

**ООО «Российское профессорское собрание»
Департамент здравоохранения и фармации Ярославской области
Ассоциация современной фармацевтической промышленности и инновационной
медицины Ярославской области
Ярославский государственный медицинский университет
Центр трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова
Ярославского государственного педагогического
университета им. К.Д. Ушинского
Ярославский филиал ФГБУ «Информационно-методический центр
по экспертизе, учету и анализу обращения средств
медицинского применения» Росздравнадзора**

**СБОРНИК ТЕЗИСОВ
ДОКЛАДОВ УЧАСТНИКОВ**

III Международной конференции

**«Жизненный путь лекарственных средств:
простые и сложные задачи»**

21-22 октября 2021 года

город Ярославль

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Акимова О. А., Леонтьев С.С.</i> Разработка и внедрение локального протокола периоперационной антибиотикопрофилактики многопрофильного стационара скорой медицинской помощи.....	3
<i>Виноградова И.А.</i> Сравнительный анализ информированности студентов медицинских специальностей о доклинических исследованиях лекарственных средств.....	4
<i>Воронин К. С., Фенин А.А., Селиванова И.А.</i> Хромато-масс-спектрометрия экстракта древесины лиственницы.....	6
<i>Жидкова Е. А., Гуревич К. Г., Попова И. А.</i> Оценка лечения COVID-19 в условиях стационара с позиции фармакоэкономики.....	7
<i>Кареткин Б.А., Негребецкий В.В., Собянин К.А., Шмиголь Т.А., Кузнецова В.М., Дивашук М.Г., Калинин М.А.</i> Современный метод исследования колонизации пристеночного биотопа кишечника сорбированными пробиотиками.....	9
<i>Хамцов Д. В.</i> Менеджмент данных в современных условиях. Компетенции современного специалиста в области обработки данных.....	12
<i>Яровой С.К., Роюк Р.В.</i> Особенности этиологии хронического обструктивного пиелонефрита у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца...	15

Примечание

В журнале «Медицинская этика», 2021 год размещены тезисы докладов:

Заболотнева Ю.А., Гуревич К.Г., Губкин А.В. Необходимость разработки клинико-экономической оценки исходов терапии пациентов с множественной миеломой высокого цитогенетического риска.

Поройков В. В. Репозиционирование лекарств: уроки пандемии COVID-19.

Саямов Ю. Н. Вакцинная дипломатия в международных отношениях.

Разработка и внедрение локального протокола периоперационной антибиотикопрофилактики многопрофильного стационара скорой медицинской помощи

Акимова Ольга Александровна

ГУЗ «ТГКБСМП им. Д.Я. Ваныкина»

alexakim1998@gmail.com, 89612618941

Леонтьев Сергей Семёнович

Клинический фармаколог ГУЗ «ТГКБСМП им. Д.Я. Ваныкина», к.м.н.

г.Тула ул. Первомайская 13, leontes@yandex.ru, 89038439715

На основе программы СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) разработан и внедрен стандартный протокол периоперационной антибиотикопрофилактики. Предварительно произведена клиничко-экономическая оценка реальной клинической практики. Введение процедуры сопровождается настойчивым административным контролем. Снижаются затраты на лекарственные препараты эффективной антибиотикопрофилактики.

Ключевые слова: Периоперационная антибиотикопрофилактика, реальная клиническая практика, стратегия контроля антимикробной терапии.

1. Введение

Периоперационная антибиотикопрофилактика (ПАП) к настоящему времени стала рутинной медицинской технологией; подробно разработаны аспекты её эффективности и стоимости (2). В то же время практическое внедрение современной ПАП может быть затруднено инерцией сложившейся практики антибиотикопрофилактики, консерватизмом и недостаточной информированностью исполнителей. Нестойкий административный контроль может нивелировать результаты, привести к размыванию критериев оценки и качества исполнения (1).

2. Цель работы

Определить реальную клиническую практику периоперационной профилактики отделений хирургического и травматологического профилей. Сравнить полученные данные с общепринятыми клиническими рекомендациями, провести фармакоэкономическую оценку. Разработать и поэтапно внедрить в практику работы многопрофильного стационара скорой медицинской помощи локальный протокол ПАП.

3. Методы

Ретроспективный сплошной анализ медицинских карт пациентов отделений хирургического профиля. Расчёт стоимости фармакопрофилактики. Обзор клинических рекомендаций и нормативных документов в части ПАП. Определение и использование в качестве базовых клинических и методических рекомендаций. Составление локального протокола ПАП, введение и контроль его исполнения в условиях стационара скорой помощи.

4. Результаты

Выявлено значительное превышение длительности проводимой антибиотикопрофилактики в сравнении с современными клиническими рекомендациями. Отмечено рутинное использование приемов «меньшей предпочтительности» для ПАП, например, внутримышечный путь введения препарата вместо внутривенного.

Исследованы материалы клинических рекомендаций для нозологий, характерных для стационара скорой помощи. Произведена адаптация режимов фармакопрофилактики

согласно профилю отделений. Утверждён протокол и введён административным порядком в качестве стандартной операционной процедуры. Осуществляется на постоянной основе мониторинг применения протокола. Медицинский персонал информируется о ходе мониторинга на ежемесячных клинических конференциях. Количество случаев продления ПАП вне оснований протокола значительно уменьшилось, оставаясь всё же чрезмерным вследствие инерции исполнителей. Не выявлено увеличения количества послеоперационных инфекционных осложнений. Выявлена также стойкая тенденция к снижению затрат на лекарственные препараты для ПАП.

5. Выводы

Реальная клиническая практика периоперационной антибиотикопрофилактики данного медицинского учреждения не соответствует современным научно-практическим данным. Для разработки локального протокола ПАП имеется достаточно источников высокого уровня убедительности.

Внедрение в практику современной процедуры ПАП требует настойчивого административного контроля.

Для достоверной оценки клинической и экономической эффективности требуется большая продолжительность мониторинга.

6. Список литературы:

1. Внедрение программы стратегии контроля антимикробной терапии в хирургических отделениях медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы при оказании стационарной медицинской помощи/ Методические рекомендации. – Под редакцией А.В. Шабунина, М.В. Журавлевой. – Москва. – 2020. 53 с.
2. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. – М.:ООО Типография АМАПРЕСС», 2018 - 156с.

Сравнительный анализ информированности студентов медицинских специальностей о доклинических исследованиях лекарственных средств

Виноградова Ирина Анатольевна, заведующая кафедрой фармакологии, организации и экономики фармации медицинского института
ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»,
доктор мед. наук, профессор,
185910, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33,
e-mail: irinav@petsu.ru, 88142769871

Аннотация. Проведено анкетирование студентов медицинского института Петрозаводского государственного университета разных специальностей с целью определения информированности и имеющихся знаний о неклинических исследованиях лекарственных средств. Были проанализированы ответы на заданные вопросы в зависимости от специальности обучающихся. Наиболее осведомленными в данной теме оказались студенты специальности «Фармация». Большинство опрошенных не удовлетворены своими знаниями и считают вопросы доклинических исследований важными и интересными. Необходимо давать возможность студентам

ознакомиться с информацией, касающейся неклинических исследований, проводить различные семинары, занятия, посвященные исследованиям лекарственных средств.

Ключевые слова: доклинические исследования, информированность обучающихся, преподавание

1. Введение. Процесс создания лекарства долгий и трудоёмкий. Он включает в себя множество испытаний, без которых невозможно появление препарата на рынке. Доклинические исследования лекарственных средств являются основой для проведения в дальнейшем клинических испытаний. Именно этот этап даёт возможность определить показания к применению, противопоказания и побочные эффекты, чтобы в дальнейшем определиться с объёмом клинических испытаний и самой возможностью их проведения (Гуськова и др., 2018, Свистунов и др., 2017, Миронов и др., 2021).

Базисные знания в области доклинических и клинических исследований закладываются на этапах обучения будущих специалистов медицинских и фармацевтических специальностей. В рабочих программах преподавания фармакологии или клинической фармакологии нет модуля по данной теме. Таким образом, знания о доклинических исследованиях лекарственных средств обучающиеся получают самостоятельно.

2. Цель. Изучение информированности студентов медицинского института Петрозаводского государственного университета в области доклинических исследований лекарственных средств.

3. Методы исследования. Проведено проспективное одномоментное исследование с помощью анонимного анкетирования, которое было проведено в виде Google формы в сети Интернет. Полученный материал обработан статистически. В опросе приняло участие 105 студентов специальностей «Лечебное дело» (n=35), «Педиатрия» (n=35), «Фармация» (n=35). Средний возраст респондентов 21,5 года, из них – 79 женщин (75,5%) и 32 мужчин (24,5%). В процессе исследования использовались методы анализа и систематизации.

4. Результаты. Информированность обучающихся о правовых основах, которым должны соответствовать доклинические исследования, была следующая: верно ответили 54% студентов специальности «Фармация»; 23% студентов специальности «Лечебное дело» и 29% студентов специальности «Педиатрия». На вопрос о том, должны ли экспериментальные животные получать плацебо, 25,7% студентов специальности «Фармация» и по 42,9% студентов специальностей «Лечебное дело» и «Педиатрия» дали верный ответ. О возможности использования для доклинических исследований домашних питомцев, бездомных животных или животных из приютов ответили отрицательно 91% будущих провизоров; 60% будущих терапевтов и 37% будущих педиатров. О том, что в Евросоюзе введен запрет на опыты с использованием животных для нужд косметической промышленности, знали 62,9% студентов специальности «Фармация»; 40% студентов специальности «Лечебное дело» и 42,9% студентов специальности «Педиатрия». С тем, что результаты доклинических исследований влияют на проведение клинических исследований, согласились 89% студентов–провизоров, 43% студентов–терапевтов и 69% студентов–педиатров. О возможности конфликта интересов во время проведения доклинических исследований, 89% обучающихся по специальности «Фармация», 31% – по специальности «Лечебное дело» и 40% – по специальности «Педиатрия» ответили положительно. На вопрос «Должны ли публиковаться результаты доклинических исследований, даже если применяемый метод исследования или лекарственный препарат неэффективен?» 86% студентов специальности «Фармация»; 66% студентов специальности «Педиатрия» и 63% студентов специальности «Лечебное дело» ответили верно.

5. Заключение. Практически все респонденты адекватно оценивают недостаток своих знаний в области неклинических исследований и понимают необходимость получения дополнительной информации. Очевидно, что среди студентов отмечается недостаток необходимой и полной информации о современных доклинических исследованиях лекарственных средств. Проведение корреляционного анализа позволило установить, что уровень знаний по большинству вопросов не имеет связи со специализацией обучающихся. Хотя наиболее осведомленными по основным вопросам данной темы оказались студенты специальности «Фармация». При изучении полученных данных видно, что по общим вопросам получен больший процент верных ответов, тогда как по более узким вопросам процент правильных ответов снижается.

6. Список литературы

1. Безопасность лекарств: от доклиники к клинике / Т.А. Гуськова, А.Л. Хохлов, Б.К. Романов и др. – Москва-Ярославль, 2018. – 276 с.

2. Доклинические исследования лекарственных веществ [Электронный ресурс] : учеб. пособие / А. В. Бузлама [и др.] ; под ред. А. А. Свистунова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 384 с. режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970439357.html>

3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств/А.Н. Миронов [и др.] – Москва.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

Хромато-масс-спектрометрия экстракта древесины лиственницы

Воронин Константин Сергеевич, ассистент, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, voronin_k_s@staff.sechenov.ru, 8 916 528 41 52

Фенин Анатолий Александрович, ст. преподаватель, ФГБОУ ВО «РХТУ им. Д.И. Менделеева», Россия, 125047, г. Москва, Миусская пл., д. 9

Селиванова Ирина Анатольевна, профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), профессор, д.фарм.н., Россия, 119991, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

Оптимизированы параметры хроматографического разделения компонентов экстракта сучковой зоны древесины лиственницы даурской *Larix dahurica* Turcz. Испытаны различные составы подвижной, неподвижной фаз, варианты режима элюирования, параметры работы масс-спектрометра.

Дигидрокверцетин, секоизоларицирезинол, сучковая зона древесины лиственницы, хромато-масс-спектрометрия.

1. ВВЕДЕНИЕ

Полифенольные соединения древесины лиственницы даурской *Larix dahurica* Turcz. являются перспективными объектами для медицинского применения. В составе экстракта сучковой зоны древесины лиственницы обнаруживаются флавоноидная и лигнановая фракции. Среди идентифицированных компонентов мажорными являются дигидрокверцетин и секоизоларицирезинол флавоноидной и лигнановой фракций соответственно. В настоящее время все большую актуальность для стандартизации многокомпонентных растительных экстрактов приобретают хроматографические методы анализа, в том числе хромато-масс-спектрометрия, введенная в Государственную фармакопею РФ XIV издания. Цель исследования – определить оптимальные условия хроматографического разделения компонентов экстракта сучковой зоны древесины лиственницы даурской *Larix dahurica* Turcz.

2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования служил полифенольный экстракт сучковой зоны древесины лиственницы («Аметис», г. Благовещенск). Компоненты экстракта разделяли методом ВЭЖХ. В работе использовали хроматограф ACQUITY UPLC (Waters) с диодно-матричным детектором и тандемным квадрупольным масс-спектрометром Xevo TQD (Waters). Условия хроматографирования (условия): колонка ACQUITY UPLC BEH Phenyl 1,7мкм (2,1x100 мм) (Waters); подвижные фазы: А – 0,5% водный раствор муравьиной кислоты, В – 0,5% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле; градиентный режим элюирования: 0 мин –100% А, 5 мин –85% А, 7,5 мин – 75% А, 10 мин – 62,5% А, 15 мин – 100% В; скорость потока 0,2 мл/мин. Рабочие параметры масс-спектрометра: режим ионизации - отрицательный и положительный электроспрей; напряжение на капилляре – 3 кВ, напряжение на конусе – 30 В, напряжение в столкновительной ячейке - 20 В, температура газа-осушителя – 320 °С, скорость потока газа-осушителя – 700 л/ч, поток на конусе 50 л/ч, температура источника 150 °С.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ДИСКУССИЯ

Для оптимизации условий хроматографического разделения компонентов исследуемого экстракта в качестве подвижной фазы использовали смеси воды с ацетонитрилом или метанолом с добавлением кислотных модификаторов: муравьиной и уксусной кислот. Испытаны изократический, градиентный и смешанный режимы элюирования. В качестве неподвижной фазы были опробованы фенильный и октадецилсилильный сорбенты. Исследованы режимы ионизации (положительный и отрицательный электроспрей), разные значения параметров работы масс-спектрометра: напряжение на капилляре, напряжение на конусе, напряжение в столкновительной ячейке. Для оценки оптимальности условий разделения рассчитывали параметры пригодности хроматографической системы для дигидрокверцетина и секоизоларицирезинола: число теоретических тарелок (N), фактор асимметрии пика (A_s), разрешение (R_s , относительно ближайшего соседнего пика). Параметры пригодности (таблица), полученные при оптимальных условиях хроматографического разделения (см. условия, «Материалы и методы»), соответствуют требованиям Государственной фармакопеи РФ XIV издания.

Таблица.

Параметры пригодности хроматографической системы

	Дигидрокверцетин	Секоизоларицирезинол
Число теоретических тарелок (N)	7575,9	49818,2
Фактор асимметрии пика (A_s)	1,07	1,05
Разрешение (R_s)	1,6	4,8

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Были определены оптимальные условия хроматографического разделения для дальнейшей идентификации компонентов экстракта сучковой зоны древесины лиственницы даурской *Larix dahurica* Turcz. методом хромато-масс-спектрометрии.

Оценка лечения COVID-19 в условиях стационара с позиции фармакоэкономики

Жидкова Елена Анатольевна – руководитель, Центральная дирекция здравоохранения — филиал ОАО "РЖД", преподаватель ФГБОУ ВО «Московский государственный

медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ,
к.м.н., genmedc@gmail.com.

Гуревич Константин Георгиевич. – заведующий кафедрой ФГБОУ ВО «Московский
государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ,
д.м.н., проф., научный сотрудник, kgurevich@mail.ru.

Попова Инга Александровна – докторант кафедры ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог
успешного развития», ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, к.м.н., ainessa77@gmail.com.

Попова И. А. – автор, ответственный за переписку с редакцией
ainessa77@gmail.com, 8(916)526-86-98.

Аннотация. В связи с распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19 на территории Российской Федерации были введены жесткие карантинные меры. В сложившихся условиях дефицита ресурсов системы здравоохранения на фоне пандемии была поставлена цель исследования - оценить аспекты COVID-19 с позиции фармакоэкономики. Проведен сплошной ретроспективный анализ историй болезней 6255 пациентов, госпитализированных в ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-медицина». Установлено, что увеличение степени поражения легочной ткани у пациентов с COVID-19, а также наличие сопутствующих заболеваний влечет за собой повышение стоимости лечения. Разработанные методики были оценены с позиции фармакоэкономики.

Ключевые слова: фармакоэкономика, COVID-19, пандемия.

1. Введение

Впервые сообщения о новой коронавирусной инфекции появились в Китае в конце 2019 г. [5]. В феврале 2020 г. Всемирная Организация Здравоохранения заявила о пандемии COVID-19, а в апреле 2020 г. для предотвращения распространения данного заболевания на территории РФ были введены жесткие карантинные меры. Большое количество стационаров общего профиля было перепрофилировано в COVID-госпитали, для работы с COVID-пациентами была осуществлена переподготовка кадров - врачи разного профиля прошли усовершенствование по данному направлению [1]. На основании имеющегося мирового опыта Министерством здравоохранения оперативно были созданы рекомендации по лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией [2]. Большое внимание в литературе уделяется сопутствующим заболеваниям у лиц с новой коронавирусной инфекцией. В частности, сообщается, что пациенты с бронхолегочными заболеваниями имеют более высокую вероятность развития осложнений при COVID-19 [4]. Несмотря на это, в стандартных схемах терапии коронавирусной инфекции отсутствуют рекомендации по лечению коморбидных состояний. Существует ряд сложностей в вопросах маршрутизации пациентов с подозрением на коронавирусную инфекцию. Стационары, переоборудованные под COVID-госпитали, изначально отличаются по коечной мощности, ведомственной принадлежности, укомплектованности врачебным персоналом и другим факторам. Все эти данные говорят об ограниченности ресурсов системы здравоохранения в условиях пандемии [3] и обуславливают необходимость оценки лечения COVID-19 в условиях стационара с позиции фармакоэкономики.

Целью работы – оценить лечение COVID-19 в условиях стационара с позиции фармакоэкономики.

2. Материалы и методы.

Проведен сплошной ретроспективный анализ историй болезней 6255 пациентов, госпитализированных в ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-медицина». Проводился прямой расчет экономических затрат на лечение каждого пациента с COVID-19. Стоимость медицинских услуг брали исходя из Постановления Правительства РФ от 7.12.2019 № 1610 «О

программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов», Тарифного соглашения на оплату медицинской помощи, а также тарифов ЧУЗ ЦКБ ОАО «РЖД».

3. Результаты исследования и обсуждение.

Средняя стоимость лечения пациента, поступившего с КТ-1, составила 66520 руб. В среднем такой пациент проводил 11,8 дней в стационаре и 0,05 дней в ОРИТ. Пациенты, поступившие с КТ-1, не нуждались в проведении ИВЛ. Среди них также не было умерших. Стоимость лечения пациентов с КТ-2 возрастала на 19%. Стоимость лечения пациента с КТ-4 была в 2,5 раза выше, чем пациента с КТ-1. Наличие сопутствующих заболеваний также способствовало увеличению стоимости лечения: ХБП – в 1,7 раза, ХОБЛ – в 1,6 раза, ГБ и ИБС – в 1,5 раза. Возрастание общей продолжительности пребывания пациентов в стационаре, потребность нахождения в ОРИТ и проведения ИВЛ способствовало увеличению стоимости лечения. Так, пациенты с КТ-4 в 1,5 раза дольше находились в стационаре, чем пациенты с КТ-1. В среднем один пациент с КТ-4 проводил 3,8 койко-дня в ОРИТ, при этом 1 койко-день в среднем ему проводилась ИВЛ. Пациенты с ХОБЛ и ИБС были в ОРИТ в среднем 1,5 койко-дней, ИВЛ проводилась 0,6 койко-дней. Пациенты с ХБП в среднем были в ОРИТ 2,9 койко-дней, при этом 1 койко- день проводилась ИВЛ.

4. Заключение.

Увеличение степени поражения легочной ткани у пациентов с COVID-19, наличие сопутствующих заболеваний влечет за собой повышение стоимости лечения.

5. Список литературы.

1. Брагина А.В., Пилипенко Д.В., Ахмадеев Д.Р. Влияние COVID-19 и вызванного им кризиса на российскую экономику // E-Scio. – 2020. – № 8 (47) – С. 9-15.
2. Бударин С.С. Устойчивость функционирования мировых систем здравоохранения в период пандемии КОВИД-19 // Экономика и управление: проблемы, решения. – 2020. – Т. 3. – № 8 (104) – С. 105-114.
3. Котенко О.Н., Виноградов В.Е., Дорофеева Е.Г., Васина Н.В., Иванова Е.С., Бердинский В.А., Островская И.В., Скрыбина И.А., Ким И.Г. Организация амбулаторной помощи после трансплантации органов в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в городе Москве. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – №5 – С. 174-175.
4. Li G., Ruan S., Zhao X., Liu Q., Dou Y., Mao F. [Transcriptomic signatures and repurposing drugs for COVID-19 patients: findings of bioinformatics analyses](#). Comput Struct Biotechnol J. 2021;19:1-15. DOI: 10.1016/j.csbj.2020.11.056.
5. Sameed Ahmed M Khatana, Peter W Groeneveld. Health Disparities and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in the USA. J Gen Intern Med. 2020 Aug; 35(8):2431-2432. DOI: 10.1007/s11606-020-05916-w.

Современный метод исследования колонизации пристеночного биотопа кишечника сорбированными пробиотиками

Кареткин Б.А., заместитель генерального директора по науке ООО «АВАН», к.т.н.,
101000, г. Москва, ул. Большая Ордынка, д. 54, стр. 1, эт. мз, пом. I, ком. 3,
karetkin-ba@avan-bio.ru, +7 (916) 606-16-34

Негребецкий В.В., зав. отделом медицинской химии и токсикологии ФГАОУ ВО РНИМУ
им Н.И. Пирогова, профессор РАН, профессор, д.х.н., 117997, г. Москва,
ул. Островитянова, д. 1, negrebetsky1@rsmu.ru, +7 (916) 853-71-13

Собянин К.А., ведущий инженер лаборатории биологических испытаний ФГАОУ ВО РНИМУ

им Н.И. Пирогова, к.б.н., 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1,
sobyenin_ka@rsmu.ru, +7 (910) 444-79-78

Шмиголь Т.А., ведущий научный сотрудник отдела медицинской химии и токсикологии
ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова, к.б.н., 117997, г. Москва,
ул. Островитянова, д. 1, +7 (915) 042-04-57

Кузнецова В.М., младший научный сотрудник лаборатории прикладной геномики и частной
селекции сельскохозяйственных растений ФГБНУ ВНИИСБ (Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение "Всероссийский научно-исследовательский институт
сельскохозяйственной биотехнологии"), 127550, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 42,
vika-kuz367@yandex.ru, +7 (916) 701-23-48

Дивашук М.Г., ведущий научный сотрудник КГЦ - ВНИИСБ, к.б.н., 127550, г. Москва, ул.
Тимирязевская, д. 42, divashuk@gmail.com, +7 (926) 066-90-51

Калинкина М.А., начальник отдела доклинических и клинических исследований ООО «АВАН»,
к. биол.н., kalinkina-ma@avan-bio.ru, +7 (495) 721-95-05

Аннотация. Работа посвящена созданию метода исследования колонизации кишечника лабораторных животных бифидобактериями, сорбированными на угле. Образцы препарата получали путем сорбции на угле клеток *Bifidobacterium bifidum* и лиофилизации и вводили внутрежелудочно крысам самцам стока Wistar-Kyoto. Контрольная группа не получала пробиотик. Через 8 часов животных подвергали эвтаназии углекислым газом, вскрывали и отбирали образцы различных отделов кишечника. Методом ПЦР в реальном времени с видспецифическими зондами к *Bifidobacterium bifidum* были обнаружены только у опытной группы и локализованы преимущественно в биоплёнке кишечника, что подтверждено флуоресцентной гибридизацией *in situ*. В дальнейшем будет исследована динамика бифидобактерий в кишечнике при различном времени от введения сорбированных и несорбированных пробиотиков.

Ключевые слова. Сорбированные пробиотики, *Bifidobacterium bifidum*, крысы Wistar, ПЦР в реальном времени, флуоресцентная гибридизация *in situ*

Лекарственные препараты на основе *Bifidobacterium bifidum*, сорбированных на угле, применяют для профилактики и лечения различных заболеваний более 25 лет, а их эффективность обусловлена повышенной колонизационной активностью в отношении пристеночного биотопа кишечника (Григорьев и др., 1997; Кареткин и др., 2020). С другой стороны, в последнее время все более широкое применение в изучении микробного сообщества кишечника млекопитающих находят молекулярно-генетические методы, такие как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) и ПЦР в реальном времени (Macfarlane et al., 2004; White et al., 2017), что может быть применено для получения новых современных данных об особенностях действия сорбированных пробиотиков. Целью является разработка метода исследования колонизации кишечника лабораторных животных бифидобактериями, сорбированными на угле, с применением современных молекулярно-генетических и микроскопических приемов.

Образцы препарата получали путем культивирования клеток *Bifidobacterium bifidum* с последующим замещением ферментационной среды на буферный физиологически раствор, сорбцией на активированном угле и лиофилизацией в защитной среде. Половозрелых крыс самцов стока Wistar-Kyoto, категории SPF содержали в соответствии со стандартами по защите животных, используемых в научных целях. За 12 часов до начала эксперимента животных без признаков отклонений здоровья лишали корма, не ограничивая в воде. Крысам опытной группы (n=3) внутрежелудочно (через зонд) вводили суспензию препарата в физрастворе из расчета 10^8 КОЕ на особь, а контрольной (n=1) вводили соответствующий объем физраствора (растворителя). После

введения препарата, животных помещали в метаболические клетки, в которых в течение 8 часов собирали фекалии. Доступ к воде и еде не ограничивали. Подробный клинический осмотр, проводили до введения препарата и через 2 часа после введения. Через 8 часов после введения препарата животных подвергали эвтаназии путем подачи углекислого газа. Животных вскрывали, отмечали отсутствие повреждений внутренних органов, выделяли желудок и кишечник и забирали образцы для ПЦР в реальном времени, удаляя химус промывкой в буферном физрастворе, и FISH. Образцы для ПЦР хранили в 4М растворе гунидина, выделение ДНК из биоматериала (фрагментов кишечника, смывы и фекалии) и очистку проводили по стандартному протоколу с использованием набора ПРОБА-ГС (ООО «ДНК-Технология ТС», Россия). ПЦР осуществляли в амплификаторе ДТпрайм (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) с флуоресцентно-мечеными зондами типа TaqMan со специфичным к *Bifidobacterium bifidum* праймером и нормированием по суммарной численности бактерий. Образцы для FISH фиксировали 4% раствором параформальдегида в фосфатном буфере при +4°C в течение 48 часов, проводили через спирты восходящей крепости и парафинизировали. Блоки хранили при -70°C. Перед гибридизацией блоки депарафинизировали ксилолом, восстанавливали в спиртах нисходящей крепости и подсушивали. Гибридизацию с зондом 6-FAM-Bif164 проводили во влажной камере при +45°C после чего дополнительно окрашивали препарат DAPI.

По результатам ПЦР *Bifidobacterium bifidum* не были обнаружены ни в одном образце, полученном от животного контрольной группы. Также микроорганизмы данного вида детектировали только в 1 образце фекалий от животного опытной группы в количестве менее 10^2 . Вероятно, в течение 8 часов сорбированные бифидобактерии, перемещаясь между биопленкой и химусом, только начинают покидать кишечник. При этом в биопленке (пристеночном биотопе) животных опытной группы численность *Bifidobacterium bifidum* достигала 10^6 на 1 мм^2 поверхности кишечника, а распределение бифидобактерий по различным отделам (8-9 образцов) было достаточно равномерным, что говорит об успешной колонизации. Дополнительно микроколонии бифидобактерий были визуализированы методом FISH. На рисунке 1 видны окрашенные зеленым клетки бифидобактерий, локализованных в муцине (бледно-зеленый фон), а также окрашенные синим (DAPI) ядра бокаловидных клеток.

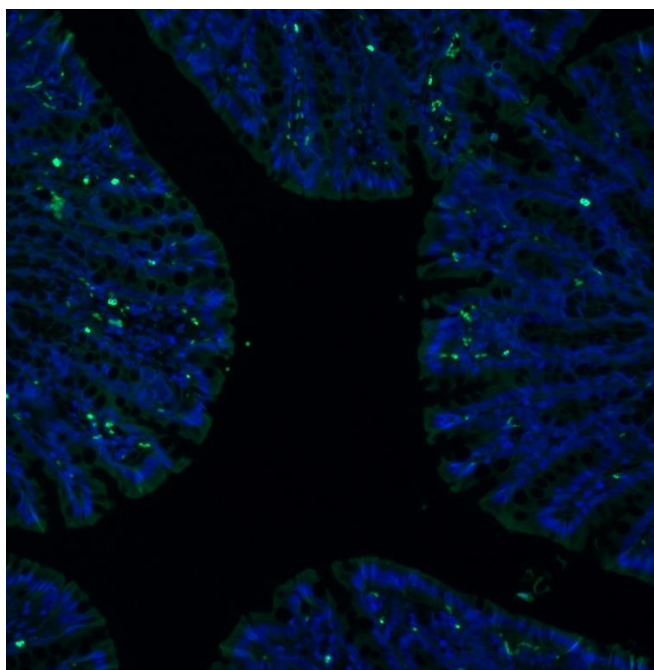


Рис. 1. Микрофотографии FISH поперечного разреза толстого кишечника крысы (увеличение 200).

С учетом полученных результатов, дальнейшие исследования будут направлены на изучение динамики колонизации и элиминации *Bifidobacterium bifidum* из кишечника крыс (с учетом того, что данный вид не является характерным представителем микробного сообщества этих животных). Также целесообразно увеличение числа животных в группах и включение в эксперимент группы, которой будут введены несорбированные бифидобактерии, что позволит установить разницу в колонизации пристеночного биотопа различными типами пробиотиков.

Литература

Macfarlane S., Furrie E., Cummings J.H., Macfarlane G.T. Chemotaxonomic analysis of bacterial populations colonizing the rectal mucosa in patients with ulcerative colitis // Clin Infect Dis. – 2004 – Vol. 38 – № 12 – P 1690-1699.

White R., Atherly T., Guard B., Rossi G., Wang C., Mosher C., Webb C., Hill S., Ackermann M., Sciabarra P., Allenspach K., Suchodolski J., Jergens A.E. Randomized, controlled trial evaluating the effect of multi-strain probiotic on the mucosal microbiota in canine idiopathic inflammatory bowel disease // Gut microbes – 2017 – Vol. 8 – № 5 – P. 451–466

Григорьев А.В., Бондаренко В.М., Абрамов Н.А., Мурашова А.О., Феклисова Л.В., Чупринина Р.П. Разработка и клиническая оценка пробиотика «Бифидумбактерин форте»// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии – 1997 – № 3, – с. 92–96

Кареткин Б.А., Дорошенко Е.О., Ланских А.Г., Терешкова Е.А. Сорбированные пробиотики. Механизм действия – М.: ТД ДеЛи, 2020. – 36 с.

Менеджмент данных в современных условиях. Компетенции современного специалиста в области обработки данных

Хамцов Дмитрий Викторович, президент, ООО «Кейстат».

214000 г.Смоленск, ул.Николаева Д.27.

Dmitry.Khamtsov@Keystatsolutions.com

+7 915 6444713

Даётся обзор эволюции идеологии обработки данных, переход от функционального и процессного подхода к платформенному (экосистемам). Прослеживается эволюция компетенций специалистов в области обработки данных с акцентом на требования к необходимым навыкам в современных условиях.

Обработка данных, экосистема, data management, аналитика, data science.

1. ВВЕДЕНИЕ

Последние два десятилетия человечество проходит через продолжающийся взрывной рост технологий. Продолжаются изменения социального характера, стремительно меняется профиль проблем в области экологии/климата, здравоохранения. Вызовы современного мира не могут не влиять на различные аспекты деятельности человечества. Клинические исследования не могут оставаться в стороне.

2. ЭВОЛЮЦИЯ ИДЕОЛОГИИ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ: ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ И ПРОЦЕССНЫЙ ПОДХОД

Индустрия КИ «классического» образца 90 продемонстрировала функциональный подход.

Функциональный подход заключался в том, что весь процесс КИ разбивался на этапы и стадии при этом для каждой задачи разрабатывался свой набор инструкций, намечались ключевые компетенции персонала, ответственного за реализацию задач, разрабатывались процедуры контроля и обеспечения качества. Следствием такого подхода явилось появление узких специализаций и инструментов (ПО и приложения для ПК). Результатом были разрозненные программы, не говорящие друг с другом, обилие форматов, что «капсулизовало» данные в пределах организаций или даже функциональных подразделений одной и той же компании.

С точки зрения компетенций, сотрудники приобретали навыки в пределах своего «феодалного клана», когда, при миграции с компании на компанию, они зачастую не имели представления о бизнес-процессах даже самого высокого уровня нового «сюзерена».

После проведения ряда конференций с целью разработки общемирового соглашения в 1997г были подписаны «Международные гармонизированные трехсторонние правила GCP» (ICH GCP).

Начало нулевых демонстрировало переход к процессному подходу.

Переход к процессуальному подходу ознаменовался появлением и формированием идеологии стандартизации – единых форматов данных. Были предприняты первые шаги движения от «феодалных княжеств» к «республике», осознания КИ как единого процесса, где его окончание (анализ) неотделимо от начала (разработки концепции исследования). Осознана необходимость заставить различные приложения, разработанные для реализации «узких» задач, говорить друг с другом:

- стандартизация основных этапов обработки данных в КИ
- стандартизация требований к СОПам
- стандартизация в подходах обеспечения и контроля качества

Это привело к сокращениям необходимых ресурсов на 60% в целом и на 70–90% на начальных этапах (при внедрении стандартов на этапе планирования исследования (разработка Протокола и ИРК)).

3. ОБЗОР КЛЮЧЕВЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ СПЕЦИАЛИСТА В ОБЛАСТИ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ ЭПОХИ ПРОЦЕССНОГО ПОДХОДА

- знание принципов ICH GCP, 21 CFR part 11
- знание всех этапов обработки данных в КИ с применением как бумажных носителей, так и технологии удалённого ввода и соответствующих процедур контроля качества
- понимание структуры протокола с точки зрения сбора данных
- понимание и применение стандартов
- обобщённые знания, полученные на основе опыта использования основных систем обработки данных, используемых в индустрии
- понимание принципов кодирования
- понимание принципов интеграции / верификации данных из сторонних источников

4. ПЕРЕХОД ОТ ПРОЦЕССНОГО ПОДХОДА К ПЛАТФОРМЕННОМУ ЭКОСИСТЕМЫ.

С развитием и универсализации процессов в индустрии происходит взрывной рост числа КИ. Стратегия КИ изменилась: от проведения отдельных КИ (I – III фазы) произведён переход к программам (комплексный принцип, состоящий в планировании и проведении целой серии исследований для каждой фазы, направленных на всестороннее изучение нового лекарственного средства).

Являясь отражением процессного подхода к организации сбора и обработки данных, современные технологические комплексы тем не менее неоднородны, состоят из множества разных частей:

- LMS

- CTMS
- IWRS / Study drug management
- eCRF
- PD log
- PVG tools
- Reporting / analytic tools

Подобное положение дел несовместно с новой реальностью – необходимостью взаимодействовать с огромными массивами информации. Как следствие – развитие платформенного подхода или экосистемы.

Экосистема в мире КИ – это единый комплекс взаимодействующих утилит (см выше), объединённых одной технологией (например, облачной), и обеспечивающий 100% диалог всех составных частей в отношении сбора, передачи, обработки и хранения данных КИ.

- Процессы интеграции данных, контроля качества данных, управления данными и метаданными полностью или частично автоматизированы в системе управления базами данных (СУБД)
- Нет нужды в разработке проект-специфичных «профильных» инструментов.
- Нет нужды в разработке проект-специфичных «профильных» процессов (СОПов).

В связи с появлением значительных массивов информации и средств их сбора (личные мобильные устройства, используемые в качестве дневников пациентов) появляется необходимость в глубокой проработке правовой базы, связанной с обеспечением конфиденциальности и защиты личной информации.

- Европейский общий регламент о защите данных.
- Калифорнийский закон о защите прав потребителей

Дальнейшее развитие платформенного подхода было стимулировано глобальными потрясениями социального характера, повлиявшими на многие аспекты жизни человека. Индустрия КИ должна приспособиться к новым вызовам, в частности, последствиям пандемии COVID-19. Недоступность исследовательских центров для визитов мониторов в связи с карантином – один из примеров таких последствий. Одним из элементов экосистем в области обработки данных КИ становится внедрение технологии сбора и хранения первичной документации и удалённого мониторинга.

Разработка и массовое внедрение в практику инструментов удалённого контроля за проведением КИ приводит к смещению акцентов – если ранее основным игроком на поле КИ был монитор (CRA), то сейчас всё более растёт необходимость в специалистах, непосредственно задействованных в обработке/управлении данными.

Трудность заключается в том, что специалист (Дата менеджер) образца процессной эпохи, не обладает в полной мере теми компетенциями, которые необходимы для эффективного обеспечения КИ в новых реалиях.

5. УПРАВЛЕНИЕ ДАННЫМИ (DATA MANAGEMENT) И АНАЛИТИКА (DATA SCIENCE).

Функция управления данными заключается в общем контроле над сбором, хранением, качеством, управлением и целостностью данных.

В задачу аналитики входит разработка инструментов и подходов анализа и репортирования данных внедрение передовых подходов (адаптивные дизайны, байесовская статистика, аналитика больших данных, разработка подходов для анализа разнотипных данных (Big data analytics), использование моделей машинного обучения). Дальнейшая специализация аналитики в области передовых методик требует, чтобы базовые аспекты перенимались специалистами в области управления данными.

Интеграция процессов управления данными захватывает и процесс их конечной обработки и репортирования. Это влечёт за собой необходимость развития следующих конкретных компетенций:

- знание и понимание базовых принципов статистики

- умение выстроить взаимосвязь между точками эффективности и безопасности конкретного исследования, перечисленными в протоколе и подходами к их анализу (статистическая часть протокола КИ)
- применение базовой теории статистического анализа в разработке и усовершенствовании алгоритмов оценки рисков
 - Поиск «выскакивающих» значений (outliers)
 - Поиск трендов и аномалий
 - Оценка влияния вмешивающихся факторов, потенциально смещающих оценку (центр, методика измерения итд)
- внедрение контроля за безопасностью и конфиденциальностью данных, оценка влияния передовых технологий (машинное обучение, ИИ) на управление данными в аспекте обеспечения конфиденциальности.

Особенности этиологии хронического обструктивного пиелонефрита у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца

С.К. Яровой^{1,2}, Р.В. Роюк³

1 - НИИ урологии им Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ НМИРЦ МЗ РФ
3-я Парковая, д.51, Москва, 105425, Россия

2 - ГБУЗ ГKB им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы

2 - ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО РФ
ул. Поперечный просек, д.17, Москва, 107014, Россия

Введение. Выбор эмпирической терапии любого инфекционно-воспалительного заболевания, в том числе и пиелонефрита, определяется распределением частот встречаемости возбудителей. Тяжелые сопутствующие заболевания могут изменять это распределение, обосновав тем самым необходимость специфического подхода к медикаментозной терапии с учетом коморбидности. Хронический обструктивный пиелонефрит развивается практически у всех пациентов с рецидивирующим нефролитиазом. Обострения напрямую коррелируют с нарушениями пассажа мочи, что закономерно наблюдается при рецидивах камнеобразования. По нашей оценке, сочетание нефролитиаза и ишемической болезнью сердца является частым, в отдельных клиниках доходя до 30% общего числа пациентов, госпитализированных по поводу мочекаменной болезни.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 115 пациентах в возрасте от 57 до 82 лет, получавших стационарное лечение в урологическом центре филиала №1 ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и ГБУЗ ГKB им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы за период 2017-2020 гг., страдавших нефролитиазом и хроническим калькулезным пиелонефритом на фоне сопутствующей ишемической болезнью сердца (**критерий включения**).

Проанализированы клинически значимые результаты бактериологического исследования мочи (титр бактериурии $\geq 10^3$).

Критерии исключения: симптоматический нефролитиаз (на фоне гиперпаратиреоза, канальцевых дисфункций и т.д.), иммунодефицитные состояния (декомпенсированный сахарный диабет, иммуносупрессивная терапия и т.д.), сопутствующие хронические инфекционные процессы другой локализации в стадии обострения, тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 40 мл/мин), печеночная недостаточность.

Полученные данные **сравнивались** с результатами многоцентрового исследования МАРАФОН (2013-2014 гг.).

Результаты. Пиелонефрит у больных с нефролитиазом на фоне ишемической болезнью сердца вызывается теми же возбудителями, что и в общей популяции пациентов с мочекаменной болезнью. Никаких особых возбудителей не отмечалось. Различия заключались в повышении частоты выявления нехарактерных для мочевой инфекции грамположительных возбудителей (*Enterococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. – суммарно до 24%) за счет снижения относительной частоты выделения *E. coli* до 26%. Чувствительность к антибактериальным препаратам основных возбудителей пиелонефрита (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp.) у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца оказалась соизмеримой с результатами многоцентрового исследования МАРАФОН (2013-2014 гг.). Наличие ишемической болезни сердца не коррелировало с повышенным риском выявления полирезистентной инфекции.

Обсуждение. Склонность к повышенной частоте грамположительной мочевой инфекции при сочетании нефролитиаза и ишемической болезни сердца вынуждает назначать в качестве стартовой эмпирической терапии препараты, имеющие не только антиграмотрицательную, но и высокую антиграмположительную (прежде всего антиэнтерококковую активность). В частности, ингибиторзащищенные аминопенициллины. Обратной стороной сверхширокого спектра антибактериальной активности являются антибиотикассоциированные колиты, что выступает в роли основного лимитирующего фактора.

Между тем превентивное назначение антибактериальных препаратов резерва (цефтазидима, меропенема, ванкомицина и т.д.) не оправдано.

Заключение. Основная особенность этиологии хронического обструктивного пиелонефрита у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца – увеличение частоты негоспитальной грамположительной инфекции за счет снижения частоты выявления грамотрицательной флоры, главным образом *E. coli*.