

Евразийский Союз Ученых.
Серия: медицинские, биологические и химические науки

Ежемесячный научный журнал

№ 5 (98)/2022

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Макаровский Денис Анатольевич

AuthorID: 559173

Заведующий кафедрой организационного управления Института прикладного анализа поведения и психолого-социальных технологий, практикующий психолог, специалист в сфере управления образованием.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

• **Карпенко Юрий Дмитриевич**

AuthorID: 338912

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью ФМБА, Лаборатория эколого-гигиенической оценки отходов (Москва), доктор биологических наук.

• **Малаховский Владимир Владимирович**

AuthorID: 666188

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Факультеты, Факультет послевузовского профессионального образования врачей, кафедра нелекарственных методов терапии и клинической физиологии (Москва), доктор медицинских наук.

• **Ильясов Олег Рашитович**

AuthorID: 331592

Уральский государственный университет путей сообщения, кафедра техносферной безопасности (Екатеринбург), доктор биологических наук

• **Косс Виктор Викторович**

AuthorID: 563195

Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма, НИИ спортивной медицины (Москва), кандидат медицинских наук.

• **Калинина Марина Анатольевна**

AuthorID: 666558

Научный центр психического здоровья, Отдел по изучению психической патологии раннего детского возраста (Москва), кандидат медицинских наук.

• **Сырочкина Мария Александровна**

AuthorID: 772151

Пфайзер, вакцины медицинский отдел (Екатеринбург), кандидат медицинских наук

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов. При перепечатке ссылка на журнал обязательна. Материалы публикуются в авторской редакции.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Художник: Валегин Арсений Петрович
Верстка: Курпатова Ирина Александровна

Адрес редакции:
198320, Санкт-Петербург, Город Красное Село, ул. Геологическая, д. 44, к. 1, литера А
E-mail: info@euroasia-science.ru ;
www.euroasia-science.ru

Учредитель и издатель ООО «Логика+»
Тираж 1000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Жумагазеева А.Ж., Легостева А.Б.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА С
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ
ГИНКГО БИЛОБА И СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ3

Крихели Н.И.,

Позднякова Т.И. Маркова, Г.Б.

СКРИНИНГОВЫЕ МЕТОДЫ И ИХ РОЛЬ В РАННЕЙ
ДИАГНОСТИКЕ ПРЕДРАКОВЫХ И РАКОВЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА.9

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Tuvshinbayar N, Amaraa R, Burmaajav B,

Gegebadrakh, Baatarkhuu O

CLINICAL AND VIRUSOLOGICAL OUTCOMES OF
TENOFIVIR ALAFENAMIDE TREATMENT IN PATIENTS
WITH HEPATITIS B VIRUS INFECTION18

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

УДК 615.072

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА С БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ ГИНКГО БИЛОБА И СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ

Жумагазеева А.Ж.,

магистр 2 года обучения

Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул.проф. Попова, д. 14, лит. А.

Легостева А.Б.

доцент, кандидат фармацевтических наук

Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул.проф. Попова, д. 14, лит.А.

DEVELOPMENT OF DRY EXTRACT TECHNOLOGY WITH BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF GINKGO BILOBA AND SOPHORA JAPONICA

Zhumagazieva A.Zh.,

Master of 2 years of study

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University"

of the Ministry of Health of the Russian Federation,

197376, Russian Federation, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, lit. A.

Legosteva A.B.

Associate Professor, Candidate of Pharmaceutical Sciences

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University"

of the Ministry of Health of the Russian Federation,

197376, Russian Federation, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, lit.A.

DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2022.4.98.1657

АННОТАЦИЯ

При разработке технологии сухого экстракта гинкго билоба и софоры японской для извлечения биологически активных веществ использована трехкратная ремацерация с делением экстрагента на части интенсифицированная ультразвуком. Действующие вещества этих растений (флавоноиды) снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний, уменьшают проницаемость и повышают прочность капилляров. Проведена стандартизация сухого экстракта на основе листьев гинкго билоба и бутонов софоры японской.

ABSTRACT

When developing the technology of dry extract of ginkgo biloba and Sophora Japonica for the extraction of biologically active substances, three-fold remaceration with the division of the extractant into parts intensified by ultrasound was used. The active substances of these plants (flavonoids) reduce the risk of cardiovascular diseases, reduce permeability and increase the strength of capillaries. Standardization of dry extract based on ginkgo biloba leaves and Japanese sophora buds has been carried out.

Ключевые слова: листья гинкго билоба, бутоны софоры японской, сухой экстракт, ультразвуковая экстракция, технологическая схема.

Keywords: ginkgo biloba leaves, Japanese sophora buds, dry extract, ultrasonic extraction, technological scheme.

Введение Одним из основных приоритетных направлений в научном обеспечении фармацевтической индустрии мира считается поиск и создание лекарственных средств растительного происхождения, разработка высокоэффективных технологий и внедрение их в промышленное производство. Фитопрепараты составляют 25 % от общего количества

зарегистрированных лекарственных препаратов в Российской Федерации [1].

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной смертности населения в большинстве развитых стран мира, в том числе, и в Российской Федерации. По данным Всемирной организации здравоохранения [2] в мире ежегодно от болезней системы кровообращения умирает около 17

миллионов человек. Для создания препаратов, используемых при ССЗ, в качестве растительного сырья представляют большой интерес такие растения как гинкго билоба (*Ginkgo biloba L.*) и софора японская (*Sophora japonica L.*).

В состав этих растений входят вещества, благотворно влияющие на состояние сосудов и капилляров. В частности, флавоноиды: кверцетин и рутин, относящиеся к группе витамина Р, нормализуют структуру, проницаемость и эластичность сосудов, предупреждают склеротическое поражение кровеносной системы. Уникальные соединения гинголиды (А, В, С, J) и билобалид, содержащиеся только в листьях гинкго билоба увеличивают кровоснабжение органов, снимают головную боль, улучшают память. Следует отметить, что рутин, входящий в группу биофлавоноидов софоры японской в наибольшем количестве присутствует именно в бутонах этого растения.

В настоящее время получение галеновых препаратов из лекарственного растительного сырья является современной и актуальной задачей в области фармацевтической технологии. Особую нишу в них занимают сухие экстракты, существенные преимущества, которых по сравнению с настойками и жидкими экстрактами (компактность, удобство в транспортировке, стабильность при хранении и т.д.) делают необходимым углубление научных исследований в области их разработки и стандартизации. С целью увеличения и улучшения ассортимента на рынке фармацевтических препаратов и биологически активных добавок к пище, направленных на лечение ССЗ, в задачи исследования входит разработка технологии и стандартизация сухого экстракта гинкго билоба и софоры японской (ГБСЯ).

Материалы и методы исследования

При разработке технологии сухого экстракта в качестве лекарственного растительного сырья использованы воздушно-сухие листья гинкго билобы и бутоны софоры японской, собранные в 2020 году в Крыму и Китае соответственно. В дальнейших экспериментальных исследованиях объектом изучения служит полученный сухой экстракт ГБСЯ. Вышеупомянутый экстракт стандартизован согласно требованиям и методикам описанным в ГФ XIV издания [3] и Фармакопеи ЕАЭС [4] по следующим показателям: описание, подлинность, потеря в массе при высушивании, количественное определение действующих веществ, тяжелые металлы.

Для получения водно-спиртового извлечения проводят экстракцию 70% спиртом этиловым (хорошо извлекающий флавоноиды) листьев гинкго билоба и бутонов софоры японской методом трехступенчатой ремацерации с интенсификацией ультразвуком. Применение ультразвука позволяет сократить время технологического процесса, уменьшить количество извлекаемых балластных веществ и обеспечить высокий выход БАВ.

Качественный анализ листьев гинкго билоба и бутонов софоры японской с помощью качественных реакций

Около 3 г растительного сырья, предварительно измельченного до размера 2 мм, помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл 70 % спирта этилового. Колбу присоединяют к обратному холодильнику, нагревают и кипятят в течении 30 мин. После охлаждения колбу с содержимым фильтруют через бумажный фильтр и проводят ряд качественных реакций с визуальным наблюдением изменения внешнего вида.

Качественный анализ водно-спиртового извлечения методом спектрофотометрии

Водно-спиртовое извлечение листьев гинкго билоба и бутонов софоры японской разбавляют 70 % спиртом этиловым и снимают его спектр. Максимум поглощения позволяет обнаружить флавоноиды, содержащиеся в водно-спиртовом извлечении.

Качественный анализ водно-спиртового извлечения методом тонкослойной хроматографии

При проведении ТСХ восходящим методом неподвижной фазой служат пластинки марки «Silufol UV-254». В сравнительном аспекте, рассмотрены две системы растворителей: бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5) и хлороформ-ацетон-метанол (36:1:1).

ТСХ выполняют в хроматографических герметически закрывающихся стеклянных камерах, насыщение которых парами соответствующей подвижной фазы проводят, предварительно выдерживая при температуре от 20°C до 25°C в течении 1 часа. Детектирование зон адсорбции осуществляют в УФ-свете, а также опрыскиванием алюминия (III) хлорида раствором спиртовым 2%. Флавоноиды в УФ-свете обладают собственной флуоресценцией (от желтой, желто-зеленой до коричневой). Рабочим стандартным образцом служит рутин и кверцетин. Нанесение исследуемых растворов на хроматографические пластинки осуществляют при помощи микрошприцев минимальными порциями для получения пятен диаметром 2-5 мм. Объем пробы – 300 мкл сухого экстракта и пробы 0,05% спиртового раствора рутина – 750 мкл, время хроматографирования – 35 мин. После поднятия подвижной фазы пластинку вынимают, фиксируют линию финиша, сушат и детектируют пятна.

Количественное определение флавоноидов в листьях гинкго билоба и бутонах софоры японской методом дифференциальной спектрофотометрии с использованием в качестве комплексобразующего реагента хлорида алюминия

Около 1,0 г (точная навеска) измельченного до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм, помещают в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, приливают 30 мл спирта 70 % и взвешивают с точностью до $\pm 0,01$ г. Затем колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной

бане в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры колбу взвешивают, доводят ее содержимое спиртом 70 % до первоначальной массы, перемешивают и фильтруют через бумажный (раствор А). 1,0 мл раствор А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляют 2 мл алюминия хлорида спиртового раствора 2 % и 1 каплю уксусной кислоты разбавленной 30 %, объем раствора доводят 96 % спиртом до метки и перемешивают (раствор Б).

Оптическую плотность раствора Б испытуемого раствора измеряют через 40 мин на спектрофотометре UVmini-1240 (Shimadzu, Япония) при длине волны 406 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют раствор, состоящий из 1 мл раствора А испытуемого раствора, 1 капли уксусной кислоты разбавленной 30 %, доведенный спиртом 96 % до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

В качестве стандартного образца применяется стандартного образца (СО) рутин. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье в % X вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A * a_0 * 1 * 30 * 25 * P * 100}{A_0 * 50 * 25 * a * 1 * 100 * (100 - w)} * 100$$

где А – оптическая плотность испытуемого раствора Б; А₀ – оптическая плотность СО рутин; а – масса сырья в г; а₀ – масса СО рутин в г; Р – содержание основного вещества в СО рутин, %; w – потеря в массе при высушивании сырья в % [3].

Результаты исследования и их обсуждение
При производстве сухого экстракта основной технологической стадией является экстракция лекарственного растительного сырья. Помимо экстракции растительного сырья технология сухого экстракта включает также стадии выпаривания (то есть концентрирование полученной водно-спиртовой вытяжки), очистки (включающую в себя отстаивание и последующую фильтрацию от выпавших балластных веществ) и сушки (при температуре не превышающей 55°C). Технологическая блок-схема представлена на рисунке 1.

Сухой экстракт ГБСЯ представляет собой кристаллический порошок коричневого цвета и как показывают дальнейшие исследования (согласно методике ЕАЭС) обладает высокой гигроскопичностью. Влажность полученного экстракта составляет 3,27±0,2%.

Подлинность сухого экстракта изучена при помощи качественных реакций, представленных в таблице 1, из которых выбраны 2 наиболее характерных для обнаружения флавоноидов при стандартизации готовой фитосубстанции.

Таблица 1

Качественные реакции по обнаружению флавоноидов

№ П/П	Качественная реакция	Эффект реакции	Вид
1	Цианидиновая проба (проба Шинода)	Красно-оранжевое окрашивание	Рутозид, кверцетин
2	Цианидиновая реакция по Брианту	Образование двух слоев, верхний прозрачный, нижний ярко-бардовый (красный)	Флавоноиды в виде гликозидов и в виде агликонов.
3	Реакция со щелочью (натрия гидроксид)	Желтое окрашивание	Флавонолы и флавоны
4	Реакция с железом (III) хлоридом	Темно-зеленый цвет	Присутствие о-диоксигруппировки в структуре флавоноидов
5	Реакция с алюминия хлоридом	Коричнево-желтое окрашивание с зеленой флюоресценцией	Флавоны, флавонолы
6	Реакция Вильсона	Коричнево-желтая окраска	Халконы, ауроны

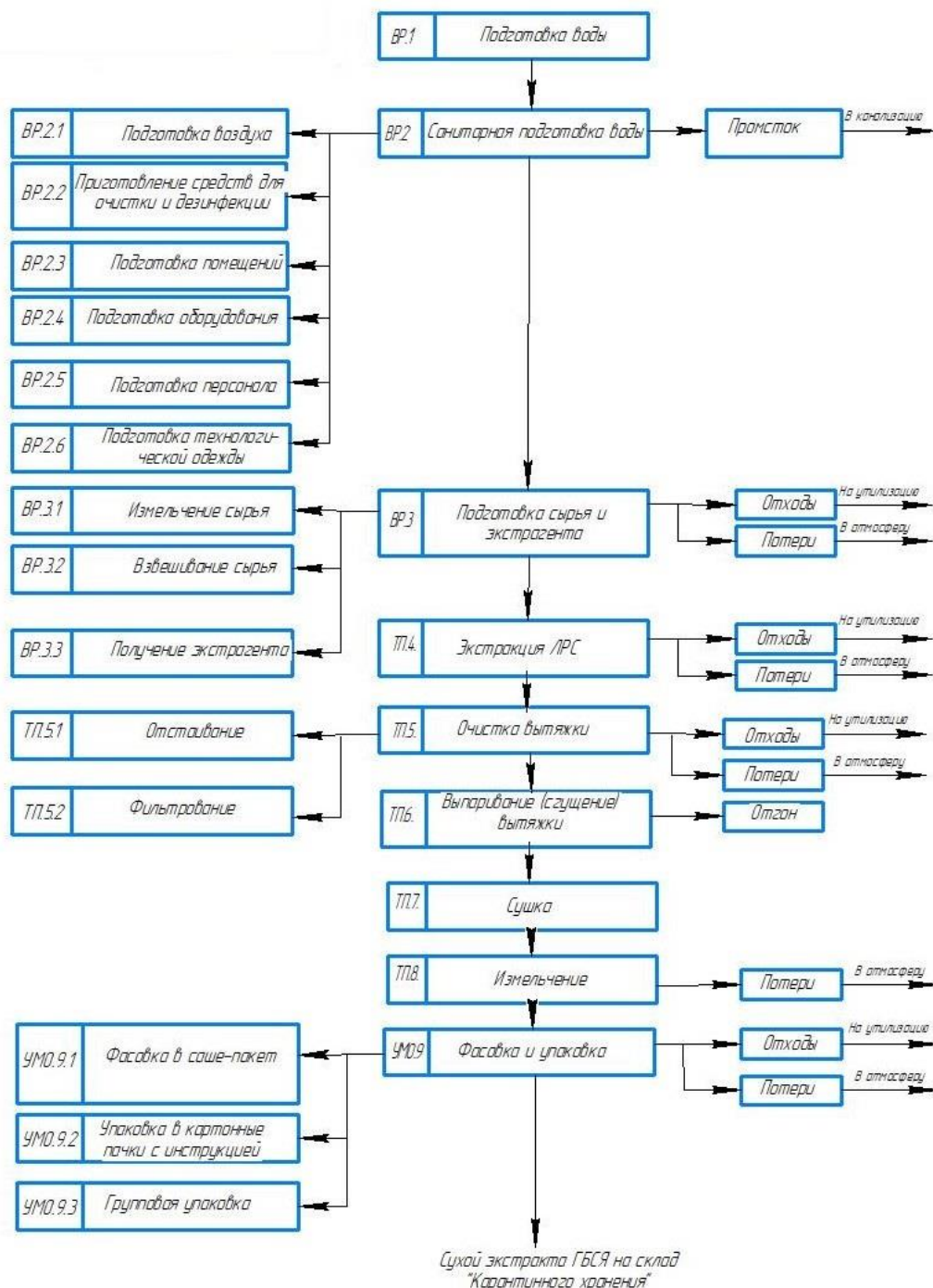


Рис 1. Технологическая схема сухого экстракта ГБСЯ

В ходе качественного анализа водно-спиртового извлечения листьев гинкго билоба и бутонов софоры японской получен спектр поглощения, который представлен на рисунке 2.

Максимум поглощения при длине волны 258.5 нм иллюстрирует наличие в сухом экстракте флавоноидов.

Таблица 2

Результаты стандартизации сухого экстракта листьев гинкго билоба и бутонов софоры японской

№п/п	Показатель	Методы анализа	Нормы	Экспериментальные значения
1	Описание	Органолептический	-	Кристаллический порошок рыжевато-коричневого цвета, со специфическим запахом
2	Подлинность	1. Качественные реакции: А) Цианидиновая проба (проба Шинода) Б) Реакция с железом (III) хлоридом.	-	А) Красно-оранжевое окрашивание (флавоны, флавонолы) Б) черносиний цвет (флавоноиды)
		2. Тонкослойная хроматография в системе растворителей: А) БУВ (4:1:5) на пластинках «Silufol»	-	Должно проявляться не менее 7 пятен в диапазоне Rf от 0.12 до 0.94 Rf = 0.41±0.01-рутин [4], Rf = 0.54±0.01-гиперозид [5], Rf=0.93±0.01 кверцетин[5]
		Спектрофотометрия	-	В спектре поглощения максимум наблюдается при длине волны λmax=258,5 нм
3	Содержание флавоноидов	Спектрофотометрия (в пересчете на рутин) при длине волны λmax = 406 нм	-	Не менее 9.74±0.10%
4	Потеря в массе при высушивании	ГФ XIV издания, 1 том, ОФС.1.2.1.0010.15 Потеря в массе при высушивании	Не более 5 %	3.27±0.03%
5	Тяжелые металлы	ГФ XIV издания 1 том, ОФС.1.2.2.2.0012.15 «Тяжелые металлы»	Не более 0.01 %	Не более 0.01 %

Выводы Подводя итоги проделанной работы, предложены параметры стандартизации сухого экстракта листьев гинкго билоба и бутонов софоры японской: описание, подлинность, потеря в массе при высушивании, тяжелые металлы, содержание суммы флавоноидов.

Для обнаружения флавоноидов использованы качественные реакции, методы ТСХ и спектрофотометрии. В готовом продукте зафиксированы не менее 7 флавоноидов. Предложена методика спектрофотометрического определения суммарного содержания действующих веществ в сухом экстракте ГБСЯ, которое составляет 9.74%±0.1%.

Список литературы

1. Тельнова Е.А. Организация лекарственного обеспечения в российской федерации // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. 2021. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/organizatsiya-lekarstvennogo-obespecheniya-v-rossiyskoy-federatsii-1>

2. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. - Режим доступа: [:// www.who.int/ru/](http://www.who.int/ru/) . -1 20.04.2022.

3. Государственная Фармакопея РФ - 14 изд. в 4 томах. - М.: МЗ РФ, 2018. - Федеральная электронная медицинская библиотека <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>

4. Фармакопея Евразийского экономического союза 1 том, 1 часть // Москва, Евразийская экономическая комиссия, 2020. – С. 586

5. Тринеева, О. В., и М. А. Рудая. «Исследование профиля флавоноидов плодов облепихи крушиновидной различных сортов методом тонкослойной хроматографии». Сорбционные и хроматографические процессы, т. 20, вып. 1, февраль 2020 г., сс. 79-86,

6. Федосеева, Л. М. Состав флавоноидов щавеля кислого травы, заготовленной на территории Алтайского края / Л. М. Федосеева, Г. Р. Кутателадзе. // Молодой ученый. — 2019. — № 34 (272). — С. 33-36. — URL: <https://moluch.ru/archive/272/62076/> (дата обращения: 14.04.2022).

Индекс УДК: 616.31-006

СКРИНИНГОВЫЕ МЕТОДЫ И ИХ РОЛЬ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ПРЕДРАКОВЫХ И РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА.

*Крихели Н.И., Позднякова Т.И. Маркова, Г.Б.
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России
Кафедра Клиническая стоматология
ул. Десятская, д.20, стр.1, г. Москва, Россия, 127473*

*Krikheli N.I., Pozdnyakova T.I., Markova G.B.
Moscow State University of Medicine and Dentistry
named after A.I. Evdokimov, Delegatskaya st.20, Moscow, Russia, 127473
DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2022.4.98.1658*

На сегодняшний день во всем мире онкологические заболевания являются одной из главных причин смертности, занимая второе место после сердечно-сосудистой патологии. Ежегодно в мире регистрируется более 10 миллионов новых случаев заболевания раком [1]. Применение экспресс метода онкоскрининга слизистой оболочки рта (СОР) на первично-амбулаторном приеме позволяет выявить ранние стадии бессимптомного течения злокачественных новообразований в 80% случаев.

Цель исследования: «Выбор и применение доступного и эффективного скринингового метода для диагностики предраковых заболеваний и раннего рака слизистой оболочки рта».

В исследовании приняли участие 44 человека в возрасте 38 – 72 лет. Из них 15 (34%) мужчин и 29 (66%) женщин, обратившихся за консультацией и стоматологической помощью на амбулаторно-поликлинический прием на кафедру «Клиническая стоматология» в МГМСУ с предраковыми изменениями слизистой оболочки рта за период: с ноября 2020г. по февраль 2022 г.

Все пациенты имели участки предракового поражения СОР различного характера: эрозии на фоне папулезного рисунка, участки гиперкератоза, длительно не заживающие эрозии и язвы, новообразования. После тщательного комплексного обследования каждому пациенту проводили скрининговую диагностику - аутофлуоресцентную стоматоскопию и расширенную стоматоскопию с прижизненной окраской толуидиновым голубым. Результаты исследований показали, что комплексное обследование пациентов с использованием современных и достоверных скрининговых методов позволяет провести раннюю диагностику и выработать тактику лечения заболеваний СОР у пациентов, имеющих признаки предракового состояния пара- и гиперкератоз, а также длительно не заживающие эрозии и язвы. Это приведет к снижению смертности от онкологических заболеваний.

Ключевые слова: аутофлуоресцентная стоматоскопия, полость рта, расширенная стоматоскопия, прижизненная окраска толуидиновым голубым.

На сегодняшний день во всем мире онкологические заболевания являются одной из главных причин смертности, занимая второе место после сердечно-сосудистой патологии.

Несмотря на значительное расширение новейшего арсенала медицинского специализированного оборудования, внедрение современных научных достижений в области онкологии, смертность от злокачественных новообразований продолжает расти. Основной проблемой остаётся позднее выявление раковых заболеваний в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Это обусловлено недостаточным использованием современных методов лечебно-диагностических мероприятий, поздней диагностикой, низкой эффективностью профилактических осмотров, недостаточной онкологической настороженностью врачей. [2,3]. Мировое онкологическое сообщество сегодня возлагает большие надежды на предупреждение и раннюю диагностику рака.

В современной стоматологии решение проблемы профилактики и ранней диагностики злокачественных новообразований полости рта становится одним из самых приоритетных[2].

Использование скрининговых методов диагностики для выявления предраковых заболеваний СОР и ранних стадий бессимптомного рака позволяет уменьшить смертность от сквамозно-клеточных карцином [4].

Исходя из выше сказанного, определилась цель нашего исследования: «Выбор и применение доступного и эффективного скринингового метода для диагностики предраковых заболеваний и раннего рака слизистой оболочки рта».

В ходе нашей работы мы использовали визуальную оценку, а также такие скрининговые методы диагностики, как расширенная стоматоскопия с прижизненной окраской толуидиновым голубым, аутофлуоресцентная визуализация [5,6].

Материалы и методы. В комплексном обследовании приняли участие 44 человека. Из них 15 (34%) мужчин и 29 (66%) женщин, возраст которых варьировался от 38 до 72 лет. Пациенты обратились за консультацией и лечением на амбулаторно-поликлинический прием на кафедру «Клиническая стоматология» в МГМСУ. У

пациентов на слизистой оболочке щек, языка и десны имелись участки поражения различного характера: гиперкератоз, эрозии, папулезные изменения, новообразования.

Все пациенты были обследованы комплексно. Проводили сбор жалоб и анамнеза, выясняли факторы риска, профессиональные вредности и вредные привычки, наследственность, наличие стрессов, информацию о приеме медикаментов, развитии настоящего заболевания, результатах проведенного лечения. При осмотре СОР выявляли элементы поражения, а также состояние регионарных лимфатических узлов (размер, подвижность, болезненность, спаянность с подлежащими тканями). При необходимости назначали дополнительные методы обследования:

соскоб со слизистой оболочки рта на микрофлору, определение микротоков, цитологическое обследование, аллергологические методы или другие.

Каждому пациенту проводили скрининговые методы обследования в следующем порядке: **утофлуоресцентную стоматоскопию (АФС); аширенная стоматоскопия с прижизненной окраской толуидиновым голубым.**

Неинвазивный, бесконтактный метод аутофлуоресцентной стоматоскопии, проводили с применением отечественного светодиодного аппарата «АФС» (регистрационное удостоверение № ФСР 2011/106669, «Полироник», Россия, Москва), (рис.1),



Рисунок 1

который позволяет выявлять очаги аномального свечения, связанные с наличием воспалительных, предраковых и злокачественных заболеваний СОР. Излучение аппарата направляли в полость рта и через специальные очки с фильтром, при выключенном свете проводили осмотр всех отделов ротовой полости, оценивая возникающее при этом эндогенное флуоресцентное свечение, обращая внимание на цветовую палитру свечения всех отделов СОР, выявляя очаги аномального свечения [7].

Расширенную стоматоскопию проводили с использованием системы Ora-test с прижизненной окраской толуидиновым голубым [8]. Метод прижизненной окраски толуидиновым голубым участков поражения СОР при подозрении на рак основывается на накоплении красителя в расширенных межклеточных пространствах атипичных клеток. Визуально определяется окрашивание участков поражения в темно-синий цвет.

Для оценки различия частот в распределении получаемых результатов использовали критерий χ^2 , в том числе с поправкой на правдоподобие, при малом количестве встречаемого признака [10]. Нулевую гипотезу об отсутствии различий в частотах признака отклоняли при уровне значимости $p < 0,05$.

Для оценки качественных характеристик предлагаемых диагностических процедур составлялись матрицы сопряженности по каждой группе больных с определенным диагнозом. На их основе рассчитывались показатели

чувствительности (Se) и специфичности (Sp), соответственно, как доли верно определенных злокачественных образований по результатам скрининговых методов обследования к общему числу больных раком, выявленных по результатам гистологического анализа, и доли верно определенных пациентов, у которых рак не диагностировался по результатам предложенных методов скрининга, ко всем больным у которых по результатам гистологического анализа рак определен не был.

Для наглядности оценки полученных результатов использовали график в виде дерева решений.

Результаты и обсуждение:

В исследовании участвовало 44 человека. В выборке преобладали женщины ($\chi^2=8,909$; $p=0,003$). После комплексного обследования у 27 (62%) пациентов был поставлен диагноз «плоский лишай, эрозивно-язвенная форма», у 16 (36%) – «веррукозная лейкоплакия», у 1 (2%) – «новообразование языка».

При проведении аутофлуоресцентной стоматоскопии у 26 пациентов с диагнозом «плоский лишай, эрозивно-язвенная форма» в очаге поражения отметили затемнение на фоне зеленого свечения здоровой СОР [10]. Такое свечение свидетельствует о воспалительном процессе, которое возникает при эрозивно-язвенной форме плоского лишая (рис. 2,3).

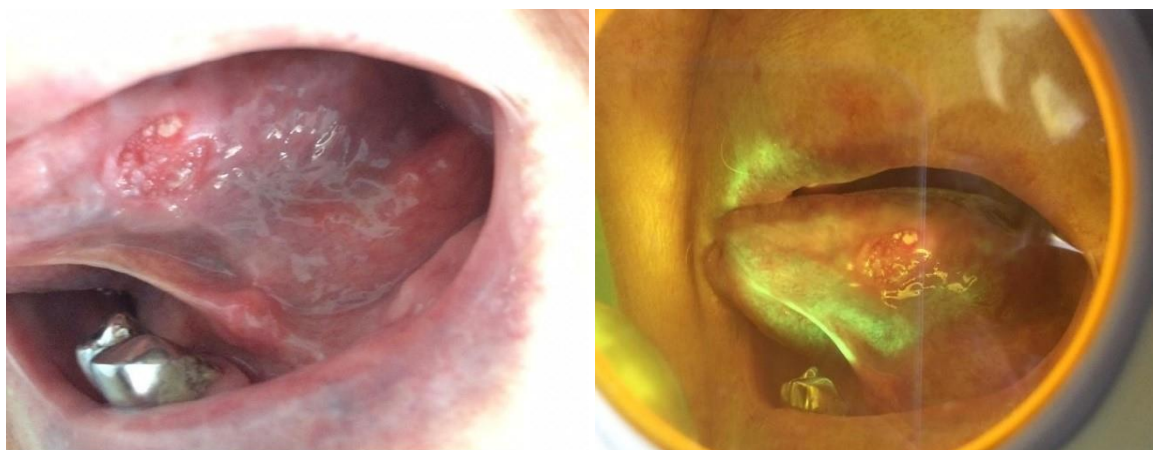


Рисунок 2 Рисунок 3

У 1 пациента с эрозивно-язвенной формой плоского лишая десневого края верхней челюсти

справа очаг поражения флуоресцировал бурым цветом с красным вкраплением (рис.4,5).



Рисунок 4 Рисунок 5

При окрашивании участков поражения толуидиновым голубым у 22 (81%) пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая, после смывания красителя, слизистая оболочка пораженного участка приняла прежний цвет, у 4 (15%) пациентов очаг поражения окрасился в голубой цвет (различие с долей пациентов с

возвращением к прежнему цвету - $\chi^2=24,033$; $p<0,001$), у 1 пациента (4%) – в синий (различие с долей пациентов с возвращением к прежнему цвету - $\chi^2=39,241$; $p<0,001$ (с поправкой на правдоподобие)), (рис.6,7).

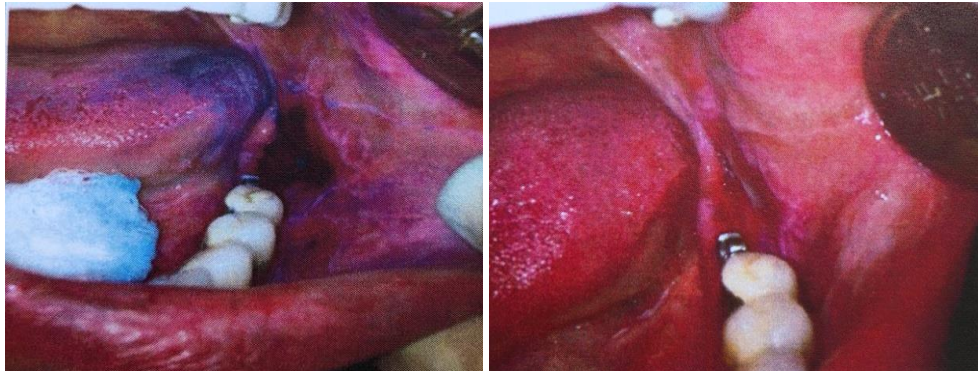


Рисунок 6 Рисунок 7

Изменение цвета флуоресцентного свечения и выраженного окрашивания очага поражения в синий цвет произошли у одного и того же пациента. Был поставлен предварительный диагноз – рак слизистой оболочки рта. У этого пациента была взята биопсия. В образце ткани на фоне периферической крови – большое количество плоского эпителия с выраженными чертами атипии – крупные, неправильной формы ядра с высоким ядерно-цитоплазматическим индексом. Структура хроматина грубая. Встречаются 2-3 ядрышка. Выявлена высокая митотическая активность. На этом основании был подтвержден диагноз – рак слизистой оболочки рта. Пациент был направлен на лечение в районный онкодиспансер.

При использовании скрининговых методов

исследования в группе пациентов с «веррукозной лейкоплакией» были получены следующие результаты:

Аутофлуоресцентная визуализация показала - у 14 пациентов участки поражения с локализацией на слизистой оболочке боковой поверхности языка, дна полости рта, альвеолярного отростка, щеки светились «жемчужным» или зеленоватым цветом.

У 2 пациентов очаги поражения «веррукозной лейкоплакии» на слизистой оболочке альвеолярной части нижней челюсти (рис.8,9) и щеки (рис.10,11) светились красным цветом, (различие с долей пациентов с возвращением к прежнему цвету - $\chi^2=20,248$; $p<0,001$ (с поправкой на правдоподобие)).

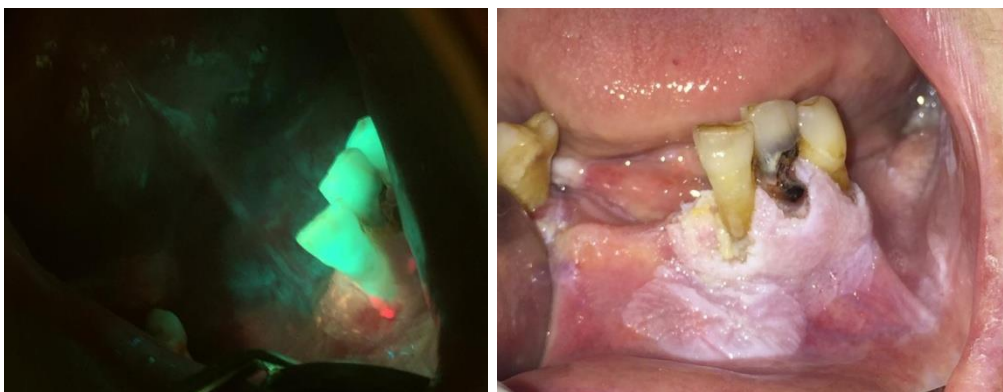


Рисунок 8 Рисунок 9

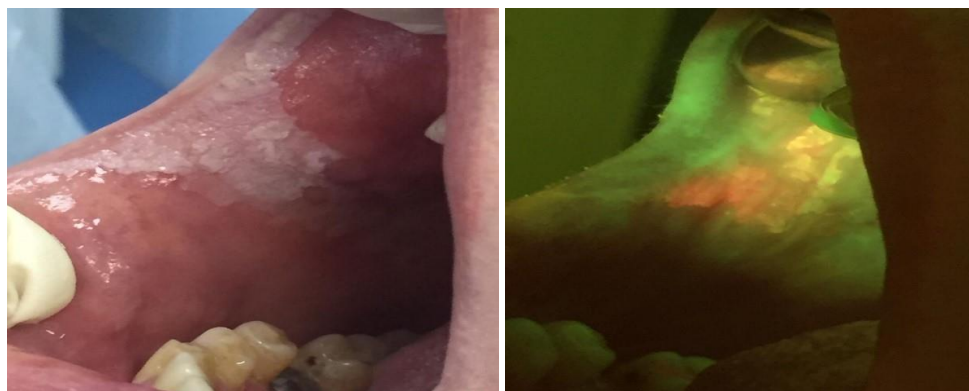


Рисунок 10 Рисунок 11

При окрашивании гиперкератотических участков поражения толуидиновым голубым, после смывания красителя, у 14 пациентов исследуемый участок приобрёл нормальный или слегка голубой

цвет.

У 2 пациентов участок веррукозной лейкоплакии окрасился в синий цвет. (рис.12, 13).



Рисунок 12 Рисунок 13

Изменение цвета флуоресценции пораженного очага в красный цвет и его окрашивание в синий цвет произошло у одних и тех же пациентов. Этим пациентам был поставлен предварительный диагноз – рак слизистой оболочки рта и проведена биопсия. В биопсийном материале клеток плоского эпителия определялась атипия – укрупненные и вытянутые ядра с грубым зернистым хроматином, неправильной формы двухядерные ядра. По результатам биопсии у этих пациентов был подтвержден диагноз – рак слизистой оболочки рта. Их направили в районный онкодиспансер на лечение.

Остальные пациенты с диагнозом «веррукозная лейкоплакия» были направлены на хирургическое лечение – иссечение очагов поражения с последующей биопсией. В биоптате у этих пациентов определялось большое количество пластов и клеток ороговевшего плоского эпителия. Этим пациентам были даны рекомендации по профилактике рецидива лейкоплакии.

У одного пациента с новообразованием в переднем отделе языка из анамнеза было выявлено, первоначально, наличие папилломы на данном месте (рис.14). Аутофлуоресцентная визуализация новообразования показала изменение цвета на

розовый с красными вкраплениями на фоне нормального свечения (рис.15).



Рисунок 14 Рисунок 15

При окрашивании участка поражения толуидиновым голубым произошло окрашивание в синий цвет, что свидетельствовало об озлокачествлении новообразования. Пациент был направлен на иссечения новообразования с последующей биопсией.

При гистологическом исследовании определилось большое количество групп и отдельно лежащих клеток плоского эпителия с выраженными чертами атипии – укрупненные, неправильной формы ядра с пятнистой структурой хроматина, имеющие от 3 до 5 ядерышек. Выявлена

высокая митотическая активность.

По результатам биопсии был поставлен диагноз – плоскоклеточный рак, Пациент был направлен в районный онкодиспансер.

В таблице 1 представлены результаты расчета специфичности и чувствительности рассмотренных скрининговых методов обследования для выявления злокачественных новообразований на ранних стадиях. Как видно предложенные методы на данных диагнозах больных показали 100% чувствительности и специфичности.

Таблица 1.

Группа пациентов	Плоский лишай, эрозивно-язвенная форма (n=27)	Веррукозная лейкоплакия (n=16)	Новообразование языка (n=1)
Скрининговые методы обследования	Se=100%; Sp=100%;	Se=100%; Sp=100%;	Se=100%; Sp=100%;

Таким образом, проведенное исследование достоверно показало эффективность используемых нами скрининговых методов диагностики онкологических заболеваний СОР – аутофлуоресцентной визуализации и окрашивание

толуидиновым голубым.

Для наглядности этапов проводимых скрининговых методов обследования была построена схема в виде дерева решения, представленная на рисунке 16.



Рисунок. 16. Дерево решений по этапам скрининговых методов обследования

Это дает нам право сделать вывод: внедрение и применение современных, эффективных скрининговых методов в стоматологической практике на амбулаторно-поликлиническом приеме позволит улучшить диагностику и тактику лечения заболеваний СОР, сопровождающихся длительно не заживающими эрозиями и процессами пара- и гиперкератоза. Это в свою очередь приведет к снижению смертности от онкологических заболеваний.

Список литературы:

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ВГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2018 г. [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Edited by A. D.Kaprin, V. V. Starinsky, G.V. Petrova. - M.: MNI OI named in honor of P. A. Herzen - Branch of "NMIC", Russian Health Ministry, 2018 (in Russ.)]

2. Гажва С.И., Котунова Н.А. Повышение эффективности ранней диагностики заболеваний слизистой оболочки рта // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. [Gazhva S.I., Kotunova N.A. Modern problems of science and education. - 2017. - No. 5 // Modern problems of science and education. - 2017. - No. 5 (in Russ.)]

3. Sweeny L, Dean NR, Magnuson JS, Carroll WR, Clemons L, Rosenthal EL. Assessment of Tissue Autofluorescence and Reflectance for Oral Cavity Cancer Screening. Otolaryngology–Head and Neck Surgery [Internet]. SAGE Publications; 2011 Jul 29; 145 (6):956–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0194599811416773>

4. Янушевич О.О., Крихели Н.И., Волков Е.А., Гришина Л.В., Позднякова Т.И., Булгакова Н.Н. Скрининговые методы диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки рта. Учебно-методическое пособие для студентов, обучающихся по специальности 31.05.03. «Стоматология», М., 2017, с. 68. [Yanushevich O.O., Krikheli N.I., Volkov E.A., Grishina L.V., Pozdnyakova T.I., Bulgakova N.N. Screening methods for the diagnosis of precancerous diseases of the oral mucosa. Educational-methodical manual for students studying in the specialty 05/31/03. "Dentistry", M., 2017, p. 68. (In Russ.)]

5. A study to evaluate the efficacy of toluidine blue and cytology in detecting oral cancer and dysplastic lesions / Rahman F., Tippu SR., Khandelwal S., Girish KL, Manjunath BC, Bhargava A. // Quintessence Int. - 2012. - Vol. 43(1). - P. 51-9.

6. Позднякова Т.И., Маркова Г.Б., Марков Б.П., Кудина М.О. Возможности применения аутофлуоресцентной стоматоскопии на амбулаторно-поликлиническом приеме. Научно-практический журнал «Форум –стоматологии». Dental Forum, X юбилейный международный конгресс, «Современные аспекты профилактики стоматологических заболеваний», № 4/ 2018 с. 56-58. [Pozdnyakova T.I., Markova G.B., Markov B.P.,

Kudina M.O. Possibilities of using autofluorescence stomatoscopy on an outpatient basis. Scientific and practical journal "Forum-Dentistry". Dental Forum, X anniversary international congress, "Modern aspects of the prevention of dental diseases", No. 4/2018 с. 56-58. (In Russ.)]

7. Пурсанова А.Е., Казарина Л.Н., Гулян У.Г., Серхель Е.В. Оценка эффективности терапии предраковых заболеваний слизистой оболочки рта при помощи аутофлуоресцентной диагностики // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. [Pursanova A.E., Kazarina L.N., Gulyan U.G., Serhel E.V. Evaluation of the effectiveness of treatment of precancerous diseases of the oral mucosa using autofluorescence diagnostics // Modern problems of science and education. - 2018. - No. 4. (In Russ.)]

8. Missmann M, Jank S, Laimer K, Gassner R. A reason for the use of toluidine blue staining in the presurgical management of patients with oral squamous cell carcinomas. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology [Internet]. Elsevier BV; 2006 Dec; 102(6):741–3. Available from:

<http://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.03.012>

9. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) Экология человека. 2008. № 6. С. 58-68.

10. Крихели Н.И., Позднякова Т.И., Булгакова Н.Н., Прокудина Е.Ю. Результаты аутофлуоресцентной стоматоскопии плоского лишая, как скринингового метода выявления предраковых и раковых изменений слизистой оболочки рта. /Российская стоматология, 2016 № 4(9) с.13-18 [Krikheli N.I., Pozdnyakova T.I., Bulgakova N.N. The results of autofluorescence stomatoscopy of oral lichen planus as a new promising direction of screening method for revealing premalignant and malignant lesions in dentistry. Rossiskaya stomatologia 2016, 4 (9):13-18 (in Russ.)]

Список сокращений:

ОР – слизистая оболочка рта.

ФС – аутофлуоресцентная стоматоскопия

Сведения об авторах:

Крихели Н.И- <https://orcid.org/0000-0003-1118-4880>;

Позднякова Т.И. - <https://orcid.org/0000-0003-4089-7097>

Маркова Г.Б. – <https://orcid.org/0000-0001-9789-1230>

Финансирование – отсутствует.

Конфликт интересов – отсутствует.

Благодарности – отсутствуют.

Вклад авторов:

Крихели Н.И. – разработка концепции научной работы в свете современного представления об онкологической настороженности в стоматологии.

Позднякова Т.И. – подбор клинического материала на амбулаторно-поликлиническом приеме, анализ современных методов диагностики предраковых и раковых заболеваний слизистой оболочки полости рта. Подбор иллюстрационного материала.

Маркова Г.Б. – анализ современной научной литературы по представленной теме, составление черновика рукописи, оформление иллюстрационного материала.

Подписи к рисункам:

Рис.1.Аппарат светодиодный АФС для проведения аутофлуоресцентной стоматоскопии

Рис.2. Боковая поверхность языка слева. Плоский лишай эрозивно-язвенная форма.

Рис.3. Аутофлуоресцентное свечение очага поражения при эрозивно-язвенной форме плоского лишая слизистой оболочки поверхности языка слева.

Рис. 4 Плоский лишай десневого края в области зубов 14, 15, эрозивно-язвенная форма.

Рис.5 Красная флуоресценция очага поражения.

Рис. 6. Плоский лишай эрозивно-язвенной формы слизистой оболочки щеки слева

Рис.7. Окрашивание очага поражения эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки щеки слева

Рис.8. Веррукозная лейкоплакия слизистой оболочки альвеолярной части нижней челюсти.

Рис.9. Аутофлуоресцентная визуализация очага веррукозной лейкоплакии.

Рис.10. Веррукозная лейкоплакия слизистой оболочки щеки справа.

Рис.11. Аутофлуоресцентное свечение очага поражения слизистой оболочки щеки.

Рис.12. Веррукозная лейкоплакия слизистой оболочки щеки справа

Рис.13. Окрашивание участка веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки щеки справа толуидиновым голубым.

Рис. 14. Новообразование на боковой поверхности языка, слева.

Рис. 15. Аутофлуоресцентная визуализация новообразования на боковой поверхности языка, слева.

Рис. 16. Дерево решений по этапам скрининговых методов обследования

Таб. 1 Результаты расчета специфичности и чувствительности рассмотренных скрининговых методов обследования

Krikheli N.I., Pozdnyakova T.I., Markova G.B.

Screening methods and their role in the early diagnosis of precancerous and cancerous diseases of the oral mucosa.

Krikheli N.I., Pozdnyakova T.I., Markova G.B.

Today, malignant neoplasms are one of the main causes of death with the annual registration of more than 10 million new cases. The use of screening diagnostic methods to detect precancerous diseases of oral mucosa and the early stages of asymptomatic cancer can reduce mortality from squamous cell carcinomas by 80%.

The aim of the study: "The use of an affordable and effective screening method for the diagnosis of precancerous diseases and early cancer of the oral mucosa."

In complex diagnostics, 44 people aged 38 - 72 years were taken. Of these, 15 (34%) are men and 29 (66%) are women who seek outpatient consultation and dental care at the departments of Clinical Dentistry, Orthopedic Dentistry and Gnatology at MSMSU.

All patients had multiple affected sections of the oral mucosa. After a thorough comprehensive examination, autofluorescence stomatoscopy and advanced stomatoscopy with intravital staining with toluidine blue were performed on each patient. The research results showed that a comprehensive examination using modern, effective, reliable screening methods in dental practice on an outpatient basis can improve the diagnosis and treatment tactics of oral mucosa diseases accompanied by long-term non-healing erosions with para- and hyperkeratosis processes, which will lead to a decrease in mortality from oncological diseases.

Key words: autofluorescence stomatoscopy, oral cavity, advanced stomatoscopy with intravital staining with toluidine blue.

1. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. - M.: MNIOI them. P.A. Herzen - branch of the All-Russian National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia, 2018 [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. - M.: MNIOI them. P.A. Herzen - Branch "NMIK" of the Ministry of Health of Russia, 2018]

2. Gzhva S.I., Kotunova N.A. Improving the efficiency of early diagnosis of diseases of the oral mucosa // Modern problems of science and education. - 2017. - No. 5. [S. I. Gzhva, N. A. Kotunova. Modern problems of science and education. - 2017. - №5 // Modern problems of science and education. - 2017. - No. 5.

3. Sweeney L., Dean NR, Magnuson JS, Carroll VR, Clemons L., Rosenthal E.L. .. Assessment of autofluorescence and tissue reflection for screening for oral cancer. Otolaryngology - Head and Neck Surgery [Internet]. SAGE publications; 2011 July 29; 145 (6): 956-60. Available at: <http://dx.doi.org/10.1177/0194599811416773>

4. Yanushevich O.O., Krikheli N.I., Volkov E.A., Grishina L.V., Pozdnyakova T.I., Bulgakova N.N. Screening methods for the diagnosis of precancerous diseases of the membrane of the mouth. Study guide for students studying in the specialty 31.05.03. "Dentistry", M., 2017, p. 68. [Yanushevich O.O., Krikheli N.I., Volkov E.A., Grishina L.V., Pozdnyakova T.I., Bulgakova N.N. Screening methods for the diagnosis of precancerous diseases of the oral mucosa. Study guide for students studying in the specialty 31.05.03. "Dentistry", M., 2017, p. 68.]

5. Research to assess the effectiveness of toluidine blue and cytology in the detection of oral cancer and dysplastic lesions / Rahman F., Tippu S.R., Handelwal S., Girish K.L., Manjunath V.S., Bhargava A. // Quintessence Int. - 2012. -- T. 43 (1). - S. 51-9.

6. Pozdnyakova T.I., Markova G.B., Markov B.P., Kudina M.O. Possibilities of using autofluorescent

stomatocopy at outpatient clinics. Scientific and practical journal "Forum-Dentistry". Dental Forum, X Anniversary International Congress, "Modern Aspects of Prevention of Dental Diseases", No. 4/2018 p. 56-58. [Pozdnyakova T.I., Markova G.B., Markov B.P., Kudina M.O. Possibilities of using autofluorescence stomatocopy in an outpatient setting. Scientific and practical journal "Forum-Dentistry". Dental Forum, X Anniversary International Congress "Modern Aspects of Prevention of Dental Diseases", No. 4/2018 p. 56-58. (In Russian)]

7. Pursanova A.E., Kazarina L.N., Gulyan U.G., Serhel E.V. Evaluation of the effectiveness of therapy for precancerous diseases of the oral membrane using autofluorescent diagnostics // Modern problems of science and education. - 2018. - № 4. [Pursanova A.E., Kazarina L.N., Gulyan Yu.G., Serhel E.V. Evaluation of the effectiveness of treatment of precancerous diseases of the oral mucosa using autofluorescence diagnostics // Modern problems of science and education. - 2018. - No. 4.]

8. Missmann M., Jank S., Laimer K., Gassner R. The reason for using toluidine blue staining in the preoperative management of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontics [Internet]. Elsevier BV; 2006 Dec; 102 (6):

741-3. Available at: <http://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.03.012>

9. Krikheli N.I., Pozdnyakova T.I., Bulgakova N.N., Prokudina E.Yu. Results of autofluorescence stomatocopy of lichen planus as a screening method for precancerous and cancerous changes in the lining of the mouth. / Russian dentistry, 2016 № 4 (9) p.13-18 [Krikheli N.I., Pozdnyakova T.I., Bulgakova N.N. The results of autofluorescence stomatocopy of lichen planus of the mouth as a new promising direction of screening method for detecting precancerous and malignant formations in dentistry are presented. Russian Dentistry 2016, 4 (9): 13-18]

Funding – Absent

Conflict of interest – Absent

Acknowledgment – Absent

Author contributions:

Krikheli N.I. - development of the concept of scientific work in the modern understanding of oncological alertness in dentistry.

T.I. Pozdnyakova - selection of clinical material for outpatient visits, analysis of modern methods for diagnosing precancerous and cancerous diseases of the oral mucosa. Selection of illustrative material.

Markova G.B. - analysis of modern scientific literature on the presented topic, compilation of a draft of the manuscript, design of illustrative material.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

CLINICAL AND VIROLOGICAL OUTCOMES OF TENOFOVIR ALAFENAMIDE TREATMENT IN PATIENTS WITH HEPATITIS B VIRUS INFECTION

Tuvshinbayar N^{1,2}, Amaraa R¹, Burmaajav B², Gegeebadrakh¹, Baatarkhuu O³
¹*Department of Gastroenterology, State Second Central Hospital, Ulaanbaatar, Mongolia*
²*"Ach" Medical University, Ulaanbaatar, Mongolia*
³*Department of Infectious Diseases, School of Medicine, Mongolian National University of Medical Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia*

Introduction

WHO estimates that 296 million people were living with chronic hepatitis B infection in 2019, with 1.5 million new infections each year. The latest data shows that 10.6-11.6 % of Mongolian population are infected with hepatitis B virus infection.

Goal

Evaluate the clinical and virological outcome of tenofovir alafenamide treatment in patients with hepatitis B infection.

Materials and Methods

The clinical trials have evaluated TAF in HBeAg positive and HBeAg negative HBV patients. The trials have similar design and randomized, Single-blind, the subjects are unaware of which group they have been assigned to studies. The primary efficacy endpoint was the proportion of patients with HBV-DNA < 29 IU/ml at weeks 96. Other virological result endpoints were the proportion of patients with HBsAg seroconversion at weeks 96.

Results

The virologic endpoints, an HBV-DNA < 29 IU/ml at weeks 96, was achieved by 243(79.1%) receiving TAF, 111(75.4)% of patients which were non-inferior to the 106(78.5%) patients receiving TDF (95% confidence interval (CI) 9.7–2.5); p = 0.26. After of treatment at week 96, significant higher rates of ALT normalization was seen in the TAF group compared to the TDF group (209(68%) "vs" 83(56.4%) "vs" 82(60.8%), p = 0.001) Result: At 96 weeks of treatment, patients receiving TAF had significantly smaller reductions in bone mineral density(BMD) compared with patients receiving TDF. At weeks 96, median changes in eGFR were significantly smaller in the TAF recipients compared with the TDF recipients.

Conclusion:

TAF and switching from TDF to TAF are similar efficacy and safety in long-term treatment of TDF.

Key words: HBV-DNA, qHBsAg, HBeAg, tenofovir alafenamid fumarate, tenofovir disoproxil fumarate

Introduction

WHO estimates that 296 million people were living with chronic hepatitis B infection in 2019, with 1.5 million new infections each year. The latest data shows that 10.6-11.6 % of Mongolian population are infected with hepatitis B virus infection.

Seven medications have been formally licensed by the United States Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection: interferon- α , pegylated interferon- α , lamivudine, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudine, tenofovir alafenamide (TAF) and tenofovir disoproxil fumarate (TDF). These drugs fall currently fall into two classes of treatments for chronic HBV infection: interferons and nucleoside or nucleotide analogs.

HBV DNA polymerase is the main target for the nucleos(t)ide analogs such as TAF and TDV. Treatment guidelines from the American Association for The Study of Liver Diseases (AASLD) 2018 Hepatitis B Guidance complements the AASLD 2016 Practice Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B and updates the previous hepatitis B virus (HBV) guidelines from 2009. The 2018 updated guidance for CHB includes updates on treatment since the 2016 HBV guidelines (notably the use of tenofovir alafenamide) and guidance on screening, counseling, and prevention; specialized virologic and serologic

tests; monitoring of untreated patients; and treatment of hepatitis B in special populations, including persons with viral coinfections, acute hepatitis B, recipients of immunosuppressive therapy, and transplant recipients [1, 2, 3, 4, 5]. Since the publication of the 2016 AASLD Hepatitis B Guidelines, tenofovir alafenamide (TAF) has been approved for the treatment of CHB by the Ministry of Health of Mongolia.

Our study's primary objective was to compare the evaluate the clinical and virological results of tenofovir alafenamide and disoproxil fumarate in treatment-naive and treatment-experienced adults with HBeAg-negative and HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection.

Materials and Methods

Study Cohort

The study was approved by the Ethics Committee of the "Ach" Medical University of Mongolia. The primary objective of this study is to compare the There were no other significant between-group differences in *virological and clinical results* of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil in treatment-naive and treatment-experienced adults with hepatitis B e antigen (HBeAg)-negative chronic hepatitis B virus infection. All research participants must give their permission to be part of a study and they taken pertinent

information to make an “informed” consent to participate.

A total of 589 patients were enrolled across studies, with 218 HBeAg-negative patients and 371 HBeAg-positive patients. Patients with a history of prior malignancy except skin cancer, significant concurrent medical illness such as cardiac and renal diseases, hepatocellular carcinoma, intractable ascites that could not be controlled by medical therapy, isolated bone or brain metastasis, chronic use of antiviral therapy known to have activity against HBV infection apart from study medications (e.g. lamivudine, adefovir dipivoxil) within the previous 6 months and female patients who were pregnant or breast-feeding were excluded from the study. Eligible patients had a separate consent to this study.

Clinical Staging

The clinical stages were based on the medical history of all patients. Participants were screened for inclusion for the study if they were 18-70 years age and, having taken part in HBV test. For both the HBeAg-positive and -negative groups, the principal inclusion criteria were a plasma HBV-DNA level $\geq 20,000$ IU/mL, ALT ≥ 60 U/L for males or ALT ≥ 38 U/L for females that did not exceed ten times the upper limit of ALT normal and an estimated creatinine (Cr) clearance ≥ 50 mL/min (by Cockcroft-Gault method). Of these, 307 patients were randomized to the TAF treatment group, 147 patients were randomized to the TDF treatment group, and 135 patients switched from TDF to TAF before treatment. In chronic hepatitis B patients receiving long-term sequential Neucleos(t)ides, most of these CHB patients experienced drug resistance and were switched to TDF. However, some of the patients on long-term TDF experienced impairment of renal function and bone mineral density. After TAF was available in clinical practice, these patients were given the option to switch from TDF to TAF. Randomization

was stratified by plasma HBV DNA level ≥ 7 to < 8 log₁₀ IU/mL, ≥ 8 log₁₀ IU/mL and oral antiviral treatment status (treatment-naive ".vs" treatment-experienced) at screening. Randomization was performed using an interactive web response system.

The primary *virological result* endpoint was the proportion of patients with HBV-DNA < 29 IU/ml after weeks 96 of starting treatment. Other prespecified results endpoints were the proportion of patients with HBsAg seroconversion to anti-HBs at week 96. Other prespecified efficacy endpoints were the proportion of patients with ALT normalization at weeks 96. Efficacy and safety outcomes at 96 weeks after starting treatment were evaluated. No mention is made regarding tracking adverse events or the need to stop or switch therapies because of events.

Statistical Analysis

Descriptive statistics and frequency distributions were computed for all the variables. The data were tested for normality using the Shapiro-Wilk test. For continuous variables, one-way ANOVA was carried out for more than two groups, followed by multiple comparison tests if the ANOVA result was significant. Independent t-tests were used for comparing two groups. The Chi-square test was used for categorical data. Statistical significance was determined at a p-value lower than 0.05. All statistical analyses were performed using SPSS (version 25).

Results

The general characteristics of the patients are summarized in Table 1. The recruited subjects came from different regions and places.

The number of samples collected from each province approximately of people living in the provinces and people living in the capital city (35.7% ".vs" 64.3%). The rate of participation was with 352 (59.8%) higher amongst women than amongst men 237 (40.2%) $p < 0.05$.

Table 1.

General characteristics of study population					
Variables	Total N=589(%)	TAF(25mg) n=307	TDF(300mg) n=147	TDF-TAF N=135	
Age groups	<30	37(6.2)	17(5.5)	11(7.5)	9(6.6)
	30-39	110(18.6)	51(16.6)	36(24.5)	23(17.0)
	40-49	215(36.5)	123(40.0)	50(34.0)	42(31.1)
	50-59	136(23.0)	66(21.5)	31(21.1)	39(28.8)
	>59	91(15.4%)	52(16.9)	18(12.2)	21(15.5)
(M ⁺ -m)	44.7±12.2				
HBeAg negative	218(38.1)	121(55.5)	53(24.3)	44(20.1)	
HBeAg positive	371(61.9)	186(50.2)	94(25.3)	91(24.5)	
Gender	Male (%)	237(40.2)	114	67	56
	Female (%)	352(59.8)	192	81	79
Regions	Ulaanbaatar	379(64.3)	212	78	89
	Other	210(35.7)	111	63	36

The *virological* endpoints, an HBV-DNA < 29 IU/ml at weeks 96, was achieved by 243(79.1%) receiving TAF, 111(75.4)% of patients which were non-inferior to the 106(78.5%) patients receiving TDF

(95% confidence interval (CI 9.7–2.5); $p = 0.26$. At week 96, significant higher rates of ALT normalization was seen in the TAF group compared to the TDF group (209(68%) "vs" 83(56.4%) "vs" 82(60.8%), $p = 0.001$)

(Figure 1). TAF and switching from TDF to TAF were similar efficacy and safety in long-term treatment of TDF. More patients in the TAF group experienced

HBsAg loss than in the TDF and TDF-TAF group 2.1% ".vs" 1.0% and 2.1% but this was not statistically significant (Figure 1).

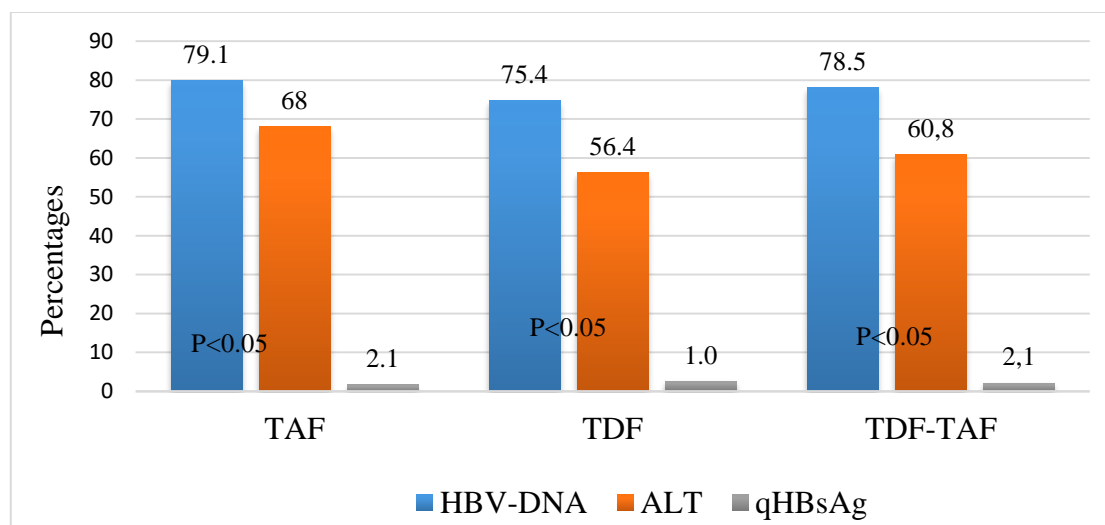


Figure 1. Virological outcome endpoints in patients at weeks 96. TAF-tenofovir alafenamide fumarate, TDF- tenofovir disoproxil fumarate, TDF-TAF switching tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide at 96 weeks. P-values for the chi square analyses.

There were no significant differences in baseline characteristics between the two treatment groups (Table 2).

Table 2.

Variables	Virological outcome of groups			Proportional difference (CI)	P-value
	TAF (25mg) n=307	TDF(300mg) n=147	TDF-TAF n=135		
HBV-DNA < 29IU/mL	243(79.1%)	111(75.4%)	106(78.5%)	1.7% (-3.7 to 7.3)	0.46
ALT-normalization*	209(68%)	83(56.4%)	82(60.8%)	17.9% (8.0 to 27.7)	0.0005

[†]Using American Association for the Study of Liver Diseases criteria of \leq ALT 30 U/l for males and \leq 19 U/l for females; ALT - alanine aminotransferase.

A total of 218 HBeAg-negative patients were randomized and received treatment with either TAF 25 mg or TDF 300 mg and TDF-TAF. The virological results endpoint of an HBV-DNA level < 29 IU/ml at week 96 was achieved by 93.6% patients receiving TAF, which was non-inferior to the 91.2% patients

receiving TDF and 93.4% patients receiving TDF to TAF ($p = 0.48$). At week 96, significant higher proportions of ALT normalization were seen in the TAF group compared to the TDF treated group (68% ".vs" 56.3%, $p = 0.001$) but those proportions did not differ from the TDF-TAF group (63%). Rates of HBsAg loss by week 96 were approximately 1% in all three groups regardless of which treatment was received (Table 3).

Table 3.

Variables	Virological results endpoints of HBeAg-negative patients at 96 weeks.			*p-value
	TAF 25mg n = 121 N (%)	TDF 300mg n = 53 N (%)	TDF-TAF 300mg-25mg n = 44 N (%)	
HBV-DNA < 29 IU/mL	113(93.6)	48(91.2)	41(93.4)	0.480
ALT - normalization [†]	82(68) ^a	30 (56.4) ^a	29 (63)	0.000
HBsAg loss	1 (1.2)	2 (1.1)	-	0.520

One-way ANOVA result; Tukey multiple post-hoc comparison result: ^a $p = 0.05$, All others were not significant. [†]Using American Association for the Study of Liver Diseases criteria of \leq ALT 30 U/l for males

and ≤ 19 U/l for females; ALT - alanine aminotransferase.

A total of 371 HBeAg-positive patients were randomized and received treatment with either TAF 25 mg or TDF 300 mg or TDF-TAF. The virological results endpoint of an HBV DNA level < 29 IU/ml at week 96 was achieved in 70.9% patients receiving TAF, 63.5% receiving TDF and 72.2% of patients receiving TDF to TAF with no significant differences

(p = 0.26). At week 96, significant higher rates of ALT normalization were seen in the TAF group than the TDF group (45.5% vs 38.5%, p = 0.046). Rates of HBsAg loss by week 96 were very low and only 1 patient in the TAF group, 2 in the TDF and 3 patients in the TDF-TAF group achieved it p = 0.51 (Table 4).

Table 4.

Virological endpoints of HBeAg-positive patients at 96 weeks.

Variables	TAF 25mg	TDF 300mg	TDF-TAF 300mg-25mg	*p-value
	n = 186	n = 94	n = 91	
	N (%)	N (%)	N (%)	
HBV-DNA < 29IU/mL	132 (70.9)	60 (63.5)	65 (72.2)	0.260
ALT-normalization [†]	86 (45.5) ^a	37 (38.5) ^a	46 (51.1)	0.017
HBsAg loss	1 (0.5)	2 (1)	3 (3.3)	0.510
HBeAg loss	15 (7.9)	9 (9.3)	11 (12.2)	0.450
HBeAg seroconversion	10 (5.2)	7 (7.2)	8 (8.8)	0.320

[†]Using American Association for the Study of Liver Diseases criteria of ≤ ALT 30 U/l for males and ≤ 19 U/l for females; ALT - alanine aminotransferase.

We created clinical result defining criteria. This definition did not assess any measurable change in liver function that could objectively indicate meaningful recovery from a clinical standpoint. (Table 5).

Table 5.

Clinical result defining criteria of TAF

Clinical signs	Before antiviral treatment (%)	Antiviral treatment at weeks				
		12	24	36	48	96
		(%)				
Cholestatic syndrome	110(35.8)	31%	29%	25%	25%	21%
Fatigue	236(76.9)	75%	75%	70%	61%	58%
Dyspepsia	245(79.8)	76%	70%	68%	63%	59%
Hemorrhagic syndrome	158(51.4)	49%	49%	48%	47%	46%
inflammatory arthritis	39(12.7)	12%	12%	10%	10%	9%
inflammatory dermatitis	41(13.3)	12%	11%	9%	8%	6%

Clinical manifestations were fatigue 76.9% and 35.9% had jaundice, 79.8% dyspepsia syndrome, 51.4% hemorrhagic syndrome, and 12.7% arthritis, 13.3% showed signs of dermatitis in the TAF group before starting antiviral therapy. Clinical symptoms gradually decreased to 3.7-20.8% during antiviral therapy at 96 weeks. After 96 weeks of TAF treatment with fatigue at least 40% of patients improved. No significant

changes over time were detected. No deaths were observed in this study (Table 5).

In those patients who switched from TDF to TAF at weeks 24 there was a significant improvement in creatinine clearance at week 48 and the patients on long-term TAF maintained stable serum creatine. (Figure 2).

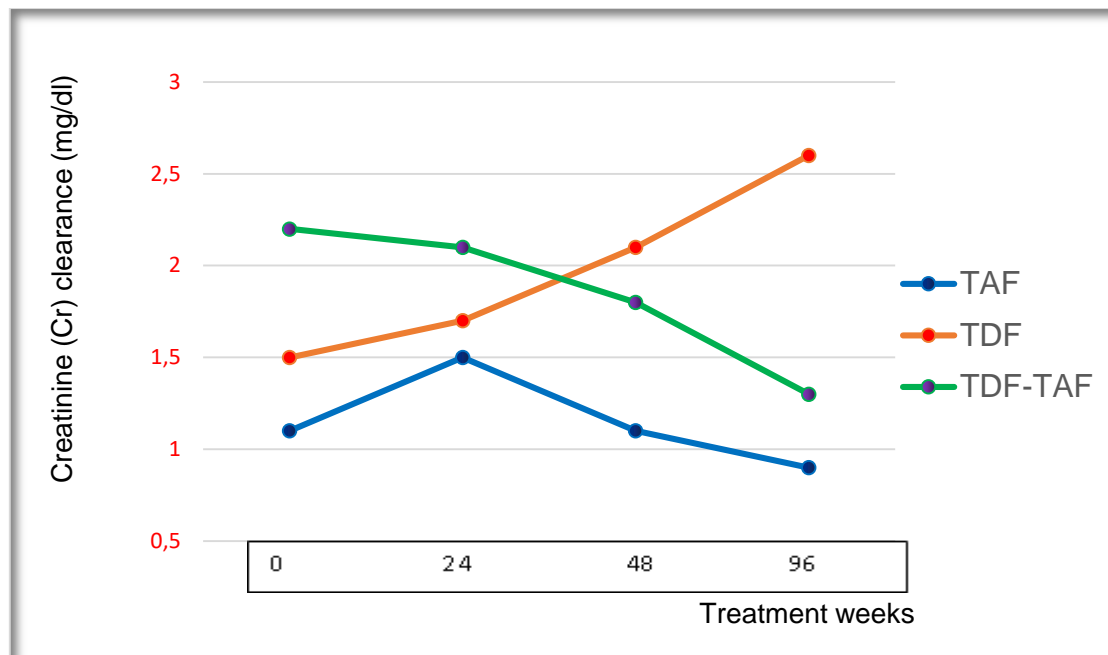


Figure 2. Creatinine clearance at week 24 and 48, 96 weeks of treatment groups

After 96 weeks of therapy have shown that, patients receiving TAF had significantly smaller reductions in bone mineral density (BMD) compared with patients receiving TDF. At weeks 96, median changes in eGFR were significantly smaller in the TAF recipients compared with the TDF recipients. None of the patients experienced serious renal-related adverse effects or proximal renal tubulopathy, including Fanconi syndrome, in the three groups.

Discussion

In 2012, 78 cases of liver cancer per 100 000 individuals were registered and very high prevalence of HBV/HDV co-infection amongst the Mongolian population. Data relating to the use of TAF in certain specific populations are currently limited. They underline the importance of prevention against HBV and the high risk of HDV superinfection amongst HBsAg positives. Both TAF and TDF are prodrugs of tenofovir. However, TAF requires a much lower dose in order to achieve therapeutic levels of tenofovir, which implies that TAF may have less impact on notable harms associated with TDF, namely, bone-related disorders (fractures) and adverse renal outcomes. Given the bone and renal safety concerns associated with long-term TDF therapy, the more favourable pharmacological profile of TAF permits a marked (one-tenth) reduction in dosage and thus reduces systemic exposure, potentially improving bone and renal safety. However, TAF has been shown to increase urine glucose levels (in 5% of TAF patients versus 1% of TDF patients) and LDL-C levels > 300 mg/dL (in 4% of TAF patients "vs" no TDF patients) effects that have not been seen with TDF although the majority of these patients with elevated urine glucose had pre-existing glycosuria at baseline or had risk factors that might contribute to elevated urine glucose levels. Given that HBV patients are on these medications lifelong, the LDL increase can be a concern with long-term users of TAF. As well, the long-term clinical significance of differences in both

renal and BMD changes between TAF and TDF is not known.

With clear evidence from major studies showing that TAF is safe, tolerable, and non-inferior to TDF in terms of achieving the primary endpoint, HBV-DNA levels below 29 IU/ml, in April 2017 EASL added TAF to its list of recommended first-line therapies for treatment of CHB. It is presumed that the other liver societies, including APASL and AASLD, will do the same in their next guidelines [1,3]. In two major clinical trials, compared to TDF recipients, TAF-treated patients had significantly smaller decreases in bone mineral density at both the hip and spine in both HBeAg-positive and HBeAg-negative patients [19,8]. Patients treated with TAF in both studies also had smaller mean increases in serum creatinine, although the difference was only statistically significant in the study of HBeAg-positive patients [3,4,6]. An analysis of patients who had been treated with TDF for 96 weeks and then switched to TAF found that there were improvements in renal and BMD measures that occurred only 24 weeks after the switch [5,7,9,12].

The mechanism behind the bone toxicity associated with TDF is not entirely clear [8-15]. In study cohort, we found a high rate of HIV-infected patients on TDF-containing regimens with proteinuria and albuminuria. Moderately and severely increased proteinuria was detected in 32% and 8% of patients, respectively. Furthermore, moderately increased albuminuria was found in 17% and severely increased albuminuria in 3% of patients. Interestingly, these rates are higher than those reported in randomized phase 3 trials for novel antiretrovirals, which may be partially explained by the older age of patients and higher proportion of comorbidities in a real-life cohort. Therefore, data from real-life cohorts are very important to assess changes in short-and/or long-term toxicity [16-17,21]. As found in previous TDF-to-TAF switch studies, we observed an increase in total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol and HDL

cholesterol. Compared with non-TDF regimens, TDF treatment has been associated with lower lipid levels. This lipid-lowering function is also considered to be an effect of circulating levels of TFV [22-23]. Consistent with previous findings, in the current study, despite an increase in total cholesterol, triglycerides and LDL cholesterol after the TDF-to-TAF switch, no treatment difference was found in the LDL:HDL cholesterol ratio, an essential predictor of cardiovascular risk [24].

Limitations and Future Study

HBV infection has become a chronic condition rather than an acute life-threatening disease in developed countries, thanks to consistent innovation and evolution of effective interventions. Although longevity, viral suppression and the prevention of viral transmission remain key goals, more needs to be achieved to encompass the vision of attaining an optimum level of overall health. Treatment choices and management practices should ensure patients' long-term health with minimal co-morbidity. Treatments that balance optimal efficacy with the potential for improved long-term safety are needed for all patients. In this review, we consider the evolution and development of tenofovir alafenamide (TAF) - a novel pro-drug of tenofovir which offers high antiviral efficacy at doses over ten times lower than tenofovir disoproxil fumarate (TDF). Emerging clinical data suggest that TAF as a single tablet regimen offers highly effective viral suppression in treatment-naïve and treatment-experienced patients with an improved renal and bone safety profile compared to TDF, demonstrated in diverse groups including patients.

Although we do not currently have a time frame for this, experts in the field are optimistic that the substantial progress made in recent years in our knowledge of HBV virology and the immunological response to it have laid the groundwork for researching a host of new therapies and strategic approaches, including those listed earlier, that may lead us closer to this. But we did decided Substantially longer term follow up will be required to determine if the differences in adverse bone effects and adverse kidney effects seen with TAF in comparison to TDF are clinically relevant and how they compare to what has been seen with long-term TDF therapy.

Conclusions

Data from Mongolian adult the study population show that TAF is non-inferior to TDF in efficacy in both HBeAg-negative and HBeAg-positive patients, with high rates of viral suppression overall.

TAF treatment has the same efficacy as TDF treatment in the study population. However, TAF treatment results more safety profile compared with TDF treatment. TAF was well tolerated with low rates of adverse events, comparable to TDF. A significantly lower decrease in the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was observed in patients receiving TAF compared with patients receiving TDF and loss of bone mineral density at the ankle and proximal femur was significantly lower in the TAF groups.

Conflict of Interest

The authors state no conflict of interest.

References

- World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. [accessed on 14 January 2018]. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/154590/9789241549059>.
- Dashtseren B, Bungert A, Bat-Ulzii P, Enkhbat M, Lhagva-Ochir O, Jargalsaikhan G, et al. Endemic prevalence of hepatitis, B and C in Mongolia: A nationwide survive amongst Mongolian adults. *J Viral Hep* 2017; 24(9): 759-67.
- Hill A, Hughes S, Gotham D, Pozniak A. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate is there a true difference in efficacy and safety? *J Virus Erad* 2018; (4): 73-80.
- Ogawa E, Furusyo N, Mindie HN. Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic hepatitis B design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2017; (11): 3197-204.
- Basit SA, Dawood A, Ryan J, Gish R. Tenofovir alafenamide for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10(7): 707-16.
- Ruth B, Ivana C, Kosh A. Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: rationale and clinical trial evidence. *Ther Adv Gastroenterol* 2018; (11):1-12.
- Buti M, Riveiro M, Esteban R. Tenofovir alafenamide fumarate: a new tenofovir prodrug for the treatment of chronic hepatitis B infection. *J Infect Dis* 2017; 216(8): S792-96.
- Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim YS, Fung S, Marcellin P, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2018; 68(4): 672-81.
- Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, Cheng W, Sicard E, Ryder SD, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2015; 62(3): 533-40.
- Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2015; 386: 1546-55.
- Nikolaos P, Prodromos H, Lavrentios P, Emmanouil S, Ioannis K, Evangelos A. Antiviral therapy leads to histological improvement of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *Ann Gastroenterol* 2015; 28(3): 374-8.
- Abdul BS, Dawood A, Ryan J, Gish R. Tenofovir alafenamide for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10(7): 707-16.
- Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1(3): 196-206.

Henry L, Maria B, Robert F, Stephen R, Adrian S, John F, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamid at 96 weeks in chronic HBV patients with risk factors for use of tenofovir disoproxil fumarate. *Therap Adv Gastroenterol*. 2010 Mar; 3(2): 73–76.

Samir K, Frank A, Jose R, Joseph J, David A, Amanda E, et al. Renal safety of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: a pooled analysis of 26 clinical trials. *AIDS* 2019; 33(9): 1455-65.

Kaneko S, Kurosaki M, Tamaki N, Itakura J, Hayashi T, Kirino S, et al. Tenofovir alafenamide for hepatitis B virus infection including switching therapy from tenofovir disoproxil fumarate. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34(11): 2004-10.

Kim SU, Seo YS, Lee HA, Kim MN, Lee YR, Lee HW, et al. A multicenter study of entecavir vs tenofovir on prognosis of treatment chronic hepatitis B in South Korea. *J Hepatol* 2019; 71(3): 456-64

Soheil T, Mohammad D, Shahnaz S. Tenofovir alafenamide: a new drug with various ambiguous aspects in treatment of chronic hepatitis B infection. *Arch clin infect dis*. 2018; 14(1): e65343-4.

Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a

randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1(3): 185-95.

Cathcart AL, Chan HL, Bhardwaj N, Liu Y, Marcellin P, Pan CQ, et al. No Resistance to Tenofovir Alafenamide Detected through 96 Weeks of Treatment in Patients with Chronic Hepatitis B Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62(10): e01064-18.

Shafraan SD, Di Perri G, Esser S, Lelièvre JD, Parczewski M. Planning HIV therapy to prevent future comorbidities: patient years for tenofovir alafenamide. *HIV Med* 2019; 20(7): 1-16.

Millan J, Pinto X, Munoz A, Zuniga M, Rubies-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag* 2009; (5): 757-65.

Tungsiripat M, Kitch D, Glesby MJ, Gupta SK, Mellors JW, Moran L, et al. A pilot study to determine the impact on dyslipidemia of adding tenofovir to stable background antiretroviral therapy: ACTG 5206. *AIDS*. 2010; (24): 1781-4.

Gupta SK, Post FA, Arribas JR, Eron JJ, Wohl DA, Clarke AE, et al. Renal safety of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: a pooled analysis of 26 clinical trials. *AIDS* 2019; 33(9): 1455-65.

Евразийский Союз Ученых.
Серия: медицинские, биологические и химические науки

Ежемесячный научный журнал

№ 5 (98)/2022

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Макаровский Денис Анатольевич

AuthorID: 559173

Заведующий кафедрой организационного управления Института прикладного анализа поведения и психолого-социальных технологий, практикующий психолог, специалист в сфере управления образованием.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

• **Карпенко Юрий Дмитриевич**

AuthorID: 338912

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью ФМБА, Лаборатория эколого-гигиенической оценки отходов (Москва), доктор биологических наук.

• **Малаховский Владимир Владимирович**

AuthorID: 666188

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Факультеты, Факультет послевузовского профессионального образования врачей, кафедра нелекарственных методов терапии и клинической физиологии (Москва), доктор медицинских наук.

• **Ильясов Олег Рашитович**

AuthorID: 331592

Уральский государственный университет путей сообщения, кафедра техносферной безопасности (Екатеринбург), доктор биологических наук

• **Косс Виктор Викторович**

AuthorID: 563195

Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма, НИИ спортивной медицины (Москва), кандидат медицинских наук.

• **Калинина Марина Анатольевна**

AuthorID: 666558

Научный центр психического здоровья, Отдел по изучению психической патологии раннего детского возраста (Москва), кандидат медицинских наук.

• **Сырочкина Мария Александровна**

AuthorID: 772151

Пфайзер, вакцины медицинский отдел (Екатеринбург), кандидат медицинских наук

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов. При перепечатке ссылка на журнал обязательна. Материалы публикуются в авторской редакции.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Художник: Валегин Арсений Петрович
Верстка: Курпатова Ирина Александровна

Адрес редакции:
198320, Санкт-Петербург, Город Красное Село, ул. Геологическая, д. 44, к. 1, литера А
E-mail: info@euroasia-science.ru ;
www.euroasia-science.ru

Учредитель и издатель ООО «Логика+»
Тираж 1000 экз.