты моделирования аптечная организация может использовать в процессах управления запасами, в планировании маркетинговых мероприятий, в динамичном управлении ценами и других областях управления. Целью исследования являлась разработка баз данных для построения прогнозных моделей целевого маркетинга в аптечных организациях.

В ходе исследования разрабатываются методические подходы для реализации программного продукта на языке Python – единой системы принятия решения о Next Best Action, который в автоматическом режиме осуществляет прогнозирование взаимодействия с клиентом в аптечной системе. Методический подход предусматривает для каждой из построенных моделей определение оптимальных параметров коммуникации и параметров предложения для прогноза вероятности отклика при каждом из возможных значений рассматриваемого параметра. При этом не отбирается одно оптимальное значение, а данные используются для обучения новой модели. Данная модель представляет из себя аналог рекомендательной системы, которая будет предсказывать финальные показатели вероятности оттока, отклика, повышения среднего чека или его маржинальности в аптечной организации.

Разработанный нами методический подход предполагает повышение качества моделей, направленных на повышение прибыльности аптечных организаций за счет создания дополнительных модулей, включающих:

- макроэкономические показатели. В зависимости от населенного пункта, его типа, площади, численности населения, половозрастной структуры, средней заработной платы, медианной заработной платы, уровня безработицы, уровня инфляции, индекса потребительских цен формируются прогнозы для аптечных организаций;

- наличие инфраструктурных объектов поблизости от аптечной организации может иметь определяющее значение в ее прибыльности и специфике потребления клиентов. К данным показателям относятся имеющиеся поблизости торговые и бизнес-центры, жилые дома, культурные и развлекательные объекты, государственные или частные медицинские учреждения, а также расстояние до ближайшей станции метро, ближайшая станция метро, расстояние до ближайшей парковки и её тип (крытая/открытая), суммарное количество парковочных мест в пешей доступности (5 мин), среднедневная доступность парковочных мест в пешей доступности;

- данные об отзывах на товары в сети интернет. Например, на сайтах [otzovik.com, market.yandex.ru, irecommend.ru] и на собственных сайтах помогут определить вероятность первой или повторной покупки товара и скорректировать в соответствии с результатами предлагаемый ассортимент продукции;

- данные о конкурентах. Позволяют оценить правильность выбранной ценовой стратегии, а также вероятность покупки товара по текущей цене. Важно создание базы данных конкурентов по каждой категории. Например, для группы парфюмерно-косметических товаров конкурентами окажутся не только другие аптечные организации, но и магазины, специализирующиеся на этой группе товаров. Данные о конкурентах формируются на базе информации сайтов их интернет-магазинов, гео-порталов [maps.google.com, yandex.ru/maps, 2gis.ru], приобретаются у организаций, проводящих масштабные маркетинговые исследования [Nielsen].

Итоговая модель предназначена для прогноза показателей, необходимых для расчета показателей кратковременной (STV, Short-Term Value) и долговременной (LTV, Long-Term Value) вариаций прибыли, которую получит аптечная организация за какой-либо период или всё время работы с клиентом за счёт затрат на привлечение, удержание, вовлечение клиентов. Данная модель обучается отдельно для каждого уникального сочетания в сегментах лекарственных препаратов, других товаров аптечного ассортимента на разных этапах жизненного цикла.

1. Умаров С.З., Наркевич К.И. Анализ интенсивности посетительского трафика в фармацевтическом ретейле с использованием элементов обработки больших данных (Big date) // Ремедиум. 2018. №1-2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-intensivnosti-posetitelskogo-trafika-v-farmatsevticheskom>.

2. Цветкова Л.А., Черченко О.В. Технология больших данных в медицине и здравоохранении России и мира // Врач и информационные технологии. 2016. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tehnologiya-bolshih-dannyh-v-medicine-i-zdravoohranenii-rossii-i-mira> (дата обращения: 31.01.2024).

Глава 4

РОЛЬ ИНТЕГРИРОВАННОЙ КОРПОРАТИВНОЙ ОТЧЕТНОСТИ ДЛЯ ОРГАНИЗАЦИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Марюшкина А.А., Сазонова И.В.

Российским фармацевтическим компаниям для многостороннего сотрудничества, интеграции на международной уровне, размещения акций на различных биржах необходимо подготовить краткую информацию о том, как стратегия, управление, результаты деятельности и перспективы организации в контексте внешней среды ведут к созданию стоимости на протяжении различных периодов, т.е. подготовить интегрированный отчет.

На сегодняшний день многие мировые биржи в своих листингах для вхождения и размещения информации о компании, требуют опубликованную интегрированную отчетность (далее – ИО). Российские организации с 2000-х гг. начали публиковать интегрированную корпоративную отчетность в том или ином виде. По данным национального реестра интегрированных отчетов, созданного при поддержке Российской Региональной сети по интегрированной отчетности [1] и национального регистра корпоративных нефинансовых отчетов, созданного Российским союзом промышленников и предпринимателей интегрированных корпоративных отчетов [2] в области фармацевтической промышленности опубликовано не было. По итогам 2019 года

лидерами по представлению ИО стали пять отраслей, формирующих существенную долю ВВП России: нефтегазовая (166), энергетика (119), металлургическая (115), финансы (97), атомная (72) [3].

Для анализа на возможный переход компании к формированию интегрированного отчета выбрали компанию фармацевтической промышленности ПАО «Биосинтез». На сегодняшний день, данная организация не составляют интегрированную отчетность, является дочерней компанией ведущей фармацевтической компании Индии – Сан-Фармы и представляет свой годовой отчет как элемент расширенной годовой отчетности. Сан-Фарма представлена на Бомбейской фондовой бирже и размещает свою отчетность, согласно их листингу. Бомбейской фондовая биржа работает по стандарту SEBI «Listing Obligations And Disclosure Requirements» от 2015г., компании должны соблюдать следующие правила: ежеквартально и ежегодно публиковать отчетность соблюдая сроки публикации, заполнить заявление по установленной форме, предоставить полный и независимый аудит финансовой деятельности. Всего в листинге Бомбейской фондовой биржи насчитывается 5167 компаний (активных – 4026) [4]. В перспективе Сан-Фарма планирует выход на Нью-Йоркскую фондовую биржу.

Нью-Йоркская фондовая биржа (NYSE) управляет семью ликвидными рынками, предоставляя инвесторам доступ к акциям, биржевым фондам (ETF), опционам, облигациям. NYSE включает в себя четыре различные фондовые биржи, каждая из которых специально разработана для удовлетворения потребностей корпоративных эмитентов и эмитентов ETF и предлагает инвесторам широкий выбор способов торговли.

Для того чтобы попасть в листинг NYSE, компания должна соответствовать минимальным финансовым и нефинансовым стандартам, критериям распределения акций. Право использовать финансовые критерии национальных стандартов США или мировые стандарты отчетности.

Рассмотрим критерии распределения акций: 400 или более акционеров лотов в США (для компаний, зарегистрированных в Северной Америке, NYSE учитывает держателей круглых лотов и акций, находящихся в США, Канаде и Мексике); 1,1 миллиона или более (включая акции IPO) публичных акций в США; 40 млн. долл. США или более в виде акций, находящихся в государственной собственности в США или 100 млн. долл. В других компаниях. Если компания соответствует всем трем критериям, она может

использовать внутренние стандарты. Проще получить право на соответствие национальным стандартам США, если компания выпускает акции в США во время листинга. Если компания не планирует выпускать акции в США во время листинга, то предлагается набор критериев распределения акций, который используется для определения соответствия компании мировым стандартам: 5000 акционеров по всему миру, 2,5 миллиона публичных акций, и 100 миллионов долларов США или более в стоимости акций, находящихся в публичной собственности. Если компания соответствует этим трем критериям, она может использовать мировые стандарты.

Главным условием деятельности NYSE является абсолютная прозрачность, то есть в любой момент, используя специальные приложения, которые разработаны для пользователей, например оригинальную заявку на листинг можно подать в электронном виде через Listing Manager, полностью интегрированное веб-приложение NYSE [5]. Таким образом, при условии соблюдения всех установленных требований Нью-Йоркской биржи, Сан-Фарма планирует занять прочную на ней нишу.

Что касается ПАО «Биосинтез», то формируемый данной компанией годовой отчет за 2018 год включает в себя такие элементы, как:

- краткая характеристика, положение общества на фармацевтическом рынке;
- приоритетные направления деятельности общества;
- отчет совета директоров о результатах развития общества по приоритетным направлениям его деятельности;
- информация о видах и объемах использованных энергетических ресурсов;
- перспективы развития общества;
- описание основных факторов риска, связанных с деятельностью общества;
- перечень крупных сделок, совершенных обществом;
- о составе директоров, исполнительном органе, размере вознаграждений
- сведения о соблюдении Кодекса корпоративного управления;
- дополнительная информация [6].

Существует множество стандартов, применяемых в РФ, для формирования отчетности. Каждая компания определяет, какой стандарт для нее является более приемлемым. Стандарт для фармацевтических компаний BIOTECHNOLOGY &

PHARMACEUTICALS Sustainability Accounting Standard предназначен для обеспечения связи на корпоративной производительности по вопросам устойчивости на уровне отрасли при рентабельности и способ принятия решений с использованием существующих механизмов раскрытия информации и отчетности [7].

Внедрение данного стандарта в деятельность ПАО «Биосинтез» и других фармацевтических организаций РФ поможет избежать многих ошибок по формированию и представлению интегрированной отчетности, сделать легче работу внутреннего менеджмента организаций. Данные рекомендации помогут организациям достичь успеха в своей деятельности, развиваться и отражать наиболее актуальную и всестороннюю информацию, финансовые и нефинансовые показатели.

1. Национальный реестр интегрированных отчетов // Российская Региональная сеть по интегрированной отчетности URL: <http://database-russian-ir.da-strateg.ru/stats> (дата обращения: 10.01.2020)

2. Национальный Регистр корпоративных нефинансовых отчетов // Российский союз промышленников и предпринимателей URL: <http://рспп.рф/activity/social/registr/> (дата обращения: 12.01.2020)

3. РСПП. Аналитический обзор за 2017-2018 гг. [Электронный ресурс] URL: <http://media.rspp.ru/document/1/f/6/f6e6f97287df39e326d6b2d236b459b1.pdf> (дата обращения: 12.01.2020)

4. Официальный сайт Бомбейской фондовой биржи [Электронный ресурс]. URL: <https://www.bseindia.com/> (дата обращения: 12.01.2020)

5. NYSE [Электронный ресурс] URL: <https://www.nyse.com/index> (дата обращения: 12.01.2020)

6. Годовой отчет ПАО «Биосинтез» за 2018 год [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <https://disclosure.1prime.ru/Portal/Default.aspx?emId=5834001025> (дата обращение 26.12.2019)

7. Sustainability Accounting Standard [Электронный ресурс] URL: https://www.sasb.org/wp-content/uploads/2018/11/Biotechnology_Pharmaceuticals_Standard_2018.pdf (дата обращения: 10.01.2020)

Глава 5

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ БИОФАРМАЦЕВТИКИ В АРКТИКЕ В РАМКАХ МЕЖДУНАРОДНОЙ КООПЕРАЦИИ

Жуков М.А., Устинова Т.В.

Биологические ресурсы Арктики возобновимы и потенциально неисчерпаемы. Экономической основой региональной экономики они могут стать при инновационном развитии биотехнологий, включая биофармацевтику. Правительство России создает для этого необходимые условия. Формируется международная кооперация Российской Федерации и Китайской Народной Республики.

Минеральные ресурсы не возобновимы и исчерпаемы. Биологические ресурсы возобновимы и потенциально неисчерпаемы. Это тот ресурс, с которым территории остаются после исчерпания минеральных ресурсов. Руководство России в последнее время уделяет большое внимание развитию биотехнологической составляющей в общем контуре технологического развития, что отражено в комплексе руководящих документов. В его основе Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2024 №309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года» предусматривающий среди целей пункты: г) экологическое благополучие; д) устойчивая и динамичная экономика. Осевую роль в системе документов развития играет принятый Государственной Думой Российской Федерации 12.12.2024 года Федеральный закон «О технологической политике в Российской Федерации и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации». Он предусматривает набор инструментов реализации технологической политики (ст. 5), включающий проекты по развитию сквозных технологий; программы инновационного развития организаций с государственным участием; мероприятия по созданию и обеспечению функционирования инфраструктуры развития технологий; национальные, федеральные, ведомственные и региональные проекты; государственные программы.

В апреле 2025 года будет дан старт новому Национальному проекту «Биоэкономика», о чем сообщил в октябре 2024 года первый вице-премьер Правительства РФ Денис Мантуров на форуме «Биопром-24» в Геленджике. Национальный проект будет включать в

себя пять федеральных проектов: 1. научно-техническая поддержка развития биотехнологий; 2. создание инфраструктуры; 3. кадры; 4. биотехнологическое оборудование; 5. организация производств микробиологической продукции. 30 ноября 2024 года принят Федеральный закон № 428-ФЗ «О биоресурсных центрах и биологических (биоресурсных) коллекциях и о внесении изменений в статью 29 Федерального закона «О животном мире» предусматривающий создание национальных центров генетических ресурсов. Ст. 11 закона предусматривает образование биоресурсных центров путем наделения функциями биоресурсного центра научной или образовательной организации, которая является федеральным государственным учреждением.

В Республике Саха (Якутия) функции, возлагаемые на биоресурсные центры, много лет успешно реализует Институт биологических проблем криолитозоны (ИБПК) ФИЦ «ЯНЦ СО РАН», который в 1978-1979 годах на базе подземной лаборатории Института им. П. И. Мельникова (ИМЗ) ФИЦ «ЯНЦ СО РАН» на глубине 12 м в толще многолетнемерзлых пород впервые в мире создал криохранилище семян растений с использованием только природного зимнего холода. Наличие такого хранилища превращает ИБПК ЯНЦ СО РАН в центр генетических ресурсов полного профиля. Исследования 2013-2023 годов показали, что за 45 лет хранения семян растений в толще многолетнемерзлых пород Центральной Якутии при температуре $-8^{\circ}\text{C} \div -10^{\circ}\text{C}$ без пересевов на 80-85 % сохранили генетическую целостность, физиологические и посевные свойства (всхожесть и выживаемость) [1].

Успешный опыт функционирования криохранилища поставил вопрос о его расширении, и эта инициатива была поддержана руководством страны. Указом Президента Российской Федерации В. В. Путина от 08.02.2022 № 44 «О национальном центре генетических ресурсов растений» предусмотрено: «... создания криобанка в рамках развития инфраструктуры Национального центра» (пункт 3е) и «... создания на территории России резервного хранилища семян ценных образцов генетических ресурсов растений на случай возникновения чрезвычайной ситуации» (пункт 3и). Во исполнения Указа № 44 от 08.02.2022 вышло Распоряжении Правительства Российской Федерации от 16.09.2023 № 2496-р, которым утверждена «Программа развития Национального центра генетических ресурсов растений на 2023-2030 годы».

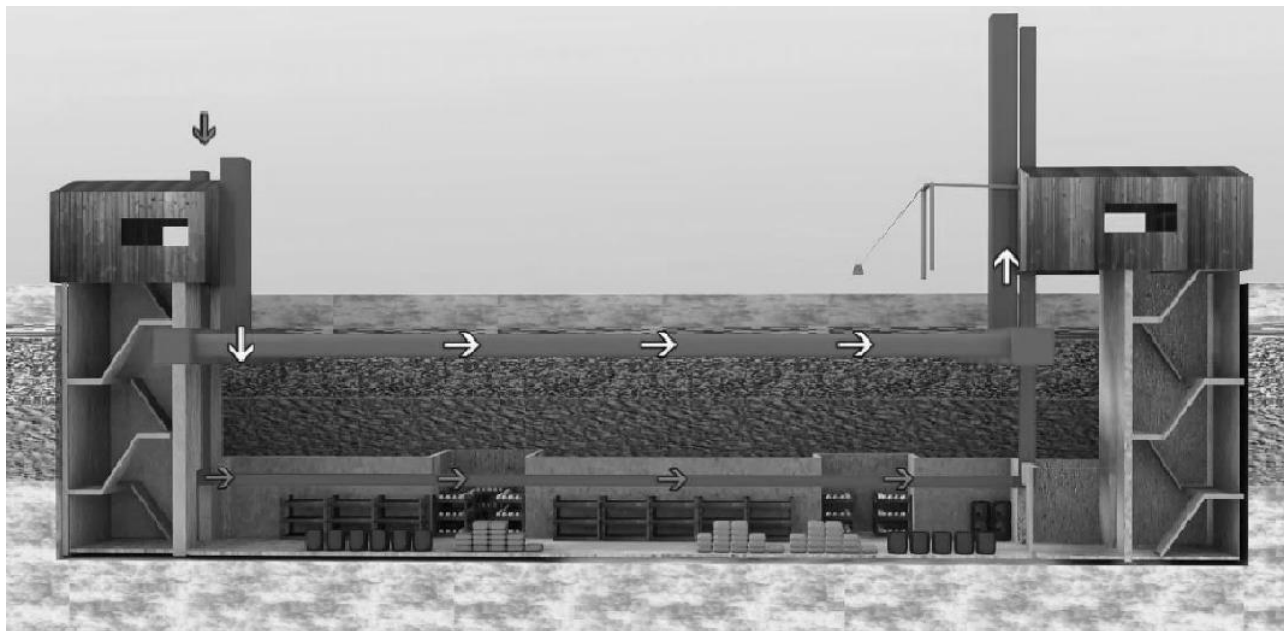


Рисунок 1 – Схема поддержания постоянной температуры в криохранилище семян растений в толще многолетнемерзлых пород на глубине 10 м за счет «запасания зимнего» холода с пределами колебания температур $\pm 0,15^{\circ}\text{C}$



Рисунок 2 – Одна из камер хранения семян растений в толще многолетнемерзлых пород



Рисунок 3 – Подземная шахта Института мерзлотоведения СО АН СССР

Государственное бюджетное учреждение «Академия наук Республики Саха (Якутия)» (Российская Федерация) и международная корпорация Xuan Yuan Group Industrial Development Co. Ltd. (Китайская Народная Республика) в сентябре 2024 года заключили соглашение о реализации проекта «Российско-Китайский научно-исследовательский институт биофармацевтики» в городе Якутск, включая создание офиса института в города Харбин. Формируется международная кооперация в сфере биофармацевтики, в которой у ИБПК ЯНЦ СО РАН наличествует значительный научный и технологический задел.

Организмы арктических и субарктических аборигенных видов и экоформ растений, животных, микроорганизмов в процессе адаптации к экстремальным условиям выработали механизмы, позволяющие им не просто выживать, а прогрессивно эволюционировать в такой среде [2]. Речь идет о биосинтезе веществ адаптогенного, иммуномодуляторного, защитного (противовирусного, антибактериального, радиопротекторного и иных направлений) действия. Это вещества неспецифического действия, способные вызывать соответствующие эффекты и в организме человека. При глубокой биотехнологической переработке этих биоресурсов Севера и Арктики эти вещества могут выступать в качестве активных начал в препаратах медицинского, пищевого, косметологического направлений [3]. ИБПК ЯНЦ СО РАН разработал и апробировал биотехнологии, произведены экспериментальные партии высокобиоактивной продукции медицинского, пищевого, косметологического и технического назначения с высокими потребительскими свойствами и добавленной стоимостью. Эта продукция сертифицирована, а технологии ее получения запатентованы [3].

ИБПК ЯНЦ СО РАН созданы биопрепараты: из пантов северного оленя – препараты общеукрепляющего, стимулирующего, восстанавливающего, адаптогенного, противоаллергического и радиопротекторного действия «Эпсорин», «Рантарин», «Валкорнин» и «Цыгапан»; из крови оленей, у которых производится срезка пантов – препарат «Пантогематоген»; из соединительной ткани якутской лошади и северного оленя – серия препаратов радиопротекторного действия, для профилактики и лечения заболеваний суставов, остеопений, остеопороза и кожных покровов; из жировой ткани арктической популяции нерпы кольчатой препарат, содержащий комплекс омега-3-полиненасыщенных жирных кислот антиатеросклеротического действия.

Из лишайников производится широкий спектр биологически активной продукции. Это: эффективные детоксиканты внутренних сред организма и радиопротекторы в отношении широкого спектра токсикантов, препараты антидиабетического, антисклеротического и антибактериального действия «Ягель», «Ягель-М» и «Ягель-Детокс». На основе препарата «Ягель» организовано в промышленных масштабах производство лечебно-профилактического хлеба «Ягелевый» с увеличением сроков хранения до 5 раз в свежем виде

без плесневения и черствления. Производятся сорта водок с очень существенно пониженной токсичностью и наркотичностью: «Сайсары», «Подледка», «Река», «Озеро», «Лес», «Северная», «Владалко»; лечебно-профилактические алкогольсодержащие бальзамы: «Симэһин Эрчим», «Эрчим», «Якутский».

Гель «АНИРНИИТ» из лишайников, сабельника болотного и розмарина эффективно связывает мочевую кислоту и выводит её из организма. На основе лишайников и родиолы розовой производится препарат «Кладород» актопротекторного и адаптогенного действия для спортсменов скоростно-силовых и сложно-координационных видов спорта. Из коры березы и слоевищ лишайников – высокоэффективный противовирусный препарат «Бетукладин», продемонстрировавший значительный эффект при профилактике и реабилитации больных, перенёсших COVID-19 по всем основным аспектам патогенеза. С использованием выделяемого из коры березы вещества Бетулин, обладающего широким спектром профилактического и лечебного противовирусного действия, включая семейство вирусов SARS-CoV-2, вирусов гриппа и других возбудителей, производится хлебобулочная продукция с повышенными потребительскими свойствами и увеличенными сроками годности. Разработан и готовится к производству биопрепарат из хвои сосны и лишайников комплексного, гликонормирующего (противодиабетического), противовоспалительного и криопротекторного (защитного в отношении обморожений) действия. Из получаемого из лишайников полисахарида лишенин в сочетании с пектином разработан сорбент, выводящий из организма кадмий, эффективный в гастроэнтерологии при интоксикации желудочно-кишечного тракта различной этиологии, при профилактике и лечении гастрита, в целях похудения, а также в стоматологии при профилактике и лечении стоматита и других воспалительных процессов полости рта.

Разработка и производство эффективных биопрепаратов из биологического сырья предполагает сбор этого сырья на обширных пространствах Республики Саха (Якутия). Эта деятельность традиционна для народов Севера. Но транспортировка собираемого биосырья с учетом обширных пространств Республики при условии сохранения его качества требует больших логистических издержек. Целесообразно первичную переработку и консервацию производить в районных центрах Республики и доставлять в ее столицу

концентраты для их дальнейшей переработки. Создать эффективную сеть заготовки и первичной обработки биологического сырья позволяет Федеральный закон от 29.12.2014 № 473-ФЗ «О территориях опережающего социально-экономического развития в Российской Федерации», который предусматривает существенную поддержку инвесторам. Территории опережающего социально-экономического развития (далее – ТОСЭР) рассматриваются как площадки инновационного технологического развития и хорошо вписываются в систему мер, предусматриваемых перечисленными выше руководящими документами. На базе промышленных парков ТОСЭР удобно реализовывать инновационные программы технологического обновления традиционной хозяйственной деятельности народов Севера, научно-внедренческую деятельность и профессионально-техническое обучение.

Решения о создании ТОСЭР на определенной территории принимается Правительством Российской Федерации. Управляющая компания ТОСЭР – государственное учреждение, создающее на территории ТОСЭР инфраструктурный комплекс в формате промышленного парка, обеспечивающее подключение к энергетическим источникам, решающее вопросы транспортных коммуникаций. Резиденты ТОСЭР имеют существенный пакет преференций. Налог на прибыль в первые 5 лет снижается с 20% до 5%, а в последующие 5 лет – до 10%. Налог на имущество не оплачивается в первые 5 лет и снижается вдвое в последующие 5 лет. Земельный налог не платится первые 3 года. Страховые взносы в первые 10 лет снижаются с 30% до 7,6%. Взносы в пенсионный фонд в первые 10 лет снижаются с 22% до 6%. Взносы в фонд социального страхования в первые 10 лет снижаются наполовину. Взносы в фонд медицинского страхования в первые 10 лет снижаются с 5,1% до 0,1%. Передача в собственность земельного участка и понижающий коэффициент при расчете арендной платы по объектам государственного (муниципального) нежилого фонда – 0.01 в первые 10 лет. Помимо этого, предусматривается: возможность использования режима свободной таможенной территории, льготный режим подключения к различным объектам инфраструктуры, использование санитарных и технических регламентов по примеру наиболее развитых государств ОЭСР, особый порядок проведения государственного контроля и муниципального надзора, предоставление особых государственных услуг.

Для российского государства использование механизмов ТОСЭР в данном случае удобно еще и тем, что традиционное природопользование народов Севера низкомаржинально и не ориентировано на современные рынки. По этой причине его приходится субсидировать. Инновационное развитие этой деятельности на площадках промышленных парков ТОСЭР обеспечит экономические условия роста благосостояния народов Севера, что имеет важное социальное значение. В феврале 2024 года Президент Российской Федерации дал поручение Правительству Российской Федерации разработать и утвердить Концепцию устойчивого развития коренных малочисленных народов Севера, Сибири и Дальнего Востока Российской Федерации на период до 2036 года, а также план мероприятий по реализации указанной Концепции, предусмотрев в федеральном бюджете средства на ее реализацию. Работа над концепцией ведется уполномоченными ведомствами.

1. Кершенгольц Б.М. Сохранение семенного материала флоры Арктики и других регионов планеты в низкотемпературных хранилищах в «вечной мерзлоте» только за счет природного холода. В сб. Сохранение биоразнообразия в Арктике. Проблемы, задачи, решения / М.: Физматкнига, 2023. – с. 109-122.

2. Кершенгольц Б. М., Аньшакова В. В., Филиппова Г. В., Кершенгольц Е. Б. Влияние температурно-влажностных метеорологических условий на качественный и количественный состав эфирных масел полыней Якутии // Химия растительного сырья. 2009. № 3. С. 89-94.

3. Кершенгольц Б.М., Жуков М.А., Шашурин М.М., Телеснина В.М. Биотехнологии как способ повышения эффективности традиционного природопользования в Арктике. // Арктика 2035. Актуальные вопросы, проблемы, решения. 2022. № 4, с. 38-53.

РАЗДЕЛ 2

ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ

Глава 6

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ В ФАРМАЦИИ

Кайшева Н.Ш., Карпенко В.А.

Цель работы – обзор и систематизация литературных данных по применению масс-спектрометрии в фармации. В главе представлены сущность, принцип, значимость и возможности метода масс-спектрометрии. Рассмотрены основные направления фармацевтических исследований с применением масс-спектрометрии: поиск новых, потенциальных лекарственных средств; изучение их характеристик на культурах клеток и животных; клинические испытания; производство и контроль качества лекарственных средств (установление подлинности, идентификация примесей и установление неизвестной структуры веществ, количественное определение лекарственных средств и примесей в лекарственных формах); метаболизм лекарственных средств. Описаны возможности метода масс-спектрометрии DART.

Фармацевтическая индустрия предъявляет высокие требования к качеству, безопасности и эффективности лекарственных веществ (ЛВ). Анализ ЛС играет ключевую роль на всех этапах их разработки, производства и контроля качества. Среди множества аналитических методов, применяемых в фармации, масс-спектрометрия (масс-спектроскопия, масс-спектрография) (МС) занимает особое место благодаря высокой чувствительности, специфичности, универсальности, экспрессности [1]. Она позволяет идентифицировать и количественно определить широкий спектр веществ, от простых молекул до сложных биополимеров, что делает ее незаменимым инструментом в решении разнообразных задач, стоящих перед фармацевтическим анализом [2]. Существенное отличие МС от других аналитических физико-химических методов

состоит в том, что она сочетает в себе и метод разделения и метод определения. Методы МС, сочетающиеся с хроматографическим разделением: газовой хроматографией (ГХ-МС), жидкостной хроматографией (ЖХ-МС), ЖХ с tandemной МС (ЖХ-МС-МС) и др. в значительной степени заменили ранее используемые методы оптической и ИК-спектроскопии. В отличие от спектроскопии, они позволяют анализировать смеси и обнаруживать микропримеси.

Целью работы явился обзор и систематизация литературных данных по применению метода МС в фармации.

Сущность метода МС заключается в том, что молекулы образца переводят в ионизированную форму, разделяют образующиеся ионы по массе и регистрируют их в виде масс-спектра, который позволяет сделать выводы о молекулярной массе соединения, его составе и структуре. Метод МС основан на прямом измерении отношений массы к числу элементарных зарядов ионов (m/z) в газовой фазе, полученных из испытуемого вещества. Заряд может быть обусловлен присоединением или потерей электрона, протона, катиона или аниона в зависимости от условий ионизации и состава образца. Ионы, образовавшиеся в ионном источнике прибора, ускоряются и перед попаданием в детектор разделяются с помощью масс-анализатора. Сигнал, отвечающий иону, представлен несколькими пиками, соответствующими статистическому распределению различных изотопов этого иона. Полученный масс-спектр является графиком зависимости относительного содержания различных ионных частиц от отношения m/z . При анализе сложных молекул возникает необходимость в двух и более последовательных масс-анализаторах для расшифровки молекулярной структуры. В tandemном масс-спектрометре масс-анализаторы выстраивают последовательно друг за другом. Из ионов, разделенных в первом масс-анализаторе, отбирают ионы-прекурсоры (родительские ионы) и разбивают их на более мелкие фрагменты столкновением с атомами инертного газа или лазерным излучением. Этот процесс реализуют перед вторым масс-анализатором, при помощи которого анализируют продукты распада (дочерние ионы) [1, 2, 3].

Принцип метода МС заключается в трех этапах [2]:

- Ионизация молекул – превращение нейтральных молекул и атомов в заряженные частицы (ионы). Например, молекулы органических веществ обычно ионизуют пучком электронов в вакууме (электронная бомбардировка).

- Сортировка ионов – после ионизации заряженные частицы переносятся в масс-анализатор, где ионы разделяются по соотношению массы и заряда.

- Регистрация ионов – разделенные пучки ионов попадают в детектор, где ионный ток преобразуется в электрический сигнал, который усиливается и регистрируется.

В анализе органических веществ чаще используются следующие методы [4, 5]:

- Электронная ионизация – ионизация паров образца потоком ускоренных электронов, разогнанных в электрическом поле. Источником электронов служит электрически нагретая вольфрамовая или ренийевая нить. Для увеличения эффективности ионизации молекул газа в источнике используется магнитное поле, силовые линии которого направлены вдоль пучка электронов. Столкновение электронов с молекулами образца приводит к их возбуждению, фрагментации и ионизации. Электронный удар дает богатые фрагментами масс-спектры, которые обеспечивают структурную информацию.

- Химическая ионизация – ионизация вещества с помощью предварительно ионизированных молекул газа. Источник ионов заполняется газом (обычно метан, изобутан, аммиак или вода) при повышенном давлении, из которого в результате ионизации под действием электронного удара генерируются ионы. Определяемые молекулы ионизируются непосредственно за счет ряда реакций ионами реагентного газа. Химическая ионизация дает очень простые масс-спектры (мягкая ионизация) с меньшей фрагментацией, дает меньше информации о том, как устроена структура молекулы, зато с его помощью легче определить ее молекулярную массу. В зависимости от газа-реагента получаются положительно или отрицательно заряженные ионы.

Разновидностью химической ионизации является химическая ионизация при атмосферном давлении. Поток образца направляется в распылитель, где он превращается в мелкодисперсный аэрозоль под действием нагретого газа, происходит термораспыление. После испарения растворителя из капелек аэрозоля поток поступает в область ионизации. Потенциал прикладывается к электроду в области распыления, что приводит к образованию коронного разряда.

- Электроспрей – ионизация вещества в растворе полярного растворителя, содержащего катионы водорода или щелочных металлов. Поток жидкой фазы направляется в иглу диаметром 0,1 мм,

которая находится под высоким потенциалом. На выходе из иглы образуется аэрозоль из заряженных капель, имеющих высокий поверхностный заряд. Используется для чрезвычайно мягкой ионизации без фрагментации очень неустойчивых молекул и нелетучих соединений, таких, как пептиды, белки, нуклеотиды, углеводы.

- Матрично-активированная лазерная десорбция – образец смешивают с веществом, которое имеет меньший молекулярный вес.

Для сильно полярных и/или высокомолекулярных веществ используются [3, 6]:

- Бомбардировка быстрыми атомами. Вещество растворяют в подходящей нелетучей матрице, обычно в глицерине. Раствор помещают в виде тонкой пленки на металлическую подложку специального штока. Образец переносят в ионный источник и после вакуумирования облучают потоком атомов с энергиями. Для бомбардировки используют также высокоэнергетические ионы цезия.

- Полевая десорбция. Раствор образца помещают на вольфрамовую проволоку диаметром 5-10 мкм (эмиттер), которую перед нанесением образца активируют для образования на ее поверхности микроигл. Эмиттер помещают в сильное электрическое поле, при этом происходит локальное усиление напряженности поля на кончиках игл. Ионы генерируются в результате различных процессов.

- Ионизация лазерной десорбцией при содействии матрицы. Образец смешивают с раствором подходящей матрицы и помещают на подложку из нержавеющей стали. После высушивания происходит кристаллизация образца и матрицы. Кристаллы подвергают воздействию лазерного излучения, образуются ионы, которые можно анализировать.

Методы десорбционной ионизации позволили широко применять МС для крупных, нелетучих и хрупких молекул. Анализ больших молекул и кластерных ионов стал возможным. Масс-спектрометры могут обнаруживать соединения масс более 10000 Дальтон. Масс-спектр бычьего сывороточного альбумина (рис. 1) показывает кластер молекулярных ионов, соответствующий протонированному тримеру при m/z 199/290. Также видны ионы, представляющие протонированный димер, протонированную молекулу и дважды протонированную молекулу [5].

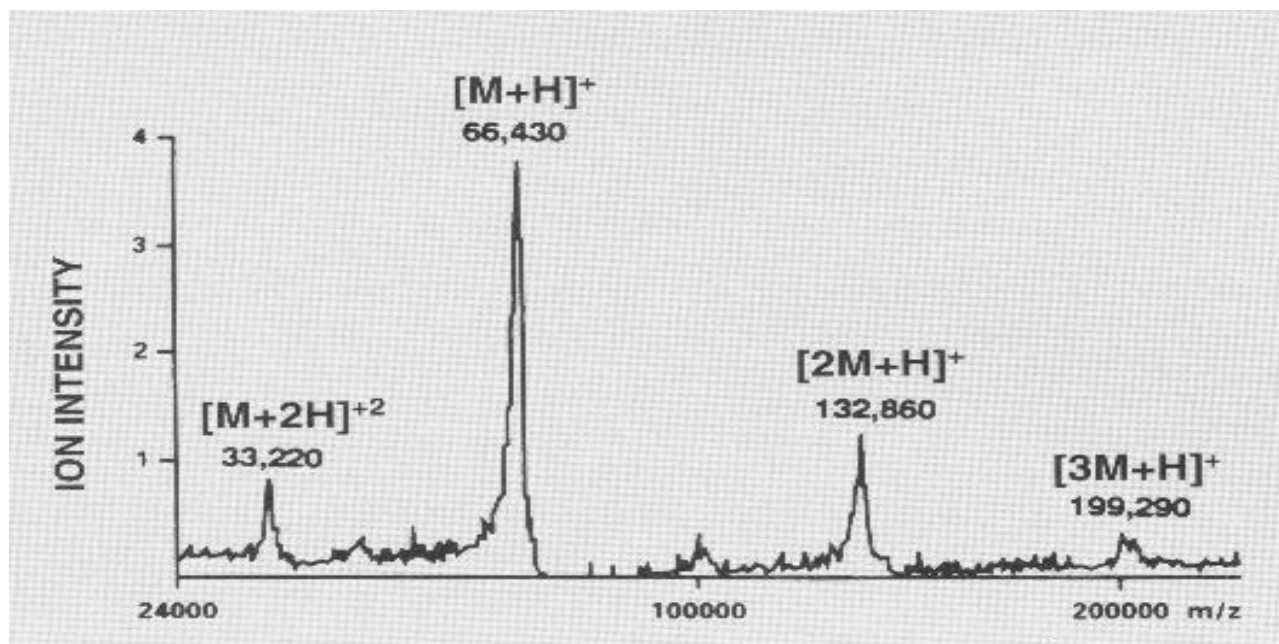


Рисунок 1 – Масс-спектр бычьего сывороточного альбумина

По мере разработки методов десорбционной ионизации возникла соответствующая потребность в масс-спектрометрах, способных анализировать ионы с повышением более высоких значений m/z . Так как электрораспылительная ионизация может наложить много зарядов (z), обычно в форме протонов, на поддающиеся воздействию большие молекулы, такие как белки. Электрораспыление позволяет масс-спектрометру с верхним m/z -диапазоном 2000-4000 анализировать соединения с очень высокой молекулярной массой. Спектр на рис. 2 представляет собой белок с молекулярной массой около 29000 Дальтон. Этот спектр был получен с использованием квадрупольного масс-спектрометра с диапазоном m/z только 2000, благодаря тому, что процесс электрораспылительной ионизации добавлял к молекулам белка от 20 до 40 зарядов в виде протонов ($z =$ от 20 до 40). Все основные пики в этом спектре обусловлены белковыми молекулами одинаковой массы, но с различным количеством присоединенных протонов и, следовательно, с разными значениями m/z [5, 6].

Электрораспыление способно ионизировать биологические материалы с молекулярными массами от 10000 до более чем 1000000. Молекулярная масса часто может быть определена с точностью до порядка одной части на 10000 или выше. Поскольку электрораспыление особенно совместимо с методами разделения жидкостей, оно стало широко используемым методом в фармацевтическом и биологическом анализе.

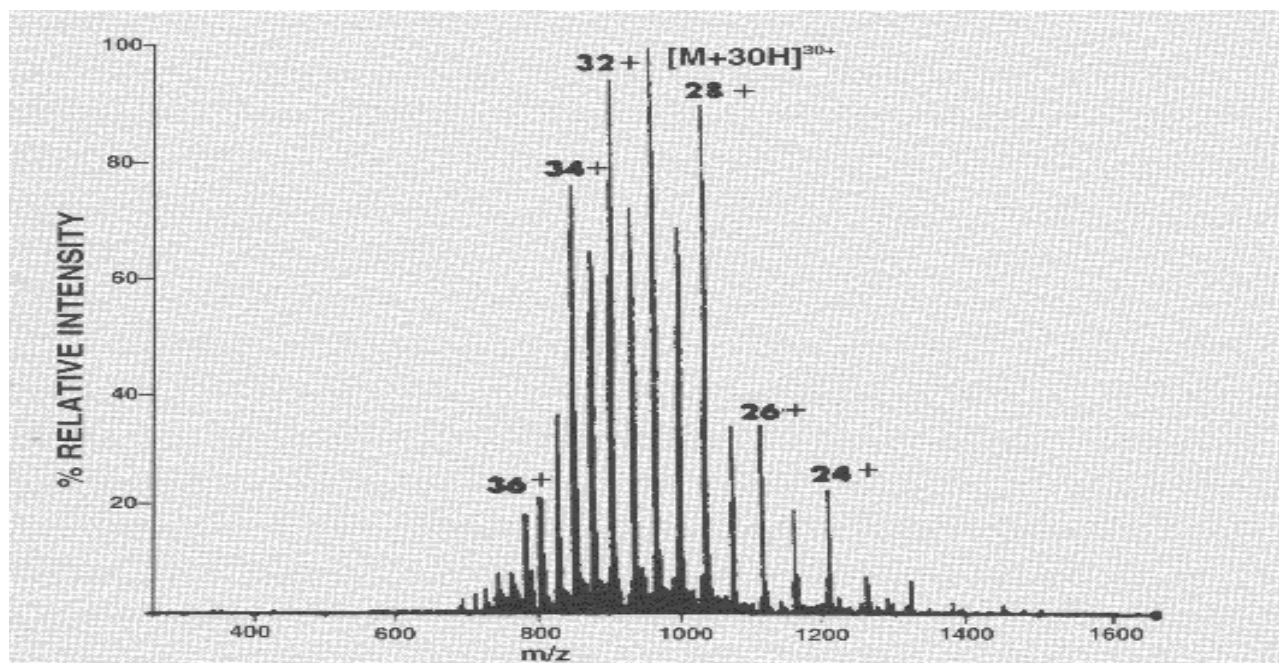


Рисунок 2 – Масс-спектр белка с молекулярной массой около 29000 Дальтон

Исследователи не всегда заинтересованы в получении полных масс- спектров, если соединения уже известны. Часто они хотят подтвердить присутствие определенных веществ или измерить, сколько их присутствует. Это обычно задача в фармакокинетических исследованиях, где целью является *количественное определение* при очень низких концентрациях в сложных смесях [7, 8]. Масс-спектрометр настроен на мониторинг только значений m/z ионов, представляющих интересующие молекулы, чтобы не тратить время обнаружения. Во многих случаях форма ионизации выбирается так, чтобы способствовать выработке одного типа иона, тем самым максимизируя чувствительность, сохраняя ионный сигнал в одном значении m/z . Эта процедура известна как *мониторинг выбранных ионов*.

Масс-спектрометры – вакуумные приборы, действие которых основано на физических законах движения заряженных частиц в электрических и магнитных полях. Некоторые блоки масс-спектрометра [1, 3]:

- система ввода образца позволяет анализировать компоненты смеси, разделяемые при помощи соответствующего прибора, соединенного с масс-спектрометром: ГХ-МС (для химических соединений с температурой кипения примерно до 400 °С), ЖХ-МС (для нелетучих полярных соединений либо термолабильных веществ), сверхкритическая флюидная хроматография-МС, капиллярный электрофорез-МС;

- ионный источник, где вещество подвергается ионизации и формируется ионный пучок;
- масс-анализатор, в котором происходит разделение ионного пучка на отдельные ионы по массе;
- детектор (приемник) ионов, где ионный ток преобразуется в электрический сигнал, который усиливается и регистрируется;
- система обработки данных. По полученному масс-спектру делается вывод: о составе образца и структуре его молекул,
- по величине тока соответствующих ионов судят о количественном составе образца. по оси абсцисс откладывается отношение массы иона к его заряду, m/z
- по оси ординат откладывается интенсивность, характеризующая относительное количество ионов данного вида.

Интенсивность выражается в процентах по отношению к полному ионному току (суммарной интенсивности всех ионов в масс-спектре) или по отношению к максимальной интенсивности ионного тока в масс-спектре.

Метод МС является фармакопейным методом, описанным в государственной фармакопее РФ, ведущих фармакопеех мира (Европейской [9, 10, 11] и США [12]), где он рекомендован для решения широкого круга прикладных медико-фармацевтических задач.

Метод МС используется в различных областях науки и технологии, например [1, 4, 5, 13]:

- в химии: позволяет исследовать структуру и состав химических соединений (природных веществ, метаболитов лекарственных препаратов и других ксенобиотиков, синтетических соединений), определять молекулярные массы, идентифицировать элементы и изотопы; используется в органическом и неорганическом анализе, в исследованиях по выяснению механизмов реакций.
- в биологии: используется для анализа белков, нуклеиновых кислот, липидов и других биомолекул, что позволяет изучать их структуру, функцию и взаимодействие;
- в медицине: применяется для диагностики заболеваний (например, определения концентрации гормонов или лекарственных средств (ЛС) в крови), а также для мониторинга эффективности лечения.

Метод МС дает важную информацию для определения молекулярной массы, молекулярной формулы или элементного состава и структуры молекул. МС используют для определения

относительной молекулярной массы соединения, которую выражают в атомных единицах массы (а.е.м.) или дальтонах, Да [14]. В масс-спектре линии с определенным отношением m/z соответствуют молекулярным фрагментам и также обозначаются целым числом, полученным при округлении точного значения m/z . Существует 3 различных понятия массы:

- средняя молекулярная масса: вычисляется на основании элементного состава и средних атомных масс; важна при изучении больших молекул;

- номинальная молекулярная масса: вычисляется с учетом элементного состава и номинальных атомных масс наиболее распространенных в природе изотопов;

- точная молекулярная масса: вычисляется из значений точных масс наиболее распространенных изотопов.

Область применения метода МС в фармацевтическом анализе охватывает практически все этапы жизненного цикла ЛС: от разработки и производства до контроля качества и клинических исследований [2, 4].

Фармацевтические исследования можно разбить на следующие 4 стадии [5, 6, 7]:

- Стадия поиска новых «кандидатов» – потенциальных ЛС: включает синтез новых соединений, скрининг экстрактов из натуральных источников, а также определение активности, специфичности и токсичности «кандидатов» ЛС. Для предпочтительных «кандидатов» рассматриваются каналы метаболизма с целью быстрого отсева неблагоприятных соединений. На этой стадии МС является основным аналитическим инструментом и включена в разнообразные научно-исследовательские подходы. На стадии поиска новых «кандидатов» разработан ряд производительных методов, включающих МС не только как инструмент по контролю результата, но и как активный компонент – инструмент поиска. В XX веке большинство ЛС экстрагировали из натуральных источников (например, пенициллин). С помощью методов выделения и разделения – экстракции растворителями, фильтрации и хроматографии – эти экстракты разделяли на фракции и выбирали наиболее активные и наименее токсичные фракции. По мере развития аналитической техники удалось определить активные начала (соединения) в таких фракциях, было установлено, что большинство ЛС – сравнительно небольшие соединения, которые можно воспроизвести синтетически. Основная стратегия создания новых ЛС

сводилась к синтезу новых соединений, их очистке, идентификации химической формулы, определению их активности и токсичности на определенном наборе биологических тестов и тем самым определению пригодности соединения как потенциального ЛС. Дальнейший отбор ЛС происходил в испытаниях на культурах клеток, на мышах и собаках, а для отобранных и безопасных ЛС – в клинических испытаниях. Поскольку синтез и очистка соединения занимали недели и месяцы, а количество синтезируемого вещества определялось многими миллиграммами, то аналитические методы ТСХ и ИК-спектроскопии были приемлемыми для выполнения. Появившиеся методы ГХ-МС оказались более информативными, более удобными и лучше автоматизированными.

➤ Стадия изучения характеристик «кандидатов» ЛС: проводят предварительные испытания на культурах клеток и на животных. Кроме того, определяют химические свойства соединения, проверяют, насколько технологичным может быть производство ЛС, определяют деграданты и метаболиты соединения в биосредах. Определение метаболизма ЛС является важным и ресурсоемким анализом. Здесь абсолютно незаменимы (ЖХ-МС-МС)-методы.

➤ Стадия клинических испытаний: проводят количественный анализ метаболизма и накопления ЛВ в органах и биосредах от пациентов (опять же с помощью ЖХ-МС-МС) из достаточно большого пула. Эти исследования совмещают с общими клиническими исследованиями и проводят корреляцию терапевтического эффекта с приемом ЛС, следят за возможными побочными действиями и определяют оптимальную дозу ЛП.

➤ Стадия производства. После утверждения ЛС проводится оптимизация его производства, определение микропримесей и последующий контроль качества промышленно выпускаемого ЛС. Как правило, используются ГХ-МС, ЖХ-МС – методы. Контроль качества ЛС включает следующие направления:

- *Установление подлинности ЛС.* Фрагментированный масс-спектр является «отпечатком пальцев» химического строения, поэтому идентичность масс-спектров однозначно свидетельствует об идентичности молекул, особенно в сочетании с использованием библиотек масс-спектров и хроматографических данных. Масс-спектр высокого разрешения позволяет определять атомный состав молекулы (брутто-формулу) по точной массе. Для идентификации органических соединений в составе сложных смесей часто применяют хромато-масс-спектрометрию – комбинацию масс-

спектрометрического детектора с газовым хроматографом. С помощью МС можно анализировать высокомолекулярные соединения: белки, полипептиды, синтетические полимеры и другие вещества.

- *Идентификация примесей и установление неизвестной структуры.* Масс-спектр позволяет определить молекулярную массу соединения по молекулярному иону, а во многих случаях выяснить, из каких фрагментов состоит молекула, что, в сочетании с применением библиотек спектров и данными спектроскопии ЯМР, дает возможность однозначно установить химическую структуру. Масс-спектральная информация может служить базой для выяснения связи между структурой молекулы и ее реакционной способностью в химических реакциях.

- *Количественное определение ЛС и примесей в лекарственных формах* проводится с использованием стандартных образцов в комбинации с традиционными хроматографическими методиками. При этом не требуется точного воспроизведения условий хроматографирования, поскольку пик на хроматограмме идентифицируют по масс-спектру, а интегрирование по площадям пиков избранных ионов или пиков избранных реакций образования конкретного иона позволяет количественно определять компонент при неполном разделении пиков на хроматограмме. Избирательность в режимах SIM (мониторинг избранных ионов) и SRM (мониторинг избранных реакций), наряду с очень высокой чувствительностью позволяет использовать комбинацию ВЭЖХ и МС для определения анализируемых ЛС на фоне таких сложных многокомпонентных смесей, как биологические жидкости или растительные экстракты.

Метод МС DART – быстрый метод получения спектров низкомолекулярных соединений в режиме on-line непосредственно во время анализа, практически не требующий пробоподготовки. Метод применим для отслеживания полноты протекания реакций органического синтеза новых ЛВ, прямого анализа компонентов смесей, обнаружения фальсификатов при анализе фармацевтических субстанций и ЛП [1, 3].

Метаболизм ЛС. При приеме ЛС происходит его распределение по организму, распределение по тканям с последующим вымыванием или расщеплением ЛС на метаболиты. Доза и частота приема регулируются в зависимости от индивидуальных скоростей этих процессов. При этом необходимо следить за возможностью возникновения токсичных метаболитов или постепенным

накоплением ЛС или метаболитов в тканях. Многие из этих процессов могут быть изучены *in vitro*, например, проникновение ЛС через мембрану клеток. Принципиально фармакинетика ЛС изучается на животных моделях *in vivo* [1, 3, 6]. Однако наибольшее количество анализов приходится на клинические испытания, т.к. в соответствии с федеральными требованиями, необходимо изучить диапазон кинетики метаболизма, вызванный особенностями пациентов. Это снижает риск возможных негативных последствий при последующем широком использовании ЛС.

Типичные назначаемые дозы составляют от единиц до десятков миллиграммов. Даже растворение ЛС в 5 л крови приводит к концентрации порядка мг/мл. Обычно динамика изменения концентрации прослеживается до уровня нг/мл. В присутствии сложной биологической матрицы такие минорные концентрации могут быть определены только с помощью методов предварительной очистки с последующим применением ЖХ-МС-МС, чаще всего с использованием тройных квадруполей. Предварительно изучается состав фрагментов ЛВ и выбираются несколько наиболее интенсивных фрагментов, минимально перекрывающихся с фоном (МС-МС)-спектров матрицы, т.е. биологических жидкостей – плазмы крови, экстрактов тканей. Зная массу родительского и нескольких фрагментных спектров, проводят так называемый мониторинг выделенной реакции (во время хроматографического пика).

Для разделения ионов по отношению массы к заряду используются анализаторы:

- Квадрупольный масс-анализатор.
- Масс-анализатор с двойной фокусировкой.
- Трехмерная квадрупольная ионная ловушка.
- Время пролетный масс-анализатор.
- Циклотронно-резонансный масс-анализатор с фурье-преобразованием.

Масс-спектрометрия / масс-спектрометрия (МС/МС) – соединение двух стадий массового анализа (МС/МС), очень полезно при идентификации соединений в сложных смесях и при определении структур неизвестных веществ. В сканировании ионов продуктов, наиболее часто используемом режиме МС/МС, генерируются спектры ионов продуктов с любым выбранным значением m/z , представленным в обычном масс-спектре. Из смеси ионов в области источника или собранной в ионной ловушке ионы с конкретным значением m/z выбираются на первой стадии массового анализа. Эти

«исходные» ионы фрагментируются, и затем ионы продукта, полученные в результате фрагментации, анализируются на второй стадии массового анализа (рис. 3). Если образец представляет собой чистое соединение и используется образующая фрагменты ионизация, спектры продукта, полученные из фрагментированных ионов в нормальном масс-спектре, могут предоставить много дополнительной информации для структурного анализа. Если образец представляет собой смесь и мягкая ионизация используется для получения, например, ионов $[M + H]^+$, вторую стадию МС можно использовать для получения идентифицирующего масс-спектра для каждого компонента в смеси. МС/МС также может быть полезна для устранения помех в экспериментах на SIM-картах, когда ионный сигнал с интересующим m/z генерируется более чем одним соединением. Для секторных, квадрупольных приборов и приборов времени пролета каждая стадия массового анализа требует отдельного масс-анализатора. Для квадрупольных ионных ловушек или масс-спектрометров ICR эксперимент MS/MS может проводиться последовательно во времени в одном анализаторе массы [1, 3].

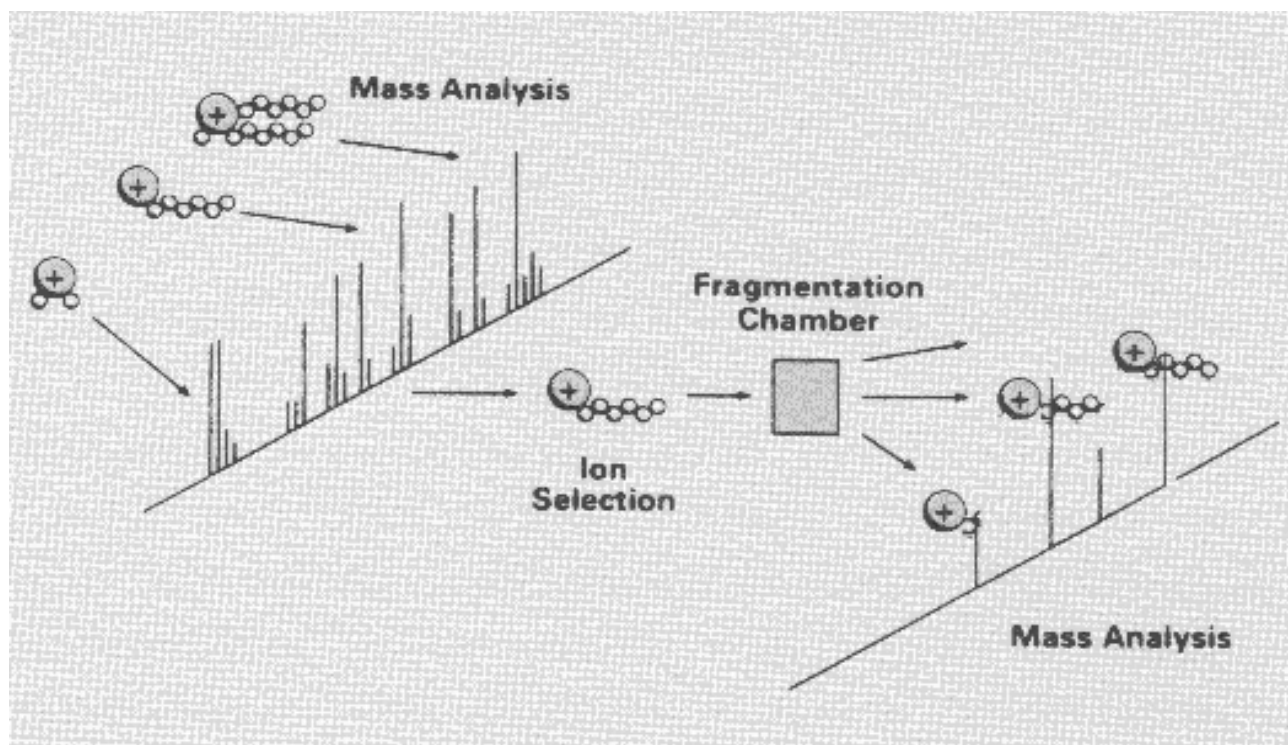


Рисунок 3 – Соединение двух стадий массового анализа (МС/МС)

В **элементной масс-спектрометрии** – методике, используемой в основном для неорганических материалов, определяется элементный состав образца, а не структурные особенности его химических составляющих. Элементная МС дает количественную

информацию о концентрациях этих элементов. Источником ионов, используемым в элементарной МС, обычно является разряд атмосферного давления, такой как индуктивно-связанная плазма (ICP), или устройство средней мощности, такое как источник тлеющего разряда. В любом случае разложение образца на составляющие его атомы и ионизация этих атомов происходит в специально разработанном источнике. Полученный атомно-ионный пучок затем разделяется или сортируется масс-спектрометром, а сигнал как функция m/z используется для определения состава образца. При использовании ICP в качестве источника ионов пределы обнаружения раствора вплоть до уровня «часть на триллион» возможны в благоприятных случаях, в то время как с источником тлеющего разряда образцы твердого металла могут быть проанализированы напрямую, а их элементный состав определен более миллиона кратный диапазон концентраций [1, 3]. Изотопная информация легко доступна, и образцы могут быть проанализированы очень быстро.

Гибридные методы охватывают диапазон от комбинации двух спектроскопических методов или двух хроматографических методов до сочетания метода разделения с методами спектроскопического определения. Преимуществом гибридных методов является возможность получения дополнительной информации, по сравнению с методами разделения. С одной стороны, *хроматографические методы* обеспечивают отличное разделение и количественное определение, в то же время идентификация разделяемых соединений на основе одних лишь хроматографических данных часто невозможна. С другой стороны, *спектроскопические методы* имеют превосходные возможности для идентификации, однако возможность идентификации решающим образом зависит от чистоты соединения в хроматографическом пике [1, 3]. Сочетание хроматографического разделения и спектроскопических методов демонстрирует свою мощь и эффективность.

Основной проблемой гибридной системы является адаптация одного набора параметров к условиям работы второго метода. Обычно для этого требуется специфический способ соединения.

Газовая хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС) – наиболее популярна из всех гибридных методов, как комбинация одного из наиболее мощных методов разделения с методом, обеспечивающим высокую степень структурной информации. Это позволяет использовать ГХ-МС для следового анализа органических веществ.

Сочетание газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием требует введения анализируемой пробы, находящейся при атмосферном давлении, в высокий вакуум масс-анализатора. Объединение капиллярного хроматографа и масс-спектрометра в режиме *on-line* можно осуществить двумя способами: напрямую или посредством открытого ввода с делителем потока [1, 3].

- *Жидкостная хромато-масс-спектрометрия.* Сочетание жидкостной хромато-масс-спектрометрии (ЖХ-МС) осуществить по ряду причин гораздо труднее, чем ГХ-МС: слишком велика газовая нагрузка на вакуумную систему вследствие испарения подвижной фазы; состав подвижной фазы часто несовместим с МС-детектированием; затруднен перенос полярных или ионных веществ из жидкой в газовую фазу [4, 5].

- *Тандемная масс-спектрометрия.* Тандемная МС применялась для количественного анализа метаболизма ЛС с начала 80-х г. К середине 90-х г. метаболизм ЛС стал первым массовым приложением тандемной МС в фармации и послужил трамплином для освоения МС химиками и биохимиками. В течение последних десятилетий тандемная МС была не только освоена, но стала основным рабочим инструментом для фармацевтических и биохимических исследований. Создав обширный рынок приборов, фармация стала основным потребителем МС и сегодня в значительной мере диктует направления ее развития. Этот метод широко используется в настоящее время. Он особенно эффективен при анализе смесей. Смесь, вводимая в ионный источник, подвергается ионизации одним из «мягких» методов ионизации, когда, в основном, образуются молекулярные ионы с небольшой энергией возбуждения. После прохождения первого масс-анализатора, эти ионы каким-либо образом дополнительно активируются, распадаются на фрагменты, которые проходят через другой масс-анализатор и дают масс-спектр индивидуального соединения [4, 6].

Таким образом, миниатюризация приборов, совершенствование методов ионизации и анализаторов, а также интеграция с другими аналитическими методами открывают новые горизонты для применения МС в разработке персонализированных ЛС, обеспечении безопасности фармацевтической продукции. Будущее фармацевтического анализа неразрывно связано с дальнейшим развитием и внедрением методов МС.

1. Илларионова Е.А., Сыроватский И.П. Основы метода масс-спектрометрии. Практическое применение метода. Иркутск: ИГМУ, 2021. 49 с.
2. ОФС.1.2.1.1.0008 Масс-спектрометрия / Государственная фармакопея РФ XV издания. 2018.
3. Карасек Ф., Клемент Р. Введение в хромато-масс-спектрометрию. М.: Мир, 1993. 237 с.
4. Гуляев И.В. Анализ фармацевтических веществ методами газовой хромато-масс-спектрометрии и капиллярной хромадистилляции-масс-спектрометрии: дис. ... канд. хим. наук. М., 2012. 168 с.
5. Идентификация и контроль качества синтетических олигопептидных фармпрепаратов методом количественной спектроскопии ЯМР ¹Н и масс-спектрометрии / В.А. Ивлев, Ю.А. Обидченко, А.С. Прокопьев и др. // Биофармацевтический журнал, 2015. Т. 7, № 3. С. 36-44.
6. Экспертиза качества лекарственных средств без стандартных образцов методами масс-спектрометрии и ЯМР / Г. Калабин, В. Васильев, Е. Чернецова и др. // Аналитика, 2017. Вып. 33, № 2. С. 106-112.
7. Компанцев В.А., Кайшева Н.Ш. Методы получения, исследование и использование в лечебной профилактике карбоксиполисахаридов / Химико-фармацевтическое производство: Обзорная информация. М.: НИИСЭНТИ, 1995. Вып. 5. 28 с.
8. Кайшева Н.Ш. Исследование природных полиуронидов и получение лекарственных средств на их основе: дис. ... д-р фарм. наук. Пятигорск, 2004. 358 с.
9. European Pharmacopoeia 6.0 // 2.2.43. Mass Spectrometry. P. 68-71.
10. European Pharmacopoeia 6.0 // 2.2.57. Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectrometry. P. 96-98.
11. European Pharmacopoeia 6.0 // 2.2.58. Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry. P. 98-100.
12. USP 2025 (United State Pharmacopeia 48 – NF 43). 2025. [https:// www.webofpharma.com/2025/03/usp-2025-pdf-free-download-united-state.html](https://www.webofpharma.com/2025/03/usp-2025-pdf-free-download-united-state.html)
13. Van Duynhoven J., Van Velzen E., Jacobs D.M. Quantification of complex mixtures by NMR. // Annual Reports on NMR Spectroscopy. 2013. V. 80. P. 181-236.
14. Кайшева Н.Ш., Кодониди И.П. Поиск и контроль качества лекарственных средств / Под ред. Н.Ш. Кайшевой. М.: Русайнс, 2023. 396 с.

Глава 7

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО: БЫЛО И СТАЛО, РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО- ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Помыткина Т.Е., Аплетина С.В.

Нами было проведено исследование как менялась лекарственная терапия за последние 30 лет и как индивидуализация лечения путём проведения молекулярно-генетического тестирования становится основополагающим принципом современной терапии.

Актуальность. По заболеваемости рак легкого занимает 1-е место среди других злокачественных опухолей у мужчин в России, а по смертности – 1-е место среди мужчин и женщин как в России, так и в мире [1].

В период с 2009г. по 2019г. отмечается рост заболеваемости раком легкого: 83,6 и 100,5 случаев на 100 тыс. населения соответственно. При этом показатель летальности заметно снизился за этот же период (с 54,1 до 48,4 случаев на 100 тыс.) [2].

Вопросы лечения, диагностических подходов немелкоклеточного рака легкого(НМРЛ) можно условно поделить на 2 периода: если до 2000-х г. выбор лекарственной терапии был сравнительно не богатый (общая выживаемость больных неоперабельным НМРК при стандартной химиотерапии составляла 6-9 мес.), то с начала 2000-х г. благодаря успехам молекулярной генетики были открыты определенные значимые механизмы в канцерогенезе рака легкого и выявлены драйверные мутации на основе которых были синтезированы ингибиторы тирозинкиназных рецепторов. Они позволили значимо и заметно увеличить в 3-4 раза выживаемость больных. Кроме того, было обнаружено что определенные генетические аномалии довольно жестко связаны с гистологическим видом рака легкого, который до этого делился на 2 основные категории –мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ) и обширная группа НМРК [3].

МКРЛ и другие низкодифференцированные формы отличаются высокой биологической агрессивностью, неблагоприятным прогнозом. Пятилетняя выживаемость при низкодифференцированной форме составляет 4-5% [4].

Подсчитано, что ко времени клинического проявления опухоли происходит от 10 до 20 генетических мутаций [5].

Цель исследования: проанализировать эволюцию лекарственной терапии НМРЛ за последние 30 лет, определить место молекулярно-генетических исследований в становлении терапии.

Объекты и методы исследования: были проанализированы подходы отечественных и зарубежных онкологов к лекарственному лечению НМРЛ за разные периоды времени, архивы газет Российского общества клинической онкологии RUSSCO, клинические рекомендации по лечению НМРЛ.

Результаты и обсуждение: С 1980-1990 гг. число вновь выявленных больных со злокачественными новообразованиями в России увеличилось на 22% и достигло 391, 3 тыс., а умерших – на 27, 3% и составило 384, 4 тыс. В структуре заболеваемости мужчин первые места занимают рак легкого (28,9%) [6].

Классические цитостатики: циклофосфан, метотрексат, использовавшиеся до 1980 г., не обладали выраженной активностью при НМРЛ. В 1980-е г. в практику вошли производные платины – цисплатин и несколько позже карбоплатин [7]. Препараты платины были выбраны в качестве стандарта лечения [8]. Наиболее часто для проведения химиотерапии НМРЛ использовали комбинацию цисплатина с этопозидом [9]. Медиана выживаемости больных распространенным НМРЛ, получающих комбинированную химиотерапию составляла 6-8 мес и лишь 20-30% больных живут более 1 года.

В 1990-е годы в практику вошел ряд новых противоопухолевых препаратов, активных при НМРЛ, – Навельбин (винорельбин), таксаны – Таксол (паклитаксел) и Таксотер (доцетаксел), Гемзар (гемцитабин)-цитостатик, ингибиторы топоизомеразы I-иринотекан и топотекан [7].

Достоверно лучшие результаты были получены при использовании комбинации паклитаксела (таксола) с цисплатином.

2000-е годы. Принципиально новым направлением в разработке методов лечения НМРЛ является использование данных молекулярно-биологических исследований для создания новых терапевтических средств. Среди препаратов, уже проходящих клинические испытания в 2000 г. были:

- 1) гипоксические цитотоксины (тирапазамин);
- 2) моноклональные антитела к рецепторам фактора роста опухоли (герцептин, или трастузумаб);

- 3) модуляторы трансдукции сигнала (бриостатин);
- 4) ингибиторы матриксной металлопротеиназы и антиангиогенезные агенты (маримастат);
- 5) генозаместительная терапия [7].

В 2004г. в Российской Федерации был впервые зарегистрирован гефетиниб – селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального факторов роста (EGFR). С тех пор гефетиниб занял прочное место в практике врача-онколога. Это первый ингибитор, который применялся в первой линии терапии местнораспространенного или метастатического НМРЛ у больных с мутацией в гене EGFR [10]. Появление в арсенале онкологов ингибиторов тирозинкиназы стало прорывом в лечении диссеминированного рака легкого.

Число известных генов-мишеней НМЛР на тот момент были – KRAS-ген синтезирующий белок, передающий сигналы клетке делиться и расти, и ген EGFR [11]. На момент 2012г. – именно ген EGFR является безусловным рекордсменом по числу фармакологических антагонистов, находящихся на разных стадиях разработки и применения. В частности, для угнетения активности EGFR уже используются 2 низкомолекулярных ингибитора (гефитиниб, эрлотиниб), 2 препарата-антитела (цетуксимаб, панитумумаб) и один препарат с «двойной» специфичностью (лапатиниб). Принципиально новым подходом, способствующим улучшению результатов лечения НМРЛ, стала тактика индивидуализации терапии, возможность говорить о которой появилась с внедрением молекулярно-генетических исследований и началом определения генов-мишеней в опухолевой ткани [12].

Москва, 5 декабря 2016г. – Компания MSD, известная как Merck & Co. в США и Канаде, сообщает о регистрации в России первого иммуноонкологического препарата пембролизумаба из класса ингибиторов PD-1 (мембранный белок иммуноглобулинов, играет роль в дифференцировки иммунных клеток). Препарат показан для лечения взрослых пациентов с распространенным НМРЛ. Пембролизумаб реактивирует способность иммунной системы организма бороться со злокачественным новообразованием [13]. Благодаря последним достижениям в области секвенирования ДНК и возросшей способности обрабатывать большие массивы данных, «генетический портрет» рака легких представлен теперь более 20 генами, подвергающихся различным генетическим изменениям и обладающих онкогенным потенциалом [14].

Таким образом в 2018г. лекарственная терапия НМРЛ:

- Для пациентов с мутациями гена EGFR в качестве терапии I линии следует рассматривать ингибиторы тирозинкиназы – гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб.

- При транслокации ALK/ROS1 оптимальным режимом I первой линии является кризотиниб.

- При мутации BRAF возможным режимом I линии является комбинация ингибиторов дабрафениба и траметиниба.

- Наиболее эффективны двухкомпонентные химиотерапевтические режимы на основе производных платины в комбинации с винорелбином, гемцитабином, таксанами, этопозидом, пеметрекседом.

Иммунотерапия. В качестве иммунотерапии I линии применялся пембролизумаб, показанный при распространённом НМРЛ [15].

2020г. В России зарегистрирован препарат Тецентрик (атезолизумаб) – единственный PD-L1 ингибитор, доказавший увеличение общей выживаемости при любой гистологии рака легкого и одобрен в пяти показаниях, как в виде монотерапии, так и в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией при различных формах НМРЛ и МКРЛ [16].

2023г. Текущий этап можно охарактеризовать как период дальнейшего уточнения места ингибиторов контрольных точек в тактике лечения, а также появление пока на далеком горизонте, в качестве второй или третьей линий терапии, серьезнейшего конкурента – конъюгатов, которые в ближайшие несколько лет будут определять инновационную повестку, во всяком случае при НМРЛ.

Новинки таргетного лечения касались в первую очередь оптимизации подхода к лечению больных с редкими мутациями, для части из которых существующие препараты – осимертиниб, афатиниб. Одна из наиболее оптимистичных областей в таргетной терапии (с появлением амивантамаба) – область преодоления резистентности к осимертинибу.

Так, вслед за представленными в прошлом году результатами исследования СНЕСКМАТЕ 816 сразу несколько работ в 2023г. подтвердили общую концепцию крайне высокой эффективности неоадьювантного применения данного класса препаратов. Четыре цикла комбинации пембролизумаба и платинового дуплета, комбинация пембролизумаба и рамуцирумаба [17].

Классическая химиотерапия представлена препаратами виналкалоидами – винорелбин, ингибиторы топоизомеразы II – этопозид, препараты платины – цисплатин карбоплатин, таксаны – паклитаксел, докситаксел, антиметаболиты – гемцитабин, пемтрексед [1].

Вывод:

Из арсенала лекарственной терапии НМРК до 1980-х годов использовали цитостатики (антиметаболиты), в 80-е годы внесены в практику производные платины в комбинации с цитостатиками, в 1990-е годы помимо цитостатиков и платины появились новые группы препаратов – таксаны, виналкалоиды, ингибиторы топоизомераз. С 2000г., в связи с открытием новых знаний в области молекулярной генетики, обретает популярность таргетная терапия: ингибиторы тирозинкиназ, моноклональные антитела, иммунотерапия: ингибиторы контрольных точек, их комбинации с уже известными препаратами. В 2023г. начались новые исследования в преодолении резистентности, поиск новых препаратов. Таким образом, мы видим, как меняются терапевтические возможности в контексте НМРК при новых открытиях и понимании биологии опухоли.

1. Клинические рекомендации – Злокачественные новообразования бронхов и легкого – 2021-2022-2023 (31.05.2021) – Утверждены Минздравом РФ С. 3, 18.

2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 239 с.

3. Козлов, Н.А. морфологическая и молекулярно-генетическая диагностика НМРЛ /НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина научно-образовательная конференция «рак легкого» 19-20 мая 2022. – URL: <https://onco-academy.ru/conferences/conf-51> (дата последнего обращения 23.10.2023). – текст электронный.

4. Янушевич, О.О. Онкология: учебник для студентов медицинских вузов. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – Гл. 8.

5. Ганцева, Ш.Х. Онкология: учебник для студентов медицинских вузов. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – Гл. 10.

6. Двойрин В.В. Статистика злокачественных новообразований в России, 1990.

7. Переводчикова, Н.И. Химиотерапия немелкоклеточного рака легкого состояние проблемы в 2000г. // Практическая онкология. – 2000. – № 3. С. 29-30, 33.
8. Моисеенко, В.М. Лекарственное лечение распространенного немелкоклеточного рака легкого // Практическая онкология. – 2006. № 3. С. 170-178.
9. Albain K.S., Crowley J.J., Le Blanc M. et al. Survival determinants in extensive stage non-small cell lung cancer. The Southwest Oncology Group experience // J. Clin. Oncol. – 1991. –Vol. 9. – P. 1618-1626.
10. Gefитиниб: путь длиною в полстолетия / Библиотека ONCOLOGY.RU – URL: https://oncology.ru/specialist/library/lung_cancer/gefitinib/ (дата обращения 21.10.2023). – Текст: электронный.
11. RosOncoWeb. Новости онкологии от 9.11.2020. Шаг вперед в терапии немелкоклеточного рака легкого. В России зарегистрирован атезолизумаб в качестве первой линии в монотерапии». – URL: <https://rosoncowsweb.ru>. – Текст: электронный.
12. Имянитов, Е.Н. Молекулярная диагностика для увеличения эффективности лечения рака легкого / газета общества онкологов – химиотерапевтов. Выпуск 5 2012. С.2. – URL <https://rosoncowsweb.ru/newspaper/archives/2012/05/> (дата последнего обращения 23.10.2023). – Текст: электронный.
13. RosOncoWeb. Новости онкологии от 8.12.2016. В России зарегистрирован первый иммунноонкологический препарат в инновационном классе ингибиторов PD-1 – Пембролизумаб». – URL: <https://rosoncowsweb.ru>. – Текст: электронный.
14. Важность современной молекулярно-генетической диагностики, меняющей подходы к терапии рака легкого // Medroche научный журнал. – URL: <https://med.roche.ru/oncology/diseases/Lung-cancer/articles/mol-diag.html> (дата обращения 21.10.2023). – Текст: электронный.
15. Лактионов К. К., Артамонова Е. В., Бредер В. В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Практические рекомендации RUSSCO // Злокачественные опухоли. – 2018. – Т. 10. – С. 35-37.
16. RosOncoWeb. Новости онкологии от 9.11.2020. Шаг вперед в терапии немелкоклеточного рака легкого. В России зарегистрирован атезолизумаб в качестве первой линии в монотерапии». – URL: <https://rosoncowsweb.ru>. – Текст: электронный.
17. RosOncoWeb. Новости онкологии от 06.07.2023. Моисеенко, Ф.В. ASCO 2023. Немелкоклеточный рак легкого / RosOncoWeb. – URL: <https://rosoncowsweb.ru>. – Текст: электронный.

Глава 8

ЛЕЧЕНИЕ СИФИЛИСА ЦЕФТРИАКСОНОМ

Койбагарова А.А., Усубалиев М.Б., Шакирова А.Т.

Проведено клинико-лабораторное исследование препарата «Цефтриаксон» в терапии 20 больных с различными формами сифилиса, способствовавшего более раннему регрессу клинических проявлений болезни и серонегативации серологических реакций. Отмечены удобство применения (одна инъекция в сутки) и короткий курс терапии (10-20 дней).

Введение

Группа препаратов резерва при лечении сифилиса — цефалоспорин III поколения — цефтриаксон. По механизму действия он близок к пенициллину: нарушает синтез клеточной стенки возбудителя. При внутримышечном и внутривенном введении обеспечивает в организме высокую концентрацию антибиотика, существенно превышающую МТК (0,01 мкг/мл). Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер как при внутривенном, так и при внутримышечном введении (в дозе не менее 1,0) [6]. Эффективность цефтриаксона при лечении больных ранними формами сифилиса отражена в ряде публикаций [7-10]. Наиболее подробно она прослежена в отношении первичного сифилиса [7]. В этом исследовании использовался Роцефин — дорогостоящий швейцарский препарат, заслуживший репутацию наиболее очищенного и защищенного от подделок. Есть результаты изучения концентрации цефтриаксона в сыворотке крови, в ликворе, а также в тканях плаценты и плода (исследования проводились с другими цефтриаксонами — Лендацином и Мегионом) [11, 12]. В дальнейшем появились цефтриаксоны различных отечественных производителей, однако они не сравнивались по эффективности терапии при сифилисе как друг с другом, так и с зарубежными аналогами. Не прослежены отдаленные результаты лечения, особенно при скрытых формах сифилиса. Полностью отсутствуют также работы об эффективности цефтриаксона при поздних формах сифилиса.

Тем не менее, несмотря на то, что необходимые исследования не были проведены, цефтриаксон все шире применяется при лечении всех форм сифилиса, в том числе и поздних. Это обусловлено следующими обстоятельствами: во-первых, препарат удобен для амбулаторного лечения — 1 инъекция в сутки; во-вторых, спектр

применения препаратов пенициллина постепенно, но неуклонно сужается по ряду причин (в связи с устарелой технологией их производства концентрация антибиотика подвержена значительным колебаниям, поэтому необходимо увеличивать как число инъекций, так и кратность их введения. Эти препараты вводят внутримышечно в виде взвеси, двухмоментно, чтобы избежать попадания в сосуд. Новокаиновая соль пенициллина и бициллины неравномерно дисперсны, что может создавать некоторые трудности при их введении – закупорка иглы). Водорастворимый пенициллин применяется все реже, так как пациенты избегают госпитализации; пенициллин «средней» дюрантности (прокаин-пенициллин) в Кыргызстане давно отсутствует; дюрантные препараты имеют неоднозначную репутацию поскольку опыт применения в 90-х гг. был не только положительным, но и отрицательным, а кроме того, эти препараты (Экстенциллин, Ретарпен) в последнее время поступают в аптечную сеть с перебоями. Однако, поскольку доказательных сравнительных исследований эффективности цефтриаксона не было, вряд ли можно считать обоснованным «вытеснение» им из лечебной практики пенициллина, однако взвешенный подход к использованию цефтриаксона при сифилисе приводит к ранней серонегативации и он должен оставаться в ряду препаратов резерва.

Материалы и методы исследования

Нами проведен анализ результатов лечения Цефтриаксоном 20 больных с различными формами сифилиса. Клинические проявления их были ярко выражены, серологические тесты – КСР, РИФ, РИБТ – резко положительные. Выявлены следующие стадии заболевания: первичный серопозитивный сифилис -10, вторичный свежий-8, вторичный рецидивный -2.

Возраст больных колебался от 21 до 45 лет. Среди пролеченных было: мужчин – 14, женщин – 6. Давность заболевания составляла от 5 недель до 1 года 2 месяцев.

Цефтриаксон назначали при:

ранних формах – по 0,5 г в/м 1 раз в сутки – 10 дней,

поздних – по 1,0 г в/м 1 р/с – 20 дней.

Перед использованием препарата тщательно собирался анамнез на предмет его переносимости. Лечение проводилось в амбулаторных условиях.

Реакция обострения Яриша-Гексгеймера наблюдалась у 11 больных, в среднем она начиналась через 3-6 часов от начала лечения и длилась 5-7 часов.

Клинические проявления болезни под влиянием проводимой терапии проходили через 5-14 дней. Быстрее всего регрессировали эрозивные шанкры и розеола (4-6 день), дольше сохранялись папулы на ладонях и подошвах, а также широкие кондиломы (10-14 дней).

Особо хочется отметить, что режим смены положительных результатов серологических тестов на отрицательные происходил в достаточно короткое время – через 2 -12 месяцев (см. табл.).

**Динамика КСР, РИФ, РИБТ
у больных сифилисом после лечения Цефтриаксоном**

Периоды сифилиса	Количество больных	Серонегативация по срокам		
		2-4 мес.	5-8 мес.	9-12 мес.
Первичный серопозитивный сифилис	10	6	4	—
Вторичный свежий сифилис	8	5	3	—
Вторичный рецидивный сифилис	2	—	1	1

Результаты исследования

Критический анализ полученных данных свидетельствует о высокой терапевтической эффективности и безопасности Цефтриаксона в терапии различных форм сифилиса. В процессе лечения и после наблюдались:

1. ускоренное разрешение сифилидов;
2. более ранняя и полная негативация серологических реакций у всех больных по сравнению (литературные данные) с другими известными препаратами, широко применяемыми в терапии сифилиса;
3. препарат удобен в использовании – одна инъекция в сутки;
4. короткий курс лечения – 10-20 дней.

Заключение:

Цефтриаксон по рекомендуемой нами методике подтвердил свою высокую эффективность и безопасность, что в полной мере соответствует международным стандартам по доказательной медицине.

1. Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М.: Деловой экспресс, 2012. 112 с.

2. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями (РОДВК). М., 2012.

3. Лосева О. К. Современные проблемы лечения сифилитической инфекции. Эффективная фармакотерапия 2011; 10: 42-45.

4. Мишанов В. Р. Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения пациентов с ранними формами сифилиса бензилпенициллина натриевой солью и бензатина бензилпенициллином в Нижегородской области. Совр пробл. дерматовенерол. иммунол врач косметол 2012; 1: 17-22.

5. 15. Clement M. E., Okeke N. L., Hicks C. B. Treatment of syphilis: a systematic review. JAMA 2014; 312 (18); 1905-1917.

6. Шакирова А.Т., Осмоналиев М.К., Койбагарова А.А. «Венерология», учебник, 2024 г, 293 стр., МОиН КР.

Глава 9

К СЛОВУ ОБ АЛЬТЕРНАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Кириллова Т.С., Кострыкина Л.С., Гайденгер Е.А.

Проводится дискуссия относительно жизнеспособности альтернативной терапии и возможности ее применения. Некоторые исследователи к альтернативной терапии относятся с осторожностью, однако большинство публикаций солидарно относительно ее положительных сторон и целесообразности применения как части восстановительной медицины и эффективного звена репаративного биогенеза.

Альтернативная терапия включает совокупность мероприятий терапевтического воздействия, регламентированных лечебно-профилактическими государственными учреждениями. В большинстве штатов Америки и некоторых странах западной Европы, эти вопросы решаются Управлением по контролю качества медикаментов и пищевых продуктов, в России – Министерством здравоохранения, в Юго-Восточной Азии – органами врачебного контроля и т.д.

Альтернативная терапия, как лечебно-профилактическая тактика, не противопоставляется практической медицине, а как дополнительная стратегия в немалой степени способствует улучшению эффективности влияния на организм больных стандартных методов лечения.

В мире неуклонно растет интерес клинической медицины к альтернативной терапии, показателем которого, например, служит

рост бюджета Национального центра альтернативной медицины США с 50 миллионов долларов в 1997 году до 120 миллионов в 2006 году. Примечательно, что наиболее часто альтернативными методами лечения пользуются женщины в возрасте от 30 до 50 лет, причем, достаточно обеспеченные и образованные. За один только 1997 год, в США больные израсходовали на альтернативную терапию 34,4 млрд. долларов, причем, с 1990 года, эти затраты возросли на 45%, в основном за счет увеличения количества пациентов, пользующихся альтернативной терапией. Аналогичная тенденция отношения к альтернативной терапии отмечается и в ряде других стран.

В последнее время, использование больными методов, отличающихся от методов практической медицины, получает широкое распространение. Так, для изучения альтернативной терапии во многих странах создаются специальные научные центры, проводятся конгрессы, издаются научные журналы и монографии. Например, в 1992 году в США решением Конгресса в Национальном институте здоровья был образован Национальный центр альтернативной медицины.

В целом эти официально регламентированные методы принято обозначать как «конвенциональные» (лат. – *conventionalis* «соответствующий договору, согласованный»), характерной особенностью которых является разрешение на их применение только после клинической апробации, т.е. они проходят специально организованные, рандомизированные клинические испытания. В этом контексте, методы альтернативной медицины такие исследования не проходят, а, по мнению некоторых адептов альтернативной медицины, стандартные методы исследования в большинстве случаев дают искаженные результаты, в связи с чем, не входят в арсенал средств альтернативной медицины [1].

Для характеристики лечебных мероприятий, наряду с понятием «альтернативная терапия», предложен еще ряд формулировок, по сути своей отличающихся от конвенциональных определений, например:

1 Нетрадиционное лечение, или в обратном смысле «традиционное», в основе которых лежат средства народной медицины.

2 Спонтанные средства, которые изготавливаются и применяются самими больными.

3 Дополнительная и альтернативная терапия. В последнее время это словосочетание используется наиболее часто.

Употребление профессиональными медиками того или иного термина, коррелирует со степенью их информированности и отношения к альтернативной терапии. К сожалению, нередко у некоторых врачей срабатывает защитный рефлекс профессиональной консервативной солидарности, условный рефлекс самообороны и отторжения даже положительных результатов от альтернативной терапии. Чаще всего такие врачи, в отсутствие толерантности и психологической оптимистической мотивации, теряют доверие у больных, вызывают раздражение и даже отчуждение.

По классификации Национального центра США выделяют наиболее часто применяемые средства альтернативной терапии:

1. Лекарственные средства из трав (фитотерапия – лат. *phytotherapia*).
2. Диета и применение пищевых добавок (диетотерапия – лат. *diaetotherapia*).
3. Использование средств «народной медицины».
4. Фармакологические и биологические препараты.
5. Акупунктура.
6. Мануальная терапия.
7. Биоэлектромагнитные методы.
8. Методы психотерапии.

Эти средства обычно не регламентируются и не контролируются специалистами, ответственными за качество лекарственных препаратов. Однако в США и некоторых странах Европейского континента, делаются небезуспешные попытки регламентировать применение указанных лекарственных средств в качестве альтернативной терапии и, в первую очередь – фитотерапию. Так, с 2004 года разрешено регистрировать как лечебные средства, препараты на основе трав, которые использовались более 30 лет, а в странах ЕС более 15 лет, при условии отсутствия серьезных побочных явлений от их использования. На этой основе была создана специальная служба, в круг задач которой входил анализ данных по лекарственному средству, выдача сертификата на его производство, определение и указание срока годности, способа и показаний к применению, дозировка, возможные побочные явления.

Арсенал средств альтернативной терапии в ряде стран причисляют к пищевым добавкам, которые по законодательству 1994 года разрешено производить и распространять без каких-либо ограничений относительно эффективности и безопасности. Приводятся аргументы, что в компетенцию FDA не входит анализ

этих лекарственных средств до появления на рынке, и лишь в случае получения сведений об их патогенетической связи с возникшими осложнениями, можно вводить запрет.

В США планируется, а в отдельных штатах уже и практикуется, регламентирование альтернативных средств со стороны FDA, близкое к регламентации официальных лекарственных средств [2]. В Российской Федерации, ситуация почти такая же.

1. Angell M., Kassirer J. Alternative medicine – the risk of untested and unregulated remedies // New. Engl. J. Med. 1998 Vol. 339 P. 839-841.

2. Eisenberg D.M., Davis R.B., Ettner S.L. et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997 // JAMA. 1998 Vol. 280 P. 1567-1569.

Глава 10

МОДЕЛИРОВАНИЕ ТЕРМИЧЕСКОЙ ОЖГОВОЙ РАНЫ НА КРЫСАХ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЕЁ ЛЕЧЕНИЯ МАЗЬЮ ОФЛОМЕЛИД

Ставский Е.А., Теплякова Т.В., Надеев А.П.

*В главе представлен метод получения на крысах экспериментальной модели глубокой термической ожговой раны IIIa – IIIb степени тяжести. Рассматриваются результаты оценки эффективности применения мази Офломелид для лечения указанной ожговой раны, определения сроков и скорости её заживления при использовании этой мази с целью обоснования и возможного последующего применения мази Офломелид в качестве контрольной мази сравнения в экспериментах по разработке новых перспективных прописей мазей для лечения глубоких ожгов. Показаны *in vivo* выраженные противовоспалительные, регенеративные свойства мази Офломелид, высокая эффективность заживления данной мазью ожговых ран у подопытных животных к 45-50 суткам цикла их лечения открытым способом.*

В Российской Федерации ежегодно происходит более 300000 тысяч пожаров, в результате которых более 800 тысяч человек получают термические ожоги, из них более 180 тысяч погибают [1-3]. В настоящее время для лечения ожгов консервативным способом существует достаточно широкий набор лекарственных средств (более

10 препаратов) [4]. При этом из них для лечения глубоких ожогов в основном рекомендованы Офломелид, Стелланин-ПЭГ, Аргосульфан, Мирамистин мазь, мазевые повязки Бранолинд Н [4]. Учитывая инфицирование ожоговых и других ран наряду с обычными бактериями, микрофлорой устойчивой к антибиотикам, большим количеством нежелательных побочных последствий антибиотиков для организма человека и животных, измененной реактивности организма, прежде всего человека [5-7] остаётся актуальной проблема разработки новых лекарственных средств лечения ожоговой травмы у людей и, прежде всего, лечения глубоких термических ожогов. При этом перспективность и эффективность разрабатываемых новых лекарственных средств должна быть предварительно установлена в опытах *in vivo* на модели глубоких ожоговых ран на лабораторных животных. Известны различные методы моделирования указанных ожогов, и, прежде всего, на крысах [8-12]. Применяют, например, разогретые металлические пластинки или латунный цилиндр, воду с высокой температурой, горячий водяной пар, инфракрасное излучение и т.п [8-12].

Целью работы являлась разработка и апробирование в эксперименте оригинального способа получения модели глубоких ожоговых ран IIIa – IIIб степени тяжести на крысах и проведение экспериментальной оценки лечебных свойств мази Офломелид для обоснования её возможного использования в качестве контрольной мази при сравнительной оценке новых противоожоговых мазей.

Термический ожог кожи IIIa – IIIб степени моделировали на крысах-самцах популяции Wistar массой 177-237 г. Животным после удаления волосяного покрова в паравертебральной области спины на уровне ее середины под общим наркозом комплексным анестетиком диссоциативного действия наносился контактный термический ожог медной пластинкой прямоугольной формы ($L=4$, $W=3$, $S=12\text{см}^2$) с силой в 1,6 кг, нагретой до 200°C . Для этого крысу помещали на измерительную площадку электронных весов для контроля прикладываемой силы давления в процессе нанесения ожога. Время экспозиции пластины составляло 12 сек. Контроль температуры нагрева осуществляли с помощью прикрепленной непосредственно к медной пластинке термопарой с выводом от последней на считывающее электронное устройство показателя температуры. Нагрев собственно пластинки до требуемой температуры осуществляли на электроплите. Под контролем времени экспозиции данное устройство обеспечило формирование одинаковых по

площади и глубине поражения ожоги. На следующий день в условиях асептики хирургическим методом удаляли струп, обрабатывали рану 3% раствором перекиси водорода, подсушивали рану стерильной салфеткой. Полученная модель была готова для проведения оценки лечебных свойств и эффективности ранозаживления испытуемой мази. В данной работе осуществляли оценку указанных свойств мази Офломелид при лечении ожоговых ран открытым способом на 10 крысах-самцах. Коммерческая мазь Офломелид – мазь для лечения ожогов II – IV степени тяжести [4]. Препарат с антибактериальным, местноанестезирующим и улучшающим регенерацию тканей действием для наружного применения. Состав мази из расчёта на 1,0 г мази: офлоксацин -10 мг; лидокаина гидрохлорид (в форме моногидрата) – 30 мг; метилурацил – 40 мг. Вспомогательные вещества: макрогол 1500, макрогол 400, пропиленгликоль, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат. Мазь имеет сметанообразную массу и расфасована в тубы по 100 г. В процессе лечения животным ежедневно наносили по 3,0 г мази на рану, заходя при этом на 5,0 мм за её края по периметру. Лечение крыс продолжали 50 дней до момента заживления у них ожоговых ран. Содержание животных соответствовало «Правилам лабораторной практики» (GLP) и Приказу МЗ РФ № 708Н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Экспериментальную работу осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г.), «Правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных», (Страсбург, 1986). Все животные содержались при естественном освещении на стандартном рационе при свободном доступе к корму, воде. Ежедневно у всех животных оценивали площади раневого дефекта по методу Л.Н. Поповой для последующих расчётов процентов уменьшения площади раны (ПУП)

[5, 13-14]. Для оценки токсичности определяли двигательную активность животных, аппетит, изменение массы тела на 6,12,18, 24, 30, 36, 42, 45 сутки. Все данные обрабатывали статистически с помощью программ Microsoft Excel и Statistica. Достоверность различий средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$. Результаты экспериментальной оценки *in vivo* лечебных свойств мази Офломелид представлены в табл. 1-2.

Из данных, представленных в табл. 1, следует, что динамика показателей прироста массы тела у крыс на всем протяжении цикла

лечения была положительной. При этом общий прирост массы тела к концу срока лечения составил $275,4 \pm 122,2$ г. Таким образом, мазь Офломелид для экспериментальных животных оказалась нетоксичной в использованных количествах в ходе эксперимента.

Таблица 1

Динамика показателей прироста массы тела у крыс в процессе лечения ожоговых ран мазью Офломелид (г)

Сроки наблюдения, сутки								Общий прирост массы тела крыс
6	12	18	24	30	36	42	45	
$64,9 \pm 52,2$	$68,1 \pm 53,5$	$46,5 \pm 35,5$	$63,2 \pm 42,4$	$65,2 \pm 52,2$	$68,1 \pm 53,5$	$46,5 \pm 35,5$	$62,1 \pm 40,3$	$275,4 \pm 198,2$
$64,9 \pm 32,4$	$68,1 \pm 33,2$	$46,5 \pm 22,0$	$63,2 \pm 26,3$	$65,2 \pm 32,4$	$68,1 \pm 33,2$	$46,5 \pm 22,0$	$62,1 \pm 24,2$	$275,4 \pm 122,2$

Таблица 2

Динамика изменения площади ран у крыс в процессе лечения ожоговых ран мазью Офломелид (см²)

Сроки наблюдения, сутки							
6	12	18	24	30	36	42	45
$16,1 \pm 4,4$	$8,6 \pm 1,7$	$4,7 \pm 1,4$	$2,6 \pm 0,9$	$1,8 \pm 1,2$	$0,8 \pm 0,6$	$0,8 \pm 0,8$	$0,7 \pm 0,5$
$16,1 \pm 2,7$	$8,6 \pm 1,1$	$4,7 \pm 0,8$	$2,6 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,7$	$0,8 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,6$	$0,7 \pm 0,3$

Примечание: в табл. 1 и 2 представлены средние показатели прироста массы тела и площади ран у крыс, соответственно, с их стандартными отклонениями ($\bar{X} \pm \sigma$; числитель); доверительными интервалами для вероятности 95% ($\bar{X} \pm P_{0,05}$; знаменатель). $\bar{X}$ – среднее арифметическое; σ – стандартное отклонение; $P_{0,05}$ – доверительный интервал для вероятности 95%.

Динамика заживления ран у опытных крыс (табл. 2) также была положительной. Визуально у крыс, леченных указанной мазью, раны практически зарубцевались на 45 сутки, однако при этом на фоне розовых рубцов регенерировавшей кожи ещё сохранялись небольшие дефекты кожи размерами 0,7 см² покрытых сухими корочками. Полное заживление ран с исчезновением корочек было отмечено на 50 сутки наблюдения. Визуальную картину подтвердили показатели процента уменьшения площади ран (ПУП) для этих животных. При этом значение ПУП у крыс достиг 95% на 45 сутки наблюдения.

Выводы

1. Разработан и апробирован в эксперименте оригинальный метод получения модели глубоких термических ожоговых ран IIIa – IIIб степени тяжести у крыс.

2. Мазь Офломелид не обладает токсичностью для экспериментальных животных, обладает выраженными лечебными и регенеративными свойствами. Обеспечивает эффективное заживление глубоких термических ожоговых ран IIIa – IIIb степени тяжести у крыс в течение 45-50 суток консервативного лечения открытым способом. Мазь Офломелид является перспективной для её использования в качестве контрольной мази сравнения при разработке и экспериментальной оценке новых прописей мазей для лечения глубоких термических ожогов.

1. Терентьева, Н.А. Ожоги. Ожоговая болезнь / Н.А. Терентьева, А.М. Осипова. –// Молодой ученый. – 2024. – № 4 (503). – С. 451-454.

2. Шаповалов К.Г., Емельянов Р.С., Михайличенко М.И. Термический травматизм в Сибирском регионе. Здравоохранение Российской Федерации. 2023; 67 (3): 211-216. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-3-211-216>
<https://elibrary.ru/foflto>

3. А.Р., Орлова О.В., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Дворникова Л.Г., Семенихина Н.М. Оценка эффективности лечения экспериментальных ожоговых ран по результатам лабораторных и морфологических исследований. *Бюллетень медицинской науки*. 2023; 3 (31): 65-73. <https://doi.org/10.31684/25418475-2023-3-65>

4. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: Видаль Рус, 2019, 1200 с.

5. Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Панкрушева Т.А., и соавт.. Новые способы местного медикаментозного лечения гнойных ран. Исследования и практика в медицине. 2020; 7 (2): 56-63.

6. Зотов Д.С., Панкрушева Т.А., Жилева Л.В. и соавт.. Сравнительная оценка применения иммобилизованной формы гексэтидина, фотодитазина и их комбинации в лечении гнойных ран // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2021. № 4 (80). С. 149-154.

7. Краснолуцкая В.Н., Сесорова Д.В. Современные подходы к лечению гнойных ран // Медицина. 2017. № 5 (2). С. 10-12.

8. Власов А.А. /Применение коллаген-хитозановых покрытий и дермального эквивалента кожи в местном лечении термических ожогов. Дисс. канд. мед. наук, Красноярск. 2010.

9. Самкова И.А. /Разработка технологии и анализ противоожоговых многокомпонентных лекарственных форм, в том числе содержащих наночастицы железа. Дисс. канд. фарм. наук, Екатеринбург. 2020.

10. Могильная Г.М., Фомичева Е.В., Евглевский А.А. Активация синтеза внеклеточного матрикса дермы после термического ожога. Морфологические ведомости. 2023;31 (1):691. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31 \(1\).691](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31 (1).691)

11. Юнусов О.Т., Юнусова Г.Ф., Тураев Б.Р. Моделирование глубокого термического ожога у лабораторных животных с результатом ранней некрэктомии и дермопластики с местным применением кровоостанавливающего препарата «Гемобен». Research Focus International Scientific Journal. 2023. v.2 (9). – С. 215-219. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10031241>

12. А. В. Миляев и др./ Способ моделирования термического ожога у подопытных крыс и устройство для его осуществления. Патент России № 2734467 С1, 2020. Бюл. № 29. – 13 с.

13. Гончар А.М., Коган А.С., Салганик Р.И. /Раневой процесс и иммобилизованные протеолитические ферменты. – Новосибирск, 1986. 115 с.

14. Савченко Ю.П., Федосова С.Р. Методы определения раневой поверхности. Вестник хирургии. 2007.-Т.-166.-№1.-с.102-105.

Глава 11

ГЭРБ – ТЕРАПИЯ 21 ВЕКА.

СИСТЕМА КОНТРОЛЯ РЕФЛЮКСА LINX –

РЕВОЛЮЦИОННОЕ РЕШЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ

Орлина М.А., Горбатова Н.М.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторноэвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод содержимого желудка, а иногда и 12-типерстной кишки, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных – цилиндروктеточной метаплазии (РГА, 2017). С патофизиологической точки зрения, ГЭРБ представляет собой многофакторное кислотозависимое заболевание с первичным нарушением двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта. Впервые как самостоятельное заболевание пищевода, связанное с рефлюксом кислого содержимого желудка, было выделено Albert в 1839 году, первое гистологическое описание дано Quinke в 1879 году. Термин «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» введен Rossetti в 1966 году.

Введение: В последнее двадцатилетие проблеме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) уделяется повышенное внимание со стороны медицинского сообщества. Причина в крайне высокой заболеваемости ГЭРБ, регистрируемой во всех экономически развитых странах на уровне 10-20 %, а иногда и превышающей эти показатели. В Москве распространенность ГЭРБ (изжога и/или кислая отрыжка 1 раз в неделю и чаще на протяжении последних 12 месяцев) фиксировалась в специальном эпидемиологическом исследовании на уровне 23,6 %. Дополнительную тревогу вызывают аналитические данные ученых о продолжающейся тенденции к росту и утяжелению этой патологии в первой половине XXI в. Все это указывает на необходимость совершенствования терапии с учетом патогенетических механизмов развития заболевания и основных его проявлений.

Материалы и методы: В данной исследовательской работе был произведен обзор и анализ научных и клинических исследований отечественных и зарубежных авторов, которые посвящены оценке эффективности современных методов диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Гастроэзофагеальное рефлюксное заболевание (ГЭРБ) – это хроническое, зачастую прогрессирующее заболевание, возникающее вследствие, ослабления нижнего пищеводного сфинктера, что приводит к попаданию желудочного сока в пищевод, болям и повреждению слизистой оболочки пищевода. Симптомы ГЭРБ – это изжога и регургитация, часто ассоциирующаяся с хроническим нарушением сна, а также непрекращающийся кашель, сильное першение, хрипота и чувство «комка» в горле.

Кислотные рефлюксные препараты, такие как Prevacid®, Nexium® и Prilosec®, влияют на производство желудочного сока, но не восстанавливают дефект сфинктера, что приводит к затягиванию рефлюкса. Анти-рефлюксная операция, именуемая фундопликацией Ниссена, создает новую манжетку, используя ткань желудка пациента, которая оборачивается вокруг нижней части пищевода. ГЭРБ ассоциируется с предраковым состоянием, известным как пищевод Баррета, который увеличивает риск возникновения рака пищевода.

ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ДИАГНОСТИКИ 2005г.

Сегодня в диагностике ГЭРБ применяют следующие основные методы исследования: фиброгастроскопия, суточная рН-метрия, манометрия, рентгеноскопия. По данным литературы, гастроскопия,

pH-метрия и манометрия являются «золотым стандартом» диагностики этого заболевания. Рассмотрим недостатки указанных выше методов диагностики ГЭРБ.

Гастроскопия действительно позволяет оценить состояние слизистой пищевода и наличие в ней тех или иных патологических изменений, однако по данным Ивашкина В.Т. (ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация), около 50-60% больных имеют эндоскопически «негативные формы» ГЭРБ. Следовательно, эндоскопия теряет свои «золотые качества». К тому же, если нет эндоскопически видимых патологических изменений пищевода, то нет и болезни. Данный подход к патологии пищевода исключает наличие эндоскопически «негативных форм» ГЭРБ.

Суточную pH-метрию также нельзя рассматривать в качестве «золотого стандарта» диагностики ГЭРБ, так как у большей части больных показатели pH-метрии могут быть нормальными. По данным Ивашкина В.Т., суточная pH-метрия дает нормальные показатели у 14-29% больных с эндоскопически подтвержденным эзофагитом, т.е. у 14-29% имеет место щелочной эзофагит, вызванный щелочным составом рефлюксата (желчь и панкреатические соки). Налицо потеря «золотых качеств» и pH-метрии.

Желудочная манометрия оценивает только механическое состояние нижнего желудочного сфинктера и перистальтику желудка, но не обеспечивает никакой прямой информации относительно гастроэзофагеального рефлюкса и эзофагита.

Чувствительность рентгенологического исследования также невелика и позволяет определить лишь наличие уже имеющихся органических изменений (хиатальные грыжи, эрозии, язвы, стриктуры пищевода).

Все вопросы относительно наличия или отсутствия ГЭРБ снимает гистологическое исследование эзофагобиоптата. Для ГЭРБ обязательно наличие эзофагита. Гистологическими признаками эзофагита являются: нейтрофильная и эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода и увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов. При этом одним из ранних признаков эзофагита является эозинофильная инфильтрация, появление которой связано с раздражением дистального отдела пищевода вызываемого рефлюксатом. Считается целесообразным,

для постановки диагноза ГЭРБ, гистологическое его подтверждение, которое сегодня должно являться «золотым стандартом» диагностики этого заболевания. Наличие клиники заболевания и гистологическое подтверждение воспаления пищевода является бесспорным в постановке диагноза ГЭРБ.

Гастроэнтерология, Сентябрь 2012, стр. 2-6, С.А. Булгаков, ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

В статье рассматривается феномен ночного кислотного прорыва (НКП), возникающего на фоне применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) при лечении кислотозависимых заболеваний, в первую очередь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Дается определение этого феномена, рассматриваются механизм его развития и варианты терапии. Обсуждаются возможности применения ИПП с ускоренным антисекреторным действием в лечении НКП и их отличие от омепразола с отсроченным высвобождением. Дается характеристика новому ИПП Омез® Инста и демонстрируется его эффективность в лечении кислотозависимых заболеваний и НКП.

Уже более 20 лет в лечении кислотозависимых заболеваний успешно применяются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Неоднократно доказано, что эта группа препаратов превосходит плацебо, антациды, прокинетики и блокаторы H₂-рецепторов гистамина в купировании проявлений ГЭРБ, в первую очередь, изжоги. Однако, хотя ИПП считаются наиболее эффективным средством терапии симптомов дневного и ночного рефлюкса, способность этих препаратов стабильно контролировать кислотность в ночное время ограничена их фармакодинамическими характеристиками. У части больных, принимающих ИПП, изжога в ночное время все же возникает. Описываемое явление получило название «феномен ночного кислотного прорыва». Для него характерна желудочная секреция со снижением уровня pH < 4 на протяжении ночного времени (не менее 1 часа) с повторяющейся изжогой при применении стандартной дозы ИПП дважды в сутки. Ночной кислотный прорыв (НКП) наблюдается при использовании всех известных ИПП – омепразола, пантопразола, лансопразола, рабепразола, пантопразола, эзомепразола, причем, этот феномен фиксируется как у здоровых, так и у больных ГЭРБ. Как правило, больные ощущают ночные рефлюксы во время сна, находясь в

горизонтальном положении. Отмечено, что изжога обычно развивается через 6-7 часов после вечерней дозы ИПП (если ИПП принимался за час до ужина, НКП происходит около 1-2 часов ночи). Если ИПП принимается утром (перед завтраком), снижение желудочного pH < 4 происходит раньше, возникая после 23.00. Даже при приеме ИПП (эзомепразол) дважды в день, эффект НКП наблюдался у 45 % здоровых добровольцев. ГЭРБ в процессе НКП фиксируется только у 5% здоровых лиц и у примерно 15% пациентов с неосложненной ГЭРБ. При эрозивной форме заболевания ИПП (принимаемые 1 раз в сутки) не могут купировать изжогу, обусловленную НКП, в 15 % случаев.

Предполагается, что наиболее вероятно возникновение ночного закисления пищевода в процессе НКП у пациентов, имеющих пониженное давление в нижнем сфинктере пищевода или нарушения подвижности пищевода. До 50 % больных с синдромом Барретта имеют при НКП повышенное закисление пищевода. Следовательно, НКП является важным отягощающим фактором при эрозивных эзофагитах и пищеводе Барретта.

07 сентября 2017 г. JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery

В соответствии с ретроспективным исследованием, рацион, основанный на растительной пище, средиземноморской диете со щелочной водой, значительно уменьшил симптомы гастроэзофагеального и ларингофарингеального рефлюкса ЛФР (LPR), по сравнению с лечением ингибиторами протонной помпы (ИПП).

Craig H. Zalvan, доктор медицинских наук New York Medical College в Валгалле:

«Это исследование показывает, что щелочная вода и средиземноморская диета позволяют эффективно бороться с индексом симптомов рефлюкса [ИСР] и без использования ИПП. Другие преимущества этого подхода, основанного на рационе, включают снижение риска и эффективную борьбу с сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом, инсультом и раком, а также предотвращение рисков взаимодействия с другими лекарствами или осложнениями».

Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Лищук Н.Б.: **Альфазокс** – инновационное медицинское изделие с доказанным эзофагопротективным потенциалом. Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum. 2019; 2: 17-23.

«Все традиционно используемые препараты работают в желудке, но не в пищеводе, где происходит повреждение слизистой оболочки. Целенаправленная защита и восстановление слизистой пищевода – одна из целей в лечении ГЭРБ, Альфазокс способен решить эту задачу. Альфазокс фиксируется на слизистой и действует непосредственно в пищеводе. Медицинское изделие применяется в комбинации с ИПП, любыми другими лекарствами для лечения ГЭРБ. Кстати, добавление Альфазокса к ИПП повышает эффективность устранения симптомов вдвое. Обладая защитным и прямым заживляющим действием, Альфазокс особенно показан при эрозивном эзофагите, он ускоряет заживление слизистой.»

В 2020 году Альфазокс был удостоен премии Платиновая Унция в номинации «За смену парадигмы в лечении» ГЭРБ. Премия была вручена профессором Трухмановым А.С. и означает признание научным сообществом значимости нового терапевтического класса и Альфазокса, новых возможностей в лечении ГЭРБ с применением эзофагопротекции.

Суть метода EndoStim

(Good Clinical Practice. Реестр клинических исследований США.)

Начало исследования: 01.09.2010.

Завершение исследования: 01.05.2013.

Новое слово в лечении рефлюксной болезни представляет собой метод ЭндоСтим, суть которого – электростимуляция нижней части пищевода, что заставляет его закрывать антирефлюксный клапан. Сама процедура, вернее, это малоинвазивная лапароскопическая операция, длится не более 30 минут. За это время хирург имплантирует биполярные электроды на выходе пищевода. Одновременно, в подкожные ткани живота имплантируется прибор, аналогичный кардиостимулятору, который обеспечивает электрические импульсы низкой частоты. Он настраивается по индивидуальной программе и подает электрические импульсы, которые укрепляют клапан и заставляют его уплотняться.

Аккумулятор устройства не перезаряжаемый, предполагаемый период работы – около 10 лет стандартного использования. Стимулятор является программируемым, то есть, его параметры и алгоритмы устанавливаются медицинским персоналом в соответствии с потребностями пациента – через беспроводную связь с программой EndoStim.

Преимущества метода

В сравнении с другими методиками лечения ЭндоСтим обладает такими преимущественными достоинствами:

- ☐ минимальное хирургическое вмешательство, короткое по времени;
- ☐ немедленное действие приборов;
- ☐ никаких неприятных ощущений;
- ☐ не требуется реабилитационный период;
- ☐ полное устранение попадания желудочных кислот в пищевод.

Показания к применению

Чтобы оценить результативность вживления электродов и стимулятора, предварительно проводится ряд диагностических исследований, в частности:

- ☐ гастроскопия (для исключения предракового состояния и рака пищевода, разрыва диафрагмы или наличия грыжи);
- ☐ рефлюкс измерения;
- ☐ манометрия.

Противопоказания

Система EndoStim противопоказана для лиц:

- ☐ со значительной сердечной аритмией, эктопией, и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- ☐ беременным и кормящим матерям;
- ☐ с большой (> 3 см) грыжей пищеводного отверстия диафрагмы;
- ☐ с сильным D-эзофагитом;
- ☐ с длинным сегментом пищевода Барретта;
- ☐ наличием дисплазии пищевода;
- ☐ сильные нарушения моторики пищевода;
- ☐ такие заболевания как склеродермия, Dermatomyositis, синдром CREST, синдром Шегрена, синдром Рейно или Шарпа;
- ☐ ожирение с индексом массы тела (ИМТ) более 35 кг/м^2 ;
- ☐ сахарный диабет 1 типа;
- ☐ неконтролируемый сахарный диабет 2 типа (T2DM);
- ☐ подозреваемый или подтвержденный рак пищевода или желудка;
- ☐ варикоз;
- ☐ дисфагия вследствие язвы пищевода;
- ☐ наличие последствий предыдущей пищеводно-желудочной хирургии, таких как лапароскопическая фундопликация или миотомия;

- ☐ наличие другие имплантированных устройств;
- ☐ возраст моложе 21 года;
- ☐ психические расстройства.

АВСТРИЯ

Стандартное лечение рефлюкса включает прием антацидов – препаратов-ингибиторов протонной помпы (Гавискона, Маалокса, Ренни), а также назначение лекарств, которые повышают транспортную функцию пищевода (Мотилиум). Также пациента переводят на дробную диету. В особо тяжелых случаях рефлюксной болезни может быть проведена операция фундопликации, во время которой в пищевод вставляется **титановое LINX кольцо**, закрывающее клапан.

Раньше для лечения ГЭРБ применялись терапевтические методы, в том числе изменение образа жизни – нормализация массы тела, исключение курения, уменьшение потребления алкоголя, жирной пищи, кофе, шоколада, газированных напитков, прием пищи небольшими порциями, регулярно, ужин не позднее, чем за 2-3 часа до сна, исключение нагрузки, связанной с повышением внутрибрюшного давления, а также ношение тесных поясов, ремней и т.п.

В случаях, если консервативная терапия не дает эффекта (порядка 5-10% случаев), либо при развитии осложнений или диафрагмальной грыжи проводят оперативное лечение. Стандартные хирургические вмешательства при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – это эндоскопическая пликация гастроэзофагиального соединения, радиочастотная абляция пищевода и лапароскопическая фундопликация по Ниссену. Однако в последние годы стала все чаще применяться инновационная система лечения ГЭРБ с помощью магнитного кольца.

Система представляет собой кольцо соединенных между собой титановых шариков с магнитным ядром. Кольцо устанавливается в место соединения пищевода с желудком. Магнитное притяжение предотвращает рефлюкс и улучшает барьерную функцию нижнего пищеводного сфинктера, при этом не препятствует пище и жидкости попадать из пищевода в желудок. Имплантация системы происходит посредством малоинвазивного лапароскопического вмешательства. Метод одобрен FDA совсем недавно и считается перспективным.

Ранее в США проходило масштабное исследование метода. В ходе исследования 100 пациентам лапароскопически имплантировали это магнитное кольцо, после чего пациентов наблюдали в течение 3 лет. В результате у 64 из 100 человек

наблюдалось существенное улучшение: лента помогла им либо полностью избавиться от симптомов заболевания, либо уменьшить их выраженность более чем на 50%. Средний возраст пациентов составлял 53 года (от 20 до 75 лет), а средняя продолжительность симптомов ГЭРБ у больных приближалась к 10 годам (от 1 до 40 лет). Пациенты принимали ИПН в среднем 5 лет, а некоторые из них зависели от этих медикаментов более 20 лет.

На сегодняшний день в Австрии система носит название LINX. Это небольшой имплантат, состоящий из взаимосвязанных титановых колец с магнитными ядрами. Магнитное притяжение между кольцами дополняет существующую барьерную функцию пищеводного сфинктера для предотвращения рефлюкса. Устройство имплантируется в клиниках Вены с помощью обыкновенной лапароскопии и является альтернативой фундопликации, которая обычно используется в хирургических анти-рефлюксных операциях. Магнитная система контроля рефлюкса предназначена для пациентов, диагностированных с гастроэзофагеальным рефлюксным заболеванием, определяемым по аномальному уровню тестирования рН, и имеющих хронические симптомы, несмотря на максимальное применение медикаментов при лечении.

В Австрии данный метод применяется наравне с консервативным лечением и другими хирургическими методами. Выбрать подходящее решение врач может после детальной диагностики. Нередко в Вене созываются консилиумы внутри клиники для обсуждения конкретного случая. Специалисты по гастроэнтерологии и смежным областям медицины подробно изучают случай и разрабатывают тактику лечения.

Мартин Риглер (Martin Riegler), доктор медицины кафедры хирургии Венского медицинского университета и автор разрабатываемого комплексного исследования ***Магнитное сфинктерное устройство и операция Ниссена для ГЭРБ в клинической практике***, опубликованного в журнале «Хирургическая эндоскопия», заявил: «Когда подавляющая кислоту терапия не приносит успехов в лечении рефлюксного заболевания, возникает серьезная клиническая проблема. В этом исследовании большинство пациентов сообщило о наличии симптомов рефлюксной болезни, достаточно серьезных для вмешательства, помимо приема подавляющих кислоту медикаментов». Применяя минимальное инвазивное лапароскопическое хирургическое вмешательство с использованием либо устройства LINX или фундопликации

(операции Ниссена), обе группы показали значительное улучшение их качества жизни. Пациенты, получившие устройство LINX, в меньшей степени испытывали вздутие и в большей степени демонстрировали наличие отрыжки и рвотных позывов после окончания процедуры по сравнению с группой фундопликации. Необходимость применения кислотно-подавляющих медикаментов в группе LINX отпала в значительно большей степени (81.8%) по сравнению с группой фундопликации (63.0%).

«Данное исследование представляет собой значительный прорыв в выборе возможных методов лечения рефлюксного заболевания. LINX позволяет пациентам получить преимущества операции Ниссена по контролю за болезнью без значительных побочных эффектов», – заявил доктор Риглер.

Устройство LINX показало свою безопасность и эффективность в ходе клинических исследований, одобренных Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств, и затем было одобрено для распространения в США в начале 2012г. Устройство LINX доступно как на рынке в США, так и в Европе, в центрах, сотрудники которых прошли тренинги по эксплуатации системы LINX.

Система контроля рефлюкса LINX

LINX – это маленький имплантат, состоящий из взаимосвязанных титановых колец с магнитными ядрами. Магнитное притяжение между кольцами дополняет существующую барьерную функцию пищеводного сфинктера для предотвращения рефлюкса. Устройство имплантируется с помощью обыкновенной лапароскопии и является альтернативой фундопликации, которая обычно используется в хирургических анти-рефлюксных операциях. Система контроля рефлюкса LINX® предназначена для пациентов, диагностированных с гастроэзофагеальным рефлюксным заболеванием (ГЭРБ), определяемым по аномальному уровню тестирования pH, и имеющих хронические симптомы ГЭРБ, несмотря на максимальное применение медикаментов при лечении.

LINX не требует прямого хирургического вмешательства и не несет связанных с ним рисков и изменений в образе жизни. Для получения дополнительной информации о LINX, в т.ч. положения о рисках, посетите www.linxforlife.com.

О компании Torax Medical

Torax Medical, Inc. – это частная компания по производству медицинских изделий, находящаяся в г. Сент-Пол, штат Миннесота,

разрабатывающая и продвигающая продукты для лечения нарушений в работе сфинктера и использующая собственную технологическую платформу – магнитный сфинктерный имплантат (МСИ). На сегодняшний день Torax Medical продвигает систему контроля рефлюкса LINX® для лечения ГЭРБ в США и Европе и систему контроля континенции FENIX™ для лечения энкопреза в Европе. Для получения подробной информации посетите www.toraxmedical.com.

Система управления рефлюксом LINX ® представляет собой лапароскопическую, щадящую фундально-антирефлюксную процедуру, предназначенную для пациентов с диагнозом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), определяемой аномальным рН-тестом, и которые ищут альтернативу непрерывной кислотосупрессивной терапии (например, протонная помпа – ингибиторы или эквиваленты) при лечении их ГЭРБ.

Противопоказания: Не имплантируйте систему управления рефлюксом LINX пациентам с предполагаемой или известной аллергией на титан, нержавеющей сталь, никель или железосодержащие материалы.

Предупреждения: Устройство LINX считается МР-условным в системе магнитно-резонансной томографии (МРТ) до 0,7 Тл (0,7 Тл) или 1,5 Тл (1,5 Тл), в зависимости от имплантированной модели LINX. Сканирование в других условиях может привести к серьезной травме и/или повлиять на магнитную силу и работу устройства. В случае невозможности использования альтернативных диагностических процедур и необходимости МРТ устройство LINX можно безопасно удалить с помощью лапароскопической техники, которая не ставит под угрозу возможность проведения традиционных антирефлюксных процедур. Пациентам, получающим устройство LINX, рекомендуется зарегистрировать свой имплантат в MedicAlert Foundation (www.medicalert.org) или аналогичной организации.

Неправильное крепление устройства LINX может привести к его последующему смещению и потребовать повторной операции.

Лапароскопическая установка устройства LINX является серьезной хирургической операцией и может привести к летальному исходу.

Общие меры предосторожности: Устройство LINX представляет собой долгосрочный имплантат. Эксплантация (удаление) и операция по замене могут быть показаны в любое время. Лечение побочных реакций может включать эксплантацию и/или замену.

Использование устройства LINX у пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы более 3 см должно включать

пластику грыжи пищеводного отверстия диафрагмы для уменьшения грыжи менее 3 см. Устройство LINX не оценивалось у пациентов с неустраненной грыжей пищеводного отверстия диафрагмы более 3 см.

Безопасность и эффективность устройства LINX не оценивалась у пациентов с пищеводом Барретта или эзофагитом степени C или D (классификация LA).

Безопасность и эффективность устройства LINX не оценивалась у пациентов с электрическими имплантатами, такими как кардиостимуляторы и дефибрилляторы, или другими металлическими абдоминальными имплантатами.

Безопасность и эффективность системы управления рефлюксом LINX не были установлены для следующих состояний:

- ☐ Склеродермия
- ☐ Подозрение или подтвержденный рак пищевода или желудка
- ☐ Предшествующая операция на пищеводе или желудке или эндоскопическое вмешательство
- ☐ Амплитуда перистальтики дистального отдела пищевода менее 35 мм рт.ст. при влажных глотках или <70% (пропульсивных) перистальтических последовательностей или эквивалент манометрии высокого разрешения и/или известное нарушение моторики, такое как ахалазия, пищевод Щелкунчика и диффузный пищеводный спазм или гипертензивный НПС
- ☐ Симптомы дисфагии чаще одного раза в неделю в течение последних 3 месяцев
- ☐ Стриктура пищевода или грубые анатомические аномалии пищевода (кольцо Шацкого, обструктивные поражения и т. д.)
- ☐ Варикоз пищевода или желудка
- ☐ Кормящие, беременные или планирующие забеременеть
- ☐ Морбидное ожирение (ИМТ>35)
- ☐ Возраст < 21 года

Потенциальные побочные эффекты: Возможные нежелательные явления, связанные с лапароскопической хирургией и анестезией, включают побочные реакции на анестезию (головная боль, мышечная боль, тошнота), анафилаксию (тяжелая аллергическая реакция), остановку сердца, смерть, диарею, лихорадку, гипотензию (низкое кровяное давление), гипоксемию (низкий уровень кислорода в крови), инфекция, инфаркт миокарда, перфорация, пневмония, легочная эмболия (сгусток крови в легком), респираторный дистресс и тромбофлебит (сгусток крови). Другие

риски, о которых сообщалось после процедур антирефлюксной хирургии, включают вздутие живота, тошноту, дисфагию (затрудненное глотание), одинофагию (болезненное глотание), позывы на рвоту и рвоту. Потенциальные риски, связанные конкретно с системой управления рефлюксом LINX, включают ахалазию (нижняя часть пищевода не расслабляется), кровотечение, кашель, смерть, снижение аппетита, эрозию устройства, эксплантацию устройства/повторную операцию, отказ устройства, миграцию устройства (устройство не появляются в месте имплантации), диарея, диспепсия (расстройство желудка), дисфагия (затрудненное глотание), раннее насыщение (чувство насыщения после приема небольшого количества пищи), спазмы пищевода, стриктура пищевода, метеоризм, застревание пищи, ощущение комка (ощущение комка в горле), икота, неспособность к отрыжке или рвоте, усиленная отрыжка, инфекция, нарушение моторики желудка, повреждение пищевода, селезенки или желудка, тошнота, одинофагия (болезненное глотание), повреждение органов, вызванное миграцией устройства, боль, перитонит (воспаление брюшины), пневмоторакс (коллапс легкого), регургитация, накопление слюны/слизи, вздутие живота, язва, рвота, потеря веса и ухудшение предоперационных симптомов (включая, помимо прочего, дисфагию или изжогу).

Заключение. На основании вышеизложенного, понимая всю актуальность вопросов лечения ГЭРБ, напрашивается вопрос – почему во всем цивилизованном мире уже много лет успешно применяют современные методики, типа EndoStim и системы LINX, а для российских пациентов данные методы недоступны.

-
1. Гастроэнтерология, Сентябрь 2012, стр. 2-6, С.А. Булгаков,
 2. ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва
 3. Российский журнал Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология 2020; 30 (4) / Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2020; 30 (4)
 4. 07 сентября 2017 г. JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery
 5. Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum. 2019; 2: 17–23.
 6. Чамсутдинов Н.У. НЕКОТОРЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 4. – С. 78-79;
 7. www.linxforlife.com.
 8. www.toraxmedical.com. 101161-181022 Производитель: Torax® Medical, Inc. 4188 Lexington Avenue North Shoreview, Миннесота 55126, США

Глава 12

ИЗУЧЕНИЕ СТЕПЕНИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ И АТЕНОЛОЛА ИЗ РАЗЛИЧНЫХ МАЗЕВЫХ ОСНОВ

*Попова М.И., Ченуша Е.С., Копылова А.И.,
Кобелева Т.А., Сичко А.И.*

*В настоящей главе приведены результаты исследования диффузии диклофенака натрия и атенолола из мягкой лекарственной формы «Атенодиклозоль» на основе титансодержащего геля «Тизоль» методом равновесного диализа. Сравнительный биофармацевтический анализ *in vitro* подтвердил высокую степень высвобождения ингредиентов (87,66% диклофенака натрия и 98,01% атенолола) из гидрофильного проводника лекарственных средств.*

Перспективным направлением современной фармацевтической науки является разработка новых лекарственных препаратов с применением гелевых комплексообразующих систем [1-3]. Гель «Тизоль» используется в качестве энхансера, повышая эффективность местного лечения вследствие повышения глубины проникновения доставляемых лекарственных средств и увеличения продолжительности воздействия фармакологически активных веществ на патологический очаг [4-8].

На сегодняшний день опубликовано множество научных исследований, демонстрирующих эффективность и безопасность бета-адреноблокаторов в лечении младенческих гемангиом, при этом местное использование бета-блокаторов в настоящее время рассматривается как альтернатива пероральному приему при поверхностных гемангиомах [9,10].

Поэтому актуальным является изучение биофармацевтических свойств лекарственных композиций бета-адреноблокаторов с гелем «Тизоль» [11]. В ходе настоящего исследования была рассмотрена кинетика высвобождения действующих веществ в течение 6 часов из мази «Атенодиклозоль» состава: атенолола 0,05 г, диклофенака натрия 0,1 г, геля «Тизоль» до 10,0 г, и проведено сравнение диффузии их из мази, полученной из таблеток атенолола (ОАО «Марбиофарм») и диклофенака натрия (ООО «Хемофарм»), а также из димексид-вазелиновой основы в изотонический раствор натрия хлорида, взятый в качестве диализной среды исходя из растворимости компонентов.

Исследование проводилось с использованием прибора Л. Кривчинского по универсальной методике [12]. Точную навеску мази ($\approx 0,2$ г) переносят на целлофановую мембрану марки «Купрофан», которую закрепляют на конце диализатора в виде трубки ($d = 30$ мм). Трубку погружают в камеру с 50 мл диализной среды ($V_{\text{общ}}$) на глубину 2-4 мм, установку помещают в термостат, поддерживающего фиксированное (37°C) значение температуры. Каждые 30 минут отбирают 2,0 мл диализата (V_1) и доводят объем спиртом этиловым до 10,0 мл (V_2). Взятые для анализа пробы восполняют аналогичными объемами диализной среды и измеряют оптические плотности растворов диализатов с помощью спектрофотометра СФ-2000 в кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм при аналитических длинах волн 227 и 286 нм (табл. 1). Расчет молярной концентрации лекарственных средств проводится с использованием системы уравнений К. Фирордта:

$$C_{\text{атен}} = \frac{A(227) \cdot \varepsilon_{\text{дикл}}(286) - A(286) \cdot \varepsilon_{\text{дикл}}(227)}{\varepsilon_{\text{атен}}(227) \cdot \varepsilon_{\text{дикл}}(286) - \varepsilon_{\text{атен}}(286) \cdot \varepsilon_{\text{дикл}}(227)} \quad (1)$$

$$C_{\text{дик}} = \frac{A(286) \cdot \varepsilon_{\text{атен}}(227) - A(227) \cdot \varepsilon_{\text{атен}}(286)}{\varepsilon_{\text{атен}}(227) \cdot \varepsilon_{\text{дикл}}(286) - \varepsilon_{\text{атен}}(286) \cdot \varepsilon_{\text{дикл}}(227)}$$

Массу атенолола и диклофенака натрия находят по формуле 2 с использованием цифровых значений таблицы 1.

$$m(\text{ЛС}) = \frac{C(\text{ЛС}) \cdot M(\text{ЛС}) \cdot V(\text{общ}) \cdot V_2 \cdot 10}{10^3 \cdot a(\text{мази}) \cdot V_1} \quad (2)$$

где: $C(\text{ЛС})$ – молярная концентрация лекарственного средства, моль/л;

$M(\text{ЛС})$ – молярная масса лекарственного средства, г/моль;

$V(\text{общ})$ – общий объем диализной среды, мл;

$a(\text{мази})$ – навеска мази, г;

V_1 – объем диализата, взятый для анализа, мл;

V_2 – объем раствора для фотометрирования, мл.

Таблица 1

Данные для расчета концентрации и масс лекарственных средств

Лекарственное средство	M, г/моль	λ_{max} , нм	ε (227)	ε (286)	$\approx a$ (мази), г	$V_{\text{общ}}$, мл	V_1 , мл	V_2 , мл
Диклофенак натрия	318,13	286	16200	14000	0,2	50,0	2,0	10,0
Атенолол	266,34	227	9750	1000				

Таблица 2

Высвобождение диклофенака натрия и атенолола из мазей

Состав мази	Время, мин	А (атен)	А (дикл)	С, моль/л		Масса, г	
				С (атен)	С (дикл)	m (атен)	m (дикл)
Атенолола 0,05 Диклофенака натрия 0,1 Геля «Тизоль» до 10,0	60	0,429	0,289	$1,10 \cdot 10^{-5}$	$1,99 \cdot 10^{-5}$	0,0309	0,0667
	120	0,550	0,351	$1,67 \cdot 10^{-5}$	$2,39 \cdot 10^{-5}$	0,0471	0,0802
	180	0,593	0,383	$1,74 \cdot 10^{-5}$	$2,61 \cdot 10^{-5}$	0,0490	0,0877
	240	0,570	0,368	$1,68 \cdot 10^{-5}$	$2,51 \cdot 10^{-5}$	0,0472	0,0842
	300	0,555	0,358	$1,64 \cdot 10^{-5}$	$2,44 \cdot 10^{-5}$	0,0460	0,0819
	360	0,546	0,353	$1,60 \cdot 10^{-5}$	$2,41 \cdot 10^{-5}$	0,0450	0,0808
Мазь из таблеток атенолола и диклофенака на основе геля «Тизоль»	60	0,342	0,234	$8,29 \cdot 10^{-6}$	$1,61 \cdot 10^{-5}$	0,0275	0,0639
	120	0,511	0,341	$1,35 \cdot 10^{-5}$	$2,34 \cdot 10^{-5}$	0,0450	0,0927
	180	0,555	0,368	$1,50 \cdot 10^{-5}$	$2,52 \cdot 10^{-5}$	0,0499	0,1000
	240	0,532	0,354	$1,42 \cdot 10^{-5}$	$2,43 \cdot 10^{-5}$	0,0473	0,0962
	300	0,502	0,338	$1,29 \cdot 10^{-5}$	$2,32 \cdot 10^{-5}$	0,0428	0,0921
	360	0,485	0,328	$1,23 \cdot 10^{-5}$	$2,26 \cdot 10^{-5}$	0,0407	0,0894
Мазь на димексид (5%) – вазелиновой основе	60	0,026	0,019	$4,67 \cdot 10^{-7}$	$1,32 \cdot 10^{-6}$	0,0009	0,0032
	120	0,056	0,032	$2,21 \cdot 10^{-6}$	$2,13 \cdot 10^{-6}$	0,0045	0,0052
	180	0,084	0,050	$3,04 \cdot 10^{-6}$	$3,35 \cdot 10^{-6}$	0,0062	0,0081
	240	0,067	0,046	$1,60 \cdot 10^{-6}$	$3,17 \cdot 10^{-6}$	0,0033	0,0077
	300	0,049	0,034	$1,12 \cdot 10^{-6}$	$2,35 \cdot 10^{-6}$	0,0023	0,0057
	360	0,034	0,026	$4,56 \cdot 10^{-7}$	$1,82 \cdot 10^{-6}$	0,0009	0,0044

По данным таблицы 2 графически выразили динамику диффузии лекарственных средств из мазей в диализную среду (рис. 1).

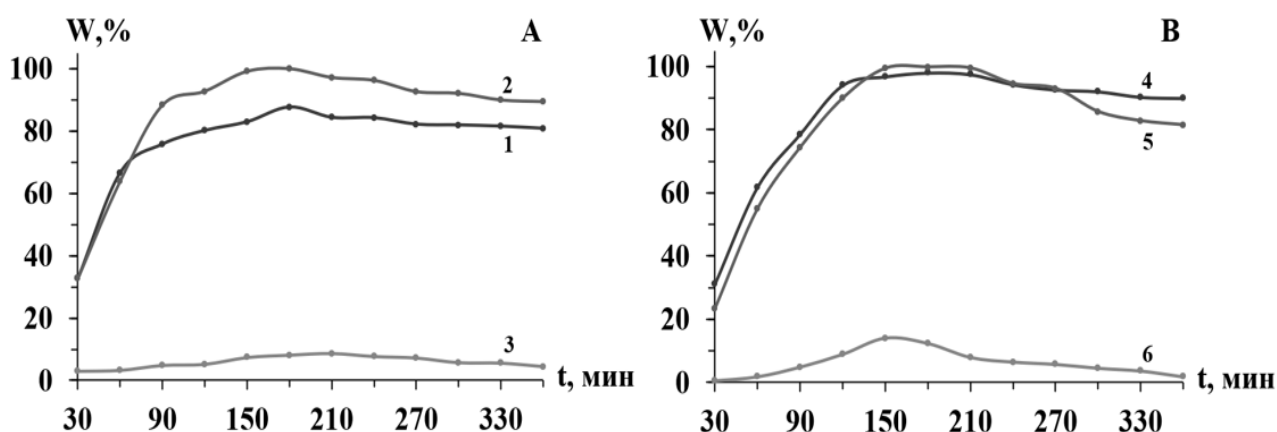


Рисунок 2 – Содержание диклофенака натрия (А) и атенолола (В) в диализатах при исследовании мазей во времени

Приготовленные мази: 1, 4 – на геле «Тизоль»;

2, 5 – из таблеток диклофенака натрия и атенолола;

3, 6 – на димексид-вазелиновой основе.

С увеличением времени диализа массовая доля атенолола в изотоническом растворе натрия хлорида увеличивается от 31,20 % (32,72 % для диклофенака натрия) до максимальной через 3,0 часа (98,01 %, 87,66% соответственно) для мази, приготовленной на геле «Тизоль» (рис. 1). Концентрация атенолола, высвободившегося из димексид-вазелиновой основы за 3,0 часа, составляет 12,37 % (8,14% для диклофенака натрия) от введенной в мазь, что в 12,30 и 8,07 раза меньше, чем при высвобождении их из тизольной основы. После окончания диализа (6 часов) в диализной среде содержится 89,97 % атенолола (80,81 % диклофенака натрия) от введенной концентрации в гидрофильную титансодержащую основу. При проведении опытов с мягкой лекарственной формой, приготовленной на геле «Тизоль» из заводских таблеток атенолола (ОАО «Марбиофарм») и таблеток диклофенака натрия (ООО «Хемофарм»), в диализную среду переходит примерно одинаковая концентрация лекарственных средств на протяжении всего диализа, как и в случае использования субстанций.

Следовательно, гель «Тизоль», являясь хорошим проводником лекарственных средств, будет создавать пролонгированное действие атенолола и диклофенака натрия на пораженный гемангиомой участок кожи.

1. Кобелева, Т.А. Исследование биофармацевтической доступности и анализ бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах с гелем «Тизоль», используемых в педиатрической практике: Монография / Т.А. Кобелева, М.И. Попова, А.И. Сичко. – Тамбов, 2023. – 118 с.

2. Кобелева, Т.А. Совершенствование фармацевтического анализа геля «Тизоль» и лекарственных препаратов на его основе (обзор) / Т.А. Кобелева, А.И. Сичко, Е.М. Шаповалова [и др.] // Фармация: шаг в будущее: Материалы Всероссийского инновационного форума с международным участием, посвященного 60-летию Института фармации Тюменского государственного медицинского университета. – Тюмень, 2024. – С. 103-119.

3. Попова, М.И. Спектрофотометрический анализ атенолола в новой мягкой лекарственной форме «Атенолозоль» / Т.А. Кобелева, А.И. Сичко, Е.М. Шаповалова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 191-197.

4. Кобелева, Т.А. Актуальность применения геля «Тизоль» в изготовлении мазей и спектрофотометрии в исследовании лекарственных форм, приготовленных на титансодержащей основе / Т.А. Кобелева, А.И. Замараева, А.И. Сичко, Н.С. Бессонова // Монография: Инновационное развитие: потенциал науки, бизнеса, образования. – Пенза, 2021. – С. 186-240.

5. Левчик, Е.Ю. Противовоспалительный гель для местного и наружного применения Тизоль® – ускоритель репаративных процессов в биологических тканях / Е.Ю. Левчик, М.В. Махотина, А.А. Емельянов [и др.] // Актуальные вопросы современной науки и образования: Материалы VIII Международной научно-практической конференции. – Пенза, 2021. – С. 243-246.
6. Пат. 2720459, Российская Федерация, МПК: C07F 7/00. Способ получения аквакомплекса глицеросольвата титана – Тизоля / И.В. Емельянова, М.В. Махотина, А.А. Емельянов [и др.]. – №2019121502; заявл. 08.07.2019; опубл. 30.04.2020, Бюл. № 13.
7. Копылова, А.И. Использование современных трансдермальных проводников в изготовлении мягких лекарственных форм / А.И. Копылова, М.И. Попова, Т.А. Кобелева [и др.] // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2023. – № 1(39). – С. 51-60.
8. Пат. 2812613, Российская Федерация, МПК G01N 21/33, G01N 1/28. Способ количественного определения лекарственного препарата Тизоль® геля / Т.А. Кобелева, А.И. Сичко, А.И. Копылова, М.И. Попова. – №2023117934; заявл. 07.07.2023; опубл. 30.01.2024, Бюл. № 4.
9. Filoni A, Ambrogio F, De Marco A, Pacifico A, Bonamonte D. Topical beta-blockers in dermatologic therapy. *Dermatologic Therapy*. 2021 Jul;34(4):e15016.
10. Novoa M, Baselga E, Beltran S, et al. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4:CD006545.
11. Сравнительная оценка кинетики диффузии метронидазола и пропранолола из мягких лекарственных форм, изготовленных на некоторых современных трансдермальных проводниках / А. И. Копылова, М. И. Попова, Т.А. Кобелева [и др.] // Наукосфера. – 2022. – № 11-1. – С. 293-299.
12. Изучение кинетики высвобождения пропранолола и атенолола из мази, приготовленной на геле «Тизоль». Лечение младенческих гемангиом аппликациями лекарственной композиции «Тизоль с пропранололом» / М.И. Попова, Н.А. Цап, Т.А. Кобелева [и др.] // Интернаука. – 2021. – №46(222). – С. 57-62.

Глава 13

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ПЕРСОНАЛИЗАЦИЮ ФАРМАКОТЕРАПИИ

*Сорокина Ю.А., Занозина О.В.,
Парунов С.Д., Земскова С.Е.*

В данной главе изучено влияние полиморфного гена эндотелиальной синтазы оксида азота на выраженность инсулинорезистентности у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа.

Актуальность. Сахарный диабет 2 типа – полигенное, многофакторное заболевание, требующее комплексного подхода к фармакотерапии [1]. Ввиду вовлеченности генетического фактора в риск развития сахарного диабета появляется возможность генотипирования пациента с целью персонализированного подхода к фармакотерапии. Один из классов противодиабетических средств – препараты, снижающие инсулинорезистентность, самым изученным и самым назначаемым из которых является метформин [2]. Так как резистентность к инсулину является одной из точек приложения для фармакологической коррекции, то определение влияния полиморфизма генов на инсулинорезистентность может способствовать подбору необходимых лекарственных препаратов [3].

Цель исследования. Изучить влияние полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота на показатели инсулинорезистентности у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы. Было обследовано 89 пациентов с диагнозом, впервые выявленного сахарный диабет 2 типа. Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) (rs 2070744 C786T) гена синтазы окиси азота 3 (*eNOS3*) выявляли методом ПЦР с детекцией в реальном времени (ПЦР «SNP-ЭКСПРЕСС», «Литех», Россия). Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) определяли на жидкостном хроматографе Bio-Rad со стандартными наборами (Франция).

Уровень С-пептида оценивали с помощью тест-систем «Mercodia C-peptide ELISA specific» (референсные значения 1,1 – 4,4 нг/мл). Объектом изучения была цельная кровь и плазма крови пациентов. Уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) определяли в капиллярной крови глюкозооксидазным методом на анализаторе «Биосен 5030», на глюкометрах «Акучек Актив» натощак и выражали в ммоль/л. Оценка результатов исследования проводилась по группам гаплотипов полиморфных генов: rs2070744 гена эндотелиальной синтазы оксида азота (СС; СТ; ТТ), Расчет индекса НОМА-IR (референсные значения) производили с помощью программы НОМА Calculator ver 2.2.3, (Diabetes trials unit University of Oxford). Проводилась оценка уровня значимости различий между двумя выборками с помощью непараметрических критериев (уровень статистической значимости при $p < 0,05$), так как данные имели распределение отличное от нормального.

Результаты и обсуждение.

По половому составу, возрасту, индексу массы тела представители гаплотипов СС, СТ и ТТ сопоставимы, однако, выявлено, что у представителей гомозиготы по аллелю 1 (СС) – более низкий исходный уровень гликированного гемоглобина и индекс НОМА-IR по сравнению с аналогичными показателями у двух других гаплотипов данного ОНП. Также отмечено, что исходный уровень гликемии натощак не отличается у пациентов с различными гаплотипами (таблица 1).

Таблица 1

Показатели углеводного обмена и инсулинорезистентности
в зависимости от гаплотипа rs 2070744, (Me [25p;75p])

Показатель	Гаплотип (частота встречаемости)		
	СС (0,133)	СТ (0,284)	ТТ (0,583)
Возраст, лет	55,00 [51,00;57,00]	53,00 [49,00;55,00]	52,50 [50,50;57,50]
ИМТ	32,00 [28,00;33,00]	31,00 [25,00;33,00]	32,50 [29,90;34,70]
HbA _{1c} , %	6,90 [6,70;7,30] * $p=0,03$	7,70 [7,10;7,85]	7,40 [7,00;8,00]
ГПН, ммоль/л	7,70 [7,35;8,05]	7,90 [6,60;9,00]	8,05 [6,20;10,00]
С-пептид, нг/мл	1,85 [1,20;2,20]	2,14 [1,48;2,80]	2,14 [1,60;3,14]
НОМА-IR	1,22 [1,02; 1,98] * $p=0,01$	*1,58 [1,20;2,61] * $p=0,04$	2,34 [1,73; 2,69]

Заключение:

Как показало наше исследование, даже при сопоставимых показателях ИМТ пациенты с наличием аллеля С имеют более низкий уровень гликированного гемоглобина и менее выраженную инсулинорезистентность, что в свою очередь, предопределяет более эффективное применение препаратов, направленных на снижение резистентности к инсулину, в том числе, такого препарата, как метформин. Данный факт подтверждает наличие ранее сформулированных нами «фенотипов провала» и «ответа» [4], а также прогностическое значение полиморфизма гена *eNOS3* [5]. Выявление наличия того или иного аллеля данного полиморфного гена предоставит возможность более раннего назначения соответствующих препаратов в индивидуальной дозе для снижения инсулинорезистентности и, вероятно, ограничить прогрессирование сахарного диабета, увеличить степень компенсации углеводного обмена [6].

-
1. Pharmacogenetics: Implications for Modern Type 2 Diabetes Therapy / Staiger H, Schaeffeler E, Schwab M, Häring HU // Rev Diabet Stud. 2015 Fall-Winter;12(3-4):363-76. doi: 10.1900/RDS.2015.12.363.
 2. Wróbel MP, Marek B, Kajdaniuk D, Rokicka D, Szymborska-Kajane A, Strojek K. Metformin – a new old drug. Endokrynol Pol. 2017;68(4):482-496. doi: 10.5603/EP.2017.0050.
 3. Karalliedde J, Gnudi L. Diabetes mellitus, a complex and heterogeneous disease, and the role of insulin resistance as a determinant of diabetic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2016 Feb;31(2):206-13. doi: 10.1093/ndt/gfu405.
 4. Сорокина Ю.А. Фармакогенетические аспекты пероральной сахароснижающей терапии: фенотипы «ответа» и «провала». Медицинский совет.2015;8:82-85 DOI:http://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2015-8-82-85.
 5. Сорокина Ю.А., Занозина О.В., Ловцова Л.В., Серопян М.Ю. Способ прогнозирования эффективности терапии больных сахарным диабетом 2 типа. Патент на изобретение RU 2626670, 2017.
 6. Altaf QA, Barnett AH, Tahrani AA. Novel therapeutics for type 2 diabetes: insulin resistance. Diabetes Obes Metab. 2015 Apr;17(4):319-34. doi: 10.1111/dom.12400

Глава 14

ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАНИЯ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЭМБОЛИЗАЦИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Исаметов Д.Р.

Колоректальный рак на сегодняшний день занимает 3 ранговое место по заболеваемости, а в структуре смертности 4 место в мире в структуре онкозаболеваемости. В последние годы отмечен рост количества впервые выявленных больных во всем мире, также и в странах Центральной Европы и Азии [1,2]. Вместе с тем, необходимо отметить, что благодаря развитию и широкому внедрению скрининговых программ повысилась и выявляемость колоректального рака. Основным методом лечения на сегодняшний день все еще традиционно остается хирургические методы в различных модификациях и находящая широкое применение-лапароскопические методы[4,6]. Однако в виду рецидива опухолевого процесса представленного в виде канцероматоза органов брюшной полости, объемных метастатических образований паренхиматозных органов с прорастанием в крупные сосудисто-нервные комплексы обусловленного различной степенью пролиферативной активностью -оперативное лечение не всегда применимо, что в свою очередь актуализирует необходимость применения лекарственных методов противоопухолевого воздействия [3,4]. В клинической онкологической практике имеется обширный спектр опционных решений объединенных в фармакологическую группу ингибиторов тирозинкиназ [7]. В нашем опыте отмечены несколько прецедентов эффективного комбинирования препаратов данной группы до полной стабилизации процесса с возможностью применения loco-региональных методов лечения с элементами механической эмболизации метастатических очагов.

Целью исследования явилось оценить возможности комбинации ингибиторов тирозинкиназ с механической эмболизацией метастатических очагов.

Материалы и методы. Лечение подверглись 12 пациентов в возрасте от 52 до 66 лет. У всех больных была установлена II-III стадия процесса (T3N0M0 – T2-3bN1M0). Всем пациентам проведена комбинированная терапия (радикальное оперативное лечение с

последующим проведением 8-12 курсов АПХТ). На момент повторного обращения (рецидива) имели гистологически верифицированный рецидив заболевания. Основная локализация рецидива приходилась на мтс поражение паренхимы печени с наличие разнокалиберных метастатических очагов. Гистологически рецидивная опухоль представлена аденокарциномой во всех 12 пациентов (100%), Всем пациентам согласно решению консилиума врачей (МДГ) проведена терапия ингибиторами тирозинкиназ в стандартных терапевтических дозах 120 мг с предварительным «лестничным» подбором (доза препарата Регорафениб увеличивается с на 40 мг раз в неделю на протяжении трех недель последовательно с выбором оптимальной переносимости индивидуально) [4,8]. Среди побочных явления во всех случаях (100%) имело место транзиторное повышение уровня трансаминаз (АлАТ, АсАТ) с максимальным размахом до 140 Ед/л, появление уртикарной сыпи на лице, в проекции носогубных складок у 6 пациентов (60 %), у 8 пациентов (80%) контролируемое повышение артериального давления в значениях 180/110. Все вышеуказанные симптомы купировались в различной степени посредством посимптомной терапии, что позволило продолжить полноценный курс терапии.

Ниже приведены отдельные радиологически подтвержденные случаи:

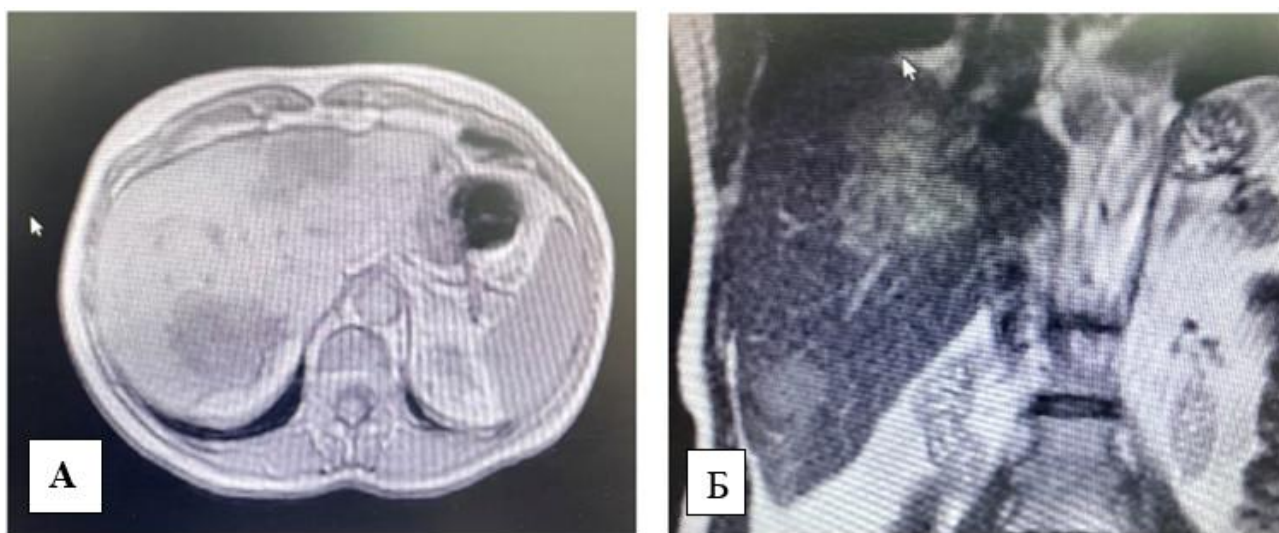


Рисунок 1 – КТ картина множественных метастатических очагов паренхимы обеих долей печени (А).

МРТ картина аналогичной картины метастатического колоректального рака у пациентки с рецидивным процессом на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназ в 2022г (Б).

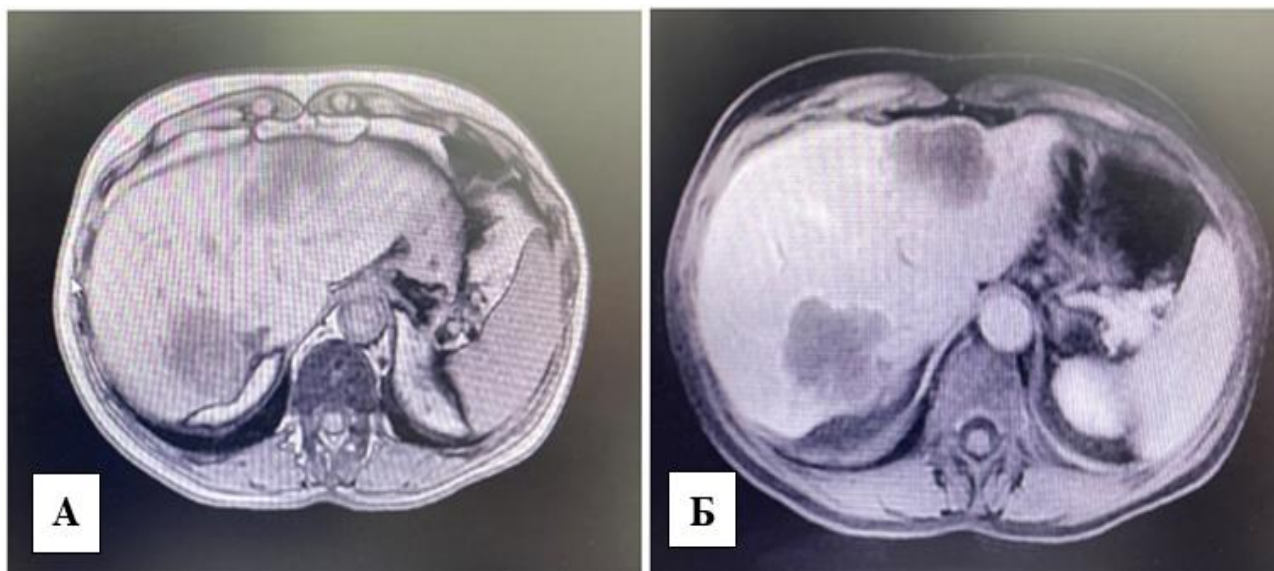


Рисунок 2 – КТ картина множественных метастатических очагов паренхимы обеих долей печени (А).

МРТ картина аналогичной картины метастатического колоректального рака у пациентки с рецидивным процессом на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназ в ноябре 2023г.

При контрольном обследовании отмечается стабилизация процесса с положительной динамикой (Б).



Рисунок 3 – КТ ангиография ветвей правой печенной артерии с наличием множественных метастатических очагов

с накоплением контрастного вещества у пациентки в мКРР на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ (А). КТ ангиография после механической эмболизации ветвей правой печеночной артерии с отсутствием накопления контрастного вещества, «блок контраст» у этой же пациентки (Б).

Результаты и их обсуждение. Анализ непосредственных результатов лечения показал эффективность ингибиторами тирозинкиназ у всех пациентов (100%). Так из 12 пациентов, 4 пациента продолжили терапию на протяжении 18 месяцев со стабилизацией процесса с положительной динамикой. У 2 больных на протяжении первых 6 месяцев отмечался полный ответ на лечение, у 6 пациентов прогрессирование заболевания отмечено на периоде наблюдения 12 месяцев. У пациентов в сроках более 1 года на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ выполнена процедура механической эмболизации ветвей правой печеночной артерии с целью лишения метастатических очагов васкуляризации. Данная процедура позволила уменьшить размеры метастатических очагов на 20-30% что в свою очередь пролонгировало время наблюдения еще на 4-6 месяцев. Непосредственные осложнения, связанные с самой процедурой, отмечались лишь у 1 больного в виде гематомы места пункции, которая разрешилась на 8-10 сутки. Среди гематологических показателей существенных отклонений от нормативных показателей не отмечалось. Среди вышеуказанной когорты больных медиана общей выживаемости достигла 18 месяцев, в период без событийной выживаемости составил 12 и более месяцев.

Выводы. Таким образом, применения ингибиторов тирозинкиназ в клинической практике на сегодняшний день все еще остается основным методом лечения местно-распространенного и метастатического колоректального рака. Комбинирование элементов механической эмболизации оправдано и эффективно применимо при метастатических очагах с демонстрацией уменьшения субстрата опухоли, что в свою очередь дает возможность дополнительного лечения основного процесса.

1. «Злокачественные новообразования в России в 2021г». (заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзодовой. Москва 2022 г. Стр.15.

2. «Онкологическая помощь в Республике Казахстан за 2023г». «Казахстанский фармацевтический вестник». Кайдарова Д.Р. 2024г. Стр1.

3. «Колопроктология. Индивидуальный подход к тактике лечения метастатического колоректального рака». Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Владимирова Л.Ю., Попова И.Л., Бондаренко О.К., Дашков А.В., Колесников В.Е.. 2023;22(4):104-112.

4. «Современная лечебная тактика при раке прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами. Онкологическая колопроктология» Давыдов М.И., Патютко Ю.И., Личиницер М.Р. и др. 2014;(1):33-9.
5. «Современные медицинские технологии» Алиев В.А., Барсуков Ю.А. Современные тенденции в лечении колоректального рака. 2013;(10):1.
6. «A report from the European colorectal metastases treatment group. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer?». Eur J Cancer Van Nordlinger B., Custem E., Rougier P. et al. 2007;43:2037 – 45.
7. «Evaluation of short-course radio- therapy followed by neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin and subsequent radical surgical treatment in primary stage IV rectal cancer». Van Dijk T.H., Tamas K., Beukema J.C. et al. Ann Oncol 2013;24(7):1762-9. DOI: 10.1093/annonc/mdt124.
8. «Metachronous colorectal liver metastases has better prognosis – is it true?». Quireze Junior C., Machado Santana Brasil A., Morais L.K. et al. Arq Gastroenterol 2018;55(3):258–63. DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-64.

Глава 15

АУТОИММУННЫЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Терновская Т.Е.

Аутоиммунные полигландулярные синдромы представляют собой аутоиммунное поражение двух и более эндокринных желез, приводящие к их недостаточности и сочетающиеся с различными аутоиммунными заболеваниями. Данный ряд синдромов является крайне редким, на сегодняшний день лишь около 20 пациентов по всей Воронежской области стоят на учете с диагнозом «Аутоиммунный полигландулярный синдром». Нами описан клинический случай одного из таких пациентов, течение заболевания, которого неуклонно сопровождается осложнениями, а лечение влечет за собой определенные последствия. Мы поставили цель: обозреть редкий синдром с современным подходом. Для достижения цели решены задачи: дать определение, привести классификацию, рассмотреть клинический случай.

Основная часть

1) Аутоиммунный полигландулярный синдром I типа – это заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, возникающее из-за мутации гена AIRE, который, в свою очередь, кодирует белок AutoImmune Regulator.

Среди всех типов аутоиммунного полиглангулярного синдрома встречается наиболее редко. Манифестация происходит в младенчестве, раннем детском или подростковом возрасте и поэтому называется ювенильной аутоиммунной эндокринопатией.

Для постановки диагноза используется характерная триада симптомов: персистирующий хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек, приобретенный гипопаратиреоз и хроническая надпочечниковая недостаточность.

2) *Аутоиммунный полиглангулярный синдром 2 типа* – это заболевание, включающее в себя первичную надпочечниковую недостаточность в сочетании с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и/или сахарным диабетом 1 типа.

Встречается чаще. Манифестация заболевания происходит в возрасте 20-60 лет, но наиболее часто приходится на 30-40 лет.

3) *Аутоиммунный полиглангулярный синдром 3 типа* – это сочетание аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с другими эндокринными и не эндокринными аутоиммунными патологиями, с условием отсутствия нарушения функции коры надпочечников и гипопаратиреоза.

Манифестирует у взрослых. К основным клиническим проявлениям могут присоединяться другие симптомы, что позволяет разделить заболевание на три подгруппы:

3а – присутствие сахарного диабета 1 типа;

3б – присутствие атрофического гастрита и пернициозной анемии;

3в – присутствие алопеции, витилиго, миастении.

4) *Аутоиммунный полиглангулярный синдром 4 типа* – это синдром, включающий в себя: первичную надпочечниковую недостаточность в сочетании с одной или несколькими аутоиммунными патологиями, а именно: гипогонадизм, атрофический гастрит, пернициозная анемия, алопеция, витилиго.

Важно помнить, что аутоиммунный полиглангулярный синдром 4 типа не включает в себя аутоиммунные заболевания, приведенные в аутоиммунном полиглангулярном синдроме 2, 3 типа и протекает без основных составляющих аутоиммунного полиглангулярного синдрома 1 типа.

Отметим, что аутоиммунный полиглангулярный синдром 2, 3 и 4 типа являются многофакторными заболеваниями и могут быть представлены в нескольких поколениях 1 семьи, но и проявляться может не у всех лиц соответствующего генотипа.

Так же латентные формы данного синдрома встречаются чаще, чем клинические.

Клинический случай

Больной К., 49 лет, госпитализирован в эндокринологическое отделение областной больницы 23 сентября 2024 года с жалобами на выраженную общую слабость, быструю утомляемость, сухость во рту, жажду, учащенное мочеиспускание, ухудшение зрения, онемение в ногах, судороги в икроножных мышцах.

Анамнез:

Считает себя больным с 2010 года, когда стали беспокоить постоянные головные боли, отеки лица, слабость в мышцах, боли в костях, мышцах и суставах, изжога, боли в желудке, не связанные с приёмами пищи, частые смены настроения, утреннюю скованность в мышцах, снижение либидо. Тогда пациента госпитализировали в эндокринологическое отделение ОКБ на основании общего осмотра, данных лабораторных исследований: повышение уровня АКТГ, снижения кортизола, тестостерона и ТЗсв. Был поставлен диагноз хроническая надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз, гипогонадизм и назначена терапия: преднизолон, эутирокс, кортеф, андрогель. В 2018 году выявили повышение глюкозы крови до 18.1 мм/л, назначена диетотерапия, сахароснижающие таблетированные препараты. Госпитализация в эндокринологическое отделение ВОКБ №1 в 2023г. Стенокардия с 2023 года. Наблюдается амбулаторно по месту жительства каждые полгода.

Ухудшение состояния около 2-3х месяцев, когда стали нарастать вышеперечисленные жалобы, при обследовании в поликлинике по месту жительства, выявили повышение глюкозы крови 21.3мм/л, рекомендовано стационарное лечение. Настоящая госпитализация связана с ухудшением состояния, необходимостью обследования, с целью уточнения тяжести заболевания.

Диагностика:

В ходе исследования глазного дна была выявлена диабетическая ангиоретинопатия.

При осмотре невролога на основании жалоб на онемение, «ползание мурашек» и боли в нижних конечностях и по результатам ЭНМГ поставлен диагноз диабетическая полинейропатия нижних и верхних конечностей с чувствительными и рефлекторными нарушениями.

В кабинете диабетической стопы хирургом поставлен диагноз Диабетическая стопа, нейроишемическая форма, Вагнер 1. Диабетическая ангиопатия нижних конечностей.

На основании жалоб и данных лабораторных исследований поставлен диагноз диабетическая нефропатия.

При осмотре кардиолога поставлен диагноз: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения ФК2. Гипертоническая болезнь 3ст, ССО 4, контролируемая, целевое значение АД менее 130/80 мм. Рт. Ст. ГЛЖ. ХСН 2а ФК3.

Ход лечения:

23.09.2024. Пациенту назначены следующие препараты: заместительная терапия преднизолоном 10мг утром, Эутирокс 75мкг, Диабетон МВ 60мг, Периндоприл 5мг, Метформин 1000мг, ацетилсалициловая кислота 75мг 1 раз в сутки, аторвастатин 40мг вечером под контролем липидного профиля, карведилол 12.5 мг 2 раза в сутки под контролем пульса АД, спиронолактон 25мг утром, лизиноприл 10-20 мг в сутки под контролем АД.

25.09.2024. Были проведены исследования ОАК, БхАК, ОАМ

26.09.2024. Исследования показали положительную динамику корректирования уровня сахара в крови и мочи. ОАМ-0 мМ/л, БхАК 5.0 мМ/л

27.09.2024. Пациент был выписан в связи с достижением клинического результата (улучшения самочувствия).

Через 1.5 месяца после выписки из стационара отмечается удовлетворительное самочувствие при целевых показателях АД, нормальном уровне ТТГ, глюкозы крови и гликированного гемоглобина.

Заключение

Таким образом, приведенный клинический случай демонстрирует, что ведение пациента с подобными редкими и тяжелыми заболеваниями требует от врачей особенного и постоянного контроля за возможными исходами и осложнениями не только самого заболевания, но и последствиями лечения препаратами, которые могут вызывать новые патологии/

1. Харитонов, И. А. “Аутоиммунный полигландулярный синдром: клиника и диагностика.” Вестник Российской академии медицинских наук, 2019, № 5, с. 23-29. [Ссылка на статью](<https://vestnikramn.ru>)

2. Павлов, С. А., Щербаков, И. В. “Эндокринные аспекты аутоиммунных заболеваний.” Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 450 с. ISBN: 978-5-9704-4143-5
3. Волкова, Т. В. “Моногенные формы аутоиммунного полигландулярного синдрома.” Педиатрия, 2021, Т. 100, № 2, с. 140-145. [Ссылка на статью](<https://pediatr.ru>)
4. Кузнецова, М. Е., Курашова, А. А. “Аутоиммунный полигландулярный синдром: генетические аспекты.” Российский журнал эндокринологии, 2022, Т. 17, № 1, с. 55-60. [Ссылка на статью](<https://endocrinologyjournal.ru>)
5. Шарафутдинов, И. Н. “Клинические проявления аутоиммунного полигландулярного синдрома у женщин.” Журнал акушерства и гинекологии, 2020, Т. 60, № 2, с. 112-117. [Ссылка на статью](<https://obgynjournal.ru>)
6. Стародубцев, М. Г. “Современные подходы к терапии аутоиммунного полигландулярного синдрома.” Терапевтический архив, 2023, Т. 95, № 3, с. 45-50. [Ссылка на статью](<https://terapiajournal.ru>)
7. Данилова, А. Т., Баланец, И. И. “Системные аутоиммунные заболевания: ошибки диагностики и подходы к лечению.” Терапевтический журнал, 2022, Т. 18, № 7, с. 112-117. [Ссылка на статью](<https://terapiajournal.ru>)
8. Соборников, А. П. “Инновационные методы диагностики и лечения аутоиммунных заболеваний.” Книга. Москва: Медицина, 2021. 300 с. ISBN: 978-5-226-05363-0
9. Лаврова, С. В. “Роль иммуносупрессантов в лечении аутоиммунного полигландулярного синдрома.” Журнал иммунологии, 2020, Т. 92, № 5, с. 28-34. [Ссылка на статью](<https://immunologyjournal.ru>)
10. Калинин, В. А., Морозова, Н. В. “Аутоиммунный полигландулярный синдром и его связь с инфекциями.” Вестник инфекционных болезней, 2021, № 4, с. 15-20. [Ссылка на статью](<https://infectjournal.ru>)

РАЗДЕЛ 3

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ: ИССЛЕДОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

Глава 16

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК ВИТАМИНА D2 В МАКСИМАЛЬНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ

Фогель А.В., Гудкова Л.А.

В настоящее время витамин D это группа химически сходных веществ (витамеров) с аналогичным действием на организм [4]. Наиболее часто в лекарственных препаратах можно встретить D2 (эргокальциферол) и D3 (холекальциферол), так как обладают большей фармакологической эффективностью по сравнению с другими [1].

D2 (эргокальциферол) образуется из эргостерина в клетках растений, дрожжах, некоторых других грибка и грибах под воздействием УФ-лучей.

D3 превосходит D2 по эффективности на 25%. Метаболизм эргокальциферола в организме происходит дольше и сопровождается образованием ряда побочных продуктов, а значит повышается риск токсических эффектов при передозировке [2].

Время же поддержания концентрации активного метаболита кальцитриола в крови у D2 ниже [2, 3]. Сроки хранения витамина D2 меньше, чем у D3. По причине низкой биологической активности витамин D2 практически не применяется и с 2012 г. исключен из списка жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [3].

В главе рассмотрено влияние витамина D2 на внутренние органы крыс при введение максимальной концентрации данного витамина в 15000 МЕ в 1 мл.

При гистологическом исследовании ткани легких крыс обоего пола патологических изменений выявлено не было. Так, ткань легкого сохраняла воздушность, просвет альвеол был пустым.

Альвеолы были округлой формы с тонкими перегородками, выстланными эпителиоцитами (рис.1). Встречались единичные альвеолярные макрофаги. Сосуды микроциркуляторного русла были умеренного кровенаполнения. Бронхиолы были выстланы респираторным эпителием типичного строения.

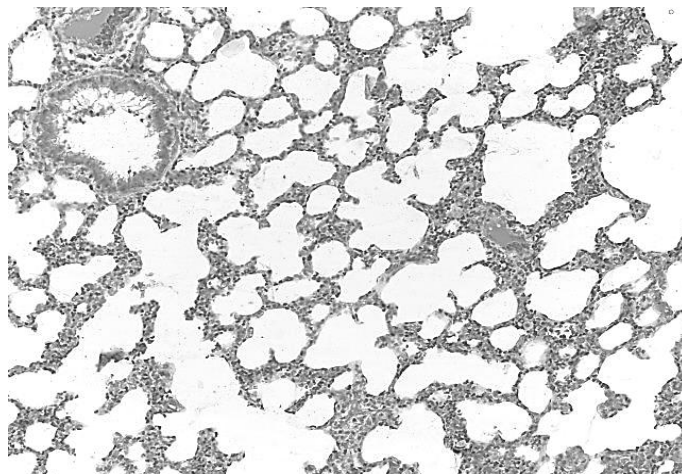


Рисунок 1 – Ткань легкого крысы.
Окр. гематоксилином и эозином. Ув.х20.

При гистологическом исследовании миокарда крыс кардиомиоциты располагались параллельными тяжами с образованием множества анастомозов между клетками, что обеспечивает оптимальную сократимость миокарда. Цитоплазма кардиомиоцитов была равномерно прокрашена эозином с сохранением поперечной исчерченности (рис.2). Ядра имели овальную форму и располагались ближе к цитоплазматической мембране. Строма органа была представлена тонкими прослойками соединительной ткани. Сосуды были умеренного кровенаполнения.

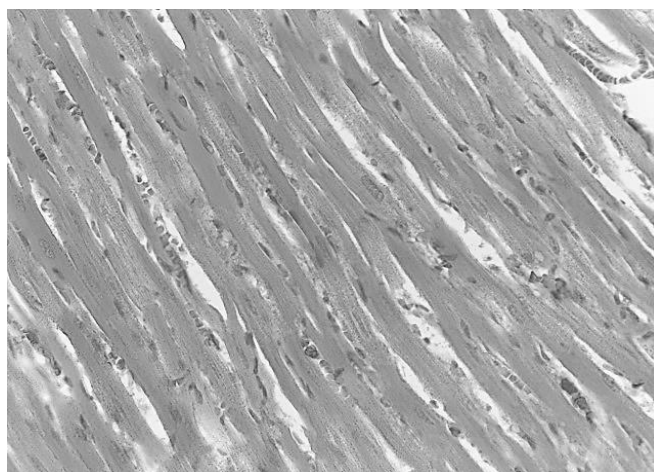


Рисунок 2 – Миокард крысы.
Окр. гематоксилином и эозином. Ув.х40.

Гистологическое строение печени было представлено наличием так называемых "классических долек", где располагалась центральная вена, а по периферии между дольками портальные триады, представленные артерией, вено и желчным протоком. От центральной вены тяжами располагались гепатоциты с равномерно прокрашенной цитоплазмой и центрально расположенным округлым ядром (рис.3).

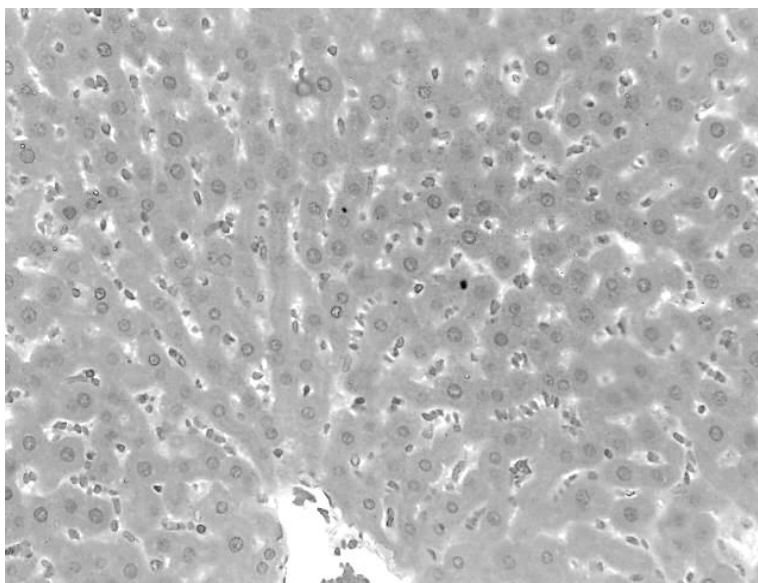


Рисунок 3 – Печень крысы.
Окр. гематоксилином и эозином. Ув.х40.

Между рядами гепатоцитов располагались синусоиды (пространства Диссе) обычного строения. Строма была представлена тонкими волокнами соединительной ткани, где верифицировались только фиброциты с темным вытянутым ядром, что соответствовало нормальному строению печени. Сосуды были умеренного кровенаполнения.

Стенка желудка была представлена всеми слоями: слизистая, подслизистая, мышечные слои и серозный слой. Слизистая желудка имела типичное гистологическое строение и была равномерно покрыта однослойным призматическим эпителием, где клетки плотно прилегают друг к другу (рис.4). Железы слизистой имели вертикальную ориентацию в поверхностных слоях, в базальной части отделы желез были выстланы эпителием типичного строения. Выводные протоки были свободны от содержимого и открывались в ямки слизистой.

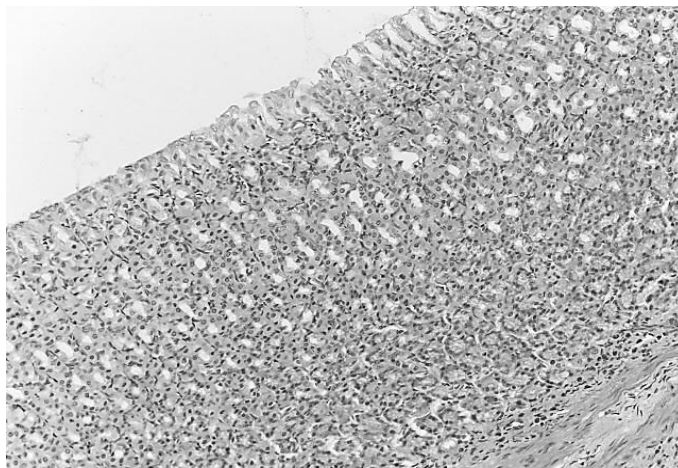


Рисунок 4 – Слизистая Окр. гематоксилином и эозином. Ув.х10.

При гистологическом исследовании селезенки отчетливо определялась красная и белая пульпа, а также трабекулы. Соединительно-тканная капсула была тонкой и плотно прилежала к паренхиме. Белая пульпа была представлена различными по величине лимфоидными фолликулами, в центр которых формировался реактивный центр (рис.5). По клеточному составу определялись лимфоциты, единичные макрофаги и плазмоциты. Красная пульпа была представлена эритроцитами, часть из которых была лизирована. Признаков патологических изменений не обнаружено.

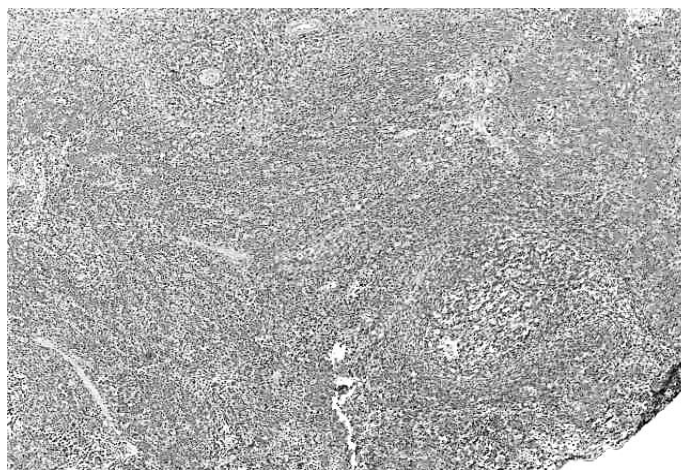


Рисунок 5 – Красная и белая пульпа селезенки крысы.
Окр. гематоксилином и эозином. Ув.х10.

Гистологически в почке определялась соединительно-тканная капсула, которая достаточно плотно прилегала к корковому веществу. В корковом веществе определялись клубочки, расположенные группами (рис.6). Строение клубочков соответствовало нормальному гистологическому строению, где сосудистые петли были умеренного кровенаполнения, объем мочевого пространства не отличался от животных контрольной группы, листки капсулы Шумлянско-Боумена были тонкими.

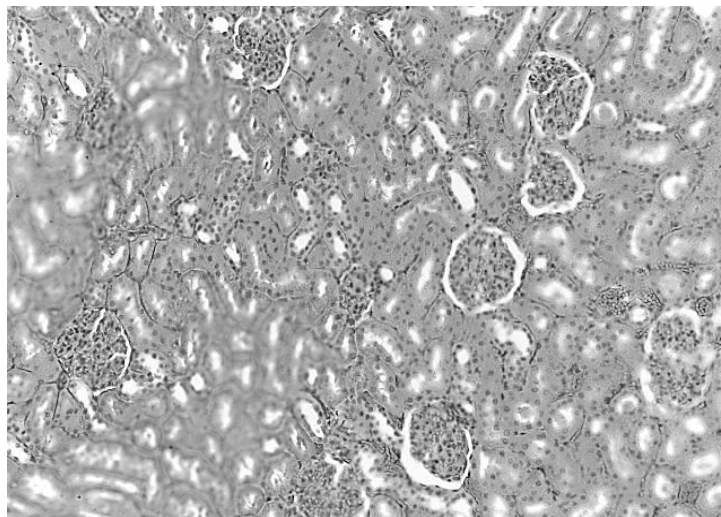


Рисунок 6 – Кортиковое вещество почки.
Окр. гематоксилином и эозином. Ув.х20.

В проксимальных, дистальных канальцах и собирательных трубках нефротелий соответствовал типичному строению. Строма была представлена тонкими, еле заметными тяжами соединительной ткани.

Гистологически строение надпочечника характеризовалось сохранением зональности коркового вещества и типичным строением мозгового вещества. Так в корковом веществе определялись клубочковая, пучковая и сетчатая зоны (рис.7). Часть клеток была вакуолизирована, что можно объяснить присутствием в цитоплазме клеток липидов, вымываемых при приготовлении препарата. Мозговой слой был представлен крупными полигональными клетками с базофильной цитоплазмой с большим количеством сосудистых полостей типа синусоидов.

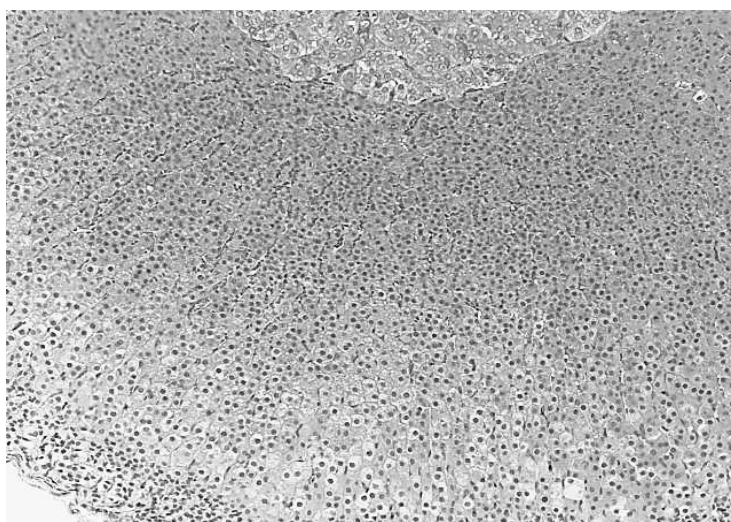


Рисунок 7 – Надпочечник крысы.
Окр. гематоксилином и эозином. Ув.х20.

Таким образом, при гистологическом исследовании внутренних органов (легкие, сердце, печень, желудок, почки, селезенка, надпочечник) при введении в максимальной концентрации биологически активных добавок, содержащих максимальную концентрацию витамина D₂, патологических изменений выявлено не было.

1. Авдеева В.А., Суплотова Л.А., Рожинская Л.Я. К вопросу о распространённости дефицита и недостаточности витамина D // Остеопороз и остеопатии. 2020. № 1.

2. Древаль А.В., Крюкова И.В., Барсуков И.А., Тевосян Л.Х. Внекостные эффекты витамина D // Русский медицинский журнал. 2017. № 1.

3. Салухов В.В., Ковалевская Е.А., Курбанова В.В. Костные и внекостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита // Медицинский совет. 2018. № 4.

4. Brown A.J., Dusso A., Slatopolsky E. Vitamin D // Am J Physiol. – 1999. – № 277. – P. 157-175.

Глава 17

РАЗРАБОТКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НАПРАВЛЕННОСТЬЮ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАТУРАЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ

Шамова М.М.

В главе рассматривается технология производства биологически активной добавки с использованием натуральных экстрактов. Проведены органолептические, физико-химические и санитарно-токсикологические исследования. Установлены регламентируемые показатели пищевой ценности, определяющие функциональную направленность специализированного продукта.

Использование натуральных экстрактов с высоким содержанием биологически активных веществ и их комплексов в коррекции питания и здоровья является одним из перспективным направлением современной нутрициологии [1,3-6]. Особое внимание уделяется профилактике и комплексному лечению заболеваний различной природы [2].

Новым направлением в рассматриваемой области является использование полипренолов [10-20].

Полипренолы получают из хвои семейства сосновых (сосна, ель, пихта и др.) путём экстракции высушенного и измельченного сырья с последующей очисткой целевого продукта. Содержатся в виде ацетатов – природных смесей олигомеров (изопренолов) на уровне 0,5-1,5% от сухой массы.

Попадая в организм через пищеварительный тракт растительные полипренолы метаболизируются в печени в долихолы, которые также относятся к группе полиизопренов и имеют структурное сходство с полипренолами (отличаются одним насыщенным изопреновым звеном). Долихолы играют исключительно важную роль в функционировании долихолфосфатного цикла (ДФЦ) – определяющего звена в цепочке биосинтеза гликопротеинов и глюкоаминоглюканов в мембранах клетки. Процесс гликолизации мембранных белков занимает ключевые позиции в обеспечении жизнедеятельности клетки. С помощью долихоллов происходит соединение глюкоаминоглюканов и гликопротеинов.

Отмечено, что возникновение многих патологических процессов связано с нарушением функции ДФЦ и развитием дефицита долихоллов, что определяет актуальность создания новых высокоэффективных форм функциональных продуктов с использованием полипренолов, имеет научное и практическое значение [7,8].

Рецептурная формула биологически активной добавки включает следующие компоненты, обладающие синергическим действием на коррекцию обменных процессов при заболеваниях нервной системы, мг/1 капсула: memree Plus-30L – 50 (фосфатидилсерин – 7,25; фосфатидная кислота – 7,25; ацетоннерастворимые вещества – 27,5); глицин – 50; полипренолы смесь 75% – 6,7 (сумма полипренолов – 5); токоферола ацетат 98% – 3,83 (токоферола ацетат – 3,75).

Разработанная технология производства биологически активной добавки, установлены регламентируемые показатели пищевой ценности, определяющие функциональную направленность специализированного продукта.

Технологический процесс включает следующие основные стадии:

- *Подготовка сырья.* Проводят предварительное измельчение глицина на молотковой мельнице ММ10, просеивают через вибросито;
- *Приготовление смеси для капсулирования.* Компоненты рецептуры дозируют в реактор-гомогенизатор в определенном порядке: масло подсолнечное рафинированное; антиоксидант;

Memree Plus-30h; полипренолы смесь 75%; токоферола ацетат 98%; аэросил (перемешивают и гомогенизируют); глицин (перемешивают и гомогенизируют).

Проверяют соответствие наименования, количества и серии сырья технологической карте. Комки и посторонние включения должны отсутствовать. Срок хранения смеси – не более 24 часов в темном месте, доверху наполненной таре;

- *Приготовление раствора желатина.* Задаются параметры в программном обеспечении смесителя Melter MGP: температура воды в рубашке – 85⁰С; количество очищенной воды – согласно загрузочной карте; скорость оборотов мешалки – 35 об/мин. Загружают взвешенные компоненты в следующей последовательности: вода очищенная, глицерин, желатин.

В последнюю очередь добавляют вспомогательные компоненты – консерванты и пигменты. Время приготовления – 2,5 часа из расчета на 210 кг готового раствора желатина. После окончания процесса желатинизации раствор выгружают через фильтр (размер пор 0,2 мм) в ёмкость для хранения, отстаивают 4 часа при температуре 60⁰ С и подают на участок изготовления капсул. Срок хранения приготовленного желатина не более 24 часов;

- *Капсулирование и досушивание.* Мягкие желатиновые капсулы получают из раствора желатина и смеси для капсулирования на капсульной машине. Капсулы досушивают 30-60 часов в сушильных тоннелях до прекращения падения массы капсул;

- *Оценка внешнего вида полупродукта.* Оценивают визуально, отбирают среднюю пробу и передают в производственную лабораторию для испытания на соответствие заявленным требованиям технической документации. На ёмкости помещают этикетку с указанием наименования полупродукта, качества, номера партии, даты изготовления, подписи оператора;

- *Фасовка и упаковка.* Оценивается в соответствии с технической документацией на производимый продукт. Образцы готовой продукции (3 упаковки) передают в коллекцию арбитражных образцов.

Хранят при температуре не выше 25 °С, в упаковке, в сухом, защищенном от света месте, 2 года со дня изготовления.

При производстве БАД использованы щадящие технологические параметры, которые являются одним из факторов формирования показателей качества и обеспечения стабильности биологически активных компонентов производимой продукции.

Проведены органолептические, физико-химические и санитарно-токсикологические исследования в процессе производства и хранения, что позволило определить регламентируемые показатели качества, сроки и режимы реализации.

По органолептическим и физико-химическим показателям продукт должен соответствовать требованиям, указанным в таблице 1.

Таблица 1

Регламентируемые показатели качества БАД

Наименование показателя	Содержание характеристики
Внешний вид	мягкие желатиновые капсулы
Цвет содержимого капсулы	от желтого до оранжевого, допускается осадок внутри капсулы
Вкус и запах содержимого капсулы	специфический
Средняя масса капсулы, мг	790 (от 711 до 869)
Содержание витамина Е, в 1 капсуле, мг	3,75 (от 2,6 до 4,9)
Содержание полипrenoлов, в 1 капсуле, мг, не менее	5,0
Содержание ацетонрастворимых веществ (фосфатидилсерина и фосфатидной кислоты), в 1 капсуле, мг, не менее	14,5

Все стадии технологического процесса фиксируются в маршрутно-сопроводительном листе.

Пищевая ценность характеризуется содержанием токоферола, полипrenoлов, фосфатидилсерина и фосфатидной кислоты, которые формируют функциональные свойства разработанной продукции. Проведены доказательные исследования эффективности БАД путем его включения в рацион больных с дисциркуляторной энцефалопатией сосудистого генеза I - II стадий наряду с базовой терапией по одной капсуле два раза в сутки в течении 10 дней. Изучены показатели клинической симптоматики: общее состояние, самочувствие пациентов, головная боль, процессы запоминания и воспроизведения прочитанного, инициатива, внимание и сосредоточенность, эмоционально-волевая сфера, мышечный тонус, гипертензионный синдром, электроэнцефалограмма (ЭЭГ), реоэнцефалография (РЭГ); и качества жизни: энергичность, болевые ощущения, эмоциональное состояние, сон, социальная изоляция, физическая активность.

Результаты клинических исследований дают основание рекомендовать БАД в качестве эффективного средства повышения

сопротивляемости организма к неблагоприятному воздействию окружающей среды, стрессовым ситуациям, психоэмоциональным и физическим нагрузкам. Испытуемый продукт может быть использован в комплексном лечении и для профилактики энцефалопатии различного генеза (резидуальных, сосудистых, посттравматических, токсических).

На основании результатов микробиологических, санитарно-гигиенических и санитарно-токсикологических испытаний показано гигиеническое благополучие продукта по окончании 27 месяцев хранения при 25⁰ С в упаковке, в сухом и защищенном от света месте, что позволило определить сроки годности – 2 года при вышеуказанных условиях и необходимом запасе прочности – 3 месяца.

Разработана и утверждена техническая документация. Востребованность специализированного продукта на потребительском рынке, наряду с новой рецептурной формулой и технологией, позволяет позиционировать биологически активную добавку как инновационную.

1. Герасименко, Н.Ф. Здоровое питание и его роль в обеспечении качества жизни / Н.Ф. Герасименко, В.М. Позняковский, Н.Г. Челнакова // Технологии пищевой и перерабатывающей пром-ти АПК – продукты здорового питания. – 2016. – №4 (12). – С. 52-57

2. Здоровье России: Атлас / Под ред. Л.А. Бокерия. 8-е изд. – М.:НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2012. – 408 с.

3. Позняковский, В.М. Пищевые ингредиенты и биологически активные добавки / В.М. Позняковский, О.В. Чугунова, М.Ю. Тамова. – М.: ИНФРА-М, 2017. – 143с.

4. Спиричев, В.Б. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Наука и технология. / В.Б. Спиричев, Л.Н. Шатнюк, В.М. Позняковский; под общей редакцией В.Б. Спиричева. – 2-е изд.-Новосибирск: Сиб.унив.изд-во, 2005.-548с.

5. Тутельян, В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека (Справочное руководство по витаминам и минеральным веществам) / В.А. Тутельян, В.Б. Спиричев, Б.П. Суханов, В.А. Кудашева – М.: Колос, 2002. – 424 с.

6. Шамова М.М. Обоснование рецептурного состава и регламентируемые показатели качества специализированного продукта «Олеопрен Нейро» / М.М. Шамова, Ю.Р. Мухаметова, А.Н. Австриевских // Техника и технология пищевых производств, Т. 44. № 1. – Кемерово, 2017. – с. 124-130

7. Шамова М.М. Клинические доказательства эффективности БАД «Олеопрен Нейро» в профилактике и комплексном лечении дисциркуляторной энцефалопатии сосудистого генеза / М.М. Шамова, Ю.Р. Мухаметова, А.Н. Австриевских // Вестник ЮУрГУ. Серия «Пищевые и биотехнологии», Т. 5, № 1. – Челябинск, 2017. – С. 66-73

8. Bergamini E. Ageing and oxidative stress: a role for dolichol in the antioxidant machinery of cell membranes? / Bergamini E., Bizzarri R., Cavallini G. // J. Alzheimer's Dis. -2006. – № 6: – pp 129-135.

Глава 18

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ, ОКАЗЫВАЮЩЕЕ ПРОТИВОКАШЛЕВОЕ И ОТХАРКИВАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ, ПРОИЗРАСТАЮЩИЕ НА УЧАСТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ВГМУ ИМ. Н.Н. БУРДЕНКО

*Абаполова И.И., Пашков А.Н., Карташова Н.М.,
Чепрасова А.А., Парфенова Н.В.*

В данной главе описаны виды коллекции участка лекарственных растений ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, обладающие противокашлевым и отхаркивающим эффектом. Приведены сведения об их местообитании и условиях произрастания, а также указаны лечебные свойства.

В городской среде люди часто страдают бронхолегочными заболеваниями, так как городской воздух содержит большое количество различных токсических веществ, поражающих органы дыхательной системы. И вот тут хотелось бы вспомнить о тех растениях, которые дают положительный эффект при лечении данных болезней. Лекарственные растения, обладающие отхаркивающим и противокашлевым эффектом, помогают снизить вязкость мокроты, облегчая ее отделение; повысить активность реснитчатого эпителия трахеобронхиального дерева, улучшая дренаж бронхов. Все это способствует улучшению газообмена и выведению из организма болезнетворных микроорганизмов.

На участке лекарственных растений ВГМУ им. Н.Н. Бурденко культивируются следующие виды, обладающие отхаркивающим и противокашлевым действием: девясил высокий, душица обыкновенная, мать-и-мачеха, подорожник большой, сосна обыкновенная, фиалка трехцветная [1].

Inula helenium L. относится к семейству Asteraceae, в естественных условиях встречается на юге России и в Западной

Сибири, на территории Кавказа, Средней Азии, лесостепной зоны Украины. Часто данный вид встречается на лугах, полях, по опушкам лиственных и сосновых лесов, берегам рек и озер, в местах выхода грунтовых вод. Девясил является многолетним растением, достигающим 1,8 метра высоты. Стебли у него маловетвистые, с бороздками и с коротким опушением. Листорасположение очередное, листья крупные, продолговатоэллиптические, опушенные. Соцветия состоят из краевых ложноязычковых цветков желтого цвета и срединных трубчатых цветков. Плод представлен четырехгранной семянкой с хохолком. Подземные органы представлены корневищем и придаточными корнями, содержат витамины, минералы и биологически-активные вещества. Лекарственное сырье, полученное из подземных органов данного вида, обладает отхаркивающим, противовоспалительным и согревающим свойствами. Для лечения заболеваний органов дыхания используются отвар и сироп, полученные из данного растения.

Origanum vulgare L. является представителем семейства *Lamiaceae*. Это многолетнее травянистое растение с маловетвистыми, опушенными четырехгранными стеблями и супротивным листорасположением. Листья короткочерешковые, продолговатояйцевидные, цельнокрайные или мелкозубчатые. Цветки душицы лилово-розовые, мелкие, с двугубым венчиком, собраны в метельчатощитковидный тирс. Плод – ценобий. Душица обыкновенная широко распространена в европейской части России, на Кавказе, в Западной и Средней Сибири, Средней Азии и Казахстане. Данный вид можно встретить в березняках, на лугах и полянах, а также вырубках в дубовых и сосновых лесах, в зарослях кустов. Лекарственное сырье содержит эфирные масла, жирные масла, фенолы, тимол, аскорбиновую кислоту, дубильные вещества. Трава душицы обыкновенной входит в состав грудных и потогонных сборов.

Tussilago farfara L. – представитель семейства *Asteraceae*, для которого характерно сначала цветение, а потом развитие листьев. Трубчатые и ложноязычковые цветки золотисто-желтого цвета собраны в одиночные корзинки. Плод – семянка с летучкой. Округлосердцевидные длинночерешковые листья мать-и-мачехи собраны в прикорневую розетку. Мать-и-мачеха довольно обыкновенна во всех районах европейской части России, а также в Сибири и на Кавказе. Произрастает по берегам рек и ручьев, в сыроватых оврагах, вдоль автомобильных дорог, иногда образуя густые заросли. Листья и соцветия мать-и-мачехи содержат горькие гликозиды, полисахариды, каротиноиды, тритерпеновые сапонины, органические кислоты,

стеролы, флавоноиды, а также следы дубильных веществ и эфирных масел. В медицине используется настой травы мать-и-мачехи, оказывающий отхаркивающее, слабое противовоспалительное действие. Часто применяется в комплексном лечении бронхитов, ларингитов, пневмоний, бронхиальной астмы и других заболеваний органов дыхания. Препараты из травы мать-и-мачехи, содержащие большое количество слизи, оказывают обволакивающее действие на слизистые воздухоносных путей, предохраняя их от раздражения.

Plantago major L. относится к семейству Plantaginaceae, представляет собой многолетнее травянистое растение, достигающее в высоту 15-45 см. Для подорожника характерны безлистные не ветвистые стебли, на верхушке которых находятся колосовидные соцветия. Плод – многосемянная коробочка. Листья черешковые, цельнокрайние, широкояйцевидные с дуговидным жилкованием, образующие прикорневую розетку. Подорожник произрастает на всей территории РФ, часто встречается вдоль дорожек, на полях, огородах, по лесным опушкам, на лугах. Листья растения содержат гликозид аукубин, горькие и дубильные вещества, аскорбиновую кислоту, каротин, витамин К, витамин U, флавоноиды, маннит, сорбит, лимонную и олеаноловую кислоты. Все растение содержит слизь, в семенах много слизи и жирных масел. Подорожник обладает противовоспалительными, отхаркивающими, смягчительными свойствами, способствует разжижению мокроты. В медицине используются настой и жидкий экстракт листьев подорожника.

Viola tricolor L. – представитель семейства Violaceae. Это одно- или двулетнее травянистое растение, достигающее 20-30 см в высоту. Стебли у фиалки ребристые, прямостоячие или приподнимающиеся. Листья простые, широкояйцевидные, черешковые с прилистниками, листорасположение очередное. Цветки у данного вида одиночные, зигоморфные. Венчик разноцветный, окрашен в фиолетовый, желтый или белый цвет. Плод – коробочка. Фиалка трехцветная произрастает в европейской части России, а также в Западной Сибири. Встречается на полях, сухих лугах, опушках и полянах, среди зарослей кустарников. Трава фиалки содержит аскорбиновую кислоту, антоцианы, флавоноиды, каротиноиды, полисахариды, эфирное масло, сапонины, дубильные вещества. Настой травы фиалки трехцветной обладает противовоспалительным, а также разжижающим мокроту действием.

Pinus sylvestris L. – представитель семейства Pinaceae, представляет собой вечнозеленое дерево высотой до 40 м. Хвоя игловидная, гладкая, сизо-зеленая, растет попарно. Мужские шишки

обычно располагаются у основания молодых побегов, а женские – на концах побегов. Семена крылатые. Данный вид очень часто встречается в лесной и лесостепной зонах России. Образует сосновые леса или растет в смешанных лесах [2]. Почки сосны обыкновенной характеризуются наличием эфирного масла, смол, крахмала, дубильных веществ. Хвоя содержит аскорбиновую кислоту, витамины группы В, каротин, пантотеновую кислоту, антоциановые соединения, дубильные вещества, алкалоиды. Для лечения бронхолегочных заболеваний используются отвары почек сосны. Масло сосны обыкновенной является составной частью такого препарата, как пиносол, который используется для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний слизистых оболочек носа, носоглотки, трахеи и бронхов.

Изученные виды растений не являются редкими или исчезающими видами, но все-таки на территории города трудно с ними встретиться. Поэтому большое значение для ознакомления студентов с лекарственными растениями играет ботанический сад ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Особенно это важно для будущих провизоров, так как им необходимо знать не только сырье, но и производящие его растения, их анатомию и морфологию [3].

Таким образом, в ходе исследования были изучены 6 видов лекарственных фармакопейных растений, произрастающих в ботаническом саду ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, которые обладают противокашлевым и отхаркивающим действием. Пять видов из них относятся к покрытосеменным, а один – к голосеменным растениям. При изучении литературных данных было установлено, что изучаемые растения содержат широкий спектр биологически активных веществ [4].

1. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV издание – под.ред. Юргеля Н.В. Москва: «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» – 2018, 696 с.

2. Маевский П.Ф. Флора средней полосы европейской части России. – 10-е исправленное и дополненное издание. – М: Товарищество научных изданий КМК, 2006 г – 600 с.

3. Пашков А.Н., Карташова Н.М., Чепрасова А.А. Учебная практика по ботанике на фармацевтическом факультете ВГМУ им. Н.Н. Бурденко/ Научный альманах. 2016. №4-3 (18). С. 463-467.

4. Рынок растительных средств: проблемы, перспективы, приоритеты/ И.И. Филиппова – Москва: Журнал «Ремедиум», 2016 – с. 15-16.

Глава 19

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ ИССОПА ЛЕКАРСТВЕННОГО, ИНТРОДУЦИРУЕМОГО В УСЛОВИЯХ ЦЕНТРАЛЬНО – ЧЕРНОЗЕМНОГО РЕГИОНА

Гладышева О.В.

В главе проведен макроскопический и микроскопический анализ травы иссопа лекарственного. Изучены морфологические особенности эпидермиса листа и цветка иссопа лекарственного с многочисленными эфиромасличными железками, установлен тип устьичного аппарата. Определено количественное содержание эфирного масла в сухой траве иссопа лекарственного, культивируемого в условиях Центрального Черноземья.

Актуальность. Иссоп лекарственный (*Hyssopus officinalis* L.) – многолетний полукустарник, родиной которого считают страны Средиземноморья [1]. В настоящее время активно культивируется в Восточной и Центральной Европе, во Франции, Италии и в некоторых странах Азии. Эфирное масло является основным физиологически активным компонентом иссопа лекарственного [2,3]. Оно обладает антибактериальным, противовоспалительным и отхаркивающим действием [6,7,9]. Применяется в ароматерапии. Несмотря на полезные свойства иссопа лекарственного, на сегодняшний день, он не включен в Российскую Фармакопею, но встречается в Европейской Фармакопее. В Российской Федерации реализуются фитопрепараты, в составе которых содержится только сухой экстракт иссопа лекарственного [4,5].

В связи с поставленной проблемой, целью нашего исследования стало определение морфолого-анатомических особенностей и товароведческих показателей сырья и эфирного масла иссопа лекарственного, культивируемого на территории Воронежской области.

Объекты и методы исследования. Траву иссопа лекарственного заготавливали в Новоусманском районе Воронежской области во время цветения нижних мутовок, срезая побеги длиной 40-45 см. Сырье, во избежание потери и разрушения БАВ, высушивали методом воздушно-теневого сушки и хранили в цельном виде, измельчая перед проведением исследований. Заготовку сырья

осуществляли в июле 2017-2018 года. Фармакогностический анализ травы иссопа лекарственного был проведен на основе следующих методов исследования [8,10]:

1. При макроскопическом анализе травы иссопа лекарственного использовали воздушно-сухое сырье. Размеры листовой пластинки определяли с помощью линейки. Запах оценивали при растирании сырья между пальцами, цвет – при дневном освещении с верхней и нижней стороны листа. Вкус определяли дегустацией водного извлечения.

2. Микроскопическое исследование проводили согласно ОФС «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов». Анатомическое исследование проводили на микроскопе «БИОМЕД-6» с фотографической приставкой «Левенгук». Рассматривали препараты на малом (x100) и большом (x400) увеличении.

3. Количественное определение эфирного масла получали методом Гинзберга [11]. Содержание эфирного масла в объемно-весовых процентах (X) в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляли по формуле:

$$X = \frac{V \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)}$$

V – объем эфирного масла в миллилитрах;

m – масса сырья в граммах;

W – потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

Результаты и их обсуждение. 1. При определении внешних признаков травы использовали визуальный метод исследования. Воздушно-сухое сырье представлено не одревесневшими зелеными побегами, заготовленными во время цветения. Стебли четырехгранные, листья узколанцетные, длиной до 4 см, супротивные, опушенные с нижней стороны. Соцветие – прерывистая кисть. Цветки двугубые, длина чашечки и венчика 4-5 мм. Цвет стеблей и листьев темно-зеленый, цветков – сине-фиолетовый. Запах ароматный, своеобразный. Вкус водного извлечения горьковатый.

2. Проведенные микроскопические исследования показали, что клетки нижнего эпидермиса листа иссопа сильноизвилистые, верхнего эпидермиса – слабоизвилистые. Устьица многочисленные, диацитного типа (рис.1,2).

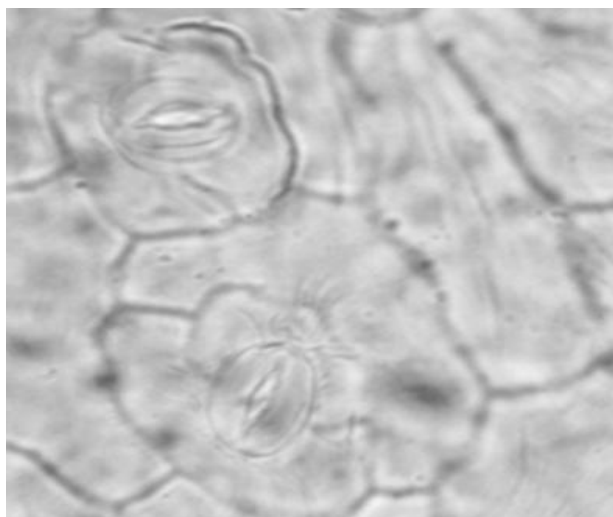


Рисунок 1 – Устьичный аппарат
диацитного типа

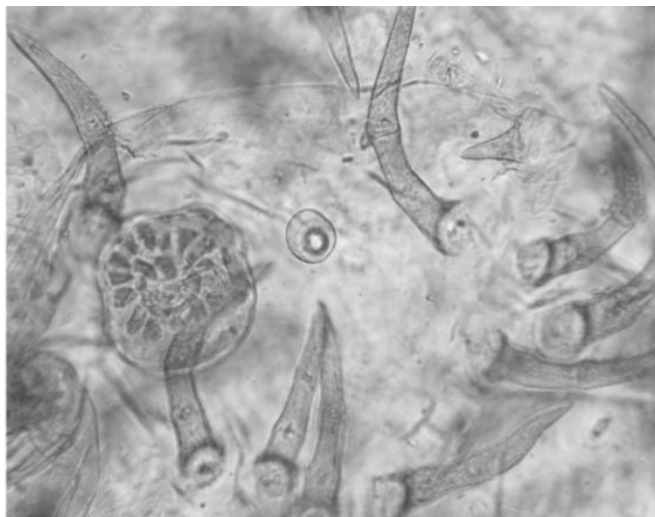


Рисунок 2 – Верхний эпидермис
листа исopa лекарственного с
многочисленными простыми и
головчатыми волосками (x400)

Эфиромасличные железы округлые, состоящие из восьми выделительных клеток, расположенные по радиусу. Для подтверждения присутствия эфирного масла в железках провели гистохимическую реакцию на эфирное масло с реактивом Судан III (рис.3). Эфиромасличные железы окрасились в розовый цвет, что подтверждает нахождение в них эфирного масла (рис.4).



Рисунок 3 – Окрашивание
реактивом Судан III
эфиромасличных железок (x400)

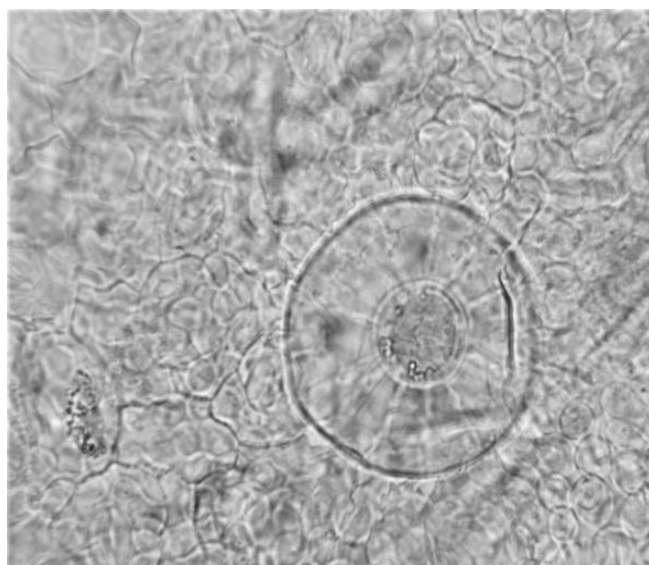


Рисунок 4 – Эфиромасличная
железка (x400)

На обеих поверхностях встречаются простые одно- и трехклеточные волоски, с бородавчатой поверхностью (рис.2). Между ними головчатые волоски с одноклеточной ножкой и шаровидной одно- и двухклеточной головкой.

По всей поверхности чашелистиков расположены многочисленные двухклеточные простые волоски с бородавчатой поверхностью, между ними часто встречаются головчатые волоски с двухклеточной ножкой и многоклеточной грушевидной головкой (рис.6). На поверхности лепестков в большом количестве присутствуют одно- и двухклеточные бородавчатые простые волоски и редковстречаемые головчатые волоски (рис.5). По всей поверхности чашелистиков и венчика идентифицируются многочисленные округлые эфиромасличные железы.

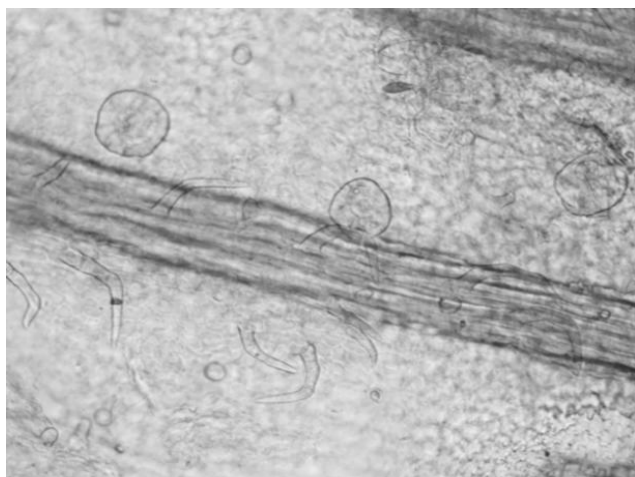


Рисунок 5 – Микроскопия
венчика (x400)

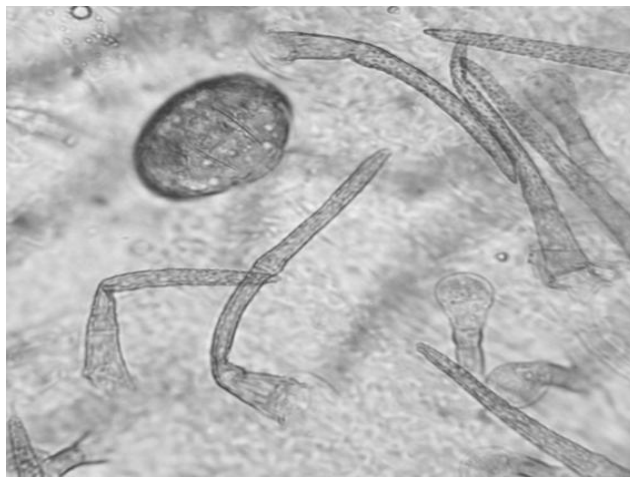


Рисунок 6 – Микроскопия
чашелистика (x400)

3. Эфирное масло иссопа лекарственного получали методом Гинзберга. Оно представляет собой прозрачную, маслянистую жидкость желтоватого цвета, с голубоватым оттенком, запах – сильный, специфический с камфорными нотками, вкус – жгучий. На рефрактометре измерен показатель преломления, значение которого составило 1,479. Содержание эфирного масла в сухой траве иссопа лекарственного составило – 0,96 %.

В заключение можно отметить, что биологические особенности и свойства иссопа лекарственного соответствуют экологическим условиям ЦЧР и определяют возможность его культивирования в агроэкосистемы Центрально-Черноземного региона, для дальнейшего его использования в фармацевтической промышленности на территории РФ.

1. Гладышева О.В., Олейникова Е.М. Сезонный ритм развития и семенная продуктивность некоторых пряно-ароматических интродуцентов семейства *Lamiaceae* в ЦЧР / О.В. Гладышева, Е.М. Олейникова // Агротехнологии XXI века: Концепции устойчивого развития: матер. межд. конф., посвящ. 100-летию кафедры ботаники, защиты растений, биохимии и микробиологии (17-18 апреля 2014 г.) – Воронеж: ВГАУ, 2014а. – С.332-338.
2. Гладышева О.В., Олейникова Е.М. Ритм сезонного развития и продуктивность некоторых пряно-ароматических интродуцентов в ЦЧР / О.В. Гладышева, Е.М. Олейникова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2014б. – № 4. – С. 45.
3. Гладышева О.В., Олейникова Е.М. Фенология и семенная продуктивность некоторых пряно-ароматических интродуцентов в ЦЧР / О.В. Гладышева, Е.М. Олейникова // От растения к препарату: традиции и современность: сб. научн. трудов Всеросс. научно-практ. конф. с межд. участием, посвященной 95-летию со дня рождения профессора А.И. Шретера (23-24 апреля 2014 г, ГНУ ВИЛАР, Москва). – М.: Щебринская типография, 2014в. – С. 73-76.
4. Гладышева О.В., Олейникова Е.М. Онтогенез и семенная продуктивность *Satureja montana* при его интродукции в ЦЧР / О.В. Гладышева, Е.М. Олейникова // Вестник Воронежского ГАУ. – 2014г. – № 3 (42). – С. 35-40.
5. Гладышева О.В. Эколого-биологические особенности пряно-ароматических растений при интродукции в условиях ЦЧР: Диссерт. канд. с.-х. наук / О.В. Гладышева. – Воронеж, 2016б. – 264 с.
6. Олейникова Е.М., Гладышева О.В. Особенности онтогенеза пряно-ароматических растений при их интродукции в ЦЧР / Е.М. Олейникова, О.В. Гладышева // Лесостепь Восточной Европы: структура, динамика и охрана: матер. межд. научн. конф., посвящ. 140-летию со дня рождения И.И. Стрыгина. – Пенза, 2013. – С. 239-240.
7. Олейникова Е.М., Гладышева О.В. Онтогенетическое развитие эфиромасличных растений при их интродукции в ЦЧР / Е.М. Олейникова, О.В. Гладышева // Флора и растительность Центрального Черноземья – 2014: матер. межрегион. научн. конф. (г. Курск, 5 апреля 2014 г.). – Курск, 2014. – С. 201-204.
8. Гладышева О.В. Пряно-ароматические растения в ландшафтном озеленении Центрального Черноземья: учебное пособие / О.В. Гладышева, Е.Ю. Кальченко. – Воронеж: ФГБОУ ВО Воронежский ГАУ, 2017. – 103 с.
9. Гладышева О.В. Интродукция пряно-ароматических растений в условиях Центрально-Черноземного региона / О.В. Гладышева. – Воронеж: ФГБОУ ВО Воронежский ГАУ, 2017. – 126 с.
10. Коровкин О.А. Ботаника: учебник / О.А. Коровкин. – М.: КНОРУС, 2016. – 434 с.
11. ОФС.1.5.3.0010.15 Определение содержания эфирного масла в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах.

РАЗДЕЛ 4
ИННОВАЦИОННЫЕ РЕШЕНИЯ
В ВЕТЕРИНАРИИ И СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ:
ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

Глава 20
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ФИКСАЦИИ
АНАТОМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ВЕТЕРИНАРИИ

Ананьев Л.Ю.

С древнейших времен люди пытались сберечь тела умерших животных и людей, чтобы задобрить Богов или очнуться после «сна» в другом мире. Египтяне верили, что смерть сходна с обмороком, гипнозом, и, если сумеют предохранить тело от тления, дыхание и движение вернется к уснувшему [4]. Они использовали метод бальзамирования, основанный на природных компонентах, таких как растертые благовония, различные масла, смолы.

В современном мире методы фиксации анатомических препаратов используют с целью сохранения научных знаний, которые помогают ученым делать новые открытия. Однако, длительное хранение препаратов в жидкостях часто приводит к изменению окраски. Некоторые органы отдают часть красящих веществ в раствор, из-за чего он принимает цвет органа. В связи с этим возникает необходимость регулярно менять раствор и его утилизировать, что является дорогостоящей процедурой и создает потенциальную угрозу для здоровья человека. Поэтому знание и разработка новых методов фиксации поможет повысить долговечность препаратов.

Цель. Сделать сравнительный анализ методов фиксации анатомических препаратов.

Материалы и методы. Для сравнения будут использованы методы:

1. Метод Брунетти;
2. Изготовления замороженных анатомических препаратов по Пирогову;
3. Метод фиксации в фармалине;
4. Трехфазный способ Н.Ф. Мельникова-Разведенкова;
5. Мумификация по Геродоту.

Сравнительный анализ методов фиксации анатомических препаратов			
Название метода	Описание метода	Положительные стороны метода	Отрицательные стороны метода
Метод Брунетти	Предназначен для изготовления демонстрационных препаратов. Он заключается в том, что сосуды органа или целого трупа (небольшого) вначале промывались водой, а затем спиртом. Для удаления жира через сосуды пропускался сернистый эфир. Далее вся система органа наполнялась танином, который играл роль дубильного вещества. После этого через сосудистую систему органа пропускался сухой подогретый воздух, благодаря которому орган высушивался изнутри.	- Препарат можно хранить без банки небольшое количество времени, что позволяет демонстрировать фрагменты органов или тела; - Объекты имели объемную форму, были эластичны и подвижны.	- Возможность использования способа только для демонстрации органов и фрагментов тел; - Органы сохраняют натуральную величину, но теряют свою микроскопическую структуру; - Процесс приготовления препаратов весьма сложен.
Изготовление замороженных анатомических препаратов по Пирогову	Заморозка отдельных фрагментов тела и его горизонтальный распил.	- Возможность визуализации топографии органов, что дает точное и наглядное представление о строении тела животного; - распилы красивы и точны.	- Взаиморасположение органов можно было увидеть лишь в плоском виде и на ограниченном фрагменте; - дальнейшие гистологические исследования при данном методе не предполагаются.
Заключение объектов в формалин	Формалин свертывает белки и препятствует их разложению.	- Простота; - дешевизна; - доступность; - обладает сильной бактерицидной способностью; - обладает дубящим эффектом.	- При длительном хранении цвет объекта изменяется; - смесь часто плесневеет; - ткани становятся эластичными, а кости мягкими; - летуч, имеет резкий запах - токсичен - дорогостоящая утилизация.

Сравнительный анализ методов фиксации анатомических препаратов			
Название метода	Описание метода	Положительные стороны метода	Отрицательные стороны метода
Трех-фазный способ Н.Ф.Мельникова-Развенкова	Проводится в три этапа с применением формалина, спирта и глицерина.	- Сохраняет естественную окраску анатомических препаратов - послужил основой для других методов сохранения прижизненного цвета органов	- Дороговизна спирта; - сложная техника метода.
Мумификация по Геродоту	Существует три способа мумификации в зависимости от достатка и социального статуса усопшего. Из покойника вынимали внутренние органы, в частности мозг доставали через нос, затем стерилизовали грудную клетку и брюшную полость, а после помещали тело в смесь кальцинированной соды и бикарбоната натрия для удаления жидкости и предотвращения гниения. Завершающий этап – тело пеленалось и помещалось в усыпальницу.	- Длительное сохранение тела - Позволяет придавать телу прижизненные формы и черты.	- Долгий процесс; - Излишнее количество веществ могло привести к разрушению мягких тканей; - Чувствителен к климату и окружающей среде.

Выводы. В каждом методе присутствуют свои достоинства и недостатки. Новые методы фиксации позволяют улучшить качество анатомических препаратов. Целостная фиксация комплекса органов животных позволяет сохранить естественную форму органов, зафиксированных в известном положении, не нарушая при этом их топографию. Также предложенные способы позволяют сохранять и получать анатомические препараты для пополнения музейных коллекций.

1. «Способ изготовления и хранения музейных анатомических влажных макропрепаратов» // Алябьев. Ф.В., Дорошенко А.С., Князев А.С.
2. «Новые способы получения и хранения анатомических препаратов» // Михайлов С.Н. и др.
3. «Способ целостной фиксации комплекса органов у мелких животных с сохранением топографии и последующими комплексными морфологическими исследованиями» // Малофеев Ю.М. и др.
4. «Руководство по изготовлению мумии: технологии мумификации Древнего Египта и наших дней» [электронный ресурс] – URL: <https://www.techinsider.ru/science/8207-kak-sdelat-mumiyu-konservirovanie/> (дата обращения 23.03.2023)
5. «Техника изготовления влажных патолого-анатомических препаратов» // Вахрушева Т.И.
6. «Мумификация в древнем Египте: история изучения, современные методы исследования» // Китова А.О.
7. Материалы 75-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» // «Сравнение некоторых методик изготовления, хранения и фиксирования мокрых макропрепаратов» с. 564-565

Глава 21

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У КОШКИ, АССОЦИИРОВАННОГО С ВИРУСОМ СЕМЕЙСТВА CALICIVIRIDAE (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Горинский В.И., Фирсов Г.М.

Представлены результаты применения мультимодального подхода к терапии плоскоклеточной карциномы ротовой полости у кота, ассоциированной с калицивирусом. Медиана продолжительности жизни на комбинированной терапии составила более 336 дней. По результатам адъювантной терапии безрецидивный период 260 дней. Признаков гематологической и общей токсичности отмечено не было.

Введение

Плоскоклеточный рак ротовой полости у кошек (FOSCC) занимает лидирующую позицию среди злокачественных новообразований полости рта в популяции [1,2]. Одновременно

плоскоклеточная карцинома диагностируется как наиболее распространенная злокачественная опухоль ротовой полости и среди диких кошачьих, содержащихся в неволе [3]. Характерной особенностью FOSCC является агрессивный рост, с выраженной локальной инвазией, в последствии приводящей к деструкции подлежащих костей черепа. Средний возраст на момент манифестации заболевания 10-12 лет. Общий прогноз преимущественно неблагоприятный с критически низким процентом выживаемости в течение 1 года [2]. Несмотря на многолетние исследования FOSCC, ее этиология и факторы риска возникновения остаются предметом дискуссий [1,2,4,5,6]. Большинство опубликованных исследований посвящены вирусной этиологии канцерогенеза ротовой полости, факторам внешней среды и хроническим гингивостоматитам [1,2,7]. У гериатрических пациентов заболевания пародонта, а также хронические стоматиты встречаются достаточно часто, и по аналогии с плоскоклеточным раком ротовой полости человека, возможно предположить, что хронические воспалительные и инфекционные процессы являются фактором риска развития FOSCC у кошек [1,8,9]. На сегодняшний день публикаций о связи между пародонтозом, хроническим стоматитом кошек и развитием FOSCC недостаточно чтобы сделать объективные выводы. Хронические воспалительные процессы, как у человека, так и у животных, могут приводить к изменениям в геноме вызывая подавление генов-супрессоров опухолей (Teifke 1996, Nasir 2000, Snyder 2004, Supsavhad 2016, Munday 2019) [10]. Одновременно происходит высвобождение медиаторов воспаления и активация провоспалительных факторов, влияющих на апоптоз, неоангиогенез, пролиферацию, инвазию и распространение опухолевых клеток (Schottenfeld 2006, Mantovani 2008, Grivennikov 2010, Multhoff 2012). Нарушается регуляция COXs (Hayes 2007), STAT3 (Multhoff 2012, Brown 2015), EGFR (Looper 2006), VEGF (Kabak 2020) и CD147 (Nasry 2021) [10,11,12]. Вирусы могут оказывать прямое влияние на онкогенез (проонкогенный эффект, иммуносупрессия) или действовать опосредованно, вызывая хронические воспалительные процессы [7]. В опубликованных работах вирус калицивироза кошек (FCV) единственным возбудителем, максимально ассоциированный с хроническим гингивостоматитом (FCGS) и, возможно, одонтокластическим резорбтивным поражением кошек (FORL) [13-16]. FCV принадлежит к семейству Caliciviridae (роду Vesivirus), имеет широкое распространение, высококонтагиозный и способен инфицировать всех известных кошачьих, как диких, так и домашних

[14-19]. FCV доказано индуцирует выработку циклооксигеназы – 2 (ЦОГ – 2) через сигнальный путь MEK1-ERK1/2. В свою очередь неструктурный белок VPg калицивируса усиливает экспрессию мРНК ЦОГ – 2 и выработку белка в клетках CRFK [20]. Одновременно FCV подавляет врожденные иммунные реакции путем аутофагической деградации гена I, вызывая иммуносупрессию и способствуя репликации возбудителя [21]. С учетом современных данных о взаимосвязи между хроническим неразрешенным воспалением и развитием рака, стратегии модуляции микроокружения злокачественных новообразований открывают новые перспективы в терапии FOSCC.

Цель

Определить эффективность комбинированной терапии плоскоклеточной карциномы ротовой полости, ассоциированной с калицивирусом кошек (FCV). Выявить степень гематологической и общей токсичности, провести оценку изменений морфобиохимических показателей крови под влиянием применяемых препаратов.

Метод

Исследования проводили в ветеринарной клинике Центра красоты и здоровья животных «Зоостиль» г. Волгограда. Характеристика пациента: кот, беспородный, возраст 13 лет, вес $\approx$ 4 кг, регистрационный № 101/09. Предварительный клинический диагноз: новообразование ротовой полости. Выполненные исследования: тонкоигольная аспирационная биопсия новообразования ротовой полости и регионарного лимфатического узла, ПЦР на FeLV, FIV и FCV, рентгенография органов грудной полости и костей черепа, УЗИ органов брюшной полости, общий и биохимический анализ крови. Тактика лечения включала неoadъювантную иммунохимиотерапию препаратами карбоплатин и рекомбинантный видоспецифичный интерферон- ω кошки, хирургическую резекцию новообразования с регионарной лимфодиссекцией и адъювантную терапию фирококсибом и циклофосфамидом в метрономном режиме. Для определения степени гематологической и общей токсичности, нами были использованы критерии и рекомендации ВОЗ [2]. Оценка изменений морфобиохимических показателей крови под влиянием применяемых препаратов проводили путем общего клинического и биохимического анализа.

Результаты

Клинический диагноз: злокачественное новообразование ротовой полости – T1aN1bM0 Цитоморфологический диагноз: плоскоклеточная карцинома с регионарным метастазированием в лимфатический узел. Статус FeLV и FIV – отрицательный, FCV – положительный. Результаты рентгенографии – метастатические изменения в легких и инвазия в подлежащую костную ткань не выявлены. По результатам ультразвукового исследования отдаленные метастазы в паренхиме печени и висцеральных органах не определены. По результатам гематологического исследования выявлено снижение процентного показателя лимфоцитов на 17,5% и умеренное повышение гранулоцитов до 2% от референсных значений. Основные биохимические показатели сыворотки крови находились в пределах видовой нормограммы, однако отмечено снижение уровня глюкозы на 24,33% и повышение кальция на 5,76%. Назначена неoadъювантная комбинированная иммунохимиотерапия препаратами карбоплатин и рекомбинантный видоспецифичный интерферон-ω кошки. Карбоплатин, внутривенно в дозе 240 мг на 1 м² животного, каждый 21 день, 2 курса. Интерферон-ω кошки, внутримышечно в дозе 500 000 МЕ на животное 1 раз в день, ежедневно в течение 10 дней, затем с сохранением дозы каждые 48 часов, в течение 30 дней. До начала неoadъювантной терапии, далее на 21-й и 42-й дни, выполнены гематологические исследования. Данные биохимического анализа крови получены в первый и 42-й дни. Результаты представлены в таблицах – 1 и 2

Таблица 1

Динамика морфологических показателей
при комбинированном применении карбоплатина
и видоспецифичного интерферона-ω кошки

Показатель	Ед. измер.	Референсные значения	До начала терапии	На 21-й день терапии	На 42-й день терапии
Лейкоциты	х10 ⁹ /L	5,5-19,5	10,0	8,3	15,2
Лимфоциты	х10 ⁹ /L	0,8-7,0	1,0	0,7	3,6
Моноциты	х10 ⁹ /L	0,0-1,9	0,4	0,7	1,2
Гранулоциты	х10 ⁹ /L	2,1-15,0	8,6	6,9	10,4
Лимфоциты %	%	12,0-45,0	9,9	8,6	24,0
Моноциты %	%	2,0-9,0	3,7	7,9	8,0
Гранулоциты %	%	35,0-85,0	86,4	83,5	68,0
Эритроциты	х10 ¹² /L	4,60-10,0	9,67	8,27	7,70
Гемоглобин	g/L	93-153	124	107	106
Гематокрит	%	28,0-49,0	44,3	36,1	38,1
Тромбоциты	х10 ⁹ /L	100-514	261	201	100

Таблица 2

Динамика биохимических показателей крови при комбинированном применении карбоплатина и видоспецифичного интерферона- ω кошки

Показатель	Ед. измер.	Референсные значения	До начала терапии	На 42-й день терапии
Общий белок	g/L	54-89	72,7	69,7
Альбумин	g/L	22-45	26,9	28,1
Глобулин	g/L	15-57	45,8	41,6
Общий билирубин	umol/L	2-15	2,56	8,54
АЛТ	U/L	8,2-123	68	55
Щелочная фосфатаза	U/L	10-90	20	26
Амилаза	U/L	200-1800	1664	1454
Глюкоза	mmol/L	4,11-8,84	3,11	2,74
Креатинин	umol/L	27-223	173	153
Мочевина	mmol/L	3,6-15,5	8,39	10,0
Кальций	mmol/L	1,95-2,95	3,12	3,03
Фосфор	mmol/L	1-2,74	1,02	0,79

По показателям морфобиохимического исследования, к 42-му дню терапии достоверно отмечали увеличение числа лейкоцитов на 52%, лимфоцитов – 260%, моноцитов – 200%, гранулоцитов – 20,93%, процентного отношения лимфоцитов – 142,42% и моноцитов – 116,21%. Снижение количества эритроцитов на 20,38%, гемоглобина – 14,52%, гематокрита – 14%, тромбоцитов – 61,69%, а также процентное отношение гранулоцитов – 21,3%. Определяли повышение значений альбумина на 4,46%, общего билирубина – 233,59%, щелочной фосфатазы – 30% и мочевины – 19,18%. Снижение общего белка на 4,13%, глобулина – 9,18%, АЛТ – 19,12%, амилазы – 12,63%, глюкозы – 11,9%, креатинина – 11,57%, кальция – 2,89% и фосфора – 22,55% соответственно от данных первого дня терапии. Результаты неoadъювантной терапии – стабилизация процесса, ослабление симптомов заболевания. Выполнена хирургическая резекция новообразования в объеме эксцизионной биопсии по маргинальным границам с регионарной лимфодиссекцией. Операционный материал был направлен для гистологического исследования. Заключение: низкодифференцированный плоскоклеточный рак, в лимфатическом узле выявляются массивные метастазы рака того же строения. В комментариях отмечены значительно выраженные признаки вторичного воспаления. По результатам морфологического исследования назначена адъювантная комбинированная системная терапия препаратами фирококсиб и циклофосфамид. Фирококсиб,

внутри в дозе 2,5 мг на 1 кг веса животного, 1 раз в день, ежедневно, длительно. Циклофосфамид, внутри в дозе 15 мг/м², 1 раз в день, ежедневно, длительно. Результаты адъювантной терапии – отсутствие прогрессирования процесса в течение 260 дней. До начала адъювантной терапии, далее на 90-й и 260-й дни, выполнены общий клинический и биохимический анализ крови. Результаты представлены в таблицах – 3 и 4

Таблица 3

Динамика морфологических показателей при комбинированном применении фирококсиба и циклофосфамида в метрономном режиме

Показатель	Ед. измер.	Референсные значения	До начала терапии	На 90-й день терапии	На 260-й день терапии
Лейкоциты	x10 ⁹ /L	5,5-19,5	7,3	5,5	9,5
Лимфоциты	x10 ⁹ /L	0,8-7,0	1,5	0,7	1,4
Моноциты	x10 ⁹ /L	0,0-1,9	0,3	0,3	0,3
Гранулоциты	x10 ⁹ /L	2,1-15,0	5,5	4,5	7,8
Лимфоциты %	%	12,0-45,0	20,9	13,6	14,5
Моноциты %	%	2,0-9,0	4,7	5,2	3,4
Гранулоциты %	%	35,0-85,0	74,4	81,2	82,1
Эритроциты	x10 ¹² /L	4,60-10,0	8,57	9,02	6,11
Гемоглобин	g/L	93-153	116	160	97
Гематокрит	%	28,0-49,0	42,9	49,5	32,1
Тромбоциты	x10 ⁹ /L	100-514	322	335	372

Таблица 4

Динамика биохимических показателей крови при комбинированном применении фирококсиба и циклофосфамида в метрономном режиме

Показатель	Ед. измер.	Референсные значения	До начала терапии	На 90-й день терапии	На 260-й день терапии
Общий белок	g/L	54-89	95,4	92,2	100,0
Альбумин	g/L	22-45	29,5	25,8	23,1
Глобулин	g/L	15-57	65,9	66,4	86,83
Общий билирубин	umol/L	2-15	10,13	11,24	13,05
АЛТ	U/L	8,2-123	54	59	116
Щелочная фосфатаза	U/L	10-90	13	20	15
Амилаза	U/L	200-1800	2168	2864	2294
Глюкоза	mmol/L	4,11-8,84	6,56	7,71	7,19
Креатинин	umol/L	27-223	110	122	80
Мочевина	mmol/L	3,6-15,5	13,8	15,6	18,7
Кальций	mmol/L	1,95-2,95	2,37	2,48	2,33
Фосфор	mmol/L	1-2,74	1,45	1,02	1,61

Согласно представленным в таблицах 3 и 4 данным, можно отметить повышение к 260 дню терапии количества лейкоцитов на 30,13%, гранулоцитов – 41,81%, тромбоцитов – 15,52%, а также процентного отношения гранулоцитов – 10,34%. Снижение показателей лимфоцитов на 6,67%, эритроцитов – 28,71%, гемоглобина – 25,18%, процентного содержания лимфоцитов – 30,63% и моноцитов – 27,66%, в сравнении с первым днем терапии. Из биохимических показателей выявлено повышение общего белка на 4,82%, глобулина – 31,76%, общего билирубина – 28,82%, АЛТ – 114,81%, щелочной фосфатазы – 15,38%, амилазы – 5,81%, глюкозы – 9,6%, мочевины – 35,5% и фосфора – 11,03%, снижение уровня альбумина – 21,7%, креатинина – 27,28% и кальция – 1,69%.

Заключение. Медиана продолжительности жизни на комбинированной терапии составила более 336 дней. По результатам адъювантной терапии период до локального рецидива 260 дней. Гематологическая и общая токсичность на лекарственной терапии не выявлена. При комбинированном системном применении карбоплатина и рекомбинантного видоспецифичного интерферона- ω кошки, показатели лимфоцитов, моноцитов и общего билирубина, к окончанию терапии значительно превышали первоначальный уровень. Послеоперационная терапия фирококсибом и циклофосфамидом в метрономном режиме, к 260 дню лечения достоверно демонстрирует менее выраженные изменения гематологических показателей, с увеличением в два раза уровня АЛТ, оставаясь в пределах референсных значений. Общий белок превысил верхние параметры нормограммы на 12,35%, глобулин – 52,33%, амилаза – 27,44%, мочевина – 20,64%. Учитывая изменения биохимических показателей крови, необходимо отметить повышенный риск применения схемы терапии, животным с гепаторенальной недостаточностью.

1. Tsugawa A.J., Soltero-Rivera M.M., Goldschmidt S., Arzi B., Kell T., Hoyer N., Bell C.M., Gao H., Shan G. and Vapniarsky N. (2025) Co-occurrence of feline chronic gingivostomatitis and oral squamous cell carcinoma in 4 cats (2014–2024). *Front. Vet. Sci.* 12:1564674. doi: 10.3389/fvets.2025.1564674

2. Withrow & MacEwen's. *Small Animal Clinical Oncology*. 6-TH EDITION. Copyright © 2020 by Elsevier, Inc. P. 842.

3. Scott K.L., Garner M.M., Murphy B.G., LaDouceur E.E.B. Oral Lesions in Captive Nondomestic Felids With a Focus on Odontogenic Lesions. *Vet Pathol.* 2020 Nov;57(6):880-884. doi: 10.1177/0300985820943539. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33016248.

4. Zaccone R., Renzi A., Chalfon C., Lenzi J., Bellei E., Marconato L., Ros E., Rigillo A., Bettini G., Faroni E., Guerra D., Sabattini S. Environmental risk factors for the development of oral squamous cell carcinoma in cats. *J Vet Intern Med.* 2022 Jul;36(4):1398-1408. doi: 10.1111/jvim.16372. Epub 2022 May 27. PMID: 35633064; PMCID: PMC9308430.

5. Munday J.S., Hardcastle M., Dally N. In situ squamous cell carcinoma of the gingiva and nictitating membrane associated with *Felis catus* papillomavirus type 3 in a cat. *Vet Pathol.* 2022 May;59(3):463-466. doi: 10.1177/03009858221079667. Epub 2022 Feb 26. PMID: 35220854.

6. Noall L., Lee S., Burton J.H., Marquardt T.M., Cermak J., Thombs L.A., Rogic A.M., Bryan J.N., Chu S. A multi-institutional epidemiologic study evaluating environmental risk factors for feline oral squamous cell carcinoma. *Vet Comp Oncol.* 2023 Sep;21(3):509-519. doi: 10.1111/vco.12914. Epub 2023 May 27. PMID: 37243409.

7. Кручинина В.С., Горинский В.И., Салаутин В.В. Ретроспективное исследование распространения вирусной лейкемии и иммунодефицита у кошек с онкологической патологией, с учётом половой принадлежности и возраста // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2025. № 5. С. 67–72. <https://doi.org/10.36871/vet.zoo.bio.202505106>

8. Lee D.B., Verstraete F.J.M., Arzi B. An Update on Feline Chronic Gingivostomatitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2020 Sep;50(5):973-982. doi: 10.1016/j.cvsm.2020.04.002. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32360016; PMCID: PMC7194110.

9. Gopinath D., Kunnath Menon R., Veettil S., George Botelho M., Johnson N.W. Periodontal Diseases as Putative Risk Factors for Head and Neck Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2020 Jul 14;12(7):1893. doi: 10.3390/cancers12071893. PMID: 32674369; PMCID: PMC7409086.

10. Sequeira I., Pires M.D.A., Leitão J., Henriques J., Viegas C., Requicha J. Feline Oral Squamous Cell Carcinoma: A Critical Review of Etiologic Factors. *Vet Sci.* 2022 Oct 11;9(10):558. doi: 10.3390/vetsci9100558. PMID: 36288171; PMCID: PMC9609408.

11. Kabak Y.B., Sozmen M., Devrim A.K., Sudagidan M., Yildirim F., Guvenc T., Yarim M., Gulbahar Y.M., Ahmed I., Karaca E., Inal S. Expression levels of angiogenic growth factors in feline squamous cell carcinoma. *Acta Vet Hung.* 2020 May 8;68(1):37-48. doi: 10.1556/004.2020.00005. PMID: 32384073.

12. Nasry W.H.S., Martin C.K. Intersecting Mechanisms of Hypoxia and Prostaglandin E2-Mediated Inflammation in the Comparative Biology of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol.* 2021 May 21;11:539361. doi: 10.3389/fonc.2021.539361. PMID: 34094895; PMCID: PMC8175905.

13. Fried W.A., Soltero-Rivera M., Ramesh A., Lommer M.J., Arzi B., DeRisi J.L., Horst J.A. Use of unbiased metagenomic and transcriptomic analyses to investigate the association between feline calicivirus and feline chronic gingivostomatitis in domestic cats. *Am J Vet Res.* 2021 May;82(5):381-394. doi: 10.2460/ajvr.82.5.381. PMID: 33904799.

14. Hofmann-Lehmann R., Hosie M.J., Hartmann K., Egberink H., Truyen U., Tasker S., Belák S., Boucraut-Baralon C., Frymus T., Lloret A., Marsilio F., Pennisi

M.G., Addie D.D., Lutz H., Thiry E., Radford A.D., Möstl K. Calicivirus Infection in Cats. Viruses. 2022 Apr 29;14(5):937. doi: 10.3390/v14050937. PMID: 35632680; PMCID: PMC9145992.

15. Zhou L., Fu N., Ding L., Li Y., Huang J., Sha X., Zhou Q., Song X., Zhang B. Molecular Characterization and Cross-Reactivity of Feline Calicivirus Circulating in Southwestern China. Viruses. 2021 Sep 12;13(9):1812. doi: 10.3390/v13091812. PMID: 34578393; PMCID: PMC8473038.

16. Komina A., Krasnikov N., Kucheruk O., Zhukova E., Yuzhakov A., Gulyukin A. Distribution and genetic diversity of Feline calicivirus in Moscow metropolitan area. J Vet Sci. 2022 Nov;23(6):e92. doi: 10.4142/jvs.22182. PMID: 36448438; PMCID: PMC9715382.

17. Nur-Farahiyah A.N., Kumar K., Yasmin A.R., Omar A.R., Camalxaman S.N. Isolation and Genetic Characterization of Canine Parvovirus in a Malayan Tiger. Front. Veter-Sci. 2021;8:660046. doi: 10.3389/fvets.2021.660046.

18. Chan I., Dowsey A., Lait P., Tasker S., Blackwell E., Helps C.R., Barker E.N. Prevalence and risk factors for common respiratory pathogens within a cohort of pet cats in the UK. J Small Anim Pract. 2023 Sep;64(9):552-560. doi: 10.1111/jsap.13623. Epub 2023 May 29. PMID: 37248773; PMCID: PMC10953343.

19. Park J., Lee D., Hong Y.J., Hwang C.Y., Hyun J.E. Outbreaks of nosocomial feline calicivirus-associated virulent systemic disease in Korea. J Vet Sci. 2024 Jul;25(4):e51. doi: 10.4142/jvs.24030. PMID: 39083203; PMCID: PMC11291428.

20. Liu Y., Shi W.D., Xie Q.Q., Wang J.G., Gu C.C., Ji Z.H., Xiao J., Liu W.Q. Induction of COX-2 by feline calicivirus via activation of the MEK1-ERK1/2 pathway, and attenuation of feline lung inflammation and injury by MEK1 inhibitor AZD6244 (selumetinib). Biochem Biophys Res Commun. 2022 May 14;604:8-13. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.02.060. Epub 2022 Feb 19. PMID: 35279444.

21. Mao J., Ye S., Deng J., Song J., Wang Z., Chen A., Zhou P., Li S. Feline Calicivirus P39 Inhibits Innate Immune Responses by Autophagic Degradation of Retinoic Acid Inducible Gene I. Int J Mol Sci. 2023 Mar 9;24(6):5254. doi: 10.3390/ijms24065254. PMID: 36982330; PMCID: PMC10048920.

Глава 22

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРОТИВ ОСНОВНЫХ ВРЕДИТЕЛЕЙ КУКУРУЗЫ

Муминова Р.Д., Муминов Р.А.

В исследованиях применяли пестициды Киллер Экстра 10% к.э. в норме расхода 0,25 л/га, против хлопковой совки в посевах маиса – биологическая эффективность составила 83,7%, Далате плюс, 10% к.э при применении в норме 0,25% – наибольшая биологическая эффективность составила 86,0%, при использовании в норме 0,25

л/га препарата Киллер Экстра – 10% к.э. против паутинного клеща биологическая эффективность составлял 88,8%, Далате плюс 10% к.э. при применении в норме 0,25% на 14-й день применения препарата достигнута биологическая эффективность 91,5%.

Согласно данным, приведённым в литературе, в Узбекистане при выращивании маша в полевых условиях, а также при хранении урожая в складах, различные вредители могут нанести значительный ущерб. В результате до 40–50% урожая может быть утеряно, а в отдельные годы убытки оказываются ещё более значительными [4; стр. 192-193].

Маш (*Phaseolus aureus* Piper, в последней классификации – *Vigna radiata* (L.) Wilczek) является широко распространённой сельскохозяйственной культурой в мире и считается ценным кормовым и пищевым растением. В зёрнах маша содержится 24,8% белка, 1% масла, 3,5-4,5% клетчатки, 4,5–5,5% золы и 62-65% углеводов, включая 50,4% углеводов, 1,5% жирных кислот, а также витамины А, В1, В2, В3, В6, В9, С, Е, К, минеральные вещества – натрий, фосфор, калий, магний, медь, цинк и антиоксиданты.

Маш способствует улучшению плодородия почвы, так как на его корнях в период вегетации накапливаются азотфиксирующие бактерии. При благоприятных погодных условиях растение может накапливать до 200 кг азота на гектар за сезон. Поэтому рекомендуется оставлять корни маша в почве при вспашке. Маш – засухоустойчивое и ресурсосберегающее растение, не требующее больших затрат на выращивание.

Среди наиболее распространённых вредителей маша можно отметить тлю, паутинного клеща, люцернового клопа, зерноедов (брухусов), хлопковую совку, долгоносиков и других, которые ежегодно уничтожают до 35-45% урожая [3; стр. 45-46]. Для эффективной защиты маша от вредителей необходимо проводить комплекс мероприятий с учётом почвенно-климатических условий районов возделывания [4; стр. 192-193]. При этом эффективность защитных мер во многом зависит от их систематического применения в рамках общей системы защиты растений [5].

Эффективность и объёмы применения пестицидов в сельском хозяйстве напрямую связаны с общим уровнем урожайности [2; стр. 38].

Из краткого обзора видно, что все вредители маша имеют важное значение, и для борьбы с ними необходимо осуществлять

системные меры. В связи с этим была поставлена задача поиска и подбора новых перспективных химических средств против вредителей маша.

Изучение распространения вредителей маша по территории республики проводилось на основе целевых полевых наблюдений. Видовой состав вредителей определялся с помощью специалистов на основе образцов, собранных с различных участков. Были выделены доминирующие виды вредителей, и изучены их биоэкологические особенности.

В лабораторных условиях и в лизиметрах проводились фенологические наблюдения за вредителями: изучались условия перезимовки, оптимальная температура и относительная влажность воздуха для их развития, плодовитость вредителей, а также растения, на которых они лучше питаются и развиваются.

Для каждого региона была определена степень повреждения бобовых культур и плотность популяции вредителей. При наблюдениях за вредителями бобовых также изучались и коллекционировались их основные хищники и паразитические энтомофаги. Среди них были выделены виды, играющие важную роль в снижении численности вредителей, и собраны дополнительные данные об их биоэкологии.

Все наблюдения и учёты проводились по методике М.И. Рашидова и др [1: стр. 12]. С ранней весны до конца сезона каждые 10 дней отбирались образцы с контрольных делянок. Для учета энтомофагов собирались заражённые насекомые с опытных участков, и определялся процент выхода паразитов из них. Видовой состав и плотность популяции хищных энтомофагов определялись с помощью энтомологических ловушек и путём учета паразитов и хищников, вышедших из заражённых насекомых.

Для определения численности энтомофагов (жуков и личинок божьей коровки, личинок златоглазки) отбирались пробы размером 25×25 см, по которым рассчитывалась средняя численность на 1 м². Подсчёты проводились до и после обработки растений – на 3-й, 7-й, 10-й и 15-й день [5: стр. 3–30].

Исследования проводились в утренние часы, при температуре воздуха не выше 24 °С и скорости ветра не более 2 м/с. Организация процесса, последующий учёт и расчёт биологической эффективности осуществлялись согласно методическим рекомендациям Ш.Т. Ходжаева по испытанию инсектицидов, акарицидов, биологически активных веществ и фунгицидов (2004) [5].

Климатические условия Кибрайского района способствуют развитию и одновременному размножению различных видов вредителей, что приводит к гибели более 30% урожая зернобобовых культур в отдельных хозяйствах.

Полевой опыт по испытанию препарата **Killer Extra 10% к.э.** был проведён в конце июля – начале августа 2024 года, в период массового развития вредителей маша.

Результаты биологической эффективности препарата **Killer Extra 10% к.э.** против хлопковой совки при норме расхода 0,25 л/га приведены в **таблице**.

Таблица 1

Биологическая эффективность препарата
Killer Extra 10% к.э. против хлопковой совки Ташкентская область,
Кибрайский район, август 2024 года

№	Варианты	Расход препарата, л/га	Среднее количество вредителей на 100 растениях				Биологическая эффективность, %		
			До обработки	По дням после обработки					
				3	7	14			
1.	Killer Extra 10% к.э.	0,5	11,7	3,7	2,5	2,4	69,8	81,5	83,7
2.	Dalate Plus 10% к.э. (эталон)	0,5	12,5	3,8	2,9	2,2	71,0	79,9	86,0
3.	Контроль (необработано)	-	12,1	12,7	14,0	15,3	-	-	-

Таблица 2

Биологическая эффективность препарата Killer Extra 10% к.э.
против паутинного клеща на маше Ташкентская область, Кибрайский
район. Расход рабочей жидкости: 300 л/га. Июль-август 2024 года

№	Варианты	Расход препарата, л/га	Среднее количество вредителей на 1 листе				Биологическая эффективность, %				
			До обра- ботки	По дням после обработки							
				1	3	7	14				
1.	Killer Extra 10% к.э.	0,25	38,4	18,0	16,2	11,7	7,0	57,4	64,3	77,3	88,8
2.	Dalate Plus 10% к.э. (эталон)	0,25	40,7	23,8	16,3	10,3	5,6	46,9	66,1	81,1	91,5
3.	Контроль (необработано)	-	40,3	44,4	47,7	54,2	65,8	-	-	-	-

В результате исследований установлено, что при применении химических препаратов против хлопковой совки на маше:

Препарат **Killer Extra 10% к.э.** при норме расхода 0,25 л/га показал биологическую эффективность 83,7%.

Эталонный препарат **Dalate Plus 10% к.э.** при той же норме расхода продемонстрировал **наивысшую эффективность – 86,0%.**

Против паутинного клеща:

Killer Extra 10% к.э. при расходе 0,25 л/га достиг эффективности 88,8% на 14-й день, а **Dalate Plus 10% к.э.** – **91,5%** на тот же день после обработки.

1. Адашкевич Б.П., Рашидов М.И., Атамирзаева Х.Х. и др. Рекомендации по биологической защите томатов от хлопковой совки. – Ташкент, 1986. – 12 с.

2. Танский В.И., Тулеева А.К. Экономическая эффективность пестицидов при выращивании яровой пшеницы // Защита растений и карантин. – 2007. – С. 38-39.

3. Холлиев А. Основные вредители зернобобовых культур (нут, фасоль, маш) // Журнал «Агро илм». – Ташкент, 2014. – №4 (32), С. 45-46.

4. Холлиев А., Махмудова Ш.А., Иргашева Н. Меры борьбы с зерновками на зернобобовых культурах // Сб. трудов международной научно-практической конференции «Наука, производство, бизнес: современное состояние и пути инновационного развития аграрного сектора на примере агрохолдинга “Байсарке-Агро”». – Алматы, Казахстан, 4–5 апреля 2019. – С. 192-193.

5. Ходжаев Ш.Т. Методические указания по испытанию инсектицидов, акарицидов, биологически активных веществ и фунгицидов. – Ташкент, 2004.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абаполова Ирина Ивановна – ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Акматова Аманай Турсунбаевна – доктор юридических наук, профессор кафедры «Уголовного права и процесса» Историко-юридического института, Ошский государственный университет

Ананьев Лев Юрьевич – старший преподаватель, ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ»

Афонин Алексей Николаевич – кандидат экономических наук, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

Аплетина Светлана Викторовна – Кемеровский государственный медицинский университет

Габдулхакова Ляйсан Марсовна – кандидат фармацевтических наук, доцент, Башкирский государственный медицинский университет

Гайденгер Екатерина Анатольевна – преподаватель кафедры иностранных языков, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Гладышева Ольга Валериевна – кандидат сельскохозяйственных наук, старший преподаватель, «Воронежский государственный лесотехнический университет имени Г.Ф. Морозова»

Горбатова Наталья Михайловна – Медицинский университет «Реавиз»

Горинский Виталий Иванович – кандидат ветеринарных наук, Ветеринарная клиника Центра красоты и здоровья животных «Зоостиль» города Волгограда

Гудкова Лариса Александровна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры морфологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Жуков Михаил Андреевич – кандидат биологических наук, АНО НКЦ «Север»

Занозина Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Земскова Светлана Евгеньевна – доцент кафедры общей и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Исаметов Давран Рашитович – онколог-химиотерапевт высшей квалификационной категории, интервенционный хирург, магистр организации здравоохранения, заведующий отделением химиотерапии и эндоваскулярной онкологии ГОЦ УЗ; ассистент кафедры онкологии и травматологии Южно-Казахстанской Медицинской Академии

Кайшева Нелли Шаликовна – доктор фармацевтических наук, профессор, ПМФИ – филиал ВолгГМУ Минздрава России

Карпенко Валентина Анатольевна – кандидат фармацевтических наук, доцент, ПМФИ – филиал ВолгГМУ Минздрава России

Карташова Наталия Михайловна – профессор кафедры биологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Кириллова Татьяна Сергеевна – доктор филологических наук, профессор, заведующая кафедрой иностранных языков, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Киселева Наталья Николаевна – независимый эксперт

Кобелева Татьяна Алексеевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой химии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

Койбагарова Асель Алмазбековна – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой дерматовенерологии, КГМА им. И.К. Ахунбаева

Копылова Анна Игоревна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры химии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

Кострыкина Любовь Сергеевна – старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Марюшкина Анастасия Алексеевна – ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Мироненкова Жанна Викторовна – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

Муминов Рустам Аманович – кандидат сельскохозяйственных наук, доцент, Ташкентский государственный аграрный университет

Муминова Рано Далабаевна – кандидат сельскохозяйственных наук, профессор, кафедра защиты растений и карантина, Ташкентский государственный аграрный университет

Надеев Александр Петрович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, НГМУ

Орлина Маргарита Анатольевна – кандидат биологических наук, доцент, Медицинский университет «Реавиз»

Пантелеев Антон Сергеевич – аспирант, Санкт-Петербург государственный химико-фармацевтический университет

Парфенова Наталья Владимировна – доцент кафедры биологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Парунов Сергей Дмитриевич – ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Пашков Александр Николаевич – профессор, заведующий кафедрой биологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Помыткина Татьяна Евгеньевна – доктор медицинских наук, доцент, Кемеровский государственный медицинский университет

Попова Марина Игоревна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры химии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

Сазонова Ирина Владимировна – кандидат экономических наук, доцент кафедры БУНиА ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Сичко Алик Иванович – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры химии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

Сорокина Юлия Андреевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Ставский Евгений Александрович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой нормальной физиологии и основ безопасности жизнедеятельности, НГМУ

Теплякова Тамара Владимировна – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией микологии, ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора

Терновская Татьяна Евгеньевна – Министерство здравоохранения Российской Федерации, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»

Усубалиев Мейкин Бейшенбаевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой семейной медицины, КГМА им. И.К. Ахунбаева

Устинова Татьяна Викторовна – АНО НКЦ «Север»

Фирсов Григорий Михайлович – кандидат ветеринарных наук, доцент, Волгоградский государственный аграрный университет

Фогель Андрей Владимирович – кандидат биологических наук, доцент кафедры морфологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Ченуша Екатерина Сергеевна – ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

Чепрасова Анна Александровна – ассистент кафедры биологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Шакирова Айнура Таласбаевна – ассистент кафедры дерматовенерологии, КГМА им.И.К. Ахунбаева

Шамова Мария Михайловна – кандидат технических наук, доцент кафедры «Технология производства и переработки сельскохозяйственной продукции» Томского сельскохозяйственного института, филиал ФГБОУ ВО Новосибирский ГАУ