

Научный центр «LJournal»

Рецензируемый научный журнал

Исследования. Инновации. Практика

№3(3), Июнь 2022

Peer-reviewed scientific journal
«Research. Innovation. Practice»
June 2022, №3(3).



Самара, 2022

ISSN: 2949-3706

T33

Рецензируемый научный журнал «Исследования. Инновации. Практика» №3(3), Июнь 2022 - Изд. Научный центр «LJournal», Самара, 2022 - 36 с.

doi журнала: 10.18411/iip

doi номера: 10.18411/iip-06-2022

Исследования. Инновации. Практика - это рецензируемый научный журнал, который в большей степени предназначен для научных работников, преподавателей, доцентов, аспирантов и студентов высших учебных заведений как инструмент получения актуальной научной информации.

Периодичность выхода журнала – 6 раз в год. Такой подход позволяет публиковать самые актуальные научные статьи и осуществлять оперативное обнародование важной научно-технической информации.

Информация, представленная в журнале, опубликована в авторском варианте. Орфография и пунктуация сохранены. Ответственность за информацию, представленную на всеобщее обозрение, несут авторы материалов.

Метаданные и полные тексты статей журнала передаются в наукометрическую систему ELIBRARY.

Электронные макеты издания доступны на сайте научного центра «LJournal» - <https://ljournal.org>

© Научный центр «LJournal»
© Университет дополнительного
профессионального образования

© Scientific center "LJournal"
© The university of additional
professional education

УДК 001.1
ББК 60

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Чернопятов Александр Михайлович

Кандидат экономических наук, Профессор

Царегородцев Евгений Леонидович

Кандидат технических наук, доцент

Малышкина Елена Владимировна

Кандидат исторических наук

Кириллова Елена Анатольевна

Кандидат юридических наук

Ильященко Дмитрий Павлович

Кандидат технических наук

Дробот Павел Николаевич

Кандидат физико-математических наук, Доцент

Божко Леся Михайловна

Доктор экономических наук, Доцент

Андреева Ольга Николаевна

Кандидат филологических наук, Доцент

Абасова Самира Гусейн кызы

Кандидат экономических наук, Доцент

Попова Наталья Владимировна

Кандидат педагогических наук, Доцент

Ханбабаева Ольга Евгеньевна

Кандидат сельскохозяйственных наук, Доцент

Вражнов Алексей Сергеевич

Кандидат юридических наук

Ерыгина Анна Владимировна

Кандидат экономических наук, Доцент

Чебыкина Ольга Альбертовна

Кандидат психологических наук

Левченко Виктория Викторовна

Кандидат педагогических наук

Петраш Елена Вадимовна

Кандидат культурологии

Романенко Елена Александровна

Кандидат юридических наук, Доцент

Ефременко Евгений Сергеевич

Кандидат медицинских наук, Доцент

Шалагинова Ксения Сергеевна

Кандидат психологических наук, Доцент

Катермина Вероника Викторовна

Доктор филологических наук, Профессор

Полицинский Евгений Валериевич

Кандидат педагогических наук, Доцент

Жичкин Кирилл Александрович

Кандидат экономических наук, Доцент

Пузыня Татьяна Алексеевна

Кандидат экономических наук, Доцент

Ларионов Максим Викторович

Доктор биологических наук, Доцент

Байрамова Айгюн Сеймур кызы

Доктор философии по техническим наукам

Лыгин Сергей Александрович

Кандидат химических наук, Доцент

Теплухин Владимир Клавдиевич

Доктор технических наук, Профессор

Романова Ирина Валентиновна

Кандидат экономических наук, Доцент

Хачатурова Карине Робертовна

Кандидат педагогических наук

Шамутдинов Айдар Харисович

Кандидат технических наук, Профессор

Радкевич Михаил Михайлович

Доктор технических наук, Профессор

СОДЕРЖАНИЕ

РАЗДЕЛ I. МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ	6
Кондратьева А.Р., Анисимова В.С., Романов Н.Р. Фармакогенетика и тестирование при фармакотерапии глиобластом.....	6
Королев И.Б., Подкаура О.В. Изменения в системе вегетативной регуляции сердечного ритма при действии высокодисперсного аэрозоля электронной сигареты.....	15
Темирова В.Н., Темиров Н.М., Розыева Р.С., Абдумомунов М.А., Кочорова А.А., Пратова Э.К. Организация профилактической прививки против COVID-19 по борьбе вне больничной пневмонии(U07.2) в Жалал-Абадской области Кыргызской Республики за 2021год.....	20
РАЗДЕЛ II. ВЕТЕРИНАРНЫЕ НАУКИ	28
Шевченко А.Н., Околелова А.И. Интенсивность роста и мясная продуктивность цыплят-бройлеров при использовании кормовой добавки АА-50.....	28
РАЗДЕЛ III. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ НАУКИ	32
Габидуллина Л.Х., Потапова А.А. Перетаривание в цепочке поставок: экономическое обоснование затрат	32

РАЗДЕЛ I. МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Кондратьева А.Р., Анисимова В.С., Романов Н.Р.

Фармакогенетика и тестирование при фармакотерапии глиобластом

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
(Россия, Нижний Новгород)

doi: 10.18411/iip-06-2022-01

Научный руководитель: Сорокина Ю.А.

Аннотация

Глиобластома – наиболее распространенная и агрессивная опухоль головного мозга с низкими показателями выживаемости и высокими показателями рецидивирования. Несмотря на существующие способы терапии средняя выживаемость остается низкой, а гетерогенность опухоли, диффузная инвазивность и необходимость преодоления гематоэнцефалического барьера усложняют разработку новых методов терапии заболевания. В последнее время расширяется применение и увеличивается количество исследований молекулярно-нацеленных препаратов, одними из которых являются ингибиторы тирозинкиназы. Активно развивается использование предикторных биомаркеров для выявления наиболее эффективного пути лечения опухолей. Фармакотерапия глиобластом с помощью ингибиторов тирозинкиназ и ее фармакогенетика рассмотрена в данном обзоре. Выявлена необходимость в проведении дополнительных масштабных исследований.

Ключевые слова: глиома, глиобластома, фармакотерапия глиобластом, ингибиторы тирозинкиназы, фармакогенетика, тестирование, персонализированная терапия.

Abstract

Glioblastoma is the most widespread and aggressive brain tumor with low survival and high recurrence rate. Despite existing methods of therapy, the mean survival rate remains low and heterogeneity of tumor, diffuse invasiveness, and blood brain barrier complicate the development of new therapeutic methods. Lately, the scope of application and the number of molecular targeted drugs are increasing. Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) belong to this group of drugs. The application of predictive biomarkers to select the most efficient therapy for tumor is becoming more widespread. Pharmacotherapy for glioblastoma with TKI and its pharmacogenetics is described in this review. It was revealed that additional large scale studies are required.

Keywords: glioma, glioblastoma, glioblastoma pharmacotherapy, tyrosine kinase inhibitors, pharmacogenetics, testing, personalized therapy

Введение. Глиобластома – наиболее агрессивная форма глиом, является самой распространенной первичной злокачественной опухолью головного и составляет 15,6 % от общего числа первичных опухолей мозга [1, 2]. Медиана выживаемости приблизительно достигает 14 месяцев для пациентов, получающих лечение, комбинированное с лучевой терапией [2]. Методы лечения на данный момент представлены радиотерапией, химиотерапией и хирургической резекцией [3].

Существующие методы лечения позволяют лишь ненадолго продлить жизнь пациента, оставляя среднюю выживаемость низкой относительно менее агрессивных глиом. В настоящее время начали активно разрабатываться новые терапевтические агенты, которые могли бы уменьшить или снизить риск рецидива, повысить общую выживаемость. Активно развивается таргетная терапия, позволяющая целенаправленно действовать на специфические молекулы, необходимые для развития опухолевого процесса. Расширяющийся пул знаний о геномике глиобластомы открыл путь для проведения фармакогеномных исследований, позволив выработать высокоспецифичные методы лечения.

В последнее время возрастает актуальность фармакогенетики, благодаря которой становится возможным предсказать эффективность и безопасность планируемой терапии. В отношении глиобластомы особый интерес вызывает молекулярно-таргетная терапия с помощью ингибиторов тирозинкиназы и ее фармакогенетика.

Основная часть. Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) — это новые лекарственные средства для лечения злокачественных опухолей, которые ингибируют каскады передачи сигнала, влияющие на пролиферацию, миграцию и ангиогенез клеток [4]. На данный момент активно исследуются ингибиторы тирозин-киназ рецептора эпидермального фактора роста (Epidermal Growth Factor Receptor – EGFR), рецептора фактора роста тромбоцитов (Platelet-Derived Growth Factor Receptor – PDGFR) и рецептора фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor – VEGFR).

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) – один из наиболее важных и наиболее изученных сигнальных путей, регулирующий рост, выживаемость, пролиферативную активность и дифференцировку клеток у млекопитающих [5]. EGFR и EGFRvIII (ген рецептора эндотелиального фактора роста, вариант III) играют центральную роль в патогенезе и прогрессии различных видов опухолей [6]. Существует несколько возможностей их блокирования: использование моноклональных антител, которые блокируют внеклеточный домен для связывания лиганда, эксплуатация низкомолекулярных ингибиторов, EGFR-зависимых тирозинкиназ, которые блокируют передачу сигнала на пролиферацию и применение рекомбинантных пептидных лигандов EGF и/или TGF- α , конъюгированных с проникающими внутрь клетки цитотоксинами [7].

Так, на данный момент есть 3 поколения ингибиторов EGFR. К ингибиторам 1 поколения относятся gefитиниб (ZD1839; Iressa), эрлотиниб (OSI-774; Tarceva) и лапатиниб (GW572016; Tykerb/Tyverb). Данные препараты показали перспективные результаты в подавлении роста опухоли и улучшении выживаемости в доклинических моделях, но их активность у пациентов была ограниченной. Мутации EGFR в глиобластоме происходят во внеклеточном домене, в то время как gefитиниб, эрлотиниб, лапатиниб являются ингибиторами мутированной EGFR-тирозинкиназы и действуют на киназный домен. Таким образом, клетки глиобластомы не сенсibilизированы к ингибиторам EGFR первого поколения [8]. Также стоит отметить исследование Ma L. et al., где оценивалось лечение gefитинибом. Авторы предположили, что первичная резистентность к gefитинибу может быть опосредована адаптивной передачей сигналов TNF α -JNK-Ax1 при глиобластоме. Они рассматривали клеточные линии U87MG и LN229, которые являются двумя наиболее часто используемыми клеточными линиями глиобластомы, однако их эндогенная сигнальная активация EGFR очень слаба, и обе они лишены мутации EGFRvIII, на которую влияет gefитиниб. После успешного импортирования мутации EGFR в клетки U87MG и LN229 активность киназы EGFR была значительно увеличена, позже оценили чувствительность данных клеточных линий глиобластомы с мутацией EGFRvIII к лечению gefитинибом и обнаружили, что со временем фосфорилирование EGFR снижалось, но постепенно увеличивалась активация внутриклеточной киназы Ax1, способствующей выживанию, и вышестоящей киназы JNK. Это указывало на то, что вместо ослабленного сигнала EGFR появились новые сигналы, способствующие выживанию, и клетки смогли выжить. Таким образом, лечение gefитинибом приводило к повышению уровня TNF α , что запускало адаптивный сигнальный путь выживания в клетках глиобластомы [9].

Лапатиниб, как ингибитор 1 поколения, также не оказал никакого эффекта в качестве монотерапии, но рассматривается как потенциальный агент в комбинации с mAb806, представляющее собой моноклональное антитело, направленное против мутантной формы EGFR (EGFR VIII). Основываясь на этом соединении, Orellana L. et al. установили, что совместное лечение лапатинибом повышает чувствительность невосприимчивого WT-EGFR (эпидермальный фактор роста дикого типа) к mAb806, что приводит к синергетическому ингибированию опухоли за счет одновременной внеклеточной блокады того же конформера.

Демонстрация того, как аллостерическое связывание может преобразовать WT-EGCD (внеклеточный домен гена WT-EGFR) в состояние, связанное с mAb806, с конформационно-специфическими и синергическими ингибиторами тирозинкиназы, расширяет применимость этого антитела к опухолям с измененным EGFR независимо от их мутационного статуса [10].

К ингибиторам 2 поколения относят афатиниб и дакомитиниб. Данные препараты предназначены для необратимого связывания с тирозинкиназным доменом EGFR и других членов семейства ERBB. Так, в доклинических исследованиях афатиниб и дакомитиниб показали высокую эффективность, но дальнейшее их применение в терапевтической практике требует дополнительных исследований [11, 12].

Дакомитиниб как pan-ERBB-ингибитор для лечения глиобластомы ингибировал активность EGFR и EGFRvIII *in vitro*. Однако в качестве единственного агента *in vivo*, лечение дакомитинибом приводило к статистически значимому, но лишь клинически умеренному улучшению выживаемости мышей с ортотопическими ксенотрансплантатами глиобластомы [13]. Важно отметить, что эти данные по глиобластоме в значительной степени согласуются с результатами другого опубликованного клинического исследования II фазы дакомитиниба для лечения рецидивирующей глиобластомы у взрослых с амплификацией EGFR [14]. Результаты исследования показали, что у всех пациентов (с EGFRvIII или без него) выживаемость без прогрессирования составила всего 10,6% через шесть месяцев (медиана 2,6 месяца); тем не менее, у пяти пациентов не было прогрессирования заболевания через 6 месяцев, а у четырех — через 12 месяцев, при этом у одного пациента наблюдался полный ответ. Сравнение генетических особенностей глиобластом, которые реагировали и не реагировали на лечение дакомитинибом, было бы важно для интерпретации общей недостаточной эффективности, а также для лучшего понимания потенциальных биомаркеров, которые предсказывают ответ на лечение. Например, ранее опубликованные доклинические данные свидетельствуют о том, что нарушение регуляции передачи сигналов после EGFR, такое как потеря PTEN, снижает чувствительность к дакомитинибу [12]. Напротив, в исследовании Endersby R. et al. показали, что дакомитиниб способен подавлять активность АКТ в PTEN-мутантных клетках U87MG с EGFRvIII или без него. Более того, *in vivo* лечение дакомитинибом индуцировало умеренное увеличение выживаемости, несмотря на дефицит PTEN [13].

Афатиниб не доказал свою эффективность в монотерапии, но зато его комбинация с темозоломидом синергетически ингибировала пролиферацию, клоногенное выживание, подвижность, инвазию и индуцированное старение клеток глиобластомы. Механически афатиниб снижал пролиферацию и подвижность/инвазию клеток U87EGFRvIII глиобластомы путем ингибирования сигнальных путей EGFRvIII/АКТ, EGFRvIII/JAK2/STAT3 и FAK (киназы фокальных контактов) соответственно [15].

Ингибитор EGFR третьего поколения представлен препаратом осимертиниб (AZD9291). Данный препарат может эффективно преодолевать ГЭБ, что делает его кандидатом для ингибирования EGFR при глиобластоме [16].

В данный момент препараты проходят доклинические испытания при глиобластоме. Наличие мутации T790M в гене EGFR позволяет выделить группу пациентов с наибольшей вероятностью выраженного ответа на терапию препаратом осимертиниб [17]. AZD9291 нацеливается на остаток цистеина-797 в сайте связывания АТФ внутриклеточного домена тирозинкиназы с мутацией T790M, чтобы оказывать противораковое действие при немелкоклеточном раке легкого, но данная мутация редко встречается при глиобластоме [18]. Однако AZD9291 также может ингибировать киназную активность EGFR дикого типа с более слабым связыванием, чем мутантный EGFR T790M (IC₅₀: 184 против 1 нМ) [19]. Как было указано ранее, глиобластома демонстрирует мутации EGFR, главным образом, во внеклеточном домене EGFR. Напротив, внутриклеточный киназный домен EGFR остается дикого типа при глиобластоме. Таким образом, AZD9291 может ингибировать активность EGFR в глиобластоме посредством блокирования функции внутриклеточного киназного домена.

Таблица 1

Основные препараты, одним из эффектов которых является ингибирование EGFR-тирозинкиназы.

Название препарата	Основные эффекты и мишени воздействия	Мишень воздействия при глиобластоме	Результаты исследований при глиобластоме	Источники литературы
Гефитиниб (ZD1839; Iressa)	Мутированный EGFR, EGFRvIII	EGFR-тирозинкиназа	Отсутствие эффективности в качестве монотерапии	[8] [9]
Эрлотиниб (OSI-774; Tarceva)	Мутированный EGFR, EGFRvIII	EGFR-тирозинкиназа	Отсутствие эффективности в качестве монотерапии	[8]
Ланатиниб (GW572016; Tykerb/Tyverb).	EGFR, EGFRvIII	EGFR-тирозинкиназа	Усиливает эффективность тAb806 при комбинированной терапии	[10]
Афатиниб	EGFR, EGFRvIII/AKT, EGFRvIII/JAK2/STAT3 и FAK	EGFR-тирозинкиназа	Усиливает эффективность темозоломида при комбинированной терапии	[11] [12] [13]
Дакомитиниб	EGFR, EGFRvIII, AKT/PTEN	EGFR-тирозинкиназа	Доказана эффективность <i>in vitro</i>	[11] [12] [13] [14]
Осимертиниб (AZD9291).	Мутантный EGFR T790M, WT-EGFR	EGFR-тирозинкиназа	Проходит доклинические испытания	[16] [17] [18] [19]

Ингибиторы тирозинкиназы рецептора фактора роста тромбоцитов. Как мишень ингибиторов тирозинкиназы был предложен рецептор фактора роста тромбоцитов альфа (PDGFR- α), который способен стимулировать в различных клетках, в том числе в клетках глиобластомы, их пролиферацию, рост и выживание [20]. По исследованиям Cantanhede, I.G. et al. экспрессия семейства PDGF коррелирует с факторами неблагоприятного прогноза. То же исследование показало, что паттерны экспрессии PDGF в разных областях опухоли различны, что связано с гетерогенностью глиобластомы [21]. Вследствие их значительного влияния на развитие глиобластомы PDGF и PDGFR были предложены в качестве мишеней для таргетной терапии.

На данный момент как ингибиторы PDGFR предложены препараты иматиниб, тандутиниб, нинтеданиб, сунитиниб, тирфостин, леватиниб, сорафениб. Однако для всех приведенных выше препаратов ингибирование PDGFR не является единственным эффектом, а лишь одним среди множества других. Тандутиниб, нинтеданиб, сунитиниб показали свою неэффективность в качестве монотерапии глиобластомы во второй фазе клинических испытаний; тирфостин показал хорошие результаты, снижая жизнеспособность клеток глиобластомы, но лишь *in vitro*; леватиниб ассоциируется с высокой токсичностью, хотя и имеет эффективность при глиобластоме [22, 23]. Сорафениб эффективен в качестве агента, усиливающего активность темозоломида [24]. Существуют попытки доказать его пользу как компонента монотерапии, тем не менее убедительных доказательств на основе клинических испытаний приведено еще не было, тем более отсутствуют данные о его действии за счет ингибирования PDGFR [25]. Наиболее известен и изучен иматиниб. Ингибирование PDGFR также не является основным эффектом иматиниба. Препарат является мощным ингибитором

связывания АТФ с ABL-киназой, что делает его достаточно эффективным в отношении хронического миелоидного лейкоза; также препарат способен ингибировать киназу c-kit, что позволяет включить его в терапию стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта [26]. Тем не менее, эффективность препарата при глиобластоме связывают именно с действием на PDGF/PDGFR. Результаты клинических испытаний, целью которых было исследовать клиническую эффективность иматиниба у пациентов с впервые диагностированной и рецидивирующей глиобластомой, разнятся. Недавнее исследование Sautter L. et al., в которое был включен 51 пациент с рецидивирующими и впервые диагностированными глиобластомами, показало неэффективность иматиниба против глиобластомы [27]. Специалисты связывают данный результат с малой специфичностью препарата к рецептору PDGF, также есть данные о плохом проникновении препарата через ГЭБ. В то же время существуют исследования, указывающие, напротив, на его эффективность против рецидивирующих злокачественных глиом, среди которых исследования Artur Katz et al. и Raymond E. et al. [28, 29]. При этом в исследовании Artur Katz et al. с помощью иммуногистохимического исследования была выявлена высокая активность PDGF- α в опухолевых клетках всех пациентов. Однако исследование Evangelia Razis et al. указало на неэффективность иматиниба, в том числе у пациента с выявленной с помощью иммуноблоттинга повышенной активностью PDGFR- β . Тем не менее нужно учитывать, что выявить мутации гена PDGFR- β , которые могли бы указать на толерантность к иматинибу именно этой опухоли, не представилось возможным [30]. Подобных тестирований не было проведено и в вышеуказанных исследованиях. Неоднозначные результаты терапии пациентов указывают на необходимость индивидуального подхода к каждому случаю и проведения дополнительных исследований перед назначением иматиниба, в том числе на проведение фармакогенетических тестов.

Таблица 2

Основные препараты, одним из эффектов которых является ингибирование PDGFR-тирозинкиназы.

<i>Название препарата</i>	<i>Основные эффекты и мишени воздействия</i>	<i>Мишень воздействия при глиобластоме</i>	<i>Результаты исследований при глиобластоме</i>	<i>Источники литературы</i>
<i>Иматиниб</i>	<i>Конкурентный ингибитор Abl-киназы, тирозинкиназ c-kit и PDGFR</i>	<i>PDGFR-тирозинкиназа</i>	<i>Различаются</i>	<i>[26-30]</i>
<i>Тандутиниб</i>	<i>Ингибитор PDGFR-β, FMS-подобной тирозинкиназы 3, тирозинкиназы c-kit</i>	<i>PDGFR-тирозинкиназа</i>	<i>Отсутствие эффективности в качестве монотерапии</i>	<i>[22]</i>
<i>Нинтеданиб</i>	<i>Ингибитор VEGFR, FGFR 1-3 и PDGFR-α/β тирозинкиназ</i>	<i>PDGFR-тирозинкиназа</i>	<i>Отсутствие эффективности в качестве монотерапии</i>	<i>[22]</i>
<i>Тирфостин</i>	<i>Ингибитор тирозинкиназ PDGFR-α/β, c-Kit, BEK, FMS-подобной тирозинкиназы 3</i>	<i>PDGFR-тирозинкиназа</i>	<i>Доказана эффективность in vitro</i>	<i>[22]</i>
<i>Ленватиниб</i>	<i>Ингибитор VEGFR, FGFR 1-3 и PDGFR-α/β тирозинкиназ</i>	<i>PDGFR-тирозинкиназа</i>	<i>Имеет эффективность, но высокотоксичен</i>	<i>[23]</i>

<i>Сорафениб</i>	<i>Ингибитор тирозинкиназ VEGFR, PDGFR-β, c-kit, Raf</i>	<i>PDGFR-тирозинкиназа</i>	<i>Усиливает эффективность темозоломида при комбинированной терапии</i>	<i>[24, 25]</i>
<i>Сунитиниб</i>	<i>Ингибитор тирозинкиназ VEGFR, PDGFR, c-kit, FLT-3</i>	<i>PDGFR-тирозинкиназа</i>	<i>Отсутствие эффективности в качестве монотерапии</i>	<i>[22]</i>

В связи с гетерогенностью глиобластомы и различиями в транскрипции генов в опухолевых клетках было выделено три подтипа глиобластомы с соответствующими каждому подтипу генетическими характеристиками – классический, мезенхимальный и пронеуральный [31]. Альтерации генов PDGFR в сочетании с мутациями IDH1/2 и TP53 характеризуют преимущественно последний. Вследствие гетерогенности транскрипции среди подтипов глиобластомы ответ на терапию и прогноз различны. Так, для пронеурального подтипа характерно отсутствие ответа на агрессивную терапию. По результатам исследования Verhaak R. G. et al. в пронеуральном подтипе глиобластомы наиболее часто встречается амплификация локуса 4q12, содержащего ген PDGFR- α , в сочетании с высокими уровнями экспрессии этого гена; в некоторых образцах были выявлены множественные точечные мутации в Ig-доме PDGFR- α , возможно, нарушающие взаимодействие с лигандом PDGF [32]. Однако William A. Flavahan было предложено объяснение сверхэкспрессии PDGFR- α как последствия эпигенетических нарушений. Мутация в гене IDH1 приводит к гиперметилированию инсулятора в хромосоме 4q12, ослаблению его функции, и, следовательно, повышению экспрессии PDGFR- α [33].

Выявление пронеурального подтипа глиобластомы возможно с помощью методов РНК-секвенирования опухолевых клеток, различных методов «омик», ПЦР-тестирования. Также для выявления сверхэкспрессии PDGFR- α можно воспользоваться методами иммуногистохимического исследования, как в исследовании Artur Katz et al. [28].

Фармакогенетика иматиниба изучена в исследованиях эффективности использования препарата при хроническом миелоидном лейкозе. Stéphanie Dulucq и Maja Krajinovic предположили, что различия в фармакокинетических свойствах препарата может быть связано с генетическими особенностями отдельных пациентов, конкретно – с уровнем концентрации белков, отвечающих за элиминацию иматиниба в организме [34]. В отношении глиобластомы исследований, изучающих фармакогенетику иматиниба и других ингибиторов PDGFR-киназы найдено не было.

Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR). Бевацизумаб — представляет собой специфическое моноклональное антитело, специфически нацеленное против VEGF-A. Его механизм действия основывается на связывании антитела с VEGF-A, вследствие чего последний неспособен связываться с VEGFR-1 и VEGFR-2, таким образом останавливается ангиогенез в строме опухоли [35]. Как предиктор эффективности препарата может выступать определение однонуклеотидного полиморфизма, в иностранной литературе известного как SNP (single-nucleotide polymorphism). Тем не менее, роль этого метода все еще не была доказана исследованиями и остается спорной [36]. Galanis E. et al. пришли к выводу, что генетические полиморфизмы VEGF-A и VEGFR-2 могут быть предикторами исхода у пациентов с глиобластомой, прошедших терапию бевацизумабом. Конкретно мутантный VEGF-A rs699947, rs833061 и гетерозиготный VEGFR-2 rs2071559 были ассоциированы с повышением шестимесячной выживаемости без прогрессирования (ВБП), однако мутантный VEGF-A rs1005230 и rs1570360, напротив, были ассоциированы со снижением шестимесячной ВБП [37, 38].

Тем не менее, фармакогенетические исследования бевацизумаба при глиобластомах начались относительно недавно и информации недостаточно, чтобы сформировать определенное мнение.

Важным фактором при использовании препарата является уровень его клиренса. В недавнем исследовании эффективности применения бевацизумаба при злокачественной опухоли прямой кишки были выявлены закономерности уровня клиренса бевацизумаба от генетических особенностей опухоли: в моделях с мутантным геном ICAM-1 rs1799969 было обнаружено уменьшение клиренса, а в модели мутантным белком VEGF-A rs699947 наблюдалось более эффективное связывание с молекулой-мишенью и уменьшение распределения бевацизумаба в периферических тканях, также было установлено что вес пациента коррелирует с клиренсом бевацизумаба (с увеличением веса пациента фиксируется увеличение клиренса бевацизумаба) [39]. Высказывается предположение, что подобные исследования в области глиобластом могут помочь выявить новые предикторные маркеры эффективности бевацизумаба.

Однако, хотя бевацизумаб продемонстрировал улучшение выживаемости без прогрессирования, он не имел преимуществ в отношении общей выживаемости, что указывает на то, что нацеливание только на VEGFR недостаточно для ингибирования роста опухоли [40].

Выводы. Краткие сведения о предикторных маркерах каждого из рассмотренных выше препаратов, позволяющих назначить тактику лечения в контексте персонализированного подхода, представлены в Табл. 3. Тем не менее, мы вынуждены сделать вывод, что фармакогенетика препаратов группы ингибиторов тирозинкиназы и фармакотестирование при глиобластоме изучены недостаточно. Необходимы исследования, благодаря которым станет возможным сформировать группу предикторных маркеров, влияющих на активность ингибиторов тирозинкиназ у пациентов с глиобластомой, чтобы сделать доступным персонализированный подход при данной патологии.

Полученные в результате изучения авторами имеющейся научной литературы данные могут быть использованы учеными для определения вектора дальнейших исследований; врачами нейрохирургами, онкологами, неврологами – для принятия решения о доверии терапии ингибиторами тирозинкиназ, описанными в обзоре, и определения возможной тактики ведения пациентов с глиобластомой.

Таблица 3

Фармакогенетика и фармакотестирование ингибиторов тирозинкиназ при глиобластоме.

<i>Название препарата</i>	<i>Маркер, влияющий на действие препарата</i>	<i>Изменение эффективности препарата</i>	<i>Возможные способы фармакотестирования</i>	<i>Доказательность</i>	<i>Источники литературы</i>
<i>Ингибиторы EGFR-тирозинкиназы</i>					
<i>Лапатиниб</i>	<i>Повышенная активность EGFR и EGFRvIII</i>	<i>Эффективен при комбинированной терапии с mAb806</i>	<i>ИГХ, количественный ПЦР</i>	<i>Нуждается в изучении</i>	<i>[10]</i>
<i>Афатиниб</i>	<i>Повышенная активность EGFR и EGFRvIII</i>	<i>Эффективен при комбинированной терапии с темозоломидом</i>	<i>ИГХ</i>	<i>Нуждается в изучении</i>	<i>[15]</i>
<i>Дакомитиниб</i>	<i>Повышенная активность EGFR и EGFRvIII</i>	<i>Неэффективен (но исследования различаются)</i>	<i>ИГХ</i>	<i>Нуждается в изучении</i>	<i>[12] [13]</i>
<i>Осимертиниб</i>	<i>Мутантный EGFR T790M</i>	<i>Неэффективен (редкая мутация при глиобластоме)</i>	<i>Генетическое исследование опухоли</i>	<i>Нуждается в изучении</i>	<i>[18]</i>
	<i>Активность WT-EGFR</i>	<i>Эффективен</i>	<i>ИГХ, Генетическое исследование опухоли</i>	<i>Нуждается в изучении</i>	<i>[19]</i>
<i>Ингибиторы PDGFR-тирозинкиназы</i>					

Иматиниб	Повышенная активность PDGFR- α	Эффективен	ИГХ	Нуждается в изучении	[28]
	Мутации PDGFR- α/β	Неэффективен (возможна толерантность)	Генетическое исследование опухоли	Нуждается в изучении	[30]
	Пронейтральный подтип глиобластомы (амплификация локуса 4q12, альтерации генов PDGFR в сочетании с мутациями IDH1/2 и TP53)	Эффективен	Генетическое исследование опухоли	Нуждается в изучении	[31]
<i>Ингибитор VEGFR-тирозинкиназы</i>					
Бевацизумаб	Мутантный VEGF-A rs699947, rs833061 и гетерозиготный VEGFR-2 rs2071559	Повышение шестимесячной ВБП	Генетическое исследование опухоли	Нуждается в изучении	[37], [38]
	Мутантный VEGF-A rs1005230 и rs1570360	Снижение шестимесячной ВБП	Генетическое исследование опухоли	Нуждается в изучении	

Обозначения: EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) – рецептор эпидермального фактора роста, PDGFR (*Platelet-Derived Growth Factor Receptor*) – рецептор фактора роста тромбоцитов, ИГХ – иммуногистохимия, ВБП – выживаемость без прогрессирования.

- Rulseh AM, Keller J, Klener J, et al. Long-Term Survival of Patients Suffering from Glioblastoma Multiforme Treated with Tumor-Treating Fields. 2012; 10:220. doi:10.1186/1477-7819-10-220
- Клинические рекомендации. Онкология. Под ред. А. Д. Каприна- М.: ГЭОТАРД-Медиа, 2019.
- Davis ME. Glioblastoma: Overview of disease and treatment. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2016;20(5):1-8. doi: 10.1188/16.CJON.S1.2-8
- Kim G, Ko YT. Small molecule tyrosine kinase inhibitors in glioblastoma. *Archives of Pharmacal Research*. 2020;43(4):385-394. doi:10.1007/s12272-020-01232-3
- Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1995;19(3):183-232. doi:10.1016/1040-8428(94)00144-1
- Oda K, Matsuoka Y, Funahashi A, Kitano H. A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling. *Molecular Systems Biology*. 2005;1(1). doi:10.1038/msb4100014
- Nehoff H, Parayath NN, McConnell MJ, Taurin S, Greish K. A combination of tyrosine kinase inhibitors, crizotinib and dasatinib for the treatment of glioblastoma multiforme. *Oncotarget*. 2015;6(35):37948-37964. doi:10.18632/oncotarget.5698
- Hu C, Leche CA 2nd, Kiyatkin A, Yu Z, Stayrook SE, Ferguson KM, Lemmon MA. Glioblastoma mutations alter EGFR dimer structure to prevent ligand bias. *Nature*. 2022;602(7897):518-522. doi:10.1038/s41586-021-04393-3
- Ma L, She C, Shi Q, Yin Q, Ji X, Wang Y, Fan Y, Kong X, Li P, Sun Z, Zhang X, Zhang Z, Wang J, Wang T, Xu Y, Li W. TNF α inhibitor C87 sensitizes EGFRvIII transfected glioblastoma cells to gefitinib by a concurrent blockade of TNF α signaling. *Cancer Biol Med*. 2019;16(3):606-617. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0011.
- Orellana L. Convergence of EGFR glioblastoma mutations: evolution and allosteric rationalizing targeted therapy. *Mol Cell Oncol*. 2019;6(5):e1630798. doi: 10.1080/23723556.2019.1630798.
- Reardon DA, Nabors LB, Mason WP, et al. Phase I/randomized phase II study of afatinib, an irreversible ErbB family blocker, with or without protracted temozolomide in adults with recurrent glioblastoma. *Neuro-Oncology*. Published online August 19, 2014. doi:10.1093/neuonc/nou160

12. Zahonero C, Aguilera P, Ramírez-Castillejo C, Pajares M, Bolós MV, Cantero D, Perez-Nuñez A, Hernández-Lain A, Sánchez-Gómez P, Sepúlveda JM. Preclinical Test of Dacomitinib, an Irreversible EGFR Inhibitor, Confirms Its Effectiveness for Glioblastoma. *Mol Cancer Ther.* 2015;14(7):1548-58. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0736.
13. Endersby R, Whitehouse J, Hii H, Greenall SA, Johns TG, Gottardo NG. A Pre-Clinical Assessment of the Pan-ERBB Inhibitor Dacomitinib in Pediatric and Adult Brain Tumors. *Neoplasia.* 2018;20(5):432-442. doi: 10.1016/j.neo.2018.02.004.
14. Sepúlveda-Sánchez JM, Vaz MÁ, Balaña C, Gil-Gil M, Reynés G, Gallego Ó, Martínez-García M, Vicente E, Quindós M, Luque R, Ramos A, Ruano Y, Pérez-Segura P, Benavides M, Sánchez-Gómez P, Hernández-Lain A. Phase II trial of dacomitinib, a pan-human EGFR tyrosine kinase inhibitor, in recurrent glioblastoma patients with EGFR amplification. *Neuro Oncol.* 2017;19(11):1522-1531. doi: 10.1093/neuonc/nox105.
15. Vengoji R, Macha MA, Nimmakayala RK, Rachagani S, Siddiqui JA, Mallya K, Gorantla S, Jain M, Ponnusamy MP, Batra SK, Shonka N. Afatinib and Temozolomide combination inhibits tumorigenesis by targeting EGFRvIII-cMet signaling in glioblastoma cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38(1):266. doi: 10.1186/s13046-019-1264-2.
16. Cross DAE, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an Irreversible EGFR TKI, Overcomes T790M-Mediated Resistance to EGFR Inhibitors in Lung Cancer. *Cancer Discovery.* 2014;4(9):1046-1061. doi:10.1158/2159-8290.CD-14-0337
17. Mishihiro K, Nishii R, Sawazaki I, Sofuku T, Fuchigami T, Sudo H, Effendi N, Makino A, Kiyono Y, Shiba K, Taki J, Kinuya S, Ogawa K. Development of Radiohalogenated Osimertinib Derivatives as Imaging Probes for Companion Diagnostics of Osimertinib. *J Med Chem.* 2022;65(3):1835-1847. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01211.
18. Finlay MR, Anderton M, Ashton S, Ballard P, Bethel PA, Box MR, Bradbury RH, Brown SJ, Butterworth S, Campbell A, Chorley C, Colclough N, Cross DA, Currie GS, Grist M, Hassall L, Hill GB, James D, James M, Kemmitt P, Klinowska T, Lamont G, Lamont SG, Martin N, McFarland HL, Mellor MJ, Orme JP, Perkins D, Perkins P, Richmond G, Smith P, Ward RA, Waring MJ, Whittaker D, Wells S, Wrigley GL. Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor. *J Med Chem.* 2014;57(20):8249-67. doi: 10.1021/jm500973a.
19. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, Eberlein C, Nebhan CA, Spitzler PJ, Orme JP, Finlay MR, Ward RA, Mellor MJ, Hughes G, Rahi A, Jacobs VN, Red Brewer M, Ichihara E, Sun J, Jin H, Ballard P, Al-Kadhimi K, Rowlinson R, Klinowska T, Richmond GH, Cantarini M, Kim DW, Ranson MR, Pao W. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov.* 2014;4(9):1046-61. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0337.
20. Westermarck B. Platelet-derived growth factor in glioblastoma—driver or biomarker? *Upsala Journal of Medical Sciences.* 2014;119(4):298-305. doi:10.3109/03009734.2014.970304
21. Cantanhede IG, de Oliveira JRM. PDGF Family Expression in Glioblastoma Multiforme: Data Compilation from Ivy Glioblastoma Atlas Project Database. *Sci Rep.* 2017;7(1):15271. doi: 10.1038/s41598-017-15045-w.
22. Pearson JRD, Regad T. Targeting cellular pathways in glioblastoma multiforme. *Signal Transduct Target Ther.* 2017;2:17040. doi: 10.1038/sigtrans.2017.40.
23. Norden AD, Schiff D, Ahluwalia MS, Lesser GJ, Nayak L, Lee EQ, Rinne ML, Muzikansky A, Dietrich J, Purow B, Doherty LM, LaFrankie DC, Pulverenti JR, Rifenburg JA, Ruland SF, Smith KH, Gaffey SC, McCluskey C, Ligon KL, Reardon DA, Wen PY. Phase II trial of triple tyrosine kinase receptor inhibitor nintedanib in recurrent high-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2015;121(2):297-302. doi: 10.1007/s11060-014-1631-y.
24. Wei J, Wang Z, Wang W, Liu X, Wan J, Yuan Y, Li X, Ma L, Liu X. Oxidative Stress Activated by Sorafenib Alters the Temozolomide Sensitivity of Human Glioma Cells Through Autophagy and JAK2/STAT3-AIF Axis. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9:660005. doi: 10.3389/fcell.2021.660005.
25. Carra E, Barbieri F, Marubbi D, Pattarozzi A, Favoni RE, Florio T, Daga A. Sorafenib selectively depletes human glioblastoma tumor-initiating cells from primary cultures. *Cell Cycle.* 2013;12(3):491-500. doi: 10.4161/cc.23372.
26. Cismowski M.J. Tyrosine kinase inhibitors. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference.* Elsevier Inc. 2007; 1:7. doi:10.1016/B978-008055232-3.61918-X.
27. Sautter L, Hofheinz R, Tuettenberg J, Grimm M, Vajkoczy P, Groden C, Schmieder K, Hochhaus A, Wenz F, Giordano FA. Open-Label Phase II Evaluation of Imatinib in Primary Inoperable or Incompletely Resected and Recurrent Glioblastoma. *Oncology.* 2020;98(1):16-22. doi: 10.1159/000502483.
28. Artur K. et al. Imatinib is active in glioblastoma multiforme expressing platelet-derived growth factor receptor. *Einstein.* 2008;6. doi:10.1016/B978-008055232-3.61918-X.
29. Raymond E, Brandes AA, Dittrich C, Fumoleau P, Coudert B, Clement PM, Frenay M, Rampling R, Stupp R, Kros JM, Heinrich MC, Gorlia T, Lacombe D, van den Bent MJ; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study. Phase II study of imatinib in patients with recurrent gliomas of various histologies: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study. *J Clin Oncol.* 2008;26(28):4659-65. doi: 10.1200/JCO.2008.16.9235.
30. Razis E, Selviaridis P, Labropoulos S, Norris JL, Zhu MJ, Song DD, Kalebic T, Torrens M, Kalogera-Fountzila A, Karkavelas G, Karanastasi S, Fletcher JA, Fountzilas G. Phase II study of neoadjuvant imatinib in glioblastoma: evaluation of clinical and molecular effects of the treatment. *Clin Cancer Res.* 2009;15(19):6258-66. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1867.

31. Wang Q, Hu B, Hu X, Kim H, Squatrito M, Scarpace L, deCarvalho AC, Lyu S, Li P, Li Y, Barthel F, Cho HJ, Lin YH, Satani N, Martinez-Ledesma E, Zheng S, Chang E, Sauv e CG, Olar A, Lan ZD, Finocchiaro G, Phillips JJ, Berger MS, Gabrusiewicz KR, Wang G, Eskilsson E, Hu J, Mikkelsen T, DePinho RA, Muller F, Heimberger AB, Sulman EP, Nam DH, Verhaak RGW. Tumor Evolution of Glioma-Intrinsic Gene Expression Subtypes Associates with Immunological Changes in the Microenvironment. *Cancer Cell*. 2017;32(1):42-56.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2017.06.003.
32. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, Miller CR, Ding L, Golub T, Mesirov JP, Alexe G, Lawrence M, O'Kelly M, Tamayo P, Weir BA, Gabriel S, Winckler W, Gupta S, Jakkula L, Feiler HS, Hodgson JG, James CD, Sarkaria JN, Brennan C, Kahn A, Spellman PT, Wilson RK, Speed TP, Gray JW, Meyerson M, Getz G, Perou CM, Hayes DN; Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell*. 2010;17(1):98-110. doi: 10.1016/j.ccr.2009.12.020.
33. Flavahan WA, Drier Y, Liau BB, Gillespie SM, Venteicher AS, Stemmer-Rachamimov AO, Suv a ML, Bernstein BE. Insulator dysfunction and oncogene activation in IDH mutant gliomas. *Nature*. 2016;529(7584):110-4. doi: 10.1038/nature16490.
34. Dulucq S, Krajcinovic M. The pharmacogenetics of imanitib. *Genome Med*. 2010;2(11):85. doi: 10.1186/gm206.
35. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, Pyles EA, Yancopoulos GD, Stahl N, Wiegand SJ. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012;15(2):171-85. doi: 10.1007/s10456-011-9249-6.
36. Bocci G, Loupakis F. Bevacizumab pharmacogenetics in tumor treatment: still looking for the right pieces of the puzzle. *Pharmacogenomics*. 2011;12(8):1077-80. doi: 10.2217/pgs.11.75.
37. Galanis E, Anderson SK, Lafky JM, Uhm JH, Giannini C, Kumar SK, Kimlinger TK, Northfelt DW, Flynn PJ, Jaeckle KA, Kaufmann TJ, Buckner JC. Phase II study of bevacizumab in combination with sorafenib in recurrent glioblastoma (N0776): a north central cancer treatment group trial. *Clin Cancer Res*. 2013;19(17):4816-23. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0708.
38. Papachristos A, Sivolapenko GB. Pharmacogenomics, Pharmacokinetics and Circulating Proteins as Biomarkers for Bevacizumab Treatment Optimization in Patients with Cancer: A Review. *J Pers Med*. 2020;10(3):79. doi: 10.3390/jpm10030079.
39. Papachristos, A., Karatza, E., Kalofonos, H., & Sivolapenko, G. (2020). Pharmacogenetics in Model-Based Optimization of Bevacizumab Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(11): 3753. doi: 10.3390/ijms21113753
40. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(8):699-708. doi:10.1056/NEJMoa1308573

Королев И.Б.¹, Подкаура О.В.²

**Изменения в системе вегетативной регуляции сердечного ритма при действии
высокодисперсного аэрозоля электронной сигареты**

¹*Тихоокеанский государственный медицинский университет
(Россия, Владивосток)*

²*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
(Россия, Санкт-Петербург)*

doi: 10.18411/iip-06-2022-02

Аннотация

Выявлена инверсия чувствительности вегетативной нервной системы у крыс при действии высокодисперсного аэрозоля, поступающего из прибора, имитирующего электронную сигарету, при однократном воздействии регистрировался функциональный дисбаланс вегетативной регуляции ритма сердца с преобладанием парасимпатикотонии и недостаточностью нейрогуморальной авторегуляции миокарда на фоне централизации управления работой сердца при выраженной флуктуации адренергического компонента. С увеличением экспозиции при многократных ингаляциях наблюдалась выраженная дезадаптация животных, что ассоциируется с дисфункцией вегетативной нервной системы в виде снижением активности парасимпатического отдела и повышения тонуca симпатического отдела.

Ключевые слова: вейп, крыса, вейпинг, вариабельность ритма сердца, здоровье.

Abstract

An inversion of the sensitivity of the autonomic nervous system in rats was revealed under the action of a finely dispersed aerosol coming from a device simulating an electronic cigarette; with a single exposure, a functional imbalance of the autonomic regulation of the heart rhythm was recorded with a predominance of parasympathicotonia and a lack of neurohumoral autoregulation of the myocardium against the background of centralization of the control of the heart with a pronounced fluctuation of the adrenergic component. With an increase in exposure with multiple inhalations, a pronounced disadaptation of animals was observed, which is associated with dysfunction of the autonomic nervous system in the form of a decrease in the activity of the parasympathetic department and an increase in the tone of the sympathetic department.

Keywords: vape, rat, vaping, heart rate variability, health.

Среди молодежи в настоящее время стали очень популярны электронные сигареты. Электронная сигарета (англ. electronic nicotine delivery systems, ЭСДН) - ингалятор специального назначения для личного пользования с аэрозольным генератором сверхмалой мощности, по форме и размерам близок к традиционным сигаретам. Чаще всего используются с никотинсодержащими жидкостями. Ингалятор создает высокодисперсный аэрозоль («пар») за счет интенсивного вскипания малого количества жидкости, получаемый аэрозоль при ингаляции на вдохе и выдохе внешне похож на табачный дым. Разработаны как имитатор курения традиционных сигарет.

Всемирная организация здравоохранения относит электронные сигареты к электронным системам доставки никотина и отмечает, что производители бездоказательно позиционируют их в качестве средства никотинзаместительной терапии, а их применение недостаточно исследовано в отношении безопасности и эффективности как средства лечения никотиновой зависимости.

Врачи всех областей медицины дали самые лестные отзывы об электронной сигарете. И, безусловно, главным её преимуществом было названо то, что она относительно безопасна для здоровья. Не смотря на положительные отзывы врачей-онкологов и кардиологов, электронная сигарета имеет отрицательное влияние на организм подрастающего поколения. Для многих молодых людей весьма заманчива возможность парить без ограничений, но есть опасения, что высокодисперсный аэрозоль, содержащийся в электронных сигаретах и используемый для генерации пара, может вызвать нарушение деятельности вегетативной нервной системы и сердечного ритма [5].

Анализ variability сердечного ритма (ВСР) является одним из наиболее информационных методов оценки состояния симпатического и парасимпатического тонуса, который позволяет судить о состоянии механизмов регуляции физиологических функций в организме человека, вести мониторинг текущего гомеостаза организма и его адапционных резервов, дать прогноз не только при возникновении заболевания, но и в донозологическом периоде. [2].

В связи с чем было предпринято исследование, направленное на изучение состояния вегетативной нервной системы у крыс, находящихся под воздействием высокодисперсного аэрозоля, содержащегося в электронных сигаретах и используемого для генерации пара.

Материалы и методы исследования

В эксперименте использовано 20 половозрелых (3–3,5 мес.) самцов крыс линии Wistar с начальной массой $250,5 \pm 10,6$ грамм.

На первом этапе исследования определяли параметры временных и спектральных показателей ритма сердца, у 20 крыс, проанализировано 53 электрокардиограммы.

На втором этапе животные были разделены на 4 группы, в контрольную группу вошли 5 крыс, в опытную – 15. Опытная группа была поделена на 3 подгруппы по 5 особей. На данном этапе были созданы условия поступления высокодисперсного аэрозоля в дыхательные пути крыс, из прибора, имитирующего электронную сигарету.

Первая подгруппа животных находилась под воздействием пара 10 минут, вторая - 20 минут, третья - 30 мин. Длительность эксперимента составила 30 суток, проанализировано 446 электрокардиограмм.

Измерение ВРС выполняли при помощи ветеринарного электрокардиографа Поли-Спектр-8/В (НейроСофт, Россия).

Вегетативную регуляцию сердца оценивали по стандартам Европейского кардиологического и Североамериканского электрофизиологического обществ (2007).

Спектральный анализ вариабельности ряда RR-интервалов у крыс проводили на основе алгоритма быстрого преобразования Фурье с использованием всех точек без сглаживания. Оценивали следующие показатели: общую мощность спектра колебаний сердечного ритма (TP, 0,003–2,5 Гц); мощность высокочастотной составляющей (HF, 0,78–2,5 Гц); мощность в диапазоне низких частот (LF, 0,195–0,74 Гц) и их нормированные значения (LF, п.и. и HF, п.и.); мощность в диапазоне очень низких частот (VLF, 0,003–0,195 Гц). Кроме того, определяли симпатико-парасимпатическое взаимодействие (LF/HF), характеризующееся отношением низких (LF) и высоких частот (HF) спектра.

Данные, полученные в исследовании, обобщались и представлялись путем вычисления среднего значения и его ошибки ($M \pm m$). Определение нормальности выборок проводили путем проведения теста Шапиро – Уилкса. Распределение считали нормальным при $p > 0,05$. Достоверность разницы показателей, полученных в группах сравнения, определяли с помощью t -теста Стьюдента для выборок с нормальным распределением и теста Крускала – Уоллиса, U-теста Манна – Уитни для выборок с распределением, отличавшимся от нормального. Корреляционный анализ проводился путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена. В исследовании был принят критический уровень достоверности 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В процессе изучения показателей временного и спектрального анализа сердечного ритма были выявлены изменения в системе вегетативной регуляции сердечного ритма у опытной группы крыс. К таким особенностям относится чувствительность показателей ССС как индикатора адаптационных реакций всего организма.

Так у животных опытных групп после экспозиции паром показатели временного ряда отражали снижение механизмов вегетативной регуляции функции кровообращения по сравнению с показателями, зарегистрированными в контрольной группе.

Частота сердечных сокращений в опытной группе крыс №1 в показателях абсолютного прироста достоверно увеличилась на 8,0%. По данным временного анализа вдыхание пара в течении 10 минут меньше всего оказало влияние на общее состояние гуморального канала регуляции, при этом средняя длительность средних интервалов RR (RRNN) достоверно уменьшилась на 18,5% (табл.1), что указывает на вегетативную дисфункцию, возникающую за счет усиления симпатического влияния и включения в регуляцию надсегментарных уровней управления ритмом сердца на фоне подавления его автономного контура управления.

Таблица 1

Показатели вариабельности сердечного ритма крыс в зависимости от времени экспозиции паром (аэрозолем) от электронных систем подачи никотина ($M \pm m$).

показатель	контрольная группа	Опытная группа / время экспозиции		
		опытная группа №1 (экспозиция 10 мин)	опытная группа №2 (экспозиция 20 мин)	опытная группа №3 (экспозиция 30 мин)
ЧСС, уд/мин	395,28±8,95	429,46±17,17**	382,53±12,88**	345,94±17,37*
RRNN, мс	152,77±12,01	124,09±11,42**	140,17±12,60*	157,78±12,23 *
SDNN, мс	5,65±0,30	5,22±0,79*	12,78±1,28***	33,49±5,01*

<i>RMSSD, мс</i>	$8,81 \pm 0,39$	$8,17 \pm 0,41^{***}$	$16,11 \pm 1,49^{**}$	$49,66 \pm 6,38^{***}$
<i>pNN5, %</i>	$0,39 \pm 0,16$	$1,18 \pm 0,49^*$	$3,45 \pm 0,57^*$	$4,58 \pm 0,73^*$
<i>CV, %</i>	$3,02 \pm 0,12$	$3,30 \pm 11,36^{***}$	$6,67 \pm 0,56^{**}$	$20,76 \pm 2,22^{***}$
<i>TP, мс²</i>	$240,51 \pm 10,16$	$232,50 \pm 13,34^{**}$	$241,03 \pm 2,68^{**}$	$281,12 \pm 12,64^*$
<i>VLF, мс²</i>	$7,06 \pm 1,75$	$3,26 \pm 0,22^*$	$5,52 \pm 0,94^{**}$	$10,34 \pm 0,22^*$
<i>LF, мс²</i>	$114,89 \pm 12,15$	$112,80 \pm 8,03^{**}$	$156,88 \pm 10,78^{**}$	$144,98 \pm 15,17^{***}$
<i>HF, мс²</i>	$126,07 \pm 13,16$	$117,89 \pm 11,36^*$	$162,10 \pm 13,89^{**}$	$197,91 \pm 17,14^{**}$
<i>LF/HF</i>	$0,52 \pm 0,04$	$0,41 \pm 0,02^{**}$	$0,69 \pm 0,07^{**}$	$1,20 \pm 0,16^{**}$

Примечание: в этой и последующих таблицах достоверность различий * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; RRNN – средняя длительность средних интервалов RR; CV – коэффициент варибельности; SDNN – стандартное отклонение всех NN интервалов; RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар RR-интервалов; pNN5 % от общего количества последовательных пар интервалов, различающихся более чем на 5 мс, полученных за весь период записи; TP – общая мощность спектра колебаний сердечного ритма; HF – мощность высокочастотной составляющей спектра; LF – мощность в диапазоне низких частот; VLF – мощность в диапазоне очень низких частот; LF/HF – отношение спектральной мощности сердечного ритма в диапазоне низких LF и высоких HF частот.

Уменьшение варибельности длины волны в стандартном отклонении всех NN интервалов (SDNN) на 7,6% ($p < 0,001$) и на 7,3% ($p < 0,05$) квадратного корня из суммы квадратов разностей величин последовательных пар RR-интервалов (RMSSD) свидетельствует об угнетении общего тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. После вдыхания аэрозоля у крыс опытной группы №1 прослеживается снижение адаптации сердечно-сосудистой системы в виде возможности колебания средних величин ряда по коэффициенту варибельности (CV, %) на 8,5% ($p < 0,01$) по сравнению с исходными величинами. Уменьшение показателя pNN5 % – процент от общего количества последовательных пар интервалов, различающихся более чем на 5 мс, полученных за весь период записи – в 3 раза ($p < 0,01$) подтверждает блокаду парасимпатического отдела вегетативной нервной системы под действием препарата.

При анализе частотных составляющих спектра наблюдается незначительное уменьшение общей мощности колебаний кардиоритма (TP) на 3,3%. Незначительное уменьшение низкочастотной (LF) составляющей спектра свидетельствует об ослаблении симпатической активности и усилении парасимпатической регуляции. Соотношение низких и высоких частот LF/HF на 21,2% ($p < 0,001$), указывает на преобладание в спектре низкочастотного компонента. Мощность спектров сверхнизких (VLF) и высоких частот (HF) снизилась в 2,16 раза ($p < 0,05$) и на 6,5% ($p < 0,01$) соответственно. Снижение спектра очень низких частот свидетельствует о существенном постнагрузочном энергетическом дефиците.

Таким образом, у крыс опытной группы №1 при вдыхании пара (аэрозоля) от электронной система доставки никотина были выявлены существенные изменения показателей пульсометрии. Они подтверждают несостоятельность нейрогуморальной авторегуляции кровообращения и усиление централизации управления работой сердца. Полученные данные подтверждают, что согласование регуляторных процессов автономного контура вегетативной регуляции сердца у крыс встречается с известными затруднениями, а это мобилизует надсегментарный уровень вегетативной нервной системы.

С увеличением времени воздействия аэрозоля до 20 и 30 минут регистрировались показатели имеющие существенные отклонения от показателей, зафиксированных в контрольной группе. При этом отмечалась постепенная стабилизация некоторых данных пульсометрии.

У опытной группы крыс № 3 после 30 минут экспозиции паром аэрозолем уровень чистоты сердечных сокращений отличался от контрольной группы в сторону уменьшения на 12,5%. По данным временного анализа увеличение RRNN в 1,3 раза, свидетельствует о преобладании гуморального канала регуляции. Повышение средней длительности средних интервалов RR (RRNN), стандартного отклонения (SDNN) в 5,9 раза, суммарной эффективности вегетативного регулирования квадратного корня из суммы квадратов разностей величин последовательных пар RR-интервалов (RMSSD) в 5,6 раза и коэффициента вариабельности (CV) в 16,8 раза говорит о повышении активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы. Увеличение в 6,3 раза процента (pNN5 %) от общего количества последовательных пар интервалов доказывает выраженное угнетение симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Сравнительный анализ частотной области у опытной группы № 3 по сравнению с контрольной группой крыс показывает на 14,5% увеличение общей мощности спектра (TP) колебаний и связанной с ним активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Спектр очень низких (VLF) и низких частот (LF) увеличился на 31,7% и 20,7% соответственно. Достоверное увеличение VLF и LF спектра колебаний сердечного ритма демонстрирует высокую лабильность вегетативной нервной системы по автономному контуру управления.

Таким образом показатели вариабельности сердечного ритма у крыс позволяют достоверно вести мониторинг функционального состояния миокарда и его адаптационного резерва. С увеличением времени воздействия аэрозоля обнаружено увеличение общей мощности ритма сердца и выраженная динамика вариабельности сердечного ритма, связанная с чрезмерной активностью парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Регистрируемые показатели выходят за границы нормативного диапазона, указывая на дезадаптацию животных в условиях ингаляции аэрозоля. Данные нашего эксперимента регистрируют усиление процессов регуляции и централизации управления ритмом сердца на фоне повышения напряжения регуляторных систем.

1. Бороноев В.В. Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма по пульсовой волне при нагрузочных пробах / Бороноев В.В., Омпов В.Д., Павлов А.Е. // Вестник Бурятского Медицинского Университета. - Улан-Удэ. 2012. С. 223-226.
2. Королев И.Б., Котельников В.Н., Осипов И.О. Физиологическая оценка вегетативной регуляции сердца крыс // В мире научных открытий – Красноярск. 2012. № 2.3 (26). С. 43– 56.
3. Кузнецов А.А. Связь между временными и структурно-топологическими характеристиками диаграмм ритма сердца здоровых людей / Кузнецов А.А. // Информатика и ее применения. 2010. Т. 4. Вып. 4. С. 39 – 48.
4. Курьянова Е.В. Влияние наркоза и рефлекторной стимуляции симпатoadренальной и парасимпатической систем на вариабельность сердечного ритма крыс / Курьянова Е. В. // Естественные науки. 2011. № 02. С. 140–148.
5. Машенко Д.В. Изменение поведенческих реакций у мышей на фоне воздействия традиционных и электронных сигарет / Машенко Д.В., Коноваленков С.Н. // XVI межрегиональная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Медицина завтрашнего дня». Чита. 2017. С. 291-292.
6. Стригина М.И. Исследование погрешности данных фотоплетизмограммы для анализа вариабельности сердечного ритма / Стригина М.И., Чайванов Д.Б., Чудина Ю.А.// Биомедицина. Москва. 2013. № 4. С. 139–148.
7. Чернозуб А.А. Вариабельность сердечного ритма у нетренированных юношей в условиях различных режимов силовой нагрузки / Чернозуб А.А. // Вестник РАМН. 2014 г. № 1–2. С. 51–56.
8. Mohamad Sleiman. Emissions from Electronic Cigarettes: Key Parameters Affecting the Release of Harmful Chemicals / Mohamad Sleiman, Jennifer M. Logue, Nahuel Montesinos, Marion L. Russell, Marta I. Litter, Lara A. Gundel and Hugo Destailats // Environmental Science & Technology. 2016. –P. 1-8.

Темирова В.Н.¹, Темиров Н.М.², Розыева Р.С.², Абдумомунов М.А.³, Кочорова А.А.³,
Пратова Э.К.³

**Организация профилактической прививки против COVID-19 по борьбе вне
больничной пневмонии(U07.2) в Жалал-Абадской области Кыргызской Республики за
2021год**

¹Международный Университет Кыргызстана
(Кыргызская Республика, Бишкек)

²Джалал-Абадский государственный университет
(Кыргызская Республика, Жалал-Абад)

³Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения
квалификации им С.Б. Даниярова
(Кыргызская Республика, Бишкек)

doi: 10.18411/iip-06-2022-03

Аннотация

В статье приводятся данные статического анализа о вакцинации жителей Жалал-Абадской области в период с апреля 2020г по февраль 2021г. Рассмотрены доступность разных видов вакцин по результату обеспеченности на счет государства, а также перспективы расширения вакцин для обеспечения необходимого объема вакцинации. Эффективные результаты массовых вакцинаций выявлены при формировании коллективного иммунитета, которые препятствовали возникновению повторных вспышек заболевания. А также в статье отражена динамика распространения случаев корона вирусной инфекции (U07.2) на районном, городском и областном уровне в 2021году. Как и в предыдущий год, наибольшая заболеваемость внебольничной пневмонией была отмечена от 30 до 64 лет (59,2%) и 65 и выше лет (31,4%), в возрасте от 18 до 29 лет в 2021году заболели на 5,6% больше по сравнению с 2020годом. Среди заболевших внебольничной пневмонией были зарегистрированы больные получивших профилактическую прививку против корона вирусной инфекции (2,2%), в том числе больных получивших в возрасте от 30 до 64лет - 2,8%, 65 лет и старше - 1,2% и от 18 до 29лет - 1,4%. Среди больных получивших профилактические прививки против корона вирусной инфекции, зарегистрирована летальность (5,5%), в том числе больных получивших вакцинацию в возрасте от 30 до 64лет и 65 лет и старше.

Ключевые слова: вне больничная пневмония, COVID-19, вакцина, доза, профилактическая прививка, бустерная доза, Спутник V, Astra Zeneca, Qaz Vac, Pfizer – BioNTech, Спутник – Light, Moderna mRNA-1273, возраст, показатель заболеваемости.

Abstract

The article provides data from a static analysis on the vaccination of residents of the Jalal-Abad region in the period from April 2020 to February 2021. The availability of different types of vaccines is considered according to the result of provision at the expense of the state, as well as the prospects for expanding vaccines to ensure the required volume of vaccination. Effective results of mass vaccinations were revealed in the formation of collective immunity, which prevented the occurrence of repeated outbreaks of the disease. The article also reflects the dynamics of the spread of cases of coronavirus infection (07.2) at the district, city and regional levels in 2021. As in the previous year, the greatest incidence of out-of-hospital pneumonia was noted from 30 to 64 years (59.2%) and 65 and above years (31.4%), at the age of 18 to 29 years in 2021, 5.6% more people fell ill compared to 2020.

Among the patients with out-of-hospital pneumonia, patients who received preventive vaccination against corona virus infection (2.2%) were registered, including patients aged 30 to 64 years - 2.8%, 65 years and older - 1.2% and from 18 to 29 years - 1.4%. Among the patients who received preventive vaccinations against corona virus infection, mortality was registered (5.5%), including patients who received vaccination aged 30 to 64 years and 65 years and older.

Keywords: Pfizer - BioNTech, Sputnik–Light, Moderna mRNA–1273, age, incidence rate, Out-of-hospital pneumonia, COVID-19, vaccine, dose, preventive vaccination, booster dose, Sputnik V, Astra Zeneca, Qaz Vac, Pfizer - BioNTech, Sputnik -Light, Moderna mRNA-1273.

Цель работы представить результаты профилактических прививок против корона вирусной инфекции, для формирования коллективного иммунитета и провести анализ заболеваемости вне больничной пневмонии, среди привитых корона вирусной инфекцией.

Актуальность. Пандемия, начавшаяся в декабре 2019 г. в Китае нового корона вирусного заболевания SARS COV-2 продолжает оказывать огромное воздействие и ущерб на все сферы деятельности человечества, Кыргызстан так же как другие страны мира организовала профилактические и противоэпидемические мероприятия по борьбе с пандемией. Карантинные мероприятия способны лишь в какой-то мере ограничить распространение заболевания, поэтому актуальным являлся вопрос о создании и использовании специфических средств профилактики в отношении данной нозологической формы, направленных на искусственное формирование коллективного иммунитета против COVID-19, а также организацию и проведение вакцинации среди населения [4].

Вакцинация является наиболее действенным способом предотвращения развития эпидемической вспышки среди населения.

Коллективный иммунитет, являющийся наиболее эффективным средством предотвращения распространения заболевания, формируется двумя путями - пассивным (формирование невосприимчивого к повторному инфицированию контингента вследствие естественного распространения заболевания) и активным (массовая вакцинация населения) [6,7] Высокие темпы вакцинации против COVID-19 стали возможны благодаря разработке и массовому производству новых вакцин.

В соответствии с информацией ВОЗ на июль 2021 г. были зарегистрированы 22 различные вакцины; кроме того, многие вакцины находятся на стадии доклинического изучения [7,8]. Рассматриваемые вакцины относятся к следующим типам: - РНК-вакцины — BNT162b2 (Pfizer/BioNTech, Германия, США) и mRNA1273 (Moderna, США); - векторные рекомбинантные вакцины — Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) (НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Россия), Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson, США) и ChAdOx1-S (AZD1222) (AstraZeneca, Великобритания, Швеция); - инактивированные вакцины — BBIBP-CorV (Sinopharm, Китай) и CoronaVac (Sinovac, Китай); - субъединичные вакцины — NVX-CoV2373 (Novavax, США).

Вакцинация против COVID-19 может сопровождаться легкими побочными эффектами (небольшое повышение температуры тела или боль, покраснение кожи в месте инъекции), проявление которых в основном зависит от состояния индивидуального организма [6]. Обычно побочные проявления вакцинации носят легкий или умеренный характер и являются непродолжительными. Серьезные или продолжительные побочные эффекты возникают в очень редких случаях. Тем не менее редкие нежелательные явления в результате использования вакцин, такие как повышенная температура тела, озноб, головная боль, боль в мышцах, боль в месте введения, диарея, являются объектом непрерывного мониторинга со стороны разработчиков вакцин и органов здравоохранения. Вероятность возникновения какого-либо из указанных побочных эффектов может зависеть от конкретной вакцины [5].

Материалы и методы исследования.

Материалом для проведения анализа являются официальные статистические данные о численности населения, определение групп риска в соответствии с отчетом департамента профилактики заболеваний и государственного центра санитарно-эпидемиологического надзора.

Статистические и учетно-отчетные материалы областного центра семейной медицины (ЦСМ) и центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора (ЦГСЭН) Джалал-Абадской области, на базе которых проводились исследования.

Для расчета данных применялись статистические методы исследования.

В исследовании отражены результаты профилактических прививок против корона вирусной инфекции, для формирования приобретённого иммунитета вошедшие с апреля месяца 2021года по февраль 2022года.

Результаты и их обсуждение.

По Жалал-Абадской области за 2021 год зарегистрировано - на 100 тыс населения - 348,4 случаев, против - 368,9 на 100 тыс в 2020 году случаев COVID-19 и на 100 тыс населения - 129,6 случаев, против - 412,8 случаев на 100 тыс населения в 2020 году вне больничной пневмонии. Снижение заболеваемости COVID-19 среди населения области, важную роль имела организация вакцинации населения против новой корона вирусной инфекции COVID-19. Охват населения вакцинацией, зависло от полученных видов вакцин. Большим охватом вакцинации населения была вакцина Vero-Cell, на втором месте была вакцина Pfizer – BioNTech, вакцинированы 1 дозой n= 17612 человек и 2 дозой n=11654 человек. Затем вакцина Astra Zeneca, охвачено 1 дозой n=12460 человек и 2 дозой n= 8403 человек приведены таблица №1. Большой удельный вес вакцинации 1 дозой было проведено с вакциной Vero – Cell (83,4%), затем Pfizer – BioNTech (5,8%), AstraZeneca и Спутник – Light по (4,1%). Остальные виды вакцин от 0,3% до 1,3%. Второй дозой привито, больше всего вакциной Vero - Cell (89,3%), затем Pfizer – BioNTech (4,9%). AstraZeneca (3,6%) и Спутник V (1,3%) таблице №1.

Таблица 1

Виды вакцин, поступающих в ОЗ и охват вакцинации население.

Виды вакцин	1 доза	2 доза
Vero – Cell	250230	208714
Спутник V	3978	3748
Astra Zeneca	12460	8403
Qaz Vac	1075	859
Pfizer – BioNTech	17612	11654
Спутник – Light	12394	2
Moderna mRNA -1273	2270	103
Итого	300019	233483

По области подлежало к профилактическим прививкам – 435112 человек старше 18 лет. Привито 1 дозой – 300019 (69%) человек, 2 дозой – 233483 (54%) человек и 3 дозой (бустерная доза) - 20408 (8,7%). В настоящее время продолжается профилактическая вакцинация COVID -19.

По районам и городам области, высокий удельный вес охваченного населения профилактической прививкой - 1 дозой составило: Базар-Коргонский район - 80% и Ноокенский район - 77%. В остальных районах от 60 до 69%. Охват 2 дозой составил по области - 54%, высокий охват вакцинацией населения 2 дозой составило выше областного в Ноокенском районе - 63% и в Базар-Коргонском районе-62%. Самый низкий охват 2 дозой вакцинации было в городе Кара-Куль - 40% и Токтогульском районе - 46%. В остальных районах и городах с 50% до 53%. Таблица №2.

По области 3 дозой (бустер) вакцинированы – 20408 (8,7%) человек, получивших из числа 2 дозой вакцинации. Высокий удельный вес бустерной дозой вакцинированы население Базар - Коргонского района - 16,3%, город Жалал-Абад - 14% и Ала-Букинский и Чаткальский район, что составило по 12,6%. В остальных районах и городах от 3,4% до 9% охвата вакцинацией.

Таблица 2

Охват вакцинации против новой корона вирусной инфекции COVID -19 по городам и районам области.

Наименование городов и районов	Всего контингентов	Общее количество по дозам					
		1 дозой-		2-дозой		3- дозой	
		абс ч	%	абс ч	%	абс ч	%
г.Жалал-Абад	44687	30853	69	23906	53	3361	14
г.Таш-Комур	15377	9959	65	8084	53	792	9,7
г. Майлуу-Суу	9901	6446	65	5052	51	154	3,4
г. Кара-Куль	9552	6077	64	3845	40	135	3,5

Ала-Букинский р-н	38773	24850	64	20418	53	2579	12,6
Базар-Коргонский р-н	62429	50146	80	38778	62	6335	16,3
Аксы́йский р-н	46779	31949	68	23168	50	1135	4,8
Ноокенский р-н	50658	38923	77	31948	63	1627	5,1
Сузакский р-н	1030033	67137	65	52491	51	2319	4,4
Тогуз-Торуский р-н	8994	6021	67	4504	50	260	5,7
Токтогульский р-н	34960	21069	60	16076	46	1047	6,5
Чаткальский р-н	9969	6589	66	5223	52	664	12,7
Итого по области	435112	300019	69	233483	54	20408	8,7

В первые по области, вне больничной пневмонии 2020г зарегистрировано в июнь месяце, Сузакском районе – 15,2 на 100тыс.население, последующем в других районах и городах области. В 2021году вне больничная пневмония зарегистрированы в течение года, по всем территориям области. Таблица 3. Период пандемии 2020г, по области, высокая заболеваемость зарегистрированы внебольничной пневмоний в летний период на июль – 149.9 и осенний период на октябрь- 87,3 и ноябрь -98.9, на 100тыс население. В 2021году, высокий показатель заболевших зарегистрированы в летний период в июле -40,6 и августе-42,9 на 100тыс население. В осенний период регистрировался единичные случаев. Таким образом в 2021 год по сравнению с 2020г, заболеваемости корона вирусной инфекции (U07.2) снижены летний период на - 2 раза, в осенний период на -7 раза.

Таблица 3

Заболеваемости население Жалал-Абадской области по месяцам в 2020-2021гг (на 100тыс население).

№	По области	январь	февраль	март	апрель	май	Июнь	Июль	август	Сентябрь	Октябрь	ноябрь	декабрь	осеню
1	2020г	--	--				16	1869	471	167	1089	1233	309	5145
	Инт. пок.	--	--				1,2	149,9	37,7	13,4	87,3	98,9	24,7	412,8
2	2021г	60	21	49	82	42	134	512	542	42	25	48	78	1635
	Инт. пок.	4,7	1,6	3,8	6,5	3,3	10,6	40,6	42,9	3,3	19,8	3,8	6,1	129,7

По области в 2020году, самая высокая заболеваемость вне больничная пневмония была зарегистрирована на территории города Кара-Куль (845,1), Майлуу-Суу (624,2) а так же в Чаткальском районе (715,1) и Ноокенском районе (550,6 на 100тыс. населения), в 2021году в этих районах и городах заболеваемость была снижена с 4 до 16,2 раза. Таблица 4.

Наибольший удельный вес заболевших внебольничной пневмонией по области составило, как и в предыдущем году (2020-2021г), в возрасте: 30-64 лет (71% -59,2%), затем 65 и выше лет (25%-31%), и 18-29 лет (3,4%-8,6%).

В 2021году удельный вес заболеваемости, в возрасте 65 и старше были больше на 6% и 18-29 лет - 5,2% по сравнению с 2020годом. Но в возрасте 30-64 лет удельный вес заболевших снижено на -11,8% в 2021году.

Летальность от вне больничной пневмонии, по области составило -3, 6% (против - 3,2% в 2020г).

	умерло							--	
12	Г Тац-Комур			1	4	52	17	74	168,0
	В.т.ч. привито					3	2	5 (6,7%)	
	умерло					1		1 (1,3%)	
	привито							--	
13	По области	2	5	5	142	968	513	1635	129,6
	В.т.ч. привито				2	28	6	36 (2,2%)	
	умерло				1	32	27	60	
	В.т.ч привито					1	1	2 (5,5%)	

В настоящее время вакцинация населения Жалал-Абад области продолжается, так как запасы вакцины составляют 68100 доз, имеется в складах организаций здравоохранения области: в том числе 40000 доз Синафарм, 11700 доз BioNTech и 16400 доз Модерна.

Выводы:

1. **1.**Снижение заболеваемости вне больничной инфекции (**U07.2**) среди населения области, важную роль имела организация вакцинации населения против новой корона вирусной инфекции.
2. **2.**Как и предыдущий год, наибольший поражаемый возраст внебольничной пневмонией был отмечен от 30 до 64 лет (59,2%) и 65 и выше лет (31,4%), но в возрасте 18-29 лет, в 2021 году заболели 5,6% больше по сравнению с 2020 годом.
3. **3.**Регистрации корона вирусной инфекции 2,2% среди больных вне больничной пневмонии, привитых против COVID-19, необходимо изучить и провести дополнительные исследования для выявления факторов снижения восприимчивости населения.
4. **4.**Среди больных получивших профилактические прививки против корона вирусной инфекции была зарегистрирована летальность (5,5%), в возрасте 30-64 лет, 65 и старше лет.
5. Применение различных видов вакцин, для снижения восприимчивости корона вирусной инфекции населению, необходимо провести дополнительные виды исследований.
6. Для изучения иммунного статуса вакцинированного населения и не вакцинированного, необходимо провести серологические методы исследования

1. Темиров Н.М., Абдимомунов Б.Т., Темирова В.Н., Эшенкулова П.З., С.Т. Жолдошев С.Т., Артыкбаева С.Ж., Усупбекова Т.Р. Эпидемиологические особенности заболеваемости COVID-19 в Жалал-Абадской области Кыргызской Республики.// Санитарный врач. -2021.- №12.- С. 38-45. Москва. DOI 10.33920/med-08-2112-03.
2. Темирова В. Н., Абдимомунова Б. Т., Соромбаева Н. О., Темиров Н. М. Ураимов Р. К., Жолдошев С. Т., Артыкбаева С. Ж. Роль вакцинопрофилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19 у населения Жалал-Абадской области Кыргызстана // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. №5. С. 333-341. Нижневартовск, Россия <https://doi.org/10.33619/2414-2948/78/39>
3. Носкова Маргарита Петровна, Космалёв Николай Сергеевич. Отношение студентов педагогического вуза к вакцинации от Ковид-19. // Конкурс лучших студенческих работ-2021.-№9 С.195-198. Пенза.
4. Сулакшин С.С. К публичной полемике о "Росте" случаев заболеваний и смертей в результате массового вакцинирования от Ковида.// Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения-2021.- №1 С.286-294 Санкт-Петербург. ISSN: 2076-461

5. Кириллов А.Г., Иванова А.Л., Токарева З.Н., Наумова Е.А., Токарев Н.И., Ванина И.В. Опыт работы по вакцинации против covid-19 взрослого населения в поликлинике №4 Бу «Городская клиническая больница №1» Минздрава Чувашии. //«Здравоохранение Чувашии» № 2, 2021- С.12-25. Doi 10.25589/GIDUV.2021.37.70.005 УДК 616.9: 578.834.1
6. Онищенко Г. Г., Сизикова Т. Е., Лебедев В. Н., Борисевич С. В. Сравнительная характеристика вакцин против COVID-19, используемых при проведении массовой иммунизации. //БИОПРЕПАРАТЫ. ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ. УДК 615.371:604:578.834.1 <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-3-158-166>
7. Kumar A, Dowling WE, Román RG, Chaudhari A, Gurry C, Le TT, et al. Status report on COVID-19 vaccines development. *Curr Infect Dis Rep.* 2021;23(6):9. <https://doi.org/10.1007/s11908-021-00752-3>
8. Kim JH, Marks F, Clemens JD. Looking Beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. *Nat Med.* 2021;27:205–11. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01230-y>
9. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021;397(10269):99–111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)

РАЗДЕЛ II. ВЕТЕРИНАРНЫЕ НАУКИ

Шевченко А.Н., Околелова А.И.

Интенсивность роста и мясная продуктивность цыплят-бройлеров при использовании кормовой добавки АА-50

Кубанский государственный аграрный университет им. И.Т. Трубилина
(Россия, Краснодар)

doi: 10.18411/iip-06-2022-04

Аннотация

В статье изложены результаты влияния кормовой добавки АА-50 на динамику живой массы и мясную, и продуктивность цыплят-бройлеров. В результате проведения эксперимента установлено, что введение в рацион бройлеров 50,0 мл кормовой добавки на 1 кг комбикорма способствует повышению живой массы птицы и улучшает мясные качества.

Ключевые слова: цыплята-бройлеры, живая масса, предубойная масса, масса потрошенной тушки, убойный выход, дегустация.

Abstract

The article presents the results of the influence of the feed additive AA-50 on the dynamics of live weight and meat and productivity of broiler chickens. As a result of the experiment, it was found that the introduction of 50.0 ml of feed additive per 1 kg of compound feed into the diet of broilers contributes to an increase in the live weight of poultry and improves meat quality.

Keywords: broiler chickens, live weight, pre-slaughter weight, gutted carcass weight, slaughter yield, tasting.

Актуальность темы

В настоящее время наблюдается тенденция роста и потребления продуктов птицеводства, как наиболее скороспелой отрасли животноводства и менее затратной. Задачей птицеводов является получение максимальной продуктивности при минимальных затратах. Большая часть затрат приходится на корма. Поэтому, удешевление и увеличение производства мяса птицы возможно благодаря совершенствованию рецептур полнорационных комбикормов, что возможно при введении в рационы биологически активных кормовых добавок [1, 3, 4].

Поиск новых рентабельных и экологически благополучных кормовых добавок, эффективно стимулирующих продуктивность птицы, является актуальной задачей.

Целью работы являлось изучение влияния кормовой добавки АА-50 на основе молочной сыворотки на продуктивность цыплят-бройлеров.

В задачу исследований входило:

- определить динамику живой массы цыплят-бройлеров при использовании кормовой добавки АА-50;
- выявить влияние кормовой добавки на мясную продуктивность бройлеров;
- провести дегустационную оценку вареного мяса и бульона.

Материал и методы исследований

Объектом исследований служили цыплята-бройлеры кросса КОББ-500 и кормовая добавка АА-50. Исследования проводились на предмет изучения продуктивных качеств бройлеров при использовании в технологии их выращивания данной кормовой добавки АА-50. Кормовая добавка АА-50 показана в качестве естественного антагониста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также дополнительного источника пищеварительных ферментов, макро- и микроэлементов, включающая в свой состав

молочную сыворотку и отвар Melissa. Представляет собой жидкость со слабым специфическим запахом Melissa.

Для изучения влияния кормовой добавки АА-50 на интенсивность роста и мясную продуктивность бройлеров был проведен научно-хозяйственный опыт на цыплятах-бройлерах кросса КОББ-500. Цыплята содержались в клеточных батареях. Плотность посадки, фронт кормления и поения соответствовали нормам, рекомендованным ВНИТИП для цыплят-бройлеров. Доступ к воде и комбикорму был свободным. Ветеринарно-профилактические мероприятия проводились на всем поголовье птицы, согласно схеме, принятой на производстве.

Из суточных цыплят было сформировано 2 группы: контрольная и опытная по 100 голов в каждой.

Кормление птиц обеих групп осуществляли в 4 периода: 0-7 дней комбикормом предстарт, с 8 по 14 день – старт, с 15 по 28 день – рост и с 29 по 40 день – финиш. Бройлерам опытной группы дополнительно к указанным комбикормам с 1 по 40 день жизни вводили 50,0 мл кормовой добавки АА-50 на 1 кг комбикорма.

Взвешивание птицы проводилось в суточном, 7-, 14-, 21-, 28- и 40-дневном возрасте птицы.

Мясные качества цыплят изучали при контрольном убое в возрасте 40 дней по 5 голов из каждой группы. Анатомическую разделку тушек проводили согласно «Методике проведения научных и производственных исследований по кормлению сельскохозяйственной птицы» (Сергиев Посад, 2004).

Дегустационную оценку проводили в соответствии с ГОСТ 9959-91.

Полученный материал обрабатывали методом вариационной статистики по Н. П. Плохинскому (1970).

Результаты исследований

Введение кормовой добавки в рацион цыплят опытной группы способствовало увеличению роста живой массы в сравнении с бройлерами, входящими в контрольную группу. Уже на седьмой день эксперимента значение показателя живой массы бройлеров, получавших кормовую добавку АА-50, составило 177,8 г, что на 3,31 % больше контрольного варианта. На 14-й, 21-й, 28-й день жизни бройлеров разница в пользу контроля составила 2,07 %, 2,71 % и 2,05 %. В заключительный период роста цыплят, в 40-суток, отмечена достоверная разница в живой массе между контрольной и опытной группами на 122,1 г или на 6,35 %.

Полученные результаты убойных и мясных качеств подопытной птицы представлены в таблице 1

Таблица 1

Убойные и мясные качества бройлеров.

Показатели	Группа	
	контрольная	опытная
Предубойная масса, г	1963,3±21,3	2035,6±20,4*
Масса потрошенной тушки, г	1404,7±19,3	1470,3±20,14*
Убойный выход, %	71,5	72,22
Масса съедобных частей, г	1118,4±17,41	1177,9±16,31*
Масса несъедобных частей, г	286,3±1,34	292,4±1,72
Отношение съедобных к несъедобным (индекс мясных качеств)	3,9	4,02
Масса мышц, г	902,4±14,36	932,3±15,01*
в т. ч. филе, г	324,1±12,04	356,2±13,61*
Масса костей, г	286,3±5,17	290,5±4,23
Масса внутреннего жира, г	21,6	22,1

Примечание: *- $p < 0,05$.

На убойные качества бройлеров, введение в комбикорм 50,0 мл биологически активной добавки АА-50 оказало ростостимулирующий эффект. Так, при анализе

результатов предубойная масса цыплят опытной группы была достоверно выше контроля – на 72,3 г. Масса потрошеной тушки цыплят опытной группы также достоверно превышала результат контрольной группы на 65,6 г. Так как предубойная масса и масса потрошеной тушки выше в опытной группе, соответственно и убойный выход выше в этой группе – 72,22 % против 71,5 % в контрольной группе. Достоверная разность между группами отмечена по массе съедобных частей. В группе, получавшей 50,0 мл кормовой добавки на 1 кг комбикорма отношение съедобных к несъедобным частям составило 4,02 против 3,90 в группе. По массе мышц и филе наблюдается аналогичная тенденция. Масса абдоминального жира и масса костей практически одинакова в обеих группах.

Одним из потребительских свойств мяса являются его кулинарные свойства. Данные дегустации опытных образцов сравнивали с аналогичными показателями контрольного образца (таблица 2, 3).

Таблица 2

Дегустационная оценка мяса цыплят-бройлеров.

Показатель	Дегустационная оценка	
	Контрольный образец	Опытный образец
<i>Грудные мышцы</i>		
<i>Аромат</i>	4,8	4,8
<i>Вкус</i>	4,8	4,9
<i>Нежность (жесткость)</i>	4,7	4,8
<i>Сочность</i>	4,8	4,8
<i>Сумма баллов</i>	19,1	19,3
<i>Ножные мышцы</i>		
<i>Аромат</i>	4,8	4,8
<i>Вкус</i>	4,8	4,8
<i>Нежность (жесткость)</i>	4,8	4,9
<i>Сочность</i>	4,8	4,9
<i>Сумма баллов</i>	19,2	19,4

При оценке вкусовых качеств отварного мяса грудных мышц аромат и сочность получили одинаковое количество баллов – 4,8 и 4,8 – соответственно.

Такие качества как вкус и нежность были незначительно, но все-таки выше в опытных образцах – на 0,1 балла.

При оценке ножных мышц так же все образцы мяса, как контрольного, так и опытного вариантов, получили высокие баллы – 4,8 – 4,9. Однако нежность и сочность в опытной группе были на 0,1 балла выше контроля.

При проведении дегустационной оценки бульона из мяса цыплят оценивали аромат, вкус, прозрачность и крепость (наваристость) (таблица 3).

Таблица 3

Дегустационная оценка бульона из мяса цыплят-бройлеров.

Показатели	Дегустационная оценка	
	контрольная	опытная
<i>Аромат</i>	4,7	4,8
<i>Вкус</i>	4,8	4,8
<i>Прозрачность</i>	4,7	4,8
<i>Крепость (наваристость)</i>	4,7	4,7
<i>Сумма баллов</i>	19,0	19,3

Бульон из мяса цыплят опытной группы по аромату и прозрачности получил на 0,1 балл больше, чем в контроле.

Полученные результаты дегустационной оценки бульона и мяса грудных и ножных мышц свидетельствуют о том, что кормовая добавка АА-50, не оказывает отрицательного

влияния на вкусовые качества мяса и бульона птицы опытной группы. Мясо и бульон были сочными, вкусными и без посторонних запахов.

Выводы

В результате проведения научно-производственного опыта было установлено, что применение кормовой добавки АА-50 в рационах цыплят-бройлеров:

- обеспечивает увеличение прироста живой массы птицы по сравнению с этим показателем в контрольной группе в среднем на 122,1 г;
- способствует достоверному увеличению массы потрошенной тушки на 65,6 г, съедобных частей на 5,32 % и мышц на 29,9 г;
- вареное мясо и бульон цыплят опытной группы имеют более высокие органолептические показатели по сравнению с аналогами контрольной группы, что подтверждают их балльные оценки.

1. Дададжанович Э. Д. Использование нетрадиционных кормов в рационе кормления личных кур в условиях Таджикистана // *известия Оренбургского государственного аграрного университета*, 2017. С. 175-177.
2. Методика проведения научных и производственных исследований по кормлению сельскохозяйственной птицы : Рекомендации / И. А. Егоров, Т. М. Околелова, А. Н. Тищенко [и др.]. – Сергиев Посад : Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства РАСХН, 2004. – 44 с. – EDN SWDFID.
3. Плохинский Н. А. Биометрия / Н. А. Плохинский // Учебное пособие, 2-е изд. – Москва. 1970. 367 с.
4. Папуниди Э. К. Влияние кормовых добавок на прирост живой массы цыплят-бройлеров / Э. К. Папуниди, С. Ю. Смоленцов, Л. В. Аббулина, А. В. Потапова, С. Н. Саадур // *Вестник Марийского государственного университета. Серия «Сельскохозяйственные науки. Экономические науки»*, 2019. Т. 5. № 4. С. 402-406.

РАЗДЕЛ III. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ НАУКИ

Габидуллина Л.Х.¹, Потапова А.А.²

Перетаривание в цепочке поставок: экономическое обоснование затрат

¹ЧОУ ВО «Казанский инновационный университет им. В.Г. Тимирязова»

²Центр внешней логистики ПАО «КАМАЗ»

(Россия, Набережные Челны)

doi: 10.18411/iip-06-2022-05

Аннотация

В цепочке поставок продукции от производителя к потребителю определяются участники, маршруты, подходящие транспортные средства, но не менее важной является транспортная тара, которая разнообразна и при отсутствии согласования в её единстве, влечет излишнее перетаривание. Обоснование важности единства транспортной тары в цепочке поставок представлено на примере производственного предприятия.

Ключевые слова: цепочка поставок, транспортная тара, перетаривание, экономические затраты.

Abstract

In the supply chain of products from the manufacturer to the consumer, participants, routes, suitable vehicles are determined, but no less important is transport packaging, which is diverse and, in the absence of coordination in its unity, entails excessive re-packaging. The justification of the importance of the unity of transport containers in the supply chain is presented by the example of a manufacturing enterprise.

Keywords: supply chain, transport packaging, re-packaging, economic costs.

Современная логистика, как и любое другое бизнес направление развивается, совершенствуется и стремится к одной из своих основных задач – сокращение затрат. В процессе движения продукта от производителя до потребителя, логистика отвечает не только за своевременность, сохранность, количество и качество, но и за упаковку продукции в тару, которая необходима для предотвращения повреждений и порчи при транспортировке, работах, связанных с погрузкой и разгрузкой, складированием и хранением.

Разновидностей тары великое множество, однако нерациональное ее использование приведет к увеличению накладных расходов, в частности в цепочке поставок.

Чем длиннее цепь поставок и больше объемы производства, тем выше значимость каждой статьи затрат в этом процессе. Транспортная тара в данном отношении обращает на себя внимание тем, что она разнообразна и каждый хозяйствующий субъект эксплуатирует тот вид тары, который удобен в его сфере обращения. Потому в цепочке поставок нередки случаи перетаривания продукции из одной тары в другую в процессе движения по цепи поставок.

В рамках представленной публикации проведен анализ затрат на использование тары в цепочке поставок комплектующих изделий (КИ) на примере производственного предприятия. На рисунке 1 представлена схема по количеству касаний тары в цепочке поставок КИ.



Рисунок 1. Количество касаний тары в цепочке поставок КИ.

Согласно рисунку 1 последовательность этапов цепочки поставок включает в себя:

- 1) 1-2 операция – производитель-поставщик упаковывает КИ в тару, которую в последующем укладывают в специальную тару.
- 2) 3-4 операция – поставщик доставляет комплектующие на склад цеха отгрузки покупных комплектующих (ЦОПК) в зону комплектования. От поставщика одно и то же КИ может поставляться в разной таре и некратным количеством. Чаще всего, комплектующие изделия поставляются навалом в картонных коробках или таре-mix, что не соответствует требованиям по упаковке для стеллажного хранения и приводит к трудозатратам со стороны клиента.
- 3) 5-6 операция – в зоне комплектования клиента КИ перетариваются из тары поставщика в необходимую тару в нужном количестве, затем доставляются на склад.
- 4) 7-8 операция – по заявке производственного отдела, на складе комплектовщик из тары отсчитывает нужное количество покупных КИ и перекладывает в подходящую тару. Заявка от потребителя приходит некратным количеством.
- 5) 9-10 операция – комплектующие доставляются на конвейер.

Таким образом, общее количество касаний равно десяти. Актуальным становится вопрос относительно экономической эффективности такого числа касаний, так как это не может не отразиться на временных, финансовых показателях работы логистики поставок. Расчет экономических затрат производился применительно к одному из складов производственного предприятия-клиента согласно формуле:

$$\mathcal{E} = \frac{T_1}{60} \cdot C_0 \cdot K_{\text{сн}} \cdot K_{\text{доп}} \cdot N$$

где \mathcal{E} – экономический эффект по количеству касаний;

T_1 – время операции, затрачиваемое на перетаривание, мин;

C_0 – стоимость одного нормочаса работы рабочего;

$K_{\text{сн}}$ – отчисления на соц. нужды;

$K_{\text{доп}}$ – коэффициент з/п;

$K_{\text{доп}}$ – 1,13;

N – сумма количества отпуска комплектующих изделий за пол года.

Стоимость 1 нормочаса комплектовщика составляет 110,35 руб.

Отчисления с заработной платы: 30,2%.

В таблице 1 представлены затраты предприятия на перетаривание покупных изделий в цепочке поставок производитель-потребитель.

Таблица 1

Расчет экономических затрат по количеству касаний в цепочке поставок, руб.

№п/п	Наименование	Количество отпуска КИ за пол года, шт. (N)	Время на перетаривание, мин (T1)	Э
1	Штора	3506	5,3	11662,57
2	Штора	2967	5,8	10800,7
3	Чехол	1812	4,9	5572,6
4	Футляры медиц. аптечки	2833	4,7	8357,01
5	Обивки передка боковины	17090	5,24	56205,63
6	Ящик	26212	3,93	64654,56
7	Крышки	23267	4,36	63669,78
8	Накладки подножки	19659	5,1	62927,15
9	Пробки транспортные	83974	3,8	200278,8
10	Облицовки стойки	10354	3,67	23849,58
11	Логотипы	10315	2,97	19227,91
12	Поручни панели приборов	10554	2,56	16957,57

13	Ручки двери	30	4,5	84,73
14	G*Воздухопроводы	2432	5,2	7937,311
15	Переходники	1613	3,37	3411,699
16	Переходник G0948*	132	3	248,5
17	СТА-переходники	1115	3,4	2379,361
18	Заглушки облицовки	3193	5,16	10340,82
19	Кожухи блоков	10236	3,1	19915,83
20	Ящики крепления домкрата	420	4,85	1278,49
21	АП- кронштейны	78	2,87	140,502
22	Втулки	1511	6,2	5879,801
23	Влагоизоляция	12187	3,71	28377,7
24	Прокладки крышек	8729	3,39	18572,51
25	Накладки ручки	10173	2,7	17239,29
<i>Итого</i>			659.970,404	

Данные таблицы свидетельствуют о том, что за 6 месяцев поставок КИ от производителя до предприятия/клиента на перетаривание расходуется 659.970,404 руб. Кроме экономических и временных затрат избыточное перетаривание комплектующих изделий в цепочке поставок повышает риски: снижения безопасности и качества товарно-материальных ценностей при приемке, транспортировке, хранении и передаче; пересортицы и недостатка комплектующих при перетаривании; увеличения брака в процессе перетаривания.

Таким образом, нерациональный подход в управлении цепями поставок, а именно, транспортной таре, которая является составной и неотъемлемой частью цепи, может отразиться не только на качестве поставляемой продукции, но и доле затрат, которая должна стремиться к сокращению.

1. Курочкин, Д. В. Логистика и управление цепями поставок: практическое пособие /Минск: Альфа-книга, 2016. – 783 с.
2. Щербаков, В. В. Логистика и управление цепями поставок: учебник/ Москва: Юрайт, 2015. – 581 с.



LJournal

Научно-издательский центр

Рецензируемый научный журнал

ИССЛЕДОВАНИЯ. ИННОВАЦИИ. ПРАКТИКА
№3(3), Июнь 2022

ISSN 2949-3706



9 772949 370001 >

Подписано в печать 24.06.2022. Тираж 400 экз.
Формат.60x841/16. Объем уч.-изд. л.2,01
Отпечатано в типографии Научный центр «LJournal»
Главный редактор: Иванов Владислав Вячеславович