

СОДЕРЖАНИЕ

Том 94, номер 1, 2024

С кафедры президиума РАН

<i>М. А. Пирадов</i> Вступительное слово	3
<i>В. Г. Акимкин</i> Национальная система микробиологического мониторинга микроорганизмов, устойчивых к противомикробным препаратам	4
<i>Р. С. Козлов, А. Ю. Кузьменков, А. Г. Виноградова</i> Антибиотикорезистентность как медицинская проблема	11
<i>А. М. Гулюкин, А. В. Капустин, А. В. Мищенко</i> Антибиотикорезистентность как фактор, препятствующий борьбе с инфекционными заболеваниями животных	19
<i>С. В. Шабунин, Г. А. Востроилова, Д. И. Шабанов, И. Ю. Буракова, Ю. Д. Смирнова, М. В. Грязнова, М. Ю. Сыромятников</i> Гены антибиотикорезистентности у возбудителей болезней открытых полостей	25

Организация исследовательской деятельности

<i>Д. В. Косяков, И. В. Селиванова, А. Е. Гуськов</i> Два контура оценки результативности научных организаций в России: текущее состояние и перспективы развития с точки зрения международного опыта	32
---	----

Проблемы экологии

<i>К. Н. Кулик, А. И. Беляев, А. М. Пугачёва, А. А. Зыкова</i> Глобальные проекты агролесомелиорации и их реализация	55
---	----

Обозрение

<i>В. И. Чернов</i> Инновационные радиофармпрепараты в диагностике и радионуклидной терапии злокачественных новообразований	66
--	----

Из рабочей тетради исследователя

<i>Ю. С. Мардынский, И. А. Гулидов, К. Б. Гордон, С. Н. Корякин, А. Н. Соловьёв, В. О. Сабуров, С. А. Иванов, А. Д. Каприн, Т. К. Лобжанидзе, Н. В. Марков, И. М. Железнов, Д. И. Юрков, О. А. Герасимчук, А. Ю. Пресняков, В. И. Зверев, В. П. Смирнов</i> Дистанционная нейтронная терапия: первый отечественный медицинский комплекс	80
--	----

CONTENTS

Vol. 94, No. 1, 2024

From the Rostrum of the RAS Presidium

- M. A. Piradov*
Introduction 3
- V. G. Akimkin*
National system for microbiological monitoring of microorganisms resistant to antimicrobial drugs 4
- R. S. Kozlov, A. Yu. Kuzmenkov, A. G. Vinogradova*
Antibiotic resistance as a medical problem 11
- A. M. Gulyukin, A. V. Kapustin, A. V. Mishchenko*
Antibiotic resistance as a factor, hindering the fight against infectious animal diseases 19
- S. V. Shabunin, G. A. Vostroilova, D. I. Shabanov, I. Yu. Burakova,
Yu. D. Smirnova, M. V. Gryaznova, M. Yu. Syromyatnikov*
Antibiotic resistance genes in pathogens of open cavities 25
-

Organisation of research activity

- D. V. Kosyakov, I. V. Selivanova, A. E. Guskov*
Two circuit assessments of the performance of scientific organizations in Russia: current state and development prospects from the point of view of international experience 32
-

Problems of Ecology

- K. N. Kulik, A. I. Belyaev, A. M. Pugacheva, A. A. Zykova*
Global agroforestry projects and their implementation 55
-

Review

- V. I. Chernov*
Innovative radiopharmaceuticals in cancer diagnostics and radionuclide therapy 66
-

From the Researcher's Notebook

- Yu. S. Mardynsky, I. A. Gulidov, K. B. Gordon, S. N. Koryakin, A. N. Solovyov, V. O. Saburov, S. A. Ivanov,
A. D. Kaprin, T. K. Lobzhanidze, N. V. Markov, I. M. Zhelezhnov, D. I. Yurkov, O. A. Gerasimchuk,
A. Yu. Presnyakov, V. I. Zverev, V. P. Smirnov*
Remote neutron therapy: the first domestic medical complex 80
-
-

ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО

DOI: 10.31857/S0869587324010011, EDN: HBKXJF

3 октября 2023 г. заседание Президиума РАН было посвящено антибиотикорезистентности как одной из глобальных проблем цивилизации, которая представляет реальную угрозу для человечества. В прозвучавших докладах вопрос об устойчивости к антибиотикам обсуждался в контексте здравоохранения и сельского хозяйства, но совершенно очевидно, что всеобъемлющее решение этой проблемы предполагает самое активное участие биологов, химиков и специалистов целого ряда других научных дисциплин.

Прежде всего следует вспомнить, как всё началось. В 1928 г. британский микробиолог А. Флеминг открыл *Penicillium notatum*, спустя десять лет Э. Чейн выделил чистый пенициллин. Первое клиническое применение пенициллина произошло в 1941 г., а в 1945 г. А. Флеминг, Э. Чейн и Г. Флори получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине “за открытие пенициллина и его целобного воздействия при различных инфекционных заболеваниях”. В нашей стране первые клинические испытания отечественного пенициллина, честь создания которого принадлежит З.В. Ермольевой и её коллегам, были проведены в 1943 г. С 1944 г. началось его промышленное производство в СССР, что позволило сократить смертность наших солдат и офицеров от ран и инфекций почти на 80%.

Внедрение антибиотиков в клиническую медицину продлило среднюю продолжительность жизни людей начиная со второй половины XX в. более чем на 20 лет. Только благодаря антибиотикам стали возможны лечение рака, развитие трансплантологии, операций на открытом сердце, снижение детской и материнской смертности и т.п. Применение этих препаратов в сельском хозяйстве обеспечило потребности человечества в пищевом белке.

Однако широкое, часто неконтролируемое применение антибиотиков населением привело к снижению иммунитета, резкому повышению аллергических реакций, развитию антибиотикорезистентности. Резистентность к пенициллину в 1950 г. выявлялась у примерно 60% заболевших, а спустя 40 лет — уже у более чем 90%. Следует отметить, что так называемая золотая эра антибиотиков, когда открывались всё новые их классы и виды, продолжалась с 1945 по 1970-е годы, последний новый их класс был открыт почти 40 лет назад.

В докладе Всемирной организации здравоохранения за 2019 г. антибиотикорезистентность

была признана одной из 10 главных глобальных угроз человечеству. Сегодня рост антибиотикорезистентности идёт на фоне постоянно растущего потребления этих препаратов. В 2019 г. вследствие развившейся устойчивости к антибиотикам в мире умерло около 5 млн человек, причём при сохранении темпов роста антибиотикорезистентности только материнская смертность от бактериальных инфекций может увеличиться в 50 раз. По прогнозам экспертов, уже через 25 лет смертность вследствие антибиотикорезистентности превысит смертность от онкологических заболеваний.

В настоящее время наблюдается сокращение времени развития устойчивости к новым антибиотикам при одновременном уменьшении количества новых их типов, а также падение числа ранее эффективных антибиотиков, используемых при различных заболеваниях. Многие крупные фармацевтические компании перестают разрабатывать эти препараты из-за высокой их стоимости и длительного времени возврата затраченных средств. По данным ВОЗ, уже через 10–15 лет человечество столкнётся с проблемой полной резистентности к антибиотикам.

Что учёные и практики могут предложить людям в складывающихся условиях? Прежде всего это создание гибридных препаратов — антибиотиков с ингибиторами бактериальных ферментов, участвующих в биосинтезе клеточной стенки бактерий, поиск антибактериальных соединений с новыми механизмами действия, разработка новых вакцин против наиболее опасных возбудителей инфекционных болезней, создание препаратов на основе бактериофагов и адьювантов (соединения, используемые для усиления иммунного ответа).

В нашей стране проблеме антибиотикорезистентности уделяется пристальное внимание на всех уровнях государственного управления. Этот вопрос нашёл отражение и в Указе Президента России № 254 от 06.06.2019, и в федеральном законе № 492 от 30.12.2020, и в распоряжениях Правительства РФ, и в работе профильных министерств и ведомств. Полагаю, что нынешнее заседание Президиума РАН станет важным импульсом к проведению совместных исследований антибиотикорезистентности специалистами медицинского, сельскохозяйственного, биологического, химического, математического и других отделений нашей академии.

*М.А. ПИРАДОВ, академик РАН,
вице-президент РАН*

НАЦИОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА МИКРООРГАНИЗМОВ, УСТОЙЧИВЫХ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

© 2024 г. В. Г. Акимкин^{а,*}

^аЦентральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

*E-mail: vgakimkin@yandex.ru

Поступила в редакцию 25.11.2023 г.

После доработки 30.12.2023 г.

Принята к публикации 07.12.2023 г.

Устойчивость патогенов к противомикробным препаратам — глобальная проблема, с которой связаны миллионы дополнительных смертей в год. Помимо рисков для здоровья людей, животных и окружающей среды, это явление подрывает функционирование агропродовольственных систем. Роспотребнадзор всеми силами противодействует распространению антибиотикорезистентности в России как через медицинские организации, так и через пищевые продукты. В ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора установлена гетерогенность популяций ESKAPE-патогенов. Показано, что даже в пределах одной линии патогенные изоляты могут иметь свои отличительные особенности, сформировавшиеся в процессе эволюции. Клональная схожесть штаммов, выделенных из продуктов питания, а также циркуляция в пищевой цепи трансмиссивных генов *KPC*, *NDM*, *MBLBS*, обуславливающих мультирезистентность бактерий, несут угрозу для здоровья населения.

Для своевременной и адекватной диагностики, проведения эпидемиологического надзора и предупреждения широкого распространения антимикробной резистентности специалисты института разрабатывают наборы реагентов, которые позволяют оперативно обнаруживать единичные гены, ассоциированные с резистентностью, непосредственно в биологическом материале. В настоящее время отечественные учёные работают над созданием системы мониторинга устойчивых штаммов и генетических детерминант резистентности (геномный эпидемиологический надзор).

Ключевые слова: антимикробная резистентность, устойчивость возбудителей инфекционных заболеваний к лекарственным средствам, микробиологический мониторинг, эпидемиология, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи.

DOI: 10.31857/S0869587324010026, EDN: HBHAGL

Распространение антимикробной резистентности — одна из самых острых проблем современности, представляющая биологическую и экономическую угрозу для всех стран. Главные факторы формирования устойчивости к противомикробным

препаратам — ненадлежащее и чрезмерное их использование в медицине, ветеринарии, сельском хозяйстве, а также неадекватная профилактика инфекций, особенно за последние 20 лет. По данным Генеральной Ассамблеи ООН на 22 сентября 2022 г., устойчивость бактерий стала повсеместной бедой, которая влечёт за собой 5 млн смертей в год и в большей степени затрагивает страны с низким и средним уровнем дохода. Под угрозой оказались не только здоровье людей, животных, растений и благополучие окружающей среды, но и работа агропродовольственного сектора [1].

В рамках борьбы с устойчивостью патогенов к антибиотикам организовано партнёрство четырёх организаций (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Всемирная организация по охране здоровья животных (ВООЗЖ), Продовольственная



АКИМКИН Василий Геннадьевич — академик РАН, директор ЦНИИЭ Роспотребнадзора.

и сельскохозяйственная организация ООН (ФАО), Программа ООН по окружающей среде (ЮНЕП)), составляющих основу общемировой концепции “Единое здоровье” (One Health), которая подчёркивает взаимосвязь между людьми, животными, сельскохозяйственными культурами и их общей средой обитания (экосистемой) и направлена на стабильное поддержание баланса их здоровья на местном, региональном, национальном и глобальном уровне [2].

Согласно оценкам экспертов ВОЗ, антимикробная резистентность ежегодно служит причиной более 700 тыс. дополнительных смертей в мире, в том числе 22 тыс. приходится на страны Европы. К 2050 г. прогнозируется увеличение этого показателя до 10 млн человек в год, что превысит смертность от онкологических заболеваний и приведёт к сокращению мирового ВВП на 2–3.5% (100 трлн долл.). Реальные же последствия непредсказуемы [3].

Глобальное распространение в 2020 г. новой коронавирусной инфекции, сопровождавшееся большим количеством заболевших, значительно усугубило проблему устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам. Так, при совершенно чёткой рекомендации ВОЗ не назначать антибиотики пациентам с лёгким и среднетяжёлым течением COVID-19 при отсутствии клинического подозрения на бактериальную инфекцию, по данным Европейского регионального бюро ВОЗ, антибиотики всё же получают 75% больных, тогда как сопутствующая инфекция развивается примерно у 15% пациентов с тяжёлой формой заболевания. Эти цифры полностью согласуются с “Временными методическими рекомендациями по профилактике COVID-19” Минздрава России, где отмечено, что вторичные бактериальные инфекции осложняли течение болезни у 14.3–15% пациентов [4]. При этом, по данным Минздрава России, 68.9% пациентов с COVID-19 сообщили о применении антибиотиков до госпитализации (доля самолечения – 33%), а продажи препаратов для системного использования в 2020 г. возросли по сравнению с 2019 г. почти на 50% в денежном выражении [5].

Нерациональное применение антибиотиков в период пандемии привело к доминированию микроорганизмов группы ESKAPE¹ (69.8%), в частности, *Staphylococcus* (17.5%), *Klebsiella spp.* (12.1%), *Escherichia coli* (6.8%) и *Acinetobacter spp.* (5.9%), выделенных в госпиталях при лечении больных с COVID-19 (из окружающей среды, биологического и аутопсийного материала). При

¹ ESKAPE(E) – аббревиатура, объединяющая научные названия высоковирулентных и устойчивых к антибиотикам бактериальных патогенов: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*.

этом у пациентов с пневмонией были выявлены дрожжевые грибы рода *Candida* в диагностически значимых количествах, отмечен значительный рост *non-albicans*-видов, в первую очередь *S. auris* (до 23%) [6]. Видовой состав патогенов разнообразен и включает плесневые грибы рода *Aspergillus* (до 70%), наиболее часто вызывающие инвазивный микоз у пациентов с COVID-19 [7].

Исследования и разработки ЦНИИЭ Роспотребнадзора. В 2013 г. Президент РФ утвердил “Основы государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности РФ на период до 2025 года и дальнейшую перспективу” [8]. Распоряжением Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. утверждена “Стратегия предупреждения и преодоления стойкости микроорганизмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам на период до 2030 года и дальнейшую перспективу” [9]. В этих документах распространение устойчивости патогенных микроорганизмов отнесено к числу основных причин, обуславливающих негативное воздействие биологических факторов на территории страны. В рамках исполнения плана мероприятий на 2019–2024 гг. по реализации упомянутой стратегии (Распоряжение Правительства РФ от 30.03.2019 г. № 604-р) Роспотребнадзор проводит работу по противодействию распространению устойчивости патогенов на национальном и международном уровне. На базе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора (ЦНИИЭ Роспотребнадзора) создан референс-центр по мониторингу резистентности, связанной с применением антибиотиков в медицинских организациях (2017) и в пищевой индустрии (2018). Центр выступает координатором участия России в деятельности Комиссии “Кодекс Алиментариус”, созданной под эгидой ФАО и ВОЗ, а также на площадке СНГ.

По данным референс-центра, за 2018–2023 гг. в 72 субъектах РФ установлено 47 507 антибиотикорезистентных микроорганизмов (82.7% всех выявленных возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи). При этом более 75% входят в группу ESKAPE-патогенов, а 22.3% обладают фенотипом множественной устойчивости (MDR). Для части подобных изолятов (3127 культур) определение генов резистентности проводилось методом ПЦР. Наибольшую долю составили микроорганизмы – продуценты бета-лактамаз расширенного спектра (58%) и карбапенемаз (34%).

В ЦНИИЭ Роспотребнадзора впервые в России проведено широкомасштабное эпидемиологическое исследование клинических изолятов на основе секвенирования третьего поколения и получены подробные данные по детерминантам антибиотикорезистентности, вирулентности и их локализации для нескольких групп особо опасных

патогенов: доминировали *K. pneumoniae* (30%) и *P. aeruginosae* (29%). За 2018–2023 гг. были получены сведения о полной структуре геномов 152 изолятов *K. pneumoniae* госпитального происхождения. Среди них преобладал сиквенс-тип ST 395 (34%), распространённый на территориях Центрального, Южного и Сибирского федеральных округов, обладающий мультирезистентным генотипом с повышенной вирулентностью и способностью вызывать тяжёлые септические состояния (частота летального исхода до 45%) [10]. В отношении синегнойной палочки наблюдается вытеснение преобладавшего ранее типа ST 235 сиквенс-типом ST 654 (13.5 и 36% изолятов соответственно).

Исследования по Московской области показали, что у пациентов, не совершавших международных поездок до поступления в больницу, в течение ограниченного времени были выделены пять из девяти известных международных клонов *A. baumannii* высокого риска. Проведённый анализ выявил гетерогенность популяций ESKAPE-патогенов и показал, что даже в пределах одной линии патогенные изоляты могут иметь отличительные особенности, сформировавшиеся в процессе эволюции. Все эти примеры свидетельствуют о наличии реальных угроз для здоровья населения и системы здравоохранения, доказывают важность мониторинга штаммов микроорганизмов с целью прогноза ситуации в стационарах.

ЦНИИЭ Роспотребнадзора постоянно взаимодействует с научными организациями в области изучения резистентности возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: НИИ антимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета Минздрава России (Смоленск); Национальным медицинским исследовательским центром акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России (Москва); Национальным медико-хирургическим центром им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва); Государственным научным центром прикладной микробиологии и биотехнологии Роспотребнадзора (пос. Оболеньск); Тюменским НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора (Тюмень); Хабаровским НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора (Хабаровск); Ростовским-на-Дону противочумным институтом Роспотребнадзора (Ростов-на-Дону); НИИ системной биологии и медицины Роспотребнадзора (Москва); Детским научно-клиническим центром инфекционных болезней ФМБА России (Санкт-Петербург).

В реализации научной программы Роспотребнадзора по эпидемиологии и этиологической структуре внебольничных пневмоний и пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи в период пандемии COVID-19 (2020–2021), участвовало три научных организации Роспотребнадзора

(Центральный НИИ эпидемиологии, Хабаровский НИИЭМ, Ростовский-на-Дону противочумный институт), а также центры гигиены и эпидемиологии Хабаровского края, Амурской и Ростовской областей. Полученные результаты продемонстрировали увеличение обнаружения карбапенемоустойчивой *K. pneumoniae* с 65 до 88% [11] и дрожжей рода *Candida* в диагностически значимых количествах (с 35 до 45%) на 7–14 день после госпитализации пациентов [12, 13].

Проведён целый ряд исследований по выявлению генов устойчивости к противомикробным препаратам у пациентов различных нозологий. Так, в результате совместной работы научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова и ЦНИИЭ Роспотребнадзора по поиску детерминант антибиотикорезистентности в отделяемом ротоглотки детей с муковисцидозом (100 пациентов) относительно группы контроля (100 условно здоровых детей) найдено 33 гена бактериальной устойчивости у 28 больных детей, в то время как в контрольной группе – 1 ген. Это позволило сделать вывод, что в случае пациентов с муковисцидозом, при использовании статистического метода расчёта шансов детерминанты антибиотикорезистентности в отделяемом ротоглотки обнаруживаются значительно чаще (в 38.5 раза) по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0.001$) [14].

ЦНИИЭ Роспотребнадзора и НИИ антимикробной химиотерапии показали возможность увеличения числа неинвазивных и инвазивных типов *S. pneumoniae* до 92 и 98.5% соответственно с помощью метода полногеномного секвенирования (против 69 и 87% при использовании классического метода ПЦР) штаммов от пациентов с инвазивной пневмококковой инфекцией (238 штаммов). Полученные данные подтверждают потенциал полногеномного секвенирования при определении серотипов пневмококков [15–17].

Для осуществления своевременной и адекватной диагностики, эпидемиологического надзора и предупреждения распространения наиболее важных факторов антимикробной резистентности специалисты ЦНИИЭ Роспотребнадзора разрабатывают наборы реагентов, которые позволяют на основе метода ПЦР выявлять соответствующие гены непосредственно в биологическом материале. Подобный подход чрезвычайно перспективен, поскольку не требует много времени и манипуляций с живыми бактериальными культурами, что предотвращает возможное распространение микроорганизмов внутри медицинских организаций. Внедрены тест-системы, позволяющие детектировать:

- маркеры метициллинрезистентных стафилококков (нечувствительность к бета-лактамам антибиотикам) и ДНК *S. aureus* (метициллинрезистентный золотистый стафилококк, MRSA;

метициллинрезистентные коагулазонегативные стафилококки, MRCNS);

- гены приобретённых карбапенемаз² групп *KPC* и *OXA-48*-подобных (типы *OXA-48* и *OXA-162*) у грамотрицательных бактерий;

- гены приобретённых карбапенемаз класса *MBL* (группы *VIM*, *NDM*, *IMP*);

- мутации в области генов *23S* рРНК и *ParC* *M. genitalium*, определяющие устойчивость микробактерий к макролидам и фторхинолонам [18].

Кроме того, разработаны четыре набора реагентов для нахождения методом ПЦР генов антибиотикорезистентности микроорганизмов в выделенных бактериальных культурах, включая тест-системы для выявления гена фермента бета-лактамазы расширенного спектра *CTX-M* (определяющего нечувствительность к бета-лактамам антибиотикам из групп пенициллинов, цефалоспоринов, монобактамов), генов *vanA*, *vanB* и *mcr-1* (устойчивость бактерий к ванкомицину и колистину соответственно).

Учёные ЦНИИЭ Роспотребнадзора применяют на практике самые современные мировые инновационные технологические решения. Созданы наборы реагентов для поиска генов антибиотикорезистентности микроорганизмов методом изотермической амплификации (LAMP), отличающейся большой скоростью реакции (до 40 мин, около 80–90% положительных образцов детектируются в течение 15 мин) [19] и не уступающей по чувствительности и специфичности классической ПЦР с обратной транскрипцией. С помощью данной технологии уже получен набор реагентов для определения MRSA в биологическом материале. С целью выявления грибковых инфекций созданы наборы для детекции и дифференциальной идентификации отдельных видов патогенных грибов *Candida auris* и *Aspergillus niger*. Их большое преимущество – наличие в ЦНИИЭ Роспотребнадзора собственной ферментной базы, которая включает ДНК-полимеразу, полученную из *Bacillus stearothermophilus* (ДНК-полимераза Bst) [20].

Методика CRISPR-Cas для направленного редактирования геномов – перспективное направление современной мировой геномной инженерии [21]. Она используется при создании в ЦНИИЭ Роспотребнадзора тест-систем нового поколения, предназначенных для поиска нуклеиновых кислот возбудителей инфекционных заболеваний. В настоящее время получено три патента на способы применения методики CRISPR-Cas для детектирования ультранизких количеств (единичные копии, 10¹) генов антибиотикорезистентности у бактерий рода *Pseudomonas* непосредственно в клиническом

материале [22, 23]. По данным Роспатента, патент “Система CRISPR-Cas для выявления гена антибиотикоустойчивости *blaVIM-2 Pseudomonas aeruginosa* в ультранизких концентрациях” вошёл в пятёрку лучших медицинских изобретений по итогам 2021 г.

Антибиотики в сельском хозяйстве. Сельскохозяйственные животные и пищевая продукция животного происхождения входят в число главных источников распространения возбудителей инфекционных заболеваний человека. Согласно международным экспертным оценкам, 60–80% известных антибиотиков используются в сельском хозяйстве и ветеринарии для лечения, в качестве стимуляторов роста и в кормовых добавках, при этом их остаточное содержание в полученных продуктах питания никак не контролируется [24].

В животноводстве применяются основные группы антибиотиков, предназначенные для лечения инфекционных заболеваний человека, что стимулирует селекцию устойчивых штаммов. Клинически значимые механизмы антибиотикорезистентности выявляются у патогенных и условно-патогенных бактерий, полученных от сельскохозяйственных животных, из пищевых продуктов, продовольственного сырья, воды и объектов окружающей среды. Они могут вызывать инфекции, колонизировать слизистые оболочки и кожу контактирующих с ними людей [25].

Многолетнее сотрудничество ЦНИИЭ Роспотребнадзора и ФАО ООН привело к назначению института 12 декабря 2022 г. 9-м референс-центром ФАО по устойчивости к противомикробным препаратам в пищевой продукции и сельском хозяйстве. В число задач центра входят: сбор, характеристика и анализ гено- и фенотипических детерминант резистентности микроорганизмов, выделенных из пищевой продукции; определение антибиотиков в пище; оказание научно-методической помощи в организации исследований в России и государствах ВЕКЦА³ (Армения, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Таджикистан).

За 2018–2022 гг. в референс-центр поступило 7317 бактерий из пищевой продукции, обнаруженных на территории России и сопредельных государств. Из них 5674 оказались устойчивы как минимум к одному классу противомикробных препаратов, а 1547 обладали множественной резистентностью к трём и более группам антибиотиков. Основным источником таких микроорганизмов стала кулинарная (37.6%) и птицеводческая продукция (32.3%). Обсеменёнными также оказались

² Карбапенемазы – бактериальные ферменты, способные расщеплять все типы бета-лактамных антибиотиков.

³ ВЕКЦА (ЕЕССА – Eastern Europe, Caucasus and Central Asia) – субрегион, охватывающий страны Восточной Европы, Кавказа и Центральной Азии (12 стран бывшего СССР, за исключением Латвии, Литвы и Эстонии).

мясные (12.6%), молочные (8.5%), рыбные (3.5%) и кондитерские (2.6%) продукты.

Основные патогенные микроорганизмы, установленные в пищевых продуктах и продовольственном сырье в 2018–2022 гг., – *Salmonella enterica* (46.1%) и *Staphylococcus aureus* (26%). Динамика резистентности бактерий рода *Salmonella* ($n = 3371$) в 2018–2021 гг. свидетельствует об увеличении стойкости к антибиотикам фторхинолоновой группы (до 62%), бета-лактамам (до 55.1%), аминогликозидам (до 48.3%), тетрациклинам (до 49.8%). Особое беспокойство вызывает появление в 2020 г. изолятов рода *Salmonella*, устойчивых к колистину (9.4%). В 2022 г. отмечено некоторое снижение доли штаммов, нечувствительных к фторхинолонам (49.2%), бета-лактамам, аминогликозидам и тетрациклинам (до 27.8%), а также уменьшение количества колистинрезистентных сальмонелл до 4.7%, что может быть результатом разумного применения в России и странах СНГ важных с медицинской точки зрения противомикробных препаратов для животных. Однако, несмотря на общее сокращение резистентных изолятов рода *Salmonella*, за 2018–2022 гг. наблюдалось увеличение более чем в 2 раза мультирезистентных сальмонелл (с 22.8% в 2018 г. до 46.9% в 2022 г.).

Пятилетний мониторинг чувствительности к противомикробным препаратам культур *S. aureus* показал волнообразную динамику. Доля метициллинрезистентных культур *S. aureus*, выделенных из пищевой продукции, изменялась от 53.5% в 2018 г. до 56.3% в 2022 г. с пиком 81.4% изолятов MRSA в 2020 г. В 2020 г. отмечалась их максимальная устойчивость к тетрациклинам (16.9%), аминогликозидам (16.9%), фторхинолонам (6.2%) и минимальная – к макролидам и линкозамидам (7.4%). В 2021 г. снизилась доля культур, стойких ко всем группам антибиотиков, за исключением макролидов и линкозамидов (у них самый высокий показатель – 16.8%). В 2022 г. наметилась тенденция снижения доли антибиотикорезистентных штаммов *S. aureus* ко всем исследованным группам антибиотиков, кроме тетрациклинов (увеличение с 8.7 до 9.3%). Стоит отметить, что 81.4% резистентных культур относились к MRSA, а доля невосприимчивых к ванкомицину (VRSA) изолятов была низкой на протяжении всего периода наблюдений: 3.4% в 2018 г. и 0.3% в 2022 г.; в 2019–2021 гг. VRSA выявлено не было.

MDR-культуры *S. aureus* показали минимум в 2019 г. (0.7%), максимум – в 2020 г. (16.8%), а в 2022 г. произошло их снижение до 8.7%. Полногеномные исследования MDR-изолятов *S. aureus* ($n = 200$) и сальмонелл ($n = 896$) показали наличие у них детерминант резистентности ко всем основным классам противомикробных препаратов: в том числе у штаммов золотистого стафилококка – к бета-лактамам (87%), макролидам (36.5%),

тетрациклинам (29%), у сальмонелл – к аминогликозидам (98.9%), тетрациклинам (73.9%) и бета-лактамам (40%). Основные сиквенс-типы *S. aureus*, выявленные на территории РФ и стран ВЕКЦА в 2018–2022 гг., – культуры MRSA сиквенс-типов ST11 (41%), ST15 (9.1%), ST5 (8.1%), а также ST32-серотип *Infantis* и ST11-серотип *Enteritidis* сальмонелл. Подобное распространение одинаковых доминирующих сиквенс-типов на территории всех стран – участниц мониторинга может свидетельствовать о сходном характере и спектре применения антибиотиков в сельскохозяйственной отрасли.

* * *

В условиях распространения резистентности на глобальном уровне важно понимать, что перенос генов устойчивости от людей и животных, получающих антибиотики, продолжается в биосфере, куда они попадают с отходами и стоками больниц, ферм, боен, предприятий аквакультуры, а также процветает на территории самих этих организаций. Подтверждение тому – регулярное обнаружение бактерий и фагов, несущих такие гены, в местах сброса стоков, повышение их содержания в водоёмах, почве и воздухе вблизи ферм, даже у работников этих ферм [26]. Клональная схожесть полученных из продуктов штаммов, циркуляция в пищевой цепи трансмиссивных генов *KPC*, *NDM*, *MBLBS*, определяющих мультирезистентность бактерий, признаются угрозой здоровью населения. Гены устойчивости к лекарствам последних поколений передаются человеку с пищей либо контактным путём, таким образом расширяя свой ареал [27].

Усиление надзора и мониторинга резистентности и использования противомикробных препаратов в пищевой промышленности и сельском хозяйстве входит в число главных целей принятого ФАО плана борьбы с этой проблемой [28]. План функционирует в странах ЕС, во многом на его основе подготовлена стратегия борьбы с антибиотикорезистентностью ВОЗ и стран G7 [29].

В России в ближайшей перспективе планируется создать систему мониторинга распространённости устойчивых штаммов и генетических детерминант резистентности в медицинских организациях. Параллельно в РФ и странах ВЕКЦА будет непрерывно контролироваться циркуляция геновариантов основных возбудителей болезней пищевого происхождения, невосприимчивых к противомикробным препаратам. Подобный геномный эпидемиологический надзор использует приложения секвенирования последнего поколения и обеспечивает доступность данных о полном геноме вируса. На этой основе предлагаются новые средства обнаружения фенотипически или антигенно отличающихся вариантов, что позволит быстрее

разрабатывать эффективные стратегии сдерживания распространения патогенов, прежде всего мультирезистентных бактерий из группы ESKAPE.

Развёртывание геномного эпидемиологического надзора предполагает динамическое наблюдение за микроэволюционными изменениями, происходящими в геномах возбудителей, оценку их эпидемиологического значения, в рамках которой целесообразно проводить сравнительные исследования по генотипированию изолятов микроорганизмов, полученных от пациентов и выделенных из больничной среды, пищевой продукции, объектов пищевой промышленности, сельскохозяйственных животных и кормов. Необходимой интерактивной базой геномного надзора будет служить адаптивное цифровых программных продуктов для молекулярно-генетического мониторинга возбудителей инфекционных болезней (VGARus) с созданием современных баз данных наиболее актуальных условных патогенов для отслеживания антибиотикорезистентности на территории России и стран ВЕКЦА. Это, несомненно, позволит улучшить эпидемиологический контроль за возникновением резистентности к противомикробным препаратам путём анализа частоты формирования и распространённости устойчивых форм основных возбудителей инфекционных заболеваний человека, а также разработать программы по решению данной проблемы в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА

1. <https://www.un.org/ru/ga/77/>
2. Информационный бюллетень ВОЗ Концепция “Единое здоровье”. 23 октября 2023 г. <https://www.who.int/>
3. <https://www.un.org/sustainabledevelopment/ru/unga-high-level-week-2022/>
4. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf
5. <https://minutkoclinic.com/blog-doktora-minutko/nado-li-prinimat-antibiotiki-pri-kovide>
6. *Kyoung-Ho Oh, Seung-Hoon Lee.* COVID-19 and Fungal Diseases // *Antibiotics.* 2022. V. 11 (6). 803.
7. *Ozturk A., Bozok T., Erdogan M. et al.* COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): identification of *Aspergillus* species and determination of antifungal susceptibility profiles // *Folia Microbiologica.* 2023. V. 68. P. 951–959.
8. Основы государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу (Указ Президента РФ от 1 ноября 2013 г. № Пр-2573).
9. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года (Распоряжение Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р).
10. *Hsin-Yu Chen, Shio-Shin Jean, Yu-Lin Lee et al.* Carbapenem-Resistant Enterobacterales in Long-Term Care Facilities: A Global and Narrative Review // *Front. Cell. Infect. Microbiol. Sec. Clinical Microbiology.* 2021. V. 11. 601968.
11. *Троценко О.Е., Бондаренко А.П., Зайцева Т.А. и др.* Оценка факторов, влияющих на неблагоприятные исходы у больных пневмониями в период разгара пандемии COVID-19 // Сб. тезисов онлайн-конгресса с международным участием “Молекулярная диагностика и биобезопасность-2021. COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика”. 2021. С. 42–43.
12. *Chemisova O., Noskov A., Pavlovich N. et al.* Etiology of Community-Acquired and Hospital-Acquired Pneumonia Associated with COVID-19 // *Int. J. Infect. Dis.* 2022. V. 116. S39.
13. *Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Дёмина Ю.В. и др.* Этиология внебольничных пневмоний в период эпидемического распространения COVID-19 и оценка риска возникновения пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи // *Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО.* 2021. № 7. С. 67–75.
14. *Скачкова Т.С., Князева Е.В., Головешкина Е.Н. и др.* Распространённость генетических детерминант антибиотикорезистентности, имеющих особое эпидемиологическое значение, в микробиоте мазков со слизистой оболочки ротоглотки больных муковисцидозом // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2023. № 4. С. 44–48.
15. *Миронов К.О., Платонов А.Е., Козлов Р.С.* Идентификация и серотипирование российских штаммов *Streptococcus pneumoniae* методом ПЦР // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2011. № 4. С. 304–313.
16. *Sidorenko S., Rennert W., Lobzin Y. et al.* Multicenter study of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the National Vaccination Calendar // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2020. № 1. 114914.
17. *Миронов К.О., Корчагин В.И., Михайлова Ю.В. и др.* Характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от больных инвазивными пневмококковыми инфекциями, с использованием высокопроизводительного секвенирования // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2020. № 2. 113–118.
18. <https://www.amplisens.ru/catalog/geneticheskie-markery-antibiotikorezistentnosti>

19. *Lamb L.E., Bartolone S.N., Ward E. et al.* Rapid detection of novel coronavirus/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) by reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification // *Plos One*. 2020. V. 15 (6). e0234682.
20. *Акимкин В.Г., Петров В.В., Красовитов К.В. и др.* Молекулярные методы диагностики новой коронавирусной инфекции: сравнение петлевой изотермической амплификации и полимеразной цепной реакции // *Вопросы вирусологии*. 2021. № 6. С. 417–424.
21. *Ali Z., Abulfaraj A., Idris A. et al.* CRISPR/Cas9-mediated viral interference in plants // *Genome Biology*. 2015. V. 16. 238.
22. *Тюменцев А.И., Тюменцева М.А., Преловская А.Н., Акимкин В.Г.* Система CRISPR-CAS12 для выявления гена EXOU, кодирующего экзотоксин системы секреции третьего типа, *Pseudomonas aeruginosa* в ультранизких концентрациях // Патент на изобретение RU2791879 С1. 14.03.2023 г.
23. *Тюменцев А.И., Тюменцева М.А., Преловская А.Н. и др.* Способ обнаружения гена EXOU, кодирующего экзотоксин системы секреции третьего типа, *Pseudomonas aeruginosa* в ультранизких концентрациях и специфические олигонуклеотиды для использования в способе // Патент на изобретение RU2791880 С1. 14.03.2023 г.
24. *Van Boeckel T.P., Pires J., Silvester R. et al.* Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries // *Science*. 2019. V. 365 (6459). eaaw1944.
25. *Anjum F., Marco-Jiménez F., Duncan D., Marin C.* Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Animals and Animal Products in the UK // *Frontiers in Microbiology*. 2019. V. 10. 2136.
26. *Шевелёва С.А.* Антибиотикоустойчивые микроорганизмы в пище как гигиеническая проблема // *Гигиена и санитария*. 2018. № 4. С. 342–354.
27. *Смирнова Л.И., Забровская А.В., Приходько Е.И. и др.* Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *Escherichia coli*, выделенных из говядины // *Международный вестник ветеринарии*. 2012. № 3. С. 32–35.
28. The FAO Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016–2020. Rome: Food and agriculture organization of the United Nations, 2016.
29. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2014 // *EFSA Journal*. 2016. V. 14 (2). 4380.

NATIONAL SYSTEM FOR MICROBIOLOGICAL MONITORING OF MICROORGANISMS RESISTANT TO ANTIMICROBIAL DRUGS

V. G. Akimkin^{1, #}

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

[#]E-mail: vgakimkin@yandex.ru

Antimicrobial resistance in pathogens is a global problem associated with millions of additional deaths per year. In addition to the risks to human, animal and environmental health, this phenomenon undermines the functioning of agri-food systems. Rospotrebnadzor is doing its best to counteract the spread of antibiotic resistance in Russia, both through medical organizations and through food products. The Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor has established the heterogeneity of populations of ESKAPE pathogens. It has been shown that even within the same line, pathogenic isolates can have their own distinctive features formed during the process of evolution. The clonal similarity of strains isolated from food, as well as the circulation in the food chain of transmissible genes KPC, NDM, MBLBS, which cause multidrug resistance in bacteria, pose a threat to public health. For timely and adequate diagnosis, carrying out epidemiological surveillance and preventing the widespread spread of antimicrobial resistance, the institute's specialists are developing sets of reagents that allow prompt detect single genes associated with resistance directly in biological material. Currently, domestic scientists are working on creating a system for monitoring resistant strains and genetic determinants of resistance (genomic epidemiological surveillance).

Keywords: antimicrobial resistance, drug resistance of infectious disease agents, microbiological monitoring, epidemiology, healthcare-associated infections.

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КАК МЕДИЦИНСКАЯ ПРОБЛЕМА

© 2024 г. Р. С. Козлов^{а,*}, А. Ю. Кузьменков^{а,**}, А. Г. Виноградова^{а,***}

^аСмоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск, Россия

*E-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru

**E-mail: alexey.kuzmenkov@antibiotic.ru

***E-mail: alina.vinogradova@antibiotic.ru

Поступила в редакцию 30.11.2023 г.

После доработки 03.12.23 г.

Принята к публикации 10.12.2023 г.

Рост и распространение антимикробной резистентности (АМР) — одна из главных угроз для системы здравоохранения. В настоящее время наряду с разработкой новых антимикробных препаратов (АМП) базовым подходом для противодействия распространению АМР считается рациональное использование существующих лекарственных средств. Выбор оптимального препарата с учётом его активности, дозы, кратности и пути введения — основа рациональной антимикробной терапии. Однако ввиду широкого распространения АМР крайне важна доступность актуальной информации об активности АМП. Поэтому мониторинг антибиотикорезистентности является ключевым мероприятием, обеспечивающим доказательную базу, на основе которой должны составляться формуляры антимикробных препаратов и протоколы терапии. Решением данных проблем в Российской Федерации активно занимается Методический верификационный центр по вопросам антимикробной резистентности — референс-центр по клинической фармакологии, созданный на базе НИИ антимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ключевые слова: антимикробная резистентность, антимикробная терапия, мониторинг, антимикробные препараты, информатизация в здравоохранении, инфекции.

DOI: 10.31857/S0869587324010033, EDN: HBBZIW

На протяжении последних десятилетий наблюдается неуклонный рост и распространение антимикробной резистентности (АМР) среди микроорганизмов различных видов [1]. По некоторым прогнозам, при сохранении нынешних тенденций к 2050 г. вследствие АМР возбудителей инфекций смертность в мире может вырасти до 10 млн в год, а потери мирового ВВП составят около 100 трлн

долл. США. Чтобы предотвратить дальнейшее увеличение количества устойчивых к антибиотикам микроорганизмов, предложен целый ряд инициатив различного уровня [2]. В 2015 г. Всемирной ассамблеей здравоохранения был принят Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к антимикробным препаратам (АМП) [3], а в Российской Федерации 25.09.2017 г. издано Распоряжение



КОЗЛОВ Роман Сергеевич — член-корреспондент РАН, ректор СГМУ. КУЗЬМЕНКОВ Алексей Юрьевич — доктор медицинских наук, заместитель директора НИИ антимикробной химиотерапии СГМУ. ВИНОГРАДОВА Алина Геннадьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии СГМУ.

Правительства РФ № 2045-р “О Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.” [4].

Наряду с разработкой новых АМП, ключевой подход к решению проблемы антимикробной резистентности – рациональное использование существующих препаратов [5]. Соблюдение общих принципов использования АМП (в том числе выбор оптимального препарата с учётом его активности, дозы, кратности и пути введения) составляет основу рациональной антимикробной терапии. Получение актуальной информации по активности антимикробных препаратов невозможно без постоянного наблюдения за динамикой чувствительности к ним возбудителей и своевременного анализа получаемых данных [6]. Чтобы решить эту задачу, разрабатываются системы мониторинга АМП различного уровня.

Непрерывное эпидемиологическое наблюдение за резистентностью к антимикробным препаратам возбудителей нозокомиальных и внебольничных инфекций у пациентов медицинских организаций различных регионов Российской Федерации организовано с целью выполнения пункта 11 Плана мероприятий на 2019–2024 гг. (распоряжение Правительства Российской Федерации № 604-р от 30.03.2019 г.) по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года (распоряжение Правительства Российской Федерации № 2045-р от 25.09.2017 г.). Мониторинг осуществляется в рамках государственного задания Методическим верификационным центром по вопросам антимикробной резистентности – референс-центром по клинической фармакологии [7].

Актуальные тренды АМП. С точки зрения антибиотикорезистентности, распространённости и выбора антибактериальной терапии наибольшую проблему в РФ составляют такие возбудители инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, как представители порядка Enterobacterales, в первую очередь *Klebsiella pneumoniae*, и неферментирующих грамотрицательных бактерий *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* [8, 9]. Роль *Staphylococcus aureus*, в особенности ранее широко распространённых штаммов MRSA, а также других грам(+) возбудителей, снизилась на фоне существенного увеличения доли проблемных резистентных грам(–) бактерий в структуре инфекций у госпитализированных пациентов.

Высокая частота резистентности к современным цефалоспорином у всех видов энтеробактерий (>70%), прежде всего у *K. pneumoniae* (>80%), исключает возможность применения препаратов этого класса для лечения серьёзных инфекций, вызванных Enterobacterales. Также следует отметить нарастающее увеличение доли изолятов,

резистентных к карбапенемным антибиотикам, в основном за счёт продукции карбапенемаз, в особенности ведущим возбудителем нозокомиальных инфекций – *Klebsiella pneumoniae* [10]. Высокая частота сочетанной устойчивости к традиционно используемым не-β-лактамам антибиотикам – аминогликозидам и фторхинолонам, в свою очередь не позволяет рекомендовать их широкое применение. Использование так называемых “препаратов резерва” – тигециклина, полимиксинов и фосфомицина – ограничено перечнем показаний для их применения (тигециклин), недостатками фармакокинетики (тигециклин, полимиксины), возможностью развития устойчивости в процессе терапии и в целом относительно высокой частотой устойчивости (за исключением полимиксинов). Заметная активность *in vitro* комбинации азтреонама с цефтазидимом/авибактамом, в том числе в отношении карбапенем-устойчивых изолятов, предполагает необходимость повышения частоты использования цефтазидима/авибактама и комбинации цефтазидим/авибактам+азтреонам при серьёзных инфекциях.

Остаётся актуальной проблема распространения штаммов *P. aeruginosa*, устойчивых к карбапенемам, цефалоспорином III–IV поколения, фторхинолонам и аминогликозидам. В подавляющем большинстве случаев такие штаммы являются продуцентами металло-β-лактамаз и проявляют устойчивость к антибиотикам всех классов, кроме полимиксинов. Полимиксины (колистин и полимиксин Б) – в настоящее время единственная группа препаратов, распространённость устойчивости к которым среди нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* не превышает 5%. Основные проблемы антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* в Российской Федерации связаны преимущественно с циркуляцией трёх успешных эпидемических клонов, что свидетельствует о важности усиления мер инфекционного контроля в стационарах.

Продолжается рост устойчивости изолятов *Acinetobacter* spp. к большинству антибактериальных препаратов. Следует обратить особое внимание на широкую распространённость устойчивости к карбапенемам, которые традиционно рассматриваются как препараты выбора для лечения тяжёлых инфекций у госпитализированных пациентов. Фактически в настоящее время нет ни одной группы препаратов, кроме полимиксинов, которая сохраняла бы сколько-нибудь значимую активность в отношении данного возбудителя. Как и в случае с *P. aeruginosa*, экстремальная антибиотикорезистентность *Acinetobacter* spp. связана с распространением ограниченного числа успешных эпидемических клонов. Возможным решением при выборе терапии инфекций, вызванных *Acinetobacter* spp., может стать скорейшая регистрация в РФ цефидерокола – нового антибиотика, уже доступного для применения в США и странах ЕС, а также

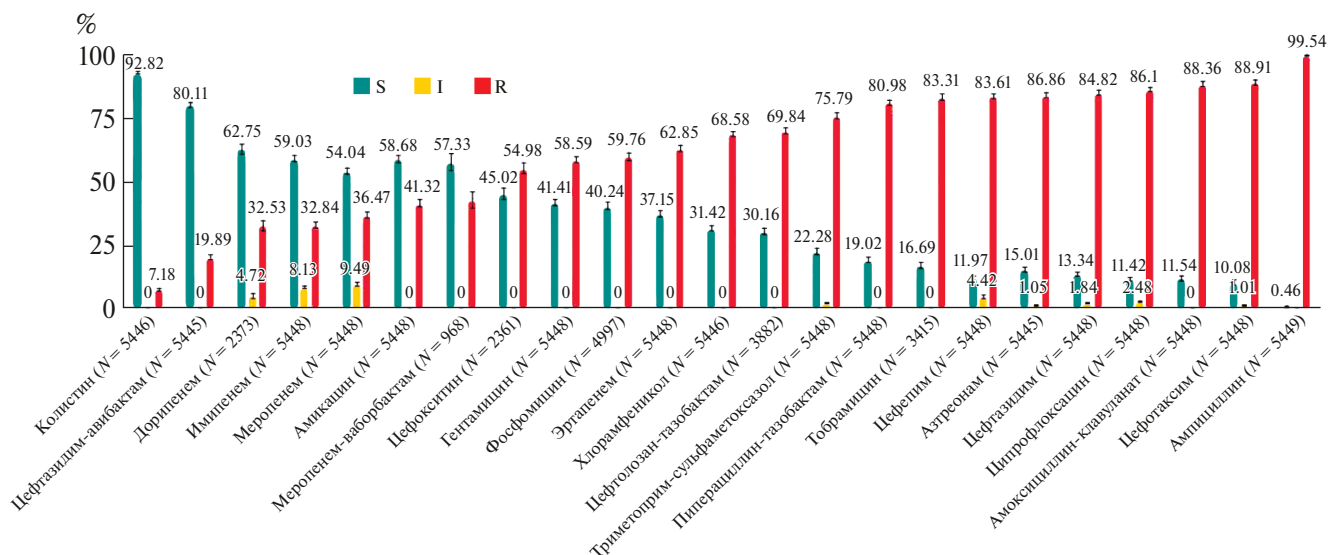


Рис. 1. Устойчивость *K. pneumoniae* к различным антибактериальным препаратам за 2016–2021 гг. в РФ
Условные обозначения: S – чувствительные изоляты, I – чувствительные при увеличенной экспозиции препарата, R – резистентные

ускоренное внедрение в клиническую практику ряда препаратов, находящихся на стадии клинических исследований.

Роль грамположительных бактерий в этиологии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, остаётся относительно низкой, перечень антимикробных препаратов, сохраняющих активность в отношении данных микроорганизмов можно считать достаточным.

Среди бактериальных возбудителей внебольничных инфекций проблема антибиотикорезистентности стоит менее остро. Наиболее серьёзные опасения вызывает высокая частота устойчивости внебольничных штаммов *Escherichia coli* к цефалоспорином и фторхинолонам [11].

Цифровые сквозные технологии для контроля АМР. С целью контроля эпидемиологии антимикробной резистентности сотрудниками Смоленского государственного медицинского университета разработан комплекс программных продуктов, включая:

- карту антимикробной резистентности Российской Федерации (AMRmap.ru);
- платформу для локального мониторинга АМР в медицинских организациях (AMRcloud.net);
- онлайн-справочник антимикробной терапии (AMRbook.ru);
- сервис для формирования и обмена алгоритмами терапии инфекций с учётом локальных данных АМР (AMRnote.net).

Карта антимикробной резистентности Российской Федерации AMRmap (AMRmap.ru, AMRmap.

com) – это онлайн-платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России, которая содержит набор инструментов для визуализации данных о чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам и распространённости основных генетических детерминант устойчивости к антибиотикам. База данных AMRmap регулярно пополняется и обновляется в рамках проспективных многоцентровых эпидемиологических исследований антибиотикорезистентности, проводимых НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ) Смоленского государственного медицинского университета и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). В настоящее время база данных содержит информацию об антибиотикочувствительности более чем 50 тыс. клинических изолятов микроорганизмов, выделенных в 52 городах РФ начиная с 1997 г. по настоящее время, тестирование которых проводится в центральной лаборатории НИИАХ [12]. AMRmap обеспечивает возможность фильтрации данных по ряду параметров: источнику возникновения инфекции (внебольничная/нозокомиальная), географической локализации (для пользователей со стандартными правами доступа – до уровня отдельных городов, для пользователей с расширенным доступом – до уровня отдельных медицинских организаций), типу и локализации инфекции, виду клинического материала, профилю отделения, возрасту пациента, группе/видам микроорганизмов и антибиотику.

В настоящее время реализованы следующие виды анализа и графического представления результатов:

интерактивные диаграммы распределения групп и видов микроорганизмов по частоте встречаемости; интерактивные таблицы и диаграммы распределения изолятов по категориям чувствительности (столбчатые диаграммы с накоплением или столбчатые диаграммы с указанием доверительных интервалов), диаграммы распределения изолятов по уровням устойчивости к антибиотикам (значениям МПК); интерактивные карты с указанием абсолютных и относительных показателей распространённости резистентности; графики трендов изменения чувствительности/резистентности с оценкой значимости различий между отдельными периодами; графики регрессии с возможностью визуализации распределения показателей резистентности в разных городах относительно общей линии тренда и анализа “выпадающих точек” с аномально высокими или низкими показателями устойчивости; матрицы, графы, тренды и таблицы анализа показателей перекрёстной и ассоциированной устойчивости к различным антибиотикам [13]. На рисунке 1 представлен пример интерактивного графика, отражающего уровень устойчивости *K. pneumoniae* к различным антимикробным препаратам. Кроме того, доступен анализ распространения важнейших генетических детерминант АМР, в частности, генов приобретённых карбапенемаз (групп: NDM, VIM, IMP, KPC, GES-2/5, OXA-48, OXA-23, OXA24/40, OXA-58) у грамотрицательных возбудителей (*Enterobacterales*, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp.).

Число постоянных пользователей Карты антимикробной резистентности, которые получают доступ к данным национального мониторинга АМР, составляет около 22000 человек, средняя длительность сеанса взаимодействия с системой – 5 минут.

Локальный мониторинг АМР (AMRcloud.net). Несмотря на несомненные преимущества системы мониторинга, включающей широкий перечень субъектов РФ, такой уровень представления данных может быть использован преимущественно в качестве базовой стартовой информации, поскольку для каждой медицинской организации характерны свои индивидуальные показатели антибиотикорезистентности (распределение возбудителей, чувствительность к антимикробным препаратам, клинико-эпидемиологические данные). Поэтому более объективную картину можно получить, проводя локальный мониторинг АМР [14], то есть мониторинг в рамках отдельного учреждения. В ходе локального мониторинга могут возникать существенные трудности, особенно на одном из самых трудозатратных этапов – при анализе и оценке итоговых (объединённых) данных. Для того чтобы упростить данный процесс, была создана онлайн-платформа по анализу, визуализации и представлению данных по антибиотикорезистентности – AMRcloud (<https://amrcloud.net/>) [15].

Основная идея проекта заключается в предоставлении медицинским и прочим организациям онлайн-платформы для аккумуляции и анализа рутинно получаемых в микробиологической



Рис. 2. Общая схема функционирования онлайн платформы AMRcloud

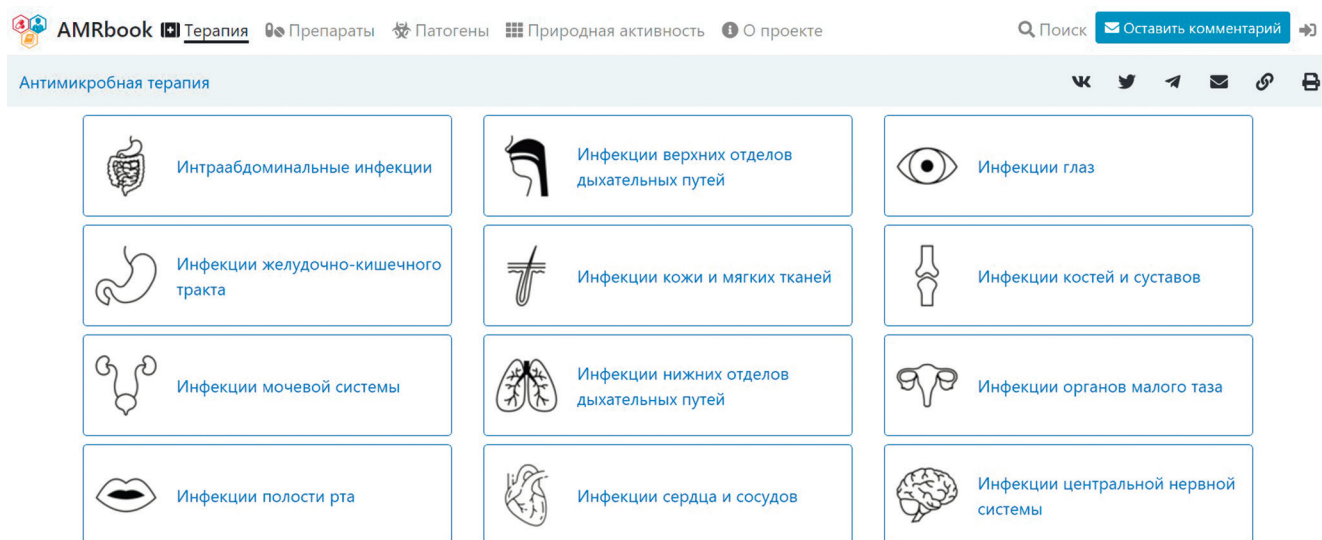


Рис. 3. Общий вид страницы AMRbook.ru



Рис. 4. Основные направления использования платформы AMRnote

лаборатории данных по чувствительности к антимикробным препаратам в закрытом режиме, с доступностью для лечащего врача 24/7. Общая схема функционирования платформы показана на рисунке 2. AMRcloud спроектирован с возможностью гибкой настройки под нужды конкретной организации. Данный подход позволяет в режиме реального времени в интерактивной форме доводить информацию до специалистов для оперативного получения информации о спектре возбудителей инфекций и их чувствительности к антимикробным препаратам. Такая информация необходима для корректировки стартовых схем антимикробной терапии. Платформа активно используется: в настоящий момент пользователями создано порядка

1500 локальных карт АМР – от отдельно взятых стационаров до целых регионов.

Онлайн-справочник антимикробной терапии (AMRbook.ru). С целью оперативного доступа к стартовым алгоритмам антимикробной терапии был создан веб-портал и мобильное приложение AMRbook.ru. Этот ресурс позволяет в доступном виде в режиме реального времени представлять схемы алгоритмов антимикробной терапии для инфекций различных локализаций, содержит информацию о АМП, спектре их природной активности, а также описание микроорганизмов. На рисунке 3 представлен общий вид страницы AMRbook.ru с выбором инфекций различных локализаций. AMRbook ежемесячно используют в практической деятельности более 5000 специалистов.

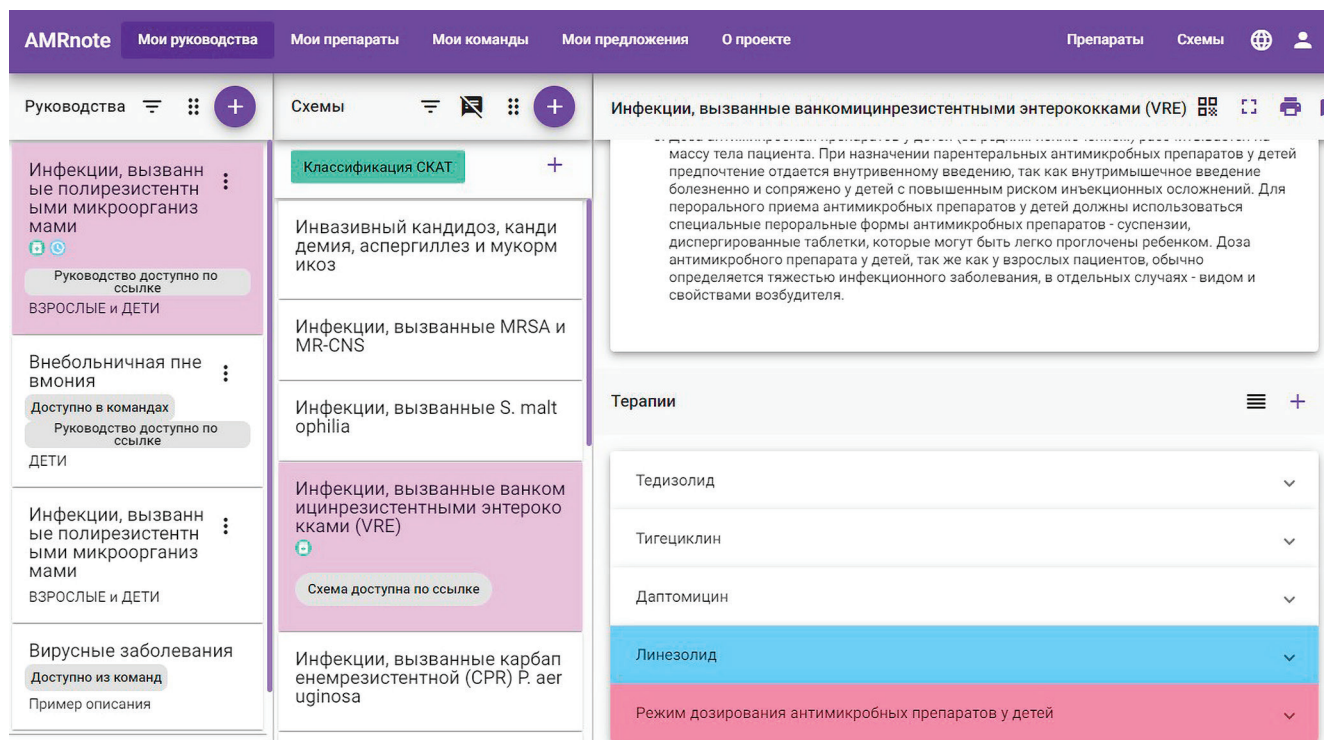


Рис. 5. Общий вид алгоритмов антимикробной терапии, реализованных с учётом локальных данных по АМР с использованием платформы AMRnote

Онлайн-справочник курируют эксперты, он оперативно обновляется в режиме реального времени.

Сервис для формирования и обмена алгоритмами терапии инфекций с учётом локальных данных АМР (AMRnote.net). Цель этого проекта – предоставление платформы для создания и обмена алгоритмами антимикробной терапии с учётом клинических рекомендаций и локального уровня устойчивости микроорганизмов в конкретном учреждении. Основная идея заключается в предоставлении медицинским и прочим организациям онлайн-платформы для создания, аккумуляции, непрерывного обновления и обмена алгоритмами антимикробной терапии с учётом данных локального мониторинга АМР в закрытом режиме, с доступностью для лечащего врача в режиме 24/7. Основные направления использования платформы и её общий вид представлены на рисунках 4 и 5. Платформа AMRnote позволяет приблизить схемы эмпирической антимикробной терапии к реалиям эпидемиологии АМР в конкретном стационаре, а также повысить уровень стандартизации подходов к лечению тяжёлых инфекций.

Таким образом, для достижения наибольшей эффективности эмпирической антимикробной терапии конкретного пациента необходимо использовать комплексный подход, включая как формирование системы мониторинга АМР национального уровня, так и создание локальных (в рамках конкретных медицинских учреждений) систем

мониторинга антибиотикорезистентности с последующим использованием полученных данных для формирования локальных протоколов антимикробной терапии. Разработанный комплекс электронных платформ позволяет решать соответствующие вопросы и снижать риски, связанные с распространением антибиотикорезистентности, рационально использовать антимикробные препараты в соответствии с рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи, причём с учётом ситуации в конкретной медицинской организации, повышать качество оказания медицинской помощи и в конечном счёте сокращать расходы системы здравоохранения. Описанная экосистема реализует концепцию управления политикой использования антимикробных препаратов для конкретного пациента, основанного на данных конкретной медицинской организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tillotson G.S., Zinner S.H. Burden of antimicrobial resistance in an era of decreasing susceptibility // Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2017. № 15(7). P. 663–676.
2. Козлов P.C., Голуб A.B. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня – дать шанс на выживание человечества завтра // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. № 21(4). С. 310–315.

3. Всемирная организация здравоохранения. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. Geneva, Switzerland. 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254884/9789244509760-rus.pdf?sequence=1>
4. Распоряжение правительства Российской Федерации от 25 Сентября 2017 г. № 2045-р “Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года”. <http://static.government.ru/media/files/onJ3GY3ObDGqLDvrED7AhpLF3ywRRFpp.pdf>
5. *Michael C.A., Dominey-Howes D., Labbate M.* The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management // *Front. in public Health.* 2014. № 2. P. 145.
6. *Tacconelli E., Sifakis F., Harbarth S. et al.* Surveillance for control of antimicrobial resistance // *Lancet Infect. Dis.* 2018. № 18(3). P. 99–106.
7. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2020 г. № 1366 “Об утверждении перечня референс-центров по отдельным видам медицинской деятельности в целях обеспечения системного мониторинга распространения антимикробной резистентности”. <https://www.antibiotic.ru/files/337/prikaz-po-referens-centra.pdf>
8. *Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В. и др.* Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015–2016 // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019. № 21(2). С. 147–159.
9. *Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю. и др.* Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2013–2014 // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017. № 19(1). С. 37–41.
10. *Понов Д.А.* Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019. № 21(2). С. 125–133.
11. *Козлов Р.С., Палагин И.С., Голуб А.В.* Пероральные цефалоспорины III поколения при внебольничных инфекциях мочевых путей: современные аспекты применения // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019. № 21(3). С. 225–228.
12. *Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В. и др.* AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2021. № 23(2). С. 198–204. DOI:10.36488/стас.2021.2.198–204
13. *Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю.* Практическое применение AMRmap – национальной системы мониторинга антибиотикорезистентности // *Справочник поликлинического врача.* 2020. № 1. С. 5–8.
14. *Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю.* Организация данных как основа локального мониторинга антибиотикорезистентности // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2020. № 22(2). С. 137–141.
15. *Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В. и др.* AMRcloud: новая парадигма мониторинга антибиотикорезистентности // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019. № 21(2). С. 119–124.

ANTIBIOTIC RESISTANCE AS A MEDICAL PROBLEM

R. S. Kozlov^{1,#}, A. Yu. Kuzmenkov^{1,##}, A. G. Vinogradova^{1,##}

¹Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of RF, Smolensk, Russia

[#]E-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru

^{##}E-mail: alexey.kuzmenkov@antibiotic.ru

^{##}E-mail: alina.vinogradova@antibiotic.ru

The growth and spread of antimicrobial resistance (AMR) is one of the main threats to the healthcare system. Currently, along with the development of new antimicrobial drugs (AMPs) the basic approach to countering the spread of AMR is the rational use of existing medicines. Selection of the optimal drug taking into account its activity, doses, frequency and route of administration are the basis of rational antimicrobial therapy. However, due to widespread availability of AMR, availability of up-to-date information on activity of AMP is extremely important. Therefore, monitoring of antibiotic resistance is a key activity to ensure providing the evidence base on which antimicrobial formularies should be drawn up drugs and treatment protocols. In the solution of these problems in the Russian Federation active role plaies the Methodological Verification Center on Antimicrobial Resistance – Reference center for clinical pharmacology, created on the basis of the Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation.

Keywords: antimicrobial resistance, antimicrobial therapy, monitoring, antimicrobial new drugs, informatization in healthcare, infections.

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КАК ФАКТОР, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЙ БОРЬБЕ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖИВОТНЫХ

© 2024 г. А. М. Гулюкин^{а,*}, А. В. Капустин^{а,**}, А. В. Мищенко^{а,***}

^аФедеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.П. Коваленко РАН, Москва, Россия

*E-mail: admin@viev.ru

**E-mail: kapustin_andrei@mail.ru

***E-mail: studebaker@yandex.ru

Поступила в редакцию 23.10.2023 г.

После доработки 05.11.2023 г.

Принята к публикации 10.11.2023 г.

В представленном обзоре освещается общезначимая проблема формирования устойчивости бактерий к антибиотикам. Авторы указывают на основные причины возникновения данного явления, возможные меры преодоления антибиотикорезистентности в ветеринарии, а также стратегии, направленные на предотвращение появления устойчивых штаммов бактерий. Рассмотрены альтернативные средства борьбы с инфекционными заболеваниями.

Ключевые слова: антибиотики, антибиотикорезистентность, меры борьбы, препараты.

DOI: 10.31857/S0869587324010049, **EDN:** HAZIQD

В 1928 г. британский микробиолог А. Флеминг выделил первый антибиотик – пенициллин. С тех пор антибиотики стали широко применяться в медицине и ветеринарии и спасли миллионы жизней. Однако уже в 1940-е годы была зафиксирована устойчивость некоторых возбудителей инфекционных заболеваний к воздействию антибиотиков вследствие бессистемного их использования в медицине и животноводстве – не только с целью лечения и профилактики заболеваний, но и для увеличения продуктивности [1, 2].

Оборот антимикробных препаратов постоянно растёт. По прогнозам экспертов, к 2030 г. их

потребление увеличится ещё на 67%, а вместе с этим – количество резистентных форм бактерий, в том числе к новым, только создаваемым препаратам. Помимо бесконтрольного применения антибиотиков, этому способствуют мутации микроорганизмов, межвидовой перенос генов у бактерий и другие факторы. Опасность резистентности нельзя недооценивать.

В 2019 г. в мире от инфекционных болезней, в развитии которых не последнюю роль сыграла антимикробная резистентность, умерли порядка 5 млн человек, а ещё 1.2 млн – от инфекций, вызванных непосредственно резистентными



ГУЛЮКИН Алексей Михайлович – член-корреспондент РАН, директор ФНЦ ВИЭВ РАН. КАПУСТИН Андрей Владимирович – доктор биологических наук, заместитель директора по научной работе ФНЦ ВИЭВ РАН. МИЩЕНКО Алексей Владимирович – доктор ветеринарных наук, главный научный сотрудник ФНЦ ВИЭВ РАН.

штаммами. В большинстве случаев это проблема наблюдается в бедных странах Африки и Азии, но и в странах с высоким доходом её нельзя списывать со счетов. Например, в том же году в США резистентность патогенных бактерий стала причиной гибели 29.4 тыс. человек, в Европе — не менее 37 тыс., при этом финансовые потери составили 20 млрд долл. и 7 млрд евро в год соответственно [3–5].

Меры противодействия антибиотикорезистентности. Основой мер борьбы с появлением устойчивых к лекарствам бактерий служит системный мониторинг, позволяющий получать актуальную информацию о новых штаммах и генах резистентности. Всемирная организация здравоохранения, Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН, Всемирное общество защиты животных и Программа ООН по окружающей среде реализуют комплексный проект по противодействию антибиотикорезистентности в рамках междисциплинарного подхода “Единое здоровье” (One Health), охватывающего все уровни организации здравоохранения. В рамках проекта здоровье и благополучие населения рассматриваются с точки зрения взаимосвязи и взаимозависимости людей, животных, растений и окружающей среды, включая продукты питания. Этот подход применяется для разработки новых методов эпидемиологического надзора и борьбы с заболеваниями.

Перечисленные области тесно связаны между собой. С навозом прошедших лечение животных антибиотики попадают в почву, что способствует селекции устойчивых бактерий, а затем вместе с урожаем передаются человеку. В овощах (помидоры, огурцы, морковь, лук, редис), выращенных на удобренной навозом почве, чаще обнаруживают бактерии, устойчивые к пенициллинам, цефалоспорином, сульфаниламидам, макролидам, тетрациклинам и другим антимикробным препаратам.

До 90% антибиотиков выводятся из организма человека и животных без изменений или в виде метаболитов и попадают в окружающую среду: в почву с навозом и в водные источники со стоками, содержащими органические удобрения с животноводческих предприятий. Концентрация антибиотиков в почвах ряда стран достигает 900–1500 мг/кг, а в стоках и поверхностных водах Азии, Европы и США этот показатель варьирует от 8 нг/л до 11 мг/л. Раз за разом этот цикл повторяется, поскольку антибиотики и антибиотикорезистентные штаммы впоследствии попадают в пищу или корма для животных [6].

Во всём мире нарастает обеспокоенность по поводу распространения различных групп антибиотиков в объектах окружающей среды, а также их поглощения и накопления сельскохозяйственными культурами. Однако, несмотря на серьёзность проблемы, упомянутые элементы окружающей среды, в том числе растительная продукция, не

нормируются по содержанию остаточных количеств антибактериальных препаратов [7].

Проблема использования антибиотиков. С середины прошлого века применение кормовых антибиотиков в животноводстве стало общемировой практикой. Эксперименты, проведённые в 1950-х годах, показали хорошую динамику роста птицы, свиней и телят при использовании антибиотиков, прежде всего тетрациклина (благодаря его низкой цене и доступности). Профилактические мероприятия с его помощью не только способствовали снижению заболеваемости, но и увеличивали конверсию корма¹ и привесы.

Огромный спрос на антибиотики, стимулирующие продукцию и обеспечивающие стабильность эпизоотической ситуации по бактериозам, определил большую востребованность исследовательских работ по данному направлению. В 2020 г., согласно статистическим данным учёных из ЮАР, тетрациклин использовался в 43.15% случаев, аминогликозиды — 27.31%, бета-лактамы — 21%, макролиды — 8.42%. Поскольку остаточные концентрации антибиотиков, а также полирезистентные штаммы бактерий передаются с пищей, перед специалистами ветеринарной и гуманной медицины остро встал вопрос консолидации усилий, направленных на борьбу с обозначенной проблемой. Безусловно, в настоящее время ведётся всесторонний активный контроль пищевой продукции, однако, если объективно оценивать ситуацию, этого мало. Недостаточно лишь контролировать сельскохозяйственных производителей — их необходимо поддерживать путём предложения и внедрения эффективных альтернатив антибиотикам и/или иных защитных средств [8].

Механизмы формирования устойчивости. Устойчивость бактерий к антибиотикам может иметь врождённый или приобретённый характер. Врождённая (природная) устойчивость обусловлена отсутствием у определённых бактерий каких-либо мишеней для антибиотиков либо неспособностью последних поразить эту мишень ввиду низкой проницаемости клеточной стенки.

Приобретённая (вторичная) резистентность — следствие контакта бактерий с антибиотиком или возникновения мутации хромосомной ДНК (за счёт трансформации, благодаря которой образуются мозаичные гены, или горизонтального переноса генов устойчивости) [9].

Стратегия борьбы с антибиотикорезистентностью. Меры предотвращения возникновения устойчивых штаммов бактерий в ветеринарии включают [10]:

- получение объективных данных по применению антибиотиков в животноводстве;

¹ Конверсия корма — производственный показатель, характеризующий эффективность откорма животных, то есть количество единиц корма, потраченных на единицу прироста живой массы.

- мониторинг резистентных микроорганизмов;
- гармонизацию всех методов определения антибиотикочувствительности;
- объединение усилий различных государственных ведомств, включая здравоохранение, ветеринарию и животноводство;
- координацию деятельности органов государственной власти с производителями пищевых продуктов и ветеринарных фармпрепаратов;
- ужесточение регламента применения и продажи антибиотиков;
- пересмотр правил регистрации ветеринарных препаратов;
- сокращение использования антибиотиков в ветеринарии, выраженное в конкретных численных значениях (например, в %);
- ограничение использования антибиотиков, критически важных для медицины, включая цефалоспорины 3-го и 4-го поколений и фторхинолоны;
- составление руководств и рекомендаций по наиболее эффективным методам использования антибиотиков в ветеринарии.

Приведём примеры мониторинга и контроля антимикробной резистентности патогенных бактерий в ведущих европейских странах.

В 2011 г. Министерство сельского хозяйства Франции приступило к реализации плана действий по борьбе с микробной устойчивостью (Ecoantibio), рассчитанного до 2017 г. включительно. В результате применение цефалоспоринов 3-го и 4-го поколения в ветеринарии было в целом снижено на 28% (в том числе в свиноводстве на 85%), а фторхинолонов – на 24%.

В Бельгии с 2016 г. действует национальная программа, основные цели которой – сокращение к 2020 г. антимикробных препаратов в ветеринарии на 50% и полный отказ от них в качестве профилактических средств или для откорма животных.

Нидерланды к 2015 г. добились снижения общего оборота антибиотиков на 58%, а также крайне ограниченного использования фторхинолонов и цефалоспоринов.

В Испании разработан и действует национальный план по борьбе с антибиотикорезистентностью, в реализации которого принимают участие представители шести министерств (здравоохранения, сельского хозяйства, образования, экономики, внутренних дел и обороны) и все автономные регионы страны.

В Дании резистентность бактерий связывают с ветеринарным использованием антимикробных препаратов. Соответственно, делается акцент на их осторожном применении: в настоящее время они доступны только по назначению ветеринара, а выписывать их для профилактики запрещено.

План по борьбе с антимикробной резистентностью есть и в Китае. Он также основан на концепции “Единое здоровье”, то есть подразумевает неразрывную связь здоровья человека, животных, безопасной продукции животного происхождения. Усилен надзор за применением антибиотиков в ветеринарии, проводятся повторные оценки риска ряда антимикробных средств, запрещены препараты из группы особого риска. Кроме того, введён запрет на колистин в качестве кормовой добавки.

В Кении, Южной Корее, Индии, Таиланде, а также некоторых странах Карибского бассейна отслеживается формирование резистентности при производстве продукции животноводства.

В России с 1 января 2021 г. вступили в силу положения закона “О биологической безопасности в Российской Федерации” от 30.12.2020 г. № 492-ФЗ, где распространение резистентности признаётся биологической угрозой (опасностью), а для её предупреждения и преодоления утверждён комплекс мер борьбы с распространением инфекционных заболеваний. В рамках реализации “Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года” (утверждена распоряжением Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р) во Всероссийском государственном центре качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов с 2017 г. по настоящее время ведётся научно-исследовательская работа по теме “Ветеринарный мониторинг резистентности бактерий к антимикробным средствам”.

Во ВНИИ экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко РАН в рамках государственных заданий, касающихся борьбы с антибиотикорезистентностью, разработаны и запатентованы два способа молекулярно-генетического типирования бактерий:

- программное обеспечение для идентификации штаммов сальмонелл по INDEL-маркерам (используется сельскохозяйственными предприятиями при эпизоотическом расследовании для установления источника возникновения и путей распространения сальмонелл, что позволяет предотвратить загрязнение пищевой продукции);
- программное обеспечение Pasteurella analyzer (поиск генов резистентности и генов, кодирующих токсины у пастерелл и других видов микроорганизмов).

Альтернативные средства борьбы с инфекционными болезнями. Реализация стратегии требует поиска новых подходов и методов борьбы с инфекционными болезнями без антибиотиков. При этом любая замещающая терапия должна быть безопасной и эффективной [11, 12].

Положительный результат достигим лишь при стратегически верном и многогранном подходе,

который включает усиление биозащиты, использование эффективных вакцин, корректировку программы иммунизации, сбалансированное полноценное кормление, снижение плотности содержания животных и т.д. Практика показывает, что применение антибиотикозамещающих технологий позволяет поддерживать высокую продуктивность в животноводстве, однако требует значительных усилий и дисциплины со стороны работников и руководителей сельхозпредприятий. Наиболее перспективны в этом плане группы препаратов, направленных на:

- сокращение численности патогенов (бактериофаги, органические кислоты, антимикробные пептиды, наночастицы металлов и др.);
- стимуляцию роста полезных бактерий желудочно-кишечного тракта животных (пробиотики, пребиотики, синбиотики);
- улучшение усвоения питательных веществ (пищевые ферменты);
- специфическую профилактику (вакцины, в том числе аутовакцины, лечебные сыворотки, иммуноглобулины).

Рассмотрим подробнее все перечисленные группы препаратов.

Уничтожение патогенов. *Бактериофаги* – вирусы, специфично лизирующие бактерии. Их можно считать безопасной альтернативой антибиотикам, поскольку они не проявляют активности в отношении клеток животных и растений. Следовательно, они разрешены для профилактики бактериальных заболеваний человека и животных, включая птиц. Ряд исследований затрагивает борьбу с патогенами в пище, сельскохозяйственной и птицеводческой продукции с помощью бактериофагов. Отдельные работы также продемонстрировали параллельную активацию роста животных [13].

Антимикробные пептиды (лизин, цекропин, микроцин и др.) – перспективная естественная альтернатива при лечении животных. Они обладают высоким потенциалом, поскольку активны в наномолярных концентрациях и действуют на бактерии, грибы, вирусы и простейших. Однако сфера их применения ограничена вследствие чувствительности этих препаратов к пищеварительным ферментам желудочно-кишечного тракта, низкому уровню pH и протеазам. К настоящему времени выделено более 2600 эндогенных препаратов этого типа. Кроме того, в различных публикациях сообщалось об их многочисленных синтетических аналогах.

Дополнительным методом борьбы с инфекциями, вызванными устойчивыми к антибиотикам бактериями, служит применение *наночастиц металлов*, обладающих антибактериальной активностью. Например, эффект наночастиц серебра связан с нарушением проницаемости клеточных

мембран, реакцией с серо- и фосфорсодержащими соединениями, включая ДНК.

В животноводстве используют *органические кислоты*, как простые (муравьиная, уксусная, пропионовая, масляная), так и карбоновые (молочная, яблочная, винная, лимонная). Они обладают сильным бактериостатическим действием, которое связано с понижением pH, а также способностью легко проникать в микробную клетку, вызывая её гибель.

Фитогеники – вещества растительного происхождения с доказанными полезными свойствами. В последние годы фитогенные кормовые добавки служат естественными стимуляторами роста в свиноводстве и птицеводстве.

Имуноглобулины – белковые соединения плазмы крови, которые представлены классами IgA, IgG, IgM, IgE, IgD, IgY, отличающимися по строению и функциям. Они предназначены для распознавания и связывания чужеродных антигенов (бактерий, вирусов, токсинов и т.д.), что в свою очередь способствует уничтожению данных патогенных агентов.

Стимуляция микрофлоры желудочно-кишечного тракта. *Пробиотики* представляют собой культуры живых бактерий, которые приносят пользу хозяину при применении курсом в эффективной дозе. Механизм их действия обусловлен конкурентным влиянием на патогены, снижением pH химуса (содержимое желудка и кишечника), продуцированием бактериоцинов, стимуляцией иммунной системы и лимфоцитов, повышением целостности эпителия. Пробиотики физически блокируют развитие условно-патогенных микроорганизмов, благотворно влияют на микробиоту кишечника, здоровье и благополучие хозяина [14].

Пребиотики – макромолекулы, полученные из растений или синтезированные микроорганизмами. Они избирательно стимулируют рост и активность одного или ограниченного числа видов бактерий в кишечнике, преимущественно продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты. В результате происходят специфические положительные изменения в составе и активности микробиоты желудочно-кишечного тракта хозяина.

Синбиотики – биологически активные вещества, содержащие смесь про- и пребиотиков, действующих синергически и улучшающих состояние кишечника хозяина. Применение синбиотиков обусловлено их способностью стимулировать рост и/или метаболизм микробных колоний.

Эффективное использование питательных веществ. *Пищевые ферменты* – биологически активные белки, способствующие химическому расщеплению питательных веществ на более тонкие соединения, что облегчает переваривание и всасывание. Растительные ферменты (фитаза, целлюлаза,

альфа-галактозидаза, бета-маннаназы и др.) и протеазы, полученные из бактерий и грибов путём ферментации, включают в корма для свиней и птицы на длительное время. Их ценность заключается в повышении ростовых показателей и конверсии корма [15, 16].

Профилактика. В России для профилактики инфекционных болезней животных используют вакцины, зарегистрированные Россельхознадзором. Каждый новый препарат проходит масштабные производственные испытания и всесторонние исследования, подтверждающие его безопасность и эффективность. Разрабатываются методы контроля, изучаются штаммы микроорганизмов и механизм их полезного действия [17].

Такой подход, безусловно, минимизирует связанные с вакцинацией риски, но на практике отодвигает внедрение препаратов в практическое животноводство на срок не менее 2–3 лет. За этот период в значительной мере меняется антигенная структура возбудителей инфекционных болезней, появляются новые патогены или их генетические варианты. Поэтому новые коммерческие вакцины часто оказываются менее эффективными, чем заранее ожидалось. В мире для профилактики инфекций животных широко используются аутогенные вакцины, изготовленные из штаммов бактерий, активных в текущий момент. Основное их преимущество – формирование невосприимчивости привитых животных к актуальному варианту патогена, ставшему причиной вспышки болезни на предприятии. Среди несомненных плюсов аутогенных вакцин следует отметить:

- полное совпадение генетических и серологических свойств микроорганизмов, вызывающих инфекцию и входящих в состав вакцины, что обеспечивает индукцию иммунитета и защищённость у 95–100% животных в противовес коммерческим препаратам (50–80%);

- повышение эффективности иммунопрофилактики инфекционных заболеваний и обеспечение сохранности поголовья животных и роста их продуктивности;

- сроки изготовления и внедрения препарата – 2–4 месяца;

- возможность профилактики новых инфекций, поскольку аутогенную вакцину можно изготовить из актуальных с эпизоотической точки зрения, но малоизученных микроорганизмов;

- безвредность вакцинации, так как в качестве действующего вещества в аутогенных вакцинах используют только инактивированные (убитые) микроорганизмы, что обеспечивает формирование иммунитета, но не может вызвать реверсии штаммов и стать причиной новой вспышки заболевания.

Иммуноглобулины – белковые соединения плазмы крови (классы IgA, IgG, IgM, IgE, IgD, IgY)

с разными функциями и строением. IgG составляет основную часть (70–80%) всех антител и является единственным классом иммуноглобулинов, которые способны проникать через плаценту от самки к плоду. Основная функция IgG – образование комплекса “антиген–антитело”, нейтрализация бактериальных экзотоксинов. Гипериммунные антитела яичного желтка IgY (основной тип иммуноглобулина в крови птиц, рептилий, двоякодышащих рыб, в яичном желтке), полученные путём повторной иммунизации кур, широко используются в профилактике и лечении различных кишечных заболеваний у людей и животных.

* * *

Поиск, сертификация и внедрение альтернативных антибиотикам мер и средств в ветеринарной практике напрямую влияют на распространение антибиотикорезистентности, в том числе с продуктами питания. В решении поставленной задачи немалую роль, безусловно, играет системная гигиена процесса производства, но её эффективность зависит от условий выращивания животных.

Контроль качества продукции проводится по отработанной технологии НАССР (Hazard analysis and critical control points), в то время как регулирование технологических аспектов выращивания здоровых животных без антибиотиков займёт долгие годы. Ограничительных и контролируемых мероприятий явно недостаточно – важно предложить эффективную замену антибиотикам. На наш взгляд, из всех перечисленных альтернативных средств борьбы с инфекционными заболеваниями в сельском хозяйстве наиболее перспективны препараты на основе бактериофагов и вакцины, адаптированные к эпизоотической ситуации на ферме. Их широкое внедрение в производство возможно с условием консолидации усилий разработчиков, производителей и контролирующих органов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Официальный сайт Европейского агентства лекарственных средств. <https://www.ema.europa.eu/en>
2. León-Buitimea A., Garza-Cárdenas C.R., Garza-Cervantes J.A. et al. The Demand for New Antibiotics: Antimicrobial Peptides, Nanoparticles, and Combinatorial Therapies as Future Strategies in Antibacterial Agent Design // Front. Microbiol. 2020. № 11. 1669.
3. Жиганова Л.П. Использование антибиотиков в сельскохозяйственном производстве США и стран Европейского Сообщества / Образовательный портал “Слово”. <https://www.portal-slovo.ru/impressionism/36424.php>

4. *Butler M.S., Paterson D.L.* Antibiotics in the clinical pipeline in October 2019 // *Journal of Antibiotics*. 2020. № 73. P. 329–364.
5. *Klug D.M., Idiris F.I., Blaskovich M.A. et al.* There is no market for new antibiotics: this allows an open approach to research and development // *Wellcome Open Res.* 2021. № 6. 146.
6. *Haque M.H., Sarker S., Islam M.S. et al.* Sustainable Antibiotic-Free Broiler Meat Production: Current Trends, Challenges, and Possibilities in a Developing Country Perspective // *Biology*. 2020. № 9 (11). 411.
7. *Selaledi L.A., Hassan Z.M., Manyelo T.G., Mabelebele M.* The Current Status of the Alternative Use to Antibiotics in Poultry Production: An African Perspective // *Antibiotics*. 2020. № 9 (9). 594.
8. *Tfaile S.M., Moraes J.E., Budiño F.E.* Soares and others Alternatives to the use of antibiotics for laying hens in growing phase // *South African Journal of Animal Science*. 2020. № 50. P. 553–563.
9. *Hedman H.D., Vasco K.A., Zhang L.* A Review of Antimicrobial Resistance in Poultry Farming within Low-Resource Settings // *Animals*. 2020. № 10 (8). 1264.
10. *Nowakiewicz A., Zi P., Gnat S., Matuszewski L.* Last Call for Replacement of Antimicrobials in Animal Production: Modern Challenges, Opportunities, and Potential Solutions // *Antibiotics*. 2020. № 9 (12). 883.
11. *Gadde U., Kim W.H.* Alternatives to antibiotics for maximizing growth performance and feed efficiency in poultry: a review // *Animal Health Research Reviews*. 2017. № 18 (1). P. 26–45.
12. *Browne K., Chakraborty S., Chen R. et al.* A New Era of Antibiotics: The Clinical Potential of Antimicrobial Peptides // *J. of Molec. Sci.* 2020. № 21. 7047.
13. *Лаишевцев А.И., Шастин П.Н., Зилькарнеев Э.Р. и др.* Клиническое исследование комбинированного коли-сальмонеллёзного бактериофага на индейках // *Ветеринария и кормление*. 2022. № 6. С. 51–54.
14. *Hussein E.O.S., Ahmed S.H., Abudabos A.M. et al.* Ameliorative Effects of Antibiotic-, Probiotic- and Phytobiotic-Supplemented Diets on the Performance, Intestinal Health, Carcass Traits, and Meat Quality of *Clostridium perfringens*-Infected Broilers // *Animals*. 2020. № 10 (4). 669.
15. *Saettone V., Biasato I., Radice E. et al.* State-of-the-Art of the Nutritional Alternatives to the Use of Antibiotics in Humans and Monogastric Animals // *Animals*. 2020. № 10 (12). 2199.
16. *Oladokun S., Adewole D.I.* In ovo delivery of bioactive substances: an alternative to the use of antibiotic growth promoters in poultry production – a review // *J. Applied Poultry Research*. 2020. № 29. P. 744–763.
17. *Kim W.H., Lillehoj H.S.* Immunity, immunomodulation, and antibiotic alternatives to maximize the genetic potential of poultry for growth and disease response // *Animal Feed Science and Technology*. 2019. № 250. P. 41–50.

ANTIBIOTIC RESISTANCE AS A FACTOR, HINDERING THE FIGHT AGAINST INFECTIOUS ANIMAL DISEASES

A. M. Gulyukin^{1, #}, A. V. Kapustin^{1, ##}, A. V. Mishchenko^{1, ###}

¹*Federal State Budget Scientific Institution “Federal Scientific Centre VIEV”, Moscow, Russia*

[#]*E-mail: admin@viev.ru*

^{##}*E-mail: kapustin_andrei@mail.ru*

^{###}*E-mail: studebaker@yandex.ru*

The presented review outlines the generally significant problem of antibiotic resistance. The authors outline the main causes of this phenomenon, possible measures to reduce antibiotic resistance in veterinary medicine, as well as strategies aimed at preventing the development of resistant strains. Alternative means of combating infectious diseases are considered.

Keywords: antibiotics, antibiotic resistance, control measures, drugs.

ГЕНЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ВОЗБУДИТЕЛЕЙ БОЛЕЗНЕЙ ОТКРЫТЫХ ПОЛОСТЕЙ

© 2024 г. С. В. Шабунин^{a,*}, Г. А. Востроилова^{a,**}, Д. И. Шабанов^{a,***},
И. Ю. Буракова^{b,****}, Ю. Д. Смирнова^{b,*****}, М. В. Грязнова^{b,*****},
М. Ю. Сыромятников^{a, b,*****}

^aВсероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии,
фармакологии и терапии, Воронеж, Россия

^bВоронежский государственный университет инженерных технологий, Воронеж, Россия

*E-mail: vnivipat@mail.ru

**E-mail: gvostroilova@mail.ru

***E-mail: am7d@mail.ru

****E-mail: vitkalovai@inbox.ru

*****E-mail: dyd16@mail.ru

*****E-mail: mariya-vg@mail.ru

*****E-mail: syromyatnikov@bio.vsu.ru

Поступила в редакцию 03.11.2023 г.

После доработки 10.11.2023 г.

Принята к публикации 21.11.2023 г.

Авторы рассматривают фенотипическую и генотипическую резистентность бактерий, вызывающих болезни открытых полостей сельскохозяйственных животных (мастит и колибактериоз), к антибиотикам. В ходе исследований показана распространённость генов антибиотикорезистентности у бактерий в кишечнике поросят (все бактерии *E. coli* оказались фенотипически мультирезистентны), а также у возбудителей мастита коров (более 88% устойчивы к бензилпенициллину, ампициллину, линкомицину и полимиксину). Изучение фенотипической резистентности к антибиотикам и геномов возбудителей болезней сельскохозяйственных животных не выявило устойчивых корреляционных связей между ними. С целью обеспечения безопасности поголовья необходимы дальнейшие исследования циркуляции генов резистентности в животноводческих хозяйствах.

Ключевые слова: болезни открытых полостей, антибиотикорезистентность, гены антибиотикорезистентности, возбудители, диско-диффузионный метод, ПЦР.

DOI: 10.31857/S0869587324010055, **EDN:** HAYQAL

Антибиотикорезистентность бактерий на протяжении многих десятилетий представляет серьёзную

ШАБУНИН Сергей Викторович – академик РАН, научный руководитель ВНИВИПФиТ. ВОСТРОИЛОВА Галина Анатольевна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией доклинических исследований и моделирования биологических систем ВНИВИПФиТ. ШАБАНОВ Дмитрий Игоревич – научный сотрудник лаборатории доклинических исследований и моделирования биологических систем ВНИВИПФиТ. БУРАКОВА Инна Юрьевна – младший научный сотрудник ВГУИТ. СМИРНОВА Юлия Дмитриевна – младший научный сотрудник ВГУИТ. ГРЯЗНОВА Мария Владимировна – младший научный сотрудник ВГУИТ. СЫРОМЯТНИКОВ Михаил Юрьевич – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ВГУИТ.

угрозу для здравоохранения и животноводства [1]. Антибиотики используются не только для профилактики и лечения заболеваний, но и в качестве стимуляторов роста животных [2]. Такое нерациональное отношение к противомикробным препаратам обуславливает формирование резистентности у бактерий [3]. Приобретение антибиотикорезистентности возбудителями болезней сельскохозяйственных животных стало одним из основных факторов, тормозящих развитие промышленного животноводства [1].

Значительный ущерб современному животноводству наносят так называемые болезни открытых полостей, среди которых наиболее

частые — желудочно-кишечные болезни в свиноводстве и мастит у коров в молочном скотоводстве [4]. Колибактериоз — одно из самых распространённых желудочно-кишечных заболеваний поросят, основным симптом которого — диарея [5]. Его возбудитель — бактерия *Escherichia coli*, которая способна накапливать гены антибиотикорезистентности и выступать в качестве резервуара для них, осуществляя их передачу другим представителям микробиома с помощью мобильных генетических элементов [6, 7].

Согласно статистическим данным Министерства сельского хозяйства РФ, около 1.5 млн коров ежегодно болеют эндометритами и маститами, при этом их средний возраст составляет чуть более 2.5 лактаций (3–3.5 года). Учитывая, что пик продуктивности коровы — это 5-я лактация, то можно сделать вывод о слишком раннем выбытии животных из производственного процесса. Одна из причин — широкое распространение антибиотикорезистентных штаммов в молочном скотоводстве. Возбудители мастита у коров несут угрозу как для животных, так и для людей [8]. Это связано с возможной передачей патогенов через общую среду обитания окружающему поголовью, а через молоко и молочную продукцию — человеку [9]. Наиболее часто мастит вызывают бактерии родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Mycoplasma* и др. [10]. Для подавления их активности используются различные противомикробные препараты узкого и широкого спектра действия. Однако нередко возникают побочные эффекты, например, активное применение на протяжении длительного времени бета-лактамовых антибиотиков провоцировало формирование устойчивости к возбудителям мастита у коров [11]. Всё чаще отсутствие контроля употребления антибиотиков при лечении бактериальных инфекций приводит к развитию антибиотикорезистентности [12–14], что стало большой проблемой для ведения рентабельного животноводства [15]. Для снижения негативного влияния противомикробной терапии на животных, человека и окружающую среду необходимо разработать новые альтернативные стратегии применения антибиотиков [16].

В связи с этим целью нашего исследования стало выявление и оценка фенотипической резистентности к антибиотикам у возбудителей наиболее значимых болезней открытых полостей сельскохозяйственных животных — бактерии *E. coli* (колибактериоз поросят) и бактерий родов *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Streptococcus* (мастит коров) — с одновременной проверкой наличия у возбудителей генов резистентности.

Материалы и методы. Объекты исследования — образцы фекалий кишечника поросят возрастом 2–5 суток с признаками диареи, а также образцы молока, собранные в хозяйствах Воронежской области.

Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили диско-диффузионным методом (ДДМ), который предусматривает использование дисков с антибиотиками: инокулюм (порция гомогенных бактерий) плотностью 0.5 по стандарту МакФарланда, содержащий примерно $1.5 \cdot 10$ КОЕ/мл. Инокулюм использовали в течение 15 мин после приготовления: 1 мл нанесли пипеткой на поверхность чашки Петри с питательной средой (агар). Приоткрытые чашки подсушивали при комнатной температуре в течение 10–15 мин. Аппликацию дисков проводили не позднее чем через 15 мин после инокуляции, на поверхности питательной среды размещали диски с 20 разновидностями антибиотиков, принадлежащих к 11 группам. После аппликации дисков чашки Петри помещали в термостат сверху дном и инкубировали при температуре 35°C в течение 24 ч для роста колоний. Затем регистрировались зоны задержки роста (ЗЗР). Диаметр зон измеряли с точностью до 1 мм штангенциркулем (в соответствии МУК 4.2.1890–04).

При идентификации генов антибиотикорезистентности применяли два подхода: первый основан на высокопроизводительном полногеномном секвенировании; второй — на проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) с праймерами, специфичными к генам антибиотикорезистентности. Экстракцию ДНК из образцов проводили с помощью коммерческого набора HiPure DNA Micro Kit (Magen, Китай).

Библиотеки секвенирования готовили по следующему протоколу: ДНК фрагментировали с использованием набора MGIEasy Fast FS Library Prep Module (MGI, Китай) с последующей очисткой магнитными частицами MGIEasy DNA Clean Beads (MGI, Китай). Лигирование адаптеров проводили с комплектом адаптеров А для праймеров MGIEasy UDB (MGI, Китай) и ПЦР-амплификацией. Качество библиотеки ДНК оценивали с помощью флуорометра Qubit и набора Qubit dsDNA HS Assay Kit (Invitrogen, США). Дальнейшую циркуляризацию одной нити ДНК осуществляли с использованием модуля MGIEasy Dual Barcode Circularization Module (MGI, Китай). Окончательные библиотеки были объединены и секвенированы с применением платформы MGI DNBSEQ-G50 с моделью проточной ячейки FCL для секвенирования DNBSEQ-G50RS (MGI, Китай). Для создания DNB (наночастицы ДНК) использовался набор для высокопроизводительного секвенирования DNBSEQ-G50RS. Профилирование резистоста (совокупность генов антибиотикорезистентности и их предшественников у микроорганизмов) проводилось с помощью программного обеспечения GROOT с предварительно рассчитанным индексом ARG-ANNOT, качественная ПЦР — 5X ScreenMix-HS реакционной смеси (“Евроген”, Россия), количественная ПЦР — коммерческой смеси

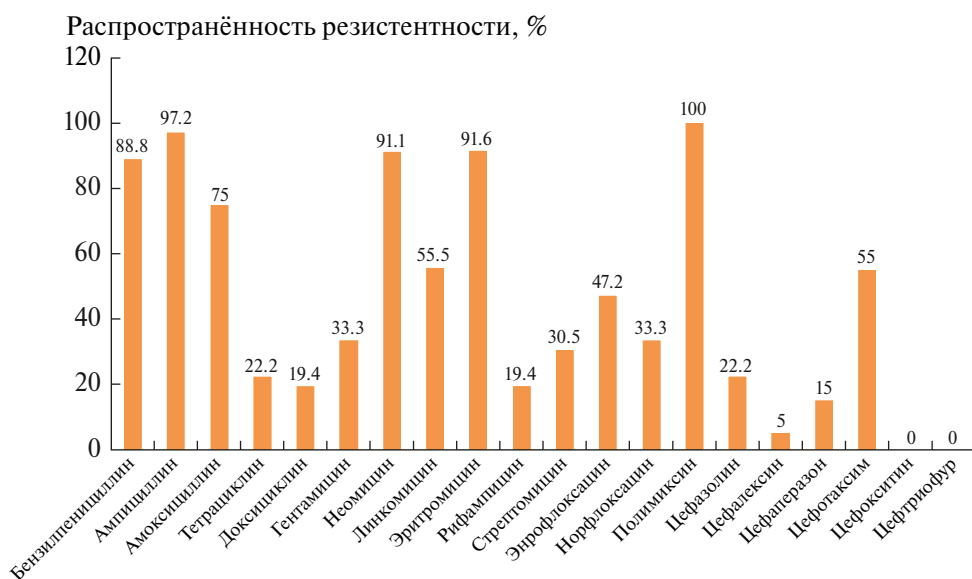


Рис. 1. Фенотипическая резистентность бактерий, вызывающих мастит коров

5X qPCRmix-HS LowROX (“Евроген”, Россия). Все праймеры¹ ранее были описаны в открытых научных источниках.

Результаты и обсуждение. Первый этап заключался в фенотипическом исследовании устойчивости бактерий *E. coli*, изолированных из кишечника больных поросят (семь изолятов от семи животных), а также оценке распространённости генов антибиотикорезистентности в кишечном микробиоме, бактерии которого были идентифицированы с помощью высокопроизводительного секвенирования (табл. 1).

Анализ на основе диско-диффузионного метода позволил установить, что полученные значения ЗЗР изолированных штаммов не превышали пороговых показателей для *E. coli* для всех антибиотиков, кроме цефотаксима. Так, зона задержки роста для изолята *E. coli* № 1 превышала допустимую норму в 1.4 раза. Однако остальные шесть изолятов продемонстрировали резистентность к цефотаксиму. Таким образом устанавливалась степень резистентности штаммов кишечной палочки для всех 20 антибиотиков: 100% образцов обладают абсолютной устойчивостью к таким антибиотикам, как ампициллин, тилозин, цефалексин и цефоперазон. Несмотря на то, что во всех образцах регистрировалась ЗЗР под действием фурадонина, показатели варьировали в пределах нормы. Это свидетельствует о множественной резистентности у каждого из исследуемых штаммов *E. coli*. Известно, что последствия инфекций,

вызываемых патогенами с множественной лекарственной устойчивостью, наиболее опасны и разрушительны для организма [17, 18].

Биоинформатический анализ результатов высокопроизводительного секвенирования микробиома кишечника больных поросят позволил выявить гены антибиотикорезистентности, 38% которых представляли собой гены устойчивости к бета-лактамам антибиотикам (*AmpC1*, *AMPH*, *blaTEM*, *AmpC2*, *blaOXA* и *blaROB*). Они идентифицированы в 42% образцов. Чаще всего регистрировались гены резистентности к тетрациклину (*TetW*, *TetR* и *TetA*) – в 71% образцов. Гены устойчивости к хлорамфениколу (*CmlA5* и *CmlA1*) обнаружены лишь в образце микробиома № 7. Гены резистентности к хинолонам (*Qnr*) и стрептомицинам (*Str*) – в 43% образцов. Чёткой корреляции наличия какого-либо гена антибиотикорезистентности у бактерий кишечника и фенотипической резистентности соответствующего изолята *E. coli* не выявлено. Ряд антибиотиков (полимиксин, фуразолидон, фурадонин, рифампицин, гентамицин, тилозин) не имеет генов, которые могли бы отвечать за резистентность к ним.

На втором этапе оценивалась фенотипическая резистентность возбудителей мастита, полученных из молока больных коров (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus chromogenes*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium sp.*). В большинстве случаев диагностировались субклинические, катаральные и гнойно-катаральные маститы.

На рисунке 1 представлены результаты анализа фенотипической резистентности возбудителей мастита к 20 наиболее часто назначаемым антибиотикам. Показано, что цефокситин и цефтриаксон

¹ Праймер – короткий фрагмент нуклеиновой кислоты (олигонуклеотид), комплементарный ДНК- или РНК-мишени. Служит затравкой для синтеза комплементарной цепи с помощью ДНК-полимеразы.

Таблица 1. Фенотипическая резистентность бактерий *E. coli*, изолированных из кишечника поросят с диареей, а также наличие генов антибиотикорезистентности в содержимом кишечника

Антибиотик/ образец	Изолят <i>E. coli</i> № 1		Изолят <i>E. coli</i> № 2		Изолят <i>E. coli</i> № 3		Изолят <i>E. coli</i> № 4		Изолят <i>E. coli</i> № 5		Изолят <i>E. coli</i> № 6		Изолят <i>E. coli</i> № 7	
	Рез.	Ген*	Рез.	Ген*	Рез.	Ген*	Рез.	Ген*	Рез.	Ген*	Рез.	Ген*	Рез.	Ген*
Ампициллин	+	<i>blaROB</i>	+	x	+	<i>blaOXA</i>	+	<i>blaROB</i>	+	x	+	x	+	<i>AmpC1, AMPH, blaTEM, AmpC2</i>
Амоксициллин	+	<i>blaROB</i>	+	x	+	<i>blaOXA</i>	+	<i>blaROB</i>	+	x	+	x	+	<i>AmpC1, AMPH, blaTEM, AmpC2</i>
Тилозин	+	x	+	x	+	x	+	x	+	x	+	x	+	x
Тетрациклин	+	x	+	<i>TetW</i>	+	<i>TetW</i>	+	<i>TetW, TetA</i>	+	<i>TetW</i>	+	x	+	<i>TetW, TetA, TetR</i>
Левомецетин	+	x	+	x	+	x	+	x	+	x	+	x	+	<i>CmlA5, CmlA1</i>
Рифампицин	+	x	+	x	+	x	+	x	+	x	+	x	+	x
Гентамицин	+	x	+	x	+	x	+	x	+	x	+	x	+	x
Стрептомицин	+	<i>StrB</i>	+	x	+	x	+	<i>StrA</i>	+	x	+	x	+	<i>StrB, StrA</i>
Полимиксин	+	x	+	x	+	x	+	x	+	x	+	x	+	x
Фуразолидон	+	x	+	x	+	x	+	x	+	x	+	x	+	x
Фурадонин	+	x	+	x	+	x	+	x	+	x	+	x	+	x
Норфлоксацин	+	x	+	x	+	<i>QnrD</i>	+	<i>QnrD</i>	+	x	+	<i>QnrB5, QnrB19</i>	+	<i>QnrB5, QnrB19</i>
Энрофлоксацин	+	x	+	x	+	<i>QnrD</i>	+	<i>QnrD</i>	+	x	+	<i>QnrB5, QnrB19</i>	+	<i>QnrB5, QnrB19</i>
Доксидиклин	+	x	+	<i>TetW</i>	+	<i>TetW</i>	+	<i>TetW, TetA</i>	+	<i>TetW</i>	+	x	+	<i>TetW, TetA, TetR</i>
Цефалексин	+	<i>blaROB</i>	+	x	+	<i>blaTEM, blaOXA</i>	+	<i>blaROB, blaTEM</i>	+	x	+	x	+	<i>AmpC1, AMPH, blaTEM, AmpC2</i>
Цефотаксим	+	<i>blaROB</i>	+	x	+	<i>blaTEM, blaOXA</i>	+	<i>blaROB, blaTEM</i>	+	x	+	x	+	<i>AmpC1, AMPH, blaTEM, AmpC2</i>
Цефоперазон	+	<i>blaROB</i>	+	x	+	<i>blaTEM, blaOXA</i>	+	<i>blaROB, blaTEM</i>	+	x	+	x	+	<i>AmpC1, AMPH, blaTEM, AmpC2</i>
Цефокситин	-	<i>blaROB</i>	+	x	+	<i>blaTEM, blaOXA</i>	+	<i>blaROB, blaTEM</i>	+	x	+	x	+	<i>AmpC1, AMPH, blaTEM, AmpC2</i>
Цефтиофуру	+	<i>blaROB</i>	+	x	+	<i>blaTEM, blaOXA</i>	+	<i>blaROB, blaTEM</i>	+	x	+	x	+	<i>AmpC1, AMPH, blaTEM, AmpC2</i>
Цефазолин	+	<i>blaROB</i>	+	x	+	<i>blaTEM, blaOXA</i>	+	<i>blaROB, blaTEM</i>	+	x	+	x	+	<i>AmpC1, AMPH, blaTEM, AmpC2</i>

* — гены, идентифицированные в кишечном содержимом, из которого была изолирована бактерия; Рез. — наличие или отсутствие резистентности; x — соответствующий ген резистентности к антибиотикам не выявлен; “+” — наличие фенотипической резистентности; “-” — отсутствие фенотипической резистентности.

Таблица 2. Частота встречаемости генов антибиотикорезистентности у возбудителей мастита

Антибиотик	Гены резистентности	Частота встречаемости в изолированных бактериях, %
Тетрациклины	Гены <i>Tet</i> (<i>TetZ</i> , <i>TetK</i> , <i>TetM</i> и др.)	28.23
Аминогликозиды	<i>Aph(3')la</i>	30.80
Колистины	<i>CLR</i>	11.55
Карбепенемы, цефалоспорины, монобактамы	<i>blaTEM</i>	100
Пенициллины	<i>blaZ</i>	61.60
Эритромицины, стрептограммины	<i>msrA</i>	15.40
Хлорамфениколы	<i>floR</i>	7.70
Макролиды, эритромицины, стрептограммины, линкозамиды	<i>ermC</i>	34.65
Амикацины, гентамицины, канамицины	<i>aacA-D</i>	3.85
Макролиды, стрептограмин	<i>mefA</i>	19.25
Карбепенемы, цефалоспорины, монобактамы	<i>blaKPC</i> , <i>blaVIM</i> , <i>blaNDM</i>	16.68
Линкозамиды	<i>lnuA</i>	100

подавляли рост всех изолятов выборки. Более 88% образцов устойчивы к бензилпенициллину, ампициллину, линкомицину и полимиксину. При этом в случае полимиксина наблюдалась 100%-ная резистентность, то есть показатель ЗЗР для изолированных штаммов был равен 0. Устойчивость к цефотаксиму, эритромицину, неомицину и амоксициллину проявили 55–75% образцов, к антибиотикам иных групп – менее 48%.

Молекулярно-генетический анализ бактериальных изолятов позволил выделить 19 разновидностей генов антибиотикорезистентности. Их процентное содержание в изолированных штаммах бактерий представлено в таблице 2. Каждый исследованный возбудитель мастита содержал гены *blaTEM* и *lnuA*. Примечательно, что для антибиотиков тетрациклиновой группы идентифицировано 6 генов – *TetZ*, *TetK*, *TetM*, *TetS*, *TetW* и *TetB*. Однако, несмотря на такое количественное разнообразие, лишь 28.2% образцов содержали данные гены. Гены *blaKPC*, *blaVIM*, *blaNDM*, *mefA*, *aacA-D*, *floR*, *msrA* и *CLR* встречались не более чем в 20% образцов. Гены резистентности *aph(3')la* и *ermC* – в 30.8 и 34.7% соответственно. В 62% проб детектирован ген *blaZ*.

В подавляющем большинстве случаев не отмечалось четкой корреляции между фенотипической

резистентностью к антибиотику и геном резистентности. В то же время установлено, что развитие устойчивости к полимиксину всегда коррелировало с наличием гена *blaTEM*, а к тетрациклиновым антибиотикам – с геном *TetW*.

Таким образом, проведенные исследования генома возбудителей мастита показали, что если в отношении пенициллинов, линкозамидов и большинства рассмотренных аминогликозидов наличие у бактерий генов резистентности прямо коррелировало с их фенотипической устойчивостью к этим лекарственным средствам, то в случае тетрациклинов (при наличии у микробов достаточно большого процента генов резистентности к ним) отмечена высокая степень фенотипической чувствительности возбудителей мастита. Причём в целом в подопытных хозяйствах идентифицированы гены антибиотикорезистентности к большинству классов антибиотиков, что свидетельствует о значительном потенциале развития антибиотикоустойчивых штаммов.

На крупных молочных комплексах мастит проявляется в виде небольших рецидивирующих эпизоотий. Похожие процессы наблюдаются и в свиноводческих хозяйствах. Ситуация осложняется ограничениями и запретами на применение современных антимикробных препаратов в животноводстве. Однако эту проблему нельзя решить без учёта

особенностей технологических процессов в разных отраслях животноводства. Так, молочное скотоводство и свиноводство остро нуждаются в новых ротационных лекарствах на основе цефалоспоринов, особенно для лечения мастита, так как эти действующие вещества после попадания в организм в 1.5–2 раза быстрее выводятся из молока лактирующих коров по сравнению с другими классами антибиотиков. На наш взгляд, вместо полного запрета и обеспечения животноводства антибиотиками по остаточному принципу, к решению данной проблемы следует подойти более рационально. В лечении бактериальных инфекций у телят и поросят первых дней жизни, а также пушных зверей, мясо которых не используется в пищу и не представляет угрозы с точки зрения передачи антибиотикорезистентности людям, может применяться весь спектр имеющихся антимикробных средств.

* * *

В ходе проведённых исследований нами установлена высокая распространённость генов антибиотикорезистентности бактерий как в кишечнике поросят, так и у возбудителей мастита коров. При этом у бактерий обеих рассмотренных патологий чаще встречались гены устойчивости к бета-лактамам антибиотикам, а также тетрациклинам. Показано, что все бактерии *E. coli* кишечника являлись фенотипически мультирезистентными. Примечательно, что наличие резистентности к тому или иному антибиотику в большинстве случаев не коррелировало с наличием соответствующего гена. Это свидетельствует о том, что до сих пор не идентифицированы все генетические факторы, обуславливающие устойчивость к антибиотикам. Необходимо продолжать работы по выявлению генов резистентности бактерий у сельскохозяйственных животных для получения полных данных об их циркуляции на животноводческих предприятиях. Это поможет оптимизировать схемы применения антибиотиков и избежать появления мультирезистентных штаммов бактерий.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках национального проекта “Наука” (проект FZGW 2020–0001, уникальный номер реестра государственных заданий 075001X39782002).

ЛИТЕРАТУРА

1. Stacy A.S., Adam C.M. Gene amplification uncovers large previously unrecognized cryptic antibiotic resistance potential in *E. coli* // ASM J. Microbiol. Spectr. 2021. № 3. e0028921.
2. Mouiche M.M.M., Moffo F., Akoachere J.T.K. et al. Antimicrobial resistance from a one health perspective

- in Cameroon: a systematic review and meta-analysis // BMC Public Health. 2019. № 1. 1135.
3. Urban-Chmiel R., Marek A., Stępień-Pyśniak D. et al. Antibiotic resistance in bacteria // Antibiotics (Basel). 2022. № 8. 1079.
4. Волкова С.В. Причины возникновения и распространения факторных инфекций и незаразных болезней // Современные наукоёмкие технологии. 2007. № 12. С. 67–70.
5. Castro J., Barros M.M., Araújo D. et al. Swine enteric colibacillosis: Current treatment avenues and future directions // Front. Vet. Sci. 2022. V. 9. 981207.
6. Arbab S., Ullah H., Wang W. et al. Isolation and identification of infection-causing bacteria in dairy animals and determination of their antibiogram // J. Food Qual. 2021. V. 2021. P. 1–9.
7. Johnson J.R., Russo T.A. Molecular epidemiology of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* // EcoSal Plus. 2018. V. 8. ESP-0004–2017.
8. El-Sayed A., Kamel M. Bovine mastitis prevention and control in the post-antibiotic era // Trop. Anim. Health. Prod. 2021. № 2. 236.
9. Zadoks R.N., Middleton J.R., McDougall S. et al. Molecular epidemiology of mastitis pathogens of dairy cattle and comparative relevance to humans // J. Mammary. Gland. Biol. Neoplasia. 2011. V. 16. P. 357–372.
10. Sharifi A., Sobhani K., Mahmoudi P. A systematic review and meta-analysis revealed a high-level antibiotic resistance of bovine mastitis *Staphylococcus aureus* in Iran // Res. Vet. Sci. 2023. V. 161. P. 23–30.
11. Olsen E.J., Christensen H., Aarestrup F.M. Diversity and evolution of *blaZ* from *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci // J. Ant. Chemo. 2006. № 3. P. 450–460.
12. Zhang P., Shen Z., Zhang C. et al. Surveillance of antimicrobial resistance among *Escherichia coli* from chicken and swine, China, 2008–2015 // Vet. Microbiol. 2017. V. 203. P. 49–55.
13. Alegría Á., Arias-Temprano M., Fernández-Natal I. et al. Molecular diversity of ESBL-Producing *Escherichia coli* from foods of animal origin and human patients // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020. № 4. 1312.
14. Bourély C., Cazeau G., Jarrige N. et al. Co-resistance to amoxicillin and tetracycline as an indicator of multidrug resistance in *Escherichia coli* isolates from animals // Front. Microbiol. 2019. V. 10. 2288.
15. Bengtsson B., Greko C. Antibiotic resistance-consequences for animal health, welfare, and food production // Ups. J. Med. Sci. 2014. № 2. P. 96–102.
16. Мурленков Н.В. Проблемы и факторы развития антибиотикорезистентности в сельском хозяйстве // Биология в сельском хозяйстве. 2019. № 4. С. 11–14.

17. Pang Z., Raudonis R., Glick B.R. et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies // *Biotechnol. Adv.* 2019. № 1. P. 177–192.
18. Yuan W., Zhang Y., Riaz L. et al. Multiple antibiotic resistance and DNA methylation in Enterobacteriaceae isolates from different environments // *J. Hazard. Mater.* 2021. V. 402. 123822.

ANTIBIOTIC RESISTANCE GENES IN PATHOGENS OF OPEN CAVITIES

**S. V. Shabunin^{1,#}, G. A. Vostroilova^{1,##}, D. I. Shabanov^{1,###}, I. Yu. Burakova^{2,####},
Yu. D. Smirnova^{2,#####}, M. V. Gryaznova^{2,#####}, M. Yu. Syromyatnikov^{1,2,#####}**

¹All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy, Voronezh, Russia.

²Voronezh State University of Engineering Technologies, Voronezh, Russia.

[#]E-mail: vnivipat@mail.ru

^{##}E-mail: gvostroilova@mail.ru

^{###}E-mail: am7d@mail.ru

^{####}E-mail: vitkalovai@inbox.ru

^{#####}E-mail: dyd16@mail.ru

^{#####}E-mail: mariya-vg@mail.ru

^{#####}E-mail: syromyatnikov@bio.vsu.ru

The work is devoted to the study of the phenotypic and genotypic resistance to antibiotics of bacteria that cause diseases of open cavities of farm animals – mastitis and colibacteriosis. A high prevalence of antibiotic resistance genes of bacteria has been established, both in the gut of piglets and in the causative agents of cow mastitis. It is noteworthy that 38% of the identified genes in the gut microbiota were beta-lactam antibiotic resistance genes. It has been shown that all bacteria *E. coli* of piglets' gut turned out to be phenotypically multiresistant. More than 88% of the causative agents of mastitis in cows were characterized by resistance to benzylpenicillin, ampicillin, lincomycin and polymyxin. At the same time, 19 varieties of antibiotic resistance genes have been identified in the causative agents of mastitis. The study of phenotypic resistance to antibiotics and the genome of pathogens of farm animals did not reveal stable correlations between them. It is necessary to conduct further active research in the field of circulation of resistance genes in livestock farms for the safety of livestock.

Keywords: diseases of open cavities, antibiotic resistance, antibiotic resistance genes, pathogens, disk diffusion test, PCR.

ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

ДВА КОНТУРА ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ НАУЧНЫХ
ОРГАНИЗАЦИЙ В РОССИИ: ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ
И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ
МЕЖДУНАРОДНОГО ОПЫТА

© 2024 г. Д. В. Косяков^{a,*}, И. В. Селиванова^{a,**}, А. Е. Гуськов^{a,***}

^aРоссийский научно-исследовательский институт экономики, политики и права в научно-технической сфере,
Москва, Россия

*E-mail: kosyakov@sciencepulse.ru

**E-mail: i-seli@yandex.ru

***E-mail: guskov.andrey@gmail.com

Поступила в редакцию 10.10.2023 г.

После доработки 25.10.2023 г.

Принята к публикации 10.01.2024 г.

В России фактически сложились два контура оценки научной результативности организаций: экспертный, лежащий в основе категорирования научных организаций, и количественный, который по методике Комплексного расчёта публикационной результативности позволяет определять и контролировать выполнение государственного задания на фундаментальные научные исследования. В статье описана история становления этих контуров, их достоинства и недостатки, а также предпосылки для дальнейшего развития. Модельными примерами для улучшения обоих контуров рассматриваются британская система экспертизы REF (Research Excellence Framework) и норвежская модель количественной оценки. Особенности REF состоят в дифференцированной оценке результатов, импакта и среды научных подразделений, которая организуется экспертными панелями и группами. Особенности норвежской модели — экспертный подход к формированию национального белого списка научных журналов, конференций и издателей, методика расчёта публикационного индикатора и открытая база данных публикаций норвежских учёных, по которой этот индикатор определяется. Авторы полагают, что эти два примера можно рассматривать как параметрические модели оценки, адаптация которых с учётом национальных особенностей позволит актуализировать и усовершенствовать оба контура оценки научных организаций в России. Акцентируется важность регулярного ретроспективного осмысления опыта, процедур и результатов оценки организаций, что необходимо для планомерного развития этой системы на следующих этапах.

Ключевые слова: научная результативность, оценка результативности научных организаций, экспертиза, комплексный расчёт публикационной результативности (КБПР), категорирование организаций, наукометрия, норвежская модель, REF.

DOI: 10.31857/S0869587324010063, EDN: HAXNUC



КОСЯКОВ Денис Викторович — заместитель заведующего лабораторией наукометрии и научных коммуникаций ИЭПП. СЕЛИВАНОВА Ирина Вячеславовна — кандидат технических наук, научный сотрудник ИЭПП. ГУСЬКОВ Андрей Евгеньевич — кандидат технических наук, заведующий лабораторией наукометрии и научных коммуникаций ИЭПП.

Концепция оценки научных исследований имеет богатую историю, уходящую корнями в принципы нового государственного управления, идеологии управления, которая подчёркивает эффективность, подотчётность и результативность той или иной деятельности. Появление парадигмы нового государственного управления в конце 1970-х — начале 1980-х годов ознаменовало собой значительный сдвиг в административной практике. Первоначально это движение зародилось в Великобритании в администрации премьер-министра Маргарет Тэтчер, а также в различных муниципальных органах власти в США, пострадавших от экономического спада. Затем правительства Новой Зеландии и Австралии также приняли парадигму нового государственного управления, а её успешная реализация привела к включению административных реформ нового государственного управления в повестку дня многих стран ОЭСР и не только [1]. Оценка исследований и системы финансирования исследований на основе результатов (Performance-based Research Funding System, PRFS) вытекает из этой идеологии [2, 3]. Изначально эта система в значительной степени опиралась на экспертную оценку — из-за отсутствия качественных данных о научных публикациях. Однако со временем, с появлением современных технологий всё большее распространение получали библиометрические показатели и количественные оценки.

Великобритания стала пионером и в области оценки научных исследований. В 1985 г. Комитет университетских грантов (University Grants Committee, UGC) этой страны начал процесс создания национальной системы оценки университетских исследований [4]. Цель этой системы заключалась в содействии выборочному финансированию исследований — стратегии, которую UGC считал необходимой для поддержания качества университетской науки. Впоследствии эта система превратилась в сложный механизм распределения финансирования под управлением финансовых советов. В 1980-х и 1990-х годах это стало важной частью политики пересмотра отношений между государством и британской системой высшего образования.

Система оценки качества исследований в Великобритании, носящая сейчас название Research Excellence Framework (REF), послужила влиятельной моделью для аналогичных систем в различных странах мира. В Гонконге, например, Комитет университетских грантов ввёл в 1993 г. свою систему оценки исследований RAE (Research Assessment Exercise) [5]. Как и REF, гонконгский RAE оценивает качество исследований по шестибальной шкале, учитывая такие факторы, как результаты исследований, исследовательская среда и влияние исследований. Австралия в 2008 г. запустила собственный проект Excellence in Research for Australia (ERA) [3, 6]. ERA оценивает качество

исследований, проводимых в австралийских университетах, в сравнении с национальными и международными эталонами. Эта система, так же как и REF, претерпела заметные изменения. В Новой Зеландии в 2003 г. был создан Фонд исследований, основанных на результатах (Performance-based Research Fund, PBRF), с целью поощрения и вознаграждения передовых исследований в секторе высшего образования [7]. Однако его подход несколько отличается от зарубежных аналогов большим акцентом на индивидуальные результаты. В 2011 г. национальную оценку исследований, известную как Valutazione della Qualità della Ricerca (VQR), ввела Италия. VQR сочетает в себе экспертную оценку и учёт библиометрических показателей [8].

Интеграция библиометрических показателей в систему оценки исследований была впервые инициирована Фландрией (Бельгия) и Китаем. Во Фландрии библиометрические показатели стали одним из условий распределения государственного финансирования университетов в рамках BOF-key (Bijzonder Onderzoeksfonds, или Фонд университетских исследований) в 2003 г. [9, 10]. Это один из первых случаев, когда библиометрические показатели использовались для распределения финансирования на системном уровне, причём публикация в журналах, индексируемых в Web of Science, является основным фактором, определяющим распределение финансирования. Китай также выделяется ранним внедрением библиометрических показателей в оценку исследований. Правительство Китая с 1990-х годов ориентировалось на количество публикаций в международных журналах, индексируемых в основных индексах Web of Science [11]. Количественный подход к оценке результативности исследований оказал значительное влияние на исследовательскую практику в Китае, побуждая исследователей отдавать предпочтение публикациям в международных изданиях.

Норвегия выделяется разработкой собственной уникальной системы оценки исследований, основанной на белом списке журналов и издательств, известном как Норвежский реестр научных журналов, серий и издательств, разделённых на две категории качества [12]. Оценка публикаций дифференцируется по типу и категории источника, что позволяет косвенно оценить их качество. Влияние этой системы, введённой в 2005 г., заметно во многих странах, которые адаптировали свои процедуры оценки исследований на основе подобных моделей. Например, Дания использует версию системы библиометрических показателей исследований (BFI), которая была введена в 2009 г. [13]. BFI присваивает баллы научным публикациям в зависимости от их качества и престижа издания. Финляндия также черпает вдохновение в норвежской модели [14]. Эта система призвана содействовать проведению высококачественных исследований

и стимулировать конкуренцию между университетами. Внимание норвежской модели уделяется и в Швеции [15].

Использование систем оценки результатов исследований, которые выполняют такие важные функции, как распределение ресурсов, стратегическое планирование и подотчётность, может иметь целый ряд последствий, как предполагаемых, так и непреднамеренных. К положительным можно отнести повышение качества исследований, усиление подотчётности и прозрачности, возможность принятия стратегических решений как на уровне отдельных организаций, так и в национальном масштабе, содействие междисциплинарному и международному сотрудничеству. К негативным последствиям причисляют стандартизацию исследований, вызванную необходимостью выполнять требования системы оценки в определённые сроки. Это побуждает учёных нацеливаться на проведение “безопасных” исследований, результаты которых могут быть получены за относительно короткое время и будут соответствовать требованиям высокорейтинговых журналов. Такие мотивы ограничивают инновации и творчество; увеличивают административное бремя, связанное с подготовкой необходимых данных; формируют неравенство между дисциплинами, связанное с разными практиками представления результатов исследований; стимулируют чрезмерный акцент на количество в ущерб качеству и на манипуляции с целью повышения оценок. Реальные и потенциальные последствия введения тех или иных систем оценки результативности в науке свидетельствуют о важности продуманной разработки и регулярного пересмотра таких систем, чтобы максимизировать их преимущества и минимизировать недостатки.

Цель настоящей работы — сформировать и обосновать методологический базис для развития российской системы оценки результативности научных организаций. Для этого необходимо описать сложившуюся в стране национальную модель оценки науки, определить её сильные и слабые стороны, а затем наметить перспективы эволюционного развития, основанные на глубоком изучении зарубежного опыта. Мы полагаем, что в России в категоризации научных организаций, несмотря на изначально количественную методiku, возобладал экспертный подход, реализуемый посредством экспертизы, выполняемой Российской академией наук, членами ведомственных и межведомственной рабочих групп. С учётом комплексного расчёта публикационной результативности (КБПР) к настоящему времени в РФ сформировалось два контура оценки результативности организаций. По каждому из этих контуров накопился груз проблем, связанных с изменением внешней среды, адаптацией оцениваемых организаций, изначальным несовершенством методик. При их развитии необходимо учитывать богатый международный опыт,

прежде всего конкурирующих подходов — британской системы REF и норвежской модели.

В этой статье рассматриваются вопросы, связанные с оценкой результативности научных организаций и университетов. В целом национальная система оценки научной деятельности имеет более сложную структуру и включает такие элементы, как: грантовое финансирование через Российский научный фонд; аттестация научных кадров; экспертиза проектов, выполняемая Российской академией наук; программа Приоритет-2030 и некоторые другие программы поддержки научно-технологического развития. Вопросы изменения общей архитектуры российской системы оценки требуют отдельного обстоятельного исследования. По той же причине за скобками этой работы оставлен детальный анализ финансовых, административных и иных последствий проведения оценки. Следует добавить, что в российской периодике публикации по этой тематике, в которых применяются доказательные методы или глубоко анализируется существующий опыт, встречаются крайне редко.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ В РОССИИ

В Российской Федерации национальная оценка результативности деятельности научных организаций была инициирована Постановлением Правительства № 312 от 8 апреля 2009 г. В соответствии с постановлением такая оценка должна проводиться федеральными органами исполнительной власти и государственными академиями наук, в ведении которых они находятся [16]. Каждая организация должна была быть отнесена к одной из трёх категорий: 1-я категория — научные организации-лидеры; 2-я категория — стабильные научные организации, демонстрирующие удовлетворительную результативность; 3-я категория — научные организации, утратившие научный профиль и перспективы развития. Результаты оценки, проводимой каждые пять лет, предполагалось учитывать при формировании планов научно-исследовательских работ, определении объёмов бюджетного финансирования и оптимизации сети научных организаций. Ведомственная оценка проводится с 2010 г., но до конца 2012 г. только часть ведомств завершила эту работу. Например, Российская академия наук провела оценку 86% подведомственных учреждений, а Российская академия сельскохозяйственных наук — только 54%. Некоторые ведомства вообще не приступили к оценке. Всего было оценено 817 из 1119 (73%) организаций [17]. Из оценённых только семь организаций получили третью категорию, то есть были признаны утратившими научный профиль и перспективы развития, а к первой категории были отнесены 546 организаций (67%).

Оптимизация (то есть сокращение) сети научных организаций была основным инструментом повышения удельного финансирования на научного сотрудника без существенного изменения общих бюджетных расходов. Очевидно, что эта цель не была достигнута, в связи с чем в 2013 г. по итогам заседания Совета при Президенте РФ по науке и образованию Правительству было поручено пересмотреть принципы и методику оценки [18]. Это было сделано путём внесения изменений в упомянутое выше Постановление и разработки ряда подзаконных актов. Так был запущен второй раунд оценки, который уже в гораздо большей степени опирался на количественные индикаторы. Подготовительный этап этого раунда в основном завершился в 2014–2016 гг., а с 2017 г. сначала научным организациям, а потом и высшим учебным заведениям стали назначать категории результативности по новым правилам.

Процедура оценки была разделена на два этапа, первый из них опирался на количественную методику, разработанную специалистами Высшей школы экономики на основе показателей, которые организации стали заносить в созданную для этих целей Федеральную систему мониторинга научных организаций (ФСМНО). Методика не была апробирована на реальных данных, в связи с чем в ходе её применения обнаружился ряд проблем [19, 20], связанных как с достоверностью используемых показателей, так и с недостаточной её проработанностью — она носила излишне теоретический характер. Одной из проблем стало использование в качестве знаменателя в ряде индикаторов среднесписочного состава научных сотрудников — показателя, который имеет разное значение в академических учреждениях, отраслевых НИИ и вузах, кроме того, он подвержен сознательным манипуляциям. В части публикационной активности методика базировалась на количестве публикаций, индексируемых в базах данных Web of Science или Scopus, без внимания к типу этих публикаций и уровню издания, в которых они опубликованы.

В последующие годы методика несколько раз уточнялась, изменялись принципы отнесения организаций к референтным группам, расчёта пороговых значений показателей. Эти работы, а также верификацию значений показателей в ФСМНО в соответствии с решениями Межведомственной комиссии по оценке результативности деятельности научных организаций выполнял РИЭПП. Корректный расчёт количественной оценки вузов стал заметной проблемой в силу существенных отличий в организации исследований по сравнению с научными учреждениями, прежде всего в связи с мультидисциплинарным характером исследований и участием в них профессорско-преподавательского состава наряду с научными работниками.

Второй, экспертный этап оценки, роль которого сводилась к точечной корректировке результатов количественного этапа, стал определяющим. Благодаря решениям Межведомственной комиссии результаты формальных расчётов пересматривались, причём заметно, при этом экспертный этап в методике практически не регламентировался и был сведён к мнению членов комиссии, аргументация которых оставалась неизвестной. Обоснованность отдельных мнений можно оценить, изучив представления, поданные на заседания комиссии отсутствовавшими членами, так как они приложены к протоколам, которые доступны на сайте ФСМНО (теперь База данных результатов деятельности научных организаций, БД РД НО, <https://sciencemon.ru>).

По текущим результатам оценки, представленным на указанном сайте, категории получили 974 организации, из них 289 отнесены к первой категории, 771 — ко второй, 203 — к третьей (табл. 1). Первые организации получили категории в 2017 г., большая часть оценивалась в 2018–2019 гг. (табл. 2). Необходимо отметить, что часть из включённых в реестр БД РД НО организаций уже ликвидирована или прошла реорганизацию в виде присоединения к другому юридическому лицу.

Почти 68% категорированных организаций — научные, чуть больше 29% — учреждения высшего

Таблица 1. Годы категорирования организаций по ведомствам

Ведомство	2017	2018	2019	2020	2021	Итого
Минобрнауки России	10	441	257	47		755
Минздрав России		43	47			90
ФМБА России		19	10	1		30
Роспотребнадзор		1	22			23
Минпрос России	2		19			21
Другие	1	17	16	19	2	55
Всего	13	521	371	67	2	974

Таблица 2. Присвоенные организациям категории по ведомствам

Ведомство	1-я категория	2-я категория	3-я категория	Итого
Минобрнауки России	222	356	177	755
Минздрав России	27	55	8	90
ФМБА России	11	19		30
Роспотребнадзор	12	10	1	23
Минпрос России		8	13	21
Другие	17	34	4	55
Всего	289	482	203	974

образования. Из научных организаций третью категорию получили немногим более 17%, из организаций высшего образования — почти 31%. Формально, в соответствии с Постановлением Правительства № 312 от 8 апреля 2009 г., организации, получившие категории в 2017–2018 гг., должны были пройти переоценку в 2022–2023 гг. Однако этого не произошло. Так как для организаций отнесение ко второй или третьей категории означает лишение доступа к определённым видам финансирования, вопрос переоценки или отмены категории является остро актуальным.

КОМПЛЕКСНЫЙ БАЛЛ ПУБЛИКАЦИОННОЙ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ

Изменения бюджетного законодательства, связанные с введением в 2009 г. понятия государственного задания как основного инструмента бюджетирования, привели к необходимости определения количественных и качественных показателей для контроля его исполнения. Для вида работ “фундаментальные научные исследования” в качестве количественного показателя было принято количество выполняемых проектов научных исследований, а качественного — количество научных публикаций в журналах, индексируемых в базе данных Web of Science. В 2019 г. Министерством науки и высшего образования РФ был разработан новый качественный индикатор — комплексный балл публикационной результативности (КБПР); в нём используется шкала баллов в зависимости от индексации издания, в котором опубликована научная работа, в базах данных и квартиля журнала в соответствии с импакт-фактором в Journal Citations Report (JCR) компании Clarivate Analytics.

Использование этого показателя в значительной степени снизило остроту проблемы гонки за количеством статей, приведшей к заметному снижению качества российского публикационного потока на фоне его заметного роста [21]. Введённая шкала баллов стимулирует публиковаться

в ведущих научных журналах. Однако КБПР не свободен от недостатков, в частности, это касается “штрафов на коллаборации”: статьи, подготовленные многочисленными соавторами и обычно оказывающие значительное влияние на развитие науки, оцениваются для каждой из аффилиаций крайне низко. А значит, занижаются показатели организаций, занимающихся, например, физикой высоких энергий или некоторыми направлениями медицинских исследований. Сложно однозначно оценить подход, в соответствии с которым не поощряются популярные в последние годы множественные аффилиации [22] и уравниваются работы в области гуманитарных и общественных наук, опубликованные в журналах из первого и последнего квартилей; в результате снижается эффект программ привлечения университетами ведущих зарубежных учёных. Кроме того, есть основания полагать, что использование квартилей JCR вносит элемент несправедливости в оценку научных результатов, так как в разных областях исследований различаются частота выхода и объём выпусков журналов, что приводит к неодинаковому распределению количества публикаций по результирующим квартилям [21, 23].

В настоящее время КБПР применяется для формирования и контроля исполнения государственного задания, а также в отчётах руководителей организаций, подведомственных Минобрнауки. В ряде случаев используется удельное значение этого показателя по отношению к среднесписочной численности научных сотрудников. Опыт показывает, что эта практика не лишена недостатков, так как численность подвержена искусственным манипуляциям посредством перевода части научных сотрудников на доли ставки; имеют значение и различия в роли научных сотрудников в научно-исследовательских институтах и высших учебных заведениях.

ТРАНСФОРМАЦИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ ОРГАНИЗАЦИЙ

По поручению вице-премьера Правительства РФ Д.Н. Чернышенко Министерство науки и высшего образования РФ в 2022 г. приступило к разработке Национальной системы оценки результативности научных исследований и разработок. Постановлением Правительства от 19 марта 2022 г. до конца 2023 г. приостановлены требования и целевые показатели, связанные с наличием публикаций, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus. Уже предложено продлить действие этого моратория на 2024 г.

Межведомственная рабочая группа, созданная при Минобрнауки, составила “Белый список” – перечень наиболее авторитетных научных журналов, в который входят около 30 тыс. российских и международных изданий. В мае 2023 г. была утверждена методика распределения этих изданий по категориям. Предполагается использовать белый список для задач мониторинга и оценки публикационной активности российских учёных, но нормативная база для этого пока не сформирована. Стоит отметить, что в белый список вошли только научные журналы, в то время как для части направлений исследований и многих российских организаций значимую роль играют публикации в материалах конференций [24], а для представителей гуманитарных наук исключительно важны монографии.

Два контура системы оценки результативности, сложившиеся к настоящему времени в России, ещё не обрели окончательные очертания и находятся в процессе активных трансформаций. Накопленный опыт, изменения, произошедшие за последние годы в области научной политики и исследовательского ландшафта в РФ, обширные зарубежные исследования по этой тематике позволяют обозначить недостатки подхода и наметить пути их преодоления. История развития российской системы оценки во многом повторяет путь, пройденный другими странами. Анализ зарубежного опыта в области оценки результативности научных организаций имеет решающее значение для выработки оптимальных методик и подходов на национальном уровне. Это позволит не только изучить лучшие практики, но и понять, какие ошибки были допущены и как их избежать.

БРИТАНСКАЯ МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ НАУЧНОЙ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ

К середине 1980-х годов в Великобритании насчитывалось 46 университетов, научные исследования в них финансировались из государственного бюджета через Комитет университетских грантов (UGC) при правительстве. Процесс распределения

финансирования научных исследований был непрозрачен, а в условиях усиления финансового давления со стороны правительства М. Тэтчер бремя сокращения финансирования распределялось по университетам неравномерно [25, 26]. Назрела необходимость введения прозрачной процедуры выбора приоритетов финансирования, чтобы, с одной стороны, не размазывать имеющиеся средства тонким слоем, а с другой – обосновать приоритеты [27]. На эту цель был ориентирован первый раунд оценки 1986 г., получивший название Research Selectivity Exercise (RSE). К этому времени оценка результативности исследований и соответствующие индикаторы уже привлекли заметное внимание исследователей и администраторов, в том числе в рамках Программы организационного управления в высшем образовании ОЭСР [28]. В рамках этого мероприятия университеты предоставили информацию о ряде таких индикаторов, в том числе: текущие показатели доходов на научные исследования и соответствующие расходы, управление ресурсами и поддержка исследований и учёных, научные планы и приоритеты. Информация предоставлялась в заявках факультетов или групп факультетов вузов, объединённых по направлениям финансирования в соответствии со статистикой в области высшего образования (37 “центров затрат”). Заявки, кроме того, содержали краткое описание основных результатов исследований, включая список из пяти лучших публикаций за последние пять лет. На этой основе была выполнена экспертная оценка заявок в тематических подкомитетах UGC в рамках непрозрачной процедуры.

Результаты оценки учитывались при распределении части ежегодного финансирования университетов и вызвали серию критических замечаний относительно недостаточной представленности отдельных дисциплин, дискриминации небольших или относительно новых факультетов, необоснованности некоторых выводов. Широкой критике общественности подвергся и каждый следующий раунд оценки. Часто подобная критика содержалась в полноценных исследовательских статьях, где в том числе предлагались альтернативные подходы. При этом координационный орган и лица, ответственные за принятие решений, гибко реагировали на критику, предложения и аргументацию [30, с. 10], что имело своим следствием достаточно серьёзные изменения в методике и процедурах (табл. 3).

В 1992 г. был принят Закон о дополнительном и высшем образовании, согласно которому в число университетов были включены политехнические и другие вузы. В связи с этим количество университетов почти удвоилось (до 84, а с 1994 г. до 89), что значительно расширило рамки оценки. Этим же законом был создан Совет по финансированию высшего образования Англии (HEFCE) и аналогичные советы в Уэльсе и Шотландии. В Северной

Таблица 3. Восемь циклов оценки научных исследований в Великобритании с 1986 по 2021 г. [30]

Год	Название	Координационный орган	Ключевые характеристики
1986	Research Selectivity Exercise (RSE)	Комитет по грантам университетов (UGC)	37 центров затрат; вопросник из четырёх частей о доходах, расходах, приоритетах планирования и результатах исследований
1989	Research Selectivity Exercise (RSE)	Совет по финансированию университетов	152 единицы оценки; 70 групп экспертной оценки; два результата на одного сотрудника
1992	Research Assessment Exercise (RAE)	Совет по финансированию высшего образования Англии (HEFCE) и аналогичные институты в Уэльсе, Шотландии и Северной Ирландии	Вузы выбирают, какие сотрудники будут представлены; 5-балльная шкала; 2800 представлений для 72 тематических панелей; введение даты переписи для исследователей
1996	Research Assessment Exercise (RAE)	HEFCE	До четырёх результатов на одного исследователя; 69 тематических панелей
2001	Research Assessment Exercise (RAE)	HEFCE	2600 работ по 69 тематическим панелям; пять зонтичных групп председателей комиссий для обеспечения согласованности
2008	Research Assessment Exercise (RAE)	HEFCE	67 подпанелей под 15 основными панелями; результаты представлены в виде профилей качества
2014	Research Excellence Framework (REF)	HEFCE	Четыре основные панели; 36 подпанелей; введение оценки воздействия (импакта) и среды
2021	Research Excellence Framework (REF)	UK Research and Innovation (UKRI)	Включены все сотрудники, несущие значительную ответственность за исследования; гибкое количество результатов

Ирландии до 2016 г. соответствующими функциями было наделено Министерство занятости и обучения, позднее — Министерство экономики. Оценки 1992–2008 гг., получившие название Research Assessment Exercise (RAE), выполнялись комиссиями, созданными и координируемыми этими четырьмя финансирующими институтами.

В 2006 г. правительство объявило о проведении нового мероприятия, которое должно было прийти на смену RAE. Оно получило название Research Excellence Framework (REF). Для упрощения, ускорения и удешевления оценки планировалось ввести новую систему, основанную на метриках. Однако позже, ввиду существенной критики, подходы были пересмотрены и рецензирование осталось основным элементом оценки [31]. Результаты REF 2014 были критически рассмотрены комиссией под руководством лорда Николаса Стерна [32], созданной министром науки и высшего образования в 2015 г. Последний по времени раунд оценки был проведён в 2021 г. Советом по исследованиям и инновациям Великобритании (UK Research and Innovation, UKRI) — вневедомственным государственным органом правительства Соединённого Королевства, который с 2018 г. распределяет

финансирование исследований и инноваций, обеспечиваемое научным бюджетом Министерства бизнеса, энергетики и промышленной стратегии.

В связи с изменениями законодательства о высшем образовании в четырёх странах, составляющих Великобританию, в оценке 2021 г. проявили себя дальнейшие терминологические трансформации. Первоначально оценка касалась только университетов, потом стал использоваться термин “высшее учебное заведение” (higher education institution, HEI), включающий отдельные колледжи и другие типы организаций, в последнее время используется ещё более широкий термин “учреждение высшего образования” (higher education provider, HEP). Предполагается, что оценке подвергаются и, соответственно, могут потом получить финансирование на научные исследования те учреждения, которые присваивают учёные степени и имеют соответствующие программы обучения. В оценке 2021 г. участвовало 157 таких организаций, подавших 1878 заявок, характеризующих результаты 76132 исследователей.

Ещё до подведения итогов последнего раунда UKRI инициировал программу реформирования системы оценки Future research assessment

programme (FRAP) [33], ориентированную на изучение возможных подходов к оценке результатов исследований в области высшего образования Великобритании. Направления работ включают в себя оценку REF 2021, анализ международной практики оценки исследований и тщательное изучение возможных моделей и подходов к оценке с тем, чтобы определить те из них, которые позволяют поощрять проведение качественных исследований и повышать оценку воздействия, а также поддерживать позитивную исследовательскую культуру, одновременно упрощая и снижая административную нагрузку на сектор высшего образования.

Практически после каждого раунда оценки поднимался вопрос о высокой стоимости, значительной административной нагрузке, длительности оценочной процедуры и рассматривалась возможность перехода на более формальную количественную модель оценки с уменьшением влияния экспертизы. Однако каждый раз эти предложения отвергались и обосновывалась необходимость именно экспертного подхода [25]. В рамках Future research assessment programme было инициировано исследование, направленное на анализ возможности использования искусственного интеллекта для оценки результатов исследований [34], которое показало, что пока это невозможно [35, 36].

ЭВОЛЮЦИЯ REF

Опыт, аккумулированный в ходе критики, обсуждений, изменений британской системы оценки за прошедшие без малого четыре десятилетия позволяет проследить основные проблемы экспертного подхода к оценке науки и способы их решения. Посмотрим через эту призму на основные составляющие REF.

К сожалению, сведения о первых раундах оценки RSE1986 и RSE1989 сохранились только в государственных архивах, а также разного рода публикациях. Результаты оценок RAE были представлены на соответствующем сайте, недоступном в настоящий момент, но сохранившемся в интернет-архиве. Богатый набор материалов, сопровождающих два раунда оценки REF, представлен на сайте <https://www.ref.ac.uk>. Неоценимым источником информации являются два отчёта, представленные в 2003 г. под руководством сэра Гарета Робертса [37] и в 2016 г. под руководством лорда Николаса Стерна [32]. Эти отчёты оказали значительное влияние на последующее развитие системы оценки.

Объект оценки. В первом раунде RSE объектом оценки стали факультеты или группы близких по тематике факультетов, представлявшие результаты в 37 тематических подкомиссий в соответствии с направлениями затрат, определёнными

в статистических отчётах. Уже в следующем раунде было введено понятие “единиц оценки” (Units of Assessment, UoA), соответствующих тематическим направлениям. В процессе консультаций были сформированы 152 единицы оценки с более детальной разбивкой по направлениям исследований, что позволило университетам подавать заявки в том числе от небольших факультетов и даже отдельных исследовательских групп и центров. В дальнейшем набор UoA постепенно уменьшался за счёт укрупнения единиц, и в последнем раунде университеты подавали заявки лишь в 34 UoA (рис. 1).

Один университет обычно подаёт не более одной заявки в одну UoA, но есть исключения. В случае, когда два и более университета подают в UoA совместную заявку в связи с наличием тесно сотрудничающей исследовательской группы, каждый из университетов может подать дополнительную заявку в ту же UoA. По решению комиссий университету может быть позволено подавать более одной заявки в один UoA, если в его составе есть несколько независимых исследовательских групп с отчётливо различающимися направлениями исследований. Также предусмотрена возможность подать несколько заявок в случае недавнего объединения вузов. Таким образом, отдельным объектом оценки обычно становится исследовательская группа, объединённая как минимум общим научным направлением. Предварительные решения по следующему раунду оценки REF 2028 оставляют структуру UoA без изменений [38].

Экспертные группы. В первом раунде оценки экспертные группы были сформированы на основе имеющихся тематических советов при UGC, в которые входили авторитетные учёные. Во втором раунде эти советы были доукомплектованы представителями индустрии, органов власти, функционерами из тематических исследовательских советов и независимых финансирующих организаций. Кроме того, приглашались учёные для заполнения пробелов в экспертизе по отдельным направлениям наук. В дальнейшем происходил постепенный переход к формированию экспертных панелей под каждый следующий раунд на основе номинаций широкого круга научных обществ, предметных ассоциаций и других заинтересованных организаций отбором на основе известности и опыта. Председатели экспертных групп отбирались финансирующими советами и организовывали процесс отбора экспертов. Требовалось, кроме того, обеспечить представительство заказчиков исследований и сообществ пользователей в сфере торговли, промышленности, правительства и государственного сектора, а также учесть необходимость наличия экспертов с коллективным знанием исследовательской деятельности в Великобритании и в учреждениях с разной историей. Для контроля за отбором экспертов стали создаваться отдельные рабочие группы.

Панель А. Медицина, здравоохранение и науки о жизни	Панель В. Физические, инженерные и математические науки	Панель С. Социальные науки	Панель Д. Искусство и гуманитарные науки
<ol style="list-style-type: none"> 1. Клиническая медицина 2. Общественное здравоохранение, службы здравоохранения и первичная помощь 3. Смежные медицинские профессии, стоматология, сестринское дело и фармацевтика 4. Психология, психиатрия и неврология 5. Биологические науки 6. Сельское хозяйство, пищевые и ветеринарные науки 	<ol style="list-style-type: none"> 7. Науки о Земле и экологические науки 8. Химия 9. Физика 10. Математические науки 11. Вычислительная техника и информатика 12. Инженерия 	<ol style="list-style-type: none"> 13. Архитектура, градостроение и планирование 14. География и экологические исследования 15. Археология 16. Экономика и эконометрика 17. Бизнес и менеджмент 18. Право 19. Политика и международные отношения 20. Социальная работа и социальная политика 21. Социология 22. Антропология и исследования развития 23. Образование 24. Спорт и физическая культура, досуг и туризм 	<ol style="list-style-type: none"> 25. Краеведение 26. Современные языки и лингвистика 27. Английский язык и литература 28. История 29. Антиковедение 30. Философия 31. Теология и религиоведение 32. Искусство и дизайн: история, практика и теория 33. Музыка, драма, танцы, исполнительские искусства, киноведение 34. Коммуникация, культурные и медиа исследования, библиотечные и информационные науки

Рис. 1. Основные панели и экспертные группы (УоА) в REF 2021

В конечном счёте за назначение председателей, их заместителей и членов экспертных групп отвечают финансирующие советы, но процесс остаётся в значительной степени открытым, все результаты публикуются. Предпринимаются определённые усилия для значительного обновления состава экспертных групп с сохранением ядра экспертов, имеющих опыт участия в предыдущих раундах. В REF 2021 в качестве экспертов участвовало 900 представителей исследовательского сообщества, 220 представителей пользователей исследований, назначенных в 34 экспертные группы, которые были скомпонованы в четыре панели. Такая двухуровневая структура впервые использовалась в RAE 2008 для общей настройки и последующей детализации принципов оценки, подходящих для как широких, так и узких направлений науки, для экспертизы междисциплинарных исследований. Это позволяет сохранять общие принципы экспертизы и при этом учитывать особенности отдельных направлений науки в рамках соответствующих экспертных групп, обеспечивая сопоставимость результатов оценки.

В среднем на экспертную группу в 2021 г. приходилось 55 заявок, 5452 результата, 187 заявлений о воздействии (impact case), группа состоит из 26 экспертов (включая председателей и их заместителей) и девяти советников — представителей от

потребителей результатов исследований (табл. 4). Но ситуация по экспертным группам может сильно различаться, в соответствии с этим различается и нагрузка на экспертов. Максимальная нагрузка в тематике “12. Инженерия” в панели В, на 35 экспертов там приходится 18207 результатов, а минимальная — в направлениях “5. Краеведение” и “29. Антиковедение”, где на эксперта приходится в среднем только 71 результат.

Исследовательский персонал. Отбор персонала, подлежащего оценке, был предметом постоянных споров. В первом раунде оценки не было привязки к персоналу, что вызвало критику, так как крупные факультеты или их группы получали преимущество за счёт большего числа грантов, дохода от заказных исследований, наград и призов. Во втором раунде требовалось представить детальные данные по всем исследователям (академический и научный персонал), включая фамилию и инициалы, дату рождения, текущее место работы, структуру заработной платы, учёные степени и звания, награды и т.д. Третий раунд (RAE 1992) был ориентирован на представление в заявках основных исследователей, которые отбирались вузами по их усмотрению из числа работающих на определённую комиссией дату (census date). Эта схема сохранялась до REF 2014 включительно, но в оценке 2021 г. подход изменили. В соответствии

Таблица 4. Статистика по экспертным панелям и группам (UoA) в REF 2021

Панель	Экспертная группа	Заявок	Результатов	Импактов	Экспертов	Советников
А. Медицина, здравоохранение и науки о жизни	1. Клиническая медицина	31	11991	254	33	6
	2. Общественное здравоохранение, службы здравоохранения и первичная помощь	33	4941	151	25	9
	3. Смежные медицинские профессии, стоматология, сестринское дело и фармацевтика	89	11627	393	44	17
	4. Психология, психиатрия и неврология	93	9773	326	27	21
	5. Биологические науки	42	7109	192	31	2
	6. Сельское хозяйство, пищевые и ветеринарные науки	24	3430	103	23	5
Итого А		312	48871	1419	22	5
В. Физические, инженерные и математические науки	7. Науки о Земле и экологические науки	38	4387	148	19	4
	8. Химия	40	3692	113	16	6
	9. Физика	44	5495	169	27	3
	10. Математические науки	53	6000	176	27	10
	11. Вычислительная техника и информатика	90	7294	271	26	8
	12. Инженерия	88	18207	391	35	40
Итого В		353	45075	1268	18	6
С. Социальные науки	13. Архитектура, градостроение и планирование	37	3688	127	22	10
	14. География и экологические исследования	56	4477	180	21	8
	15. Археология	23	1208	59	13	7
	16. Экономика и эконометрика	25	2232	88	19	4
	17. Бизнес и менеджмент	108	16032	504	37	14
	18. Право	68	5855	226	21	16
	19. Политика и международные отношения	56	4707	166	26	9
	20. Социальная работа и социальная политика	75	5156	222	30	7
	21. Социология	37	2669	107	26	0
	22. Антропология и исследования развития	26	1762	77	19	3
	23. Образование	83	5272	230	22	14
24. Спорт и физическая культура, досуг и туризм	61	3539	160	23	2	
Итого С		655	56597	2146	23	6

Окончание таблицы 4 на стр. 42

Таблица 4 (окончание)

Панель	Экспертная группа	Заявок	Результатов	Импактов	Экспертов	Советников
D. Искусство и гуманитарные науки	25. Краеведение	23	1429	57	20	6
	26. Современные языки и лингвистика	47	3876	154	27	10
	27. Английский язык и литература	92	6505	273	28	10
	28. История	81	5746	240	21	14
	29. Антиковедение	17	1069	48	15	2
	30. Философия	35	1708	85	12	7
	31. Теология и религиоведение	29	1246	68	15	3
	32. Искусство и дизайн: история, практика и теория	86	6375	262	32	8
	33. Музыка, драма, танцы, исполнительские искусства, киноведение	84	3680	196	25	7
	34. Коммуникация, культурные и медиа исследования, библиотечные и информационные науки	58	3176	145	20	5
Итого D		552	34810	1528	19	5
Всего		1872	185353	6361	869	309

с рекомендациями отчёта Стерна [32] в REF 2021 университеты должны были представлять всех сотрудников, ответственных за исследования, то есть тех, у кого основной работой являются исследования или преподавание и исследования и кто работает на не менее чем 0.2 ставки. Это требование привело к заметным затруднениям в подаче заявок и большому количеству разъяснений и уточнений в связи с обстоятельствами, связанными с учётом внешних совместителей, работников с почасовой оплатой, а также находящихся в длительных отпусках и т.д. Предполагается, что в REF 2028 это требование будет изменено и университеты вообще не будут подавать сведения о сотрудниках [38]. Вместо этого данные будут получены из отчётов, регулярно подаваемых в Агентство по статистике в области высшего образования (Higher Education Statistics Agency, HESA).

Результаты исследований. Как было сказано выше, в первом раунде университеты включали в каждую заявку по пять лучших публикаций. В следующем раунде RSE 1989 на каждого сотрудника, занятого на полной ставке, требовалось подать для оценки две публикации, вышедшие в период с начала 1984 г. по конец 1988 г., автором или соавтором которых был представленный сотрудник и которые явились результатом его работы в рамках

оцениваемого УоА. Это привело к тому, что одна и та же публикация с несколькими авторами могла быть упомянута несколько раз как разными университетами, так и разными УоА в одном и том же университете. Кроме того, требовалось включить в заявку полные списки всех публикаций сотрудников за 1984–1988 гг. В следующем раунде (1992) в связи с расширением списка вузов допускалось представление результатов в виде не только научных публикаций, причём предусматривалась подача не более двух результатов на каждого активного исследователя. В 1996 г. максимальное количество результатов было увеличено до четырёх, и это ограничение действовало вплоть до REF 2021.

В REF 2021 в связи с новым требованием — упоминанием всех исследователей, участвующих в заявке, были введены минимальное (не менее одного) и максимальное (не более пяти) ограничения на количество результатов на одного исследователя. При этом требовалось сообщить об общем количестве результатов, равном 2.5, умноженном на количество штатных единиц исследователей. Результаты могут быть в том числе за авторством уже не работающих в вузе на дату переписи сотрудников или быть аффилированными с другой организацией в случае, если исследователь перешёл в данный вуз позднее. Это изменение связано со

стремлением не привязывать результаты к исследователям, имея в виду, что исследователи, в том числе ведущие, могут показывать разную результативность. Предложения по поводу грядущего раунда оценки идут ещё дальше: предполагается снять требование относительно максимального и минимального количества результатов и ограничиться требованием аффилированности результатов с данным университетом на момент их опубликования или обнародования.

Несмотря на то, что ограничения на виды результатов были сняты в 1992 г., большая часть представляемых результатов (84% в REF 2021) — это по-прежнему научные публикации в рецензируемых журналах (рис. 2). Тем не менее на рассмотрение были предложены различные виды результатов, большее их разнообразие отмечается в социальных науках (панель С) и особенно в искусстве и гуманитарных науках (панель D). Распределение результатов REF 2021 по видам в разрезе панелей показано на рисунке 3, а сведения о результатах, отличных от наиболее распространённых их видов, в заявках — на рисунке 4.

Импакт. В 2014 г. при проведении REF 2014 был введён новый показатель — Impact. С его помощью измеряется любое воздействие, изменение или польза для экономики, общества, культуры, государственной политики, сферы услуг, здоровья, окружающей среды или качества жизни за пределами научных кругов. В REF 2014 на Impact приходилось 20% оценки, а в REF 2021 коэффициент увеличился до 25%.



Рис. 2. Распределение результатов по типам в REF 2021

Показатель, связанный с более широким эффектом оценки, присутствовал начиная с RAE 2008 и назывался репутацией (esteem), но он определялся на основе ничем не подтверждённого мнения экспертов. С 2014 г. в заявки стали включать форму Impact Case Study, которая представляет собой документ, разбитый на пять пунктов и описывающий влияние проведённых исследований на разные сферы [39]. Включение показателя влияния исследований в REF 2014 изначально рассматривалось

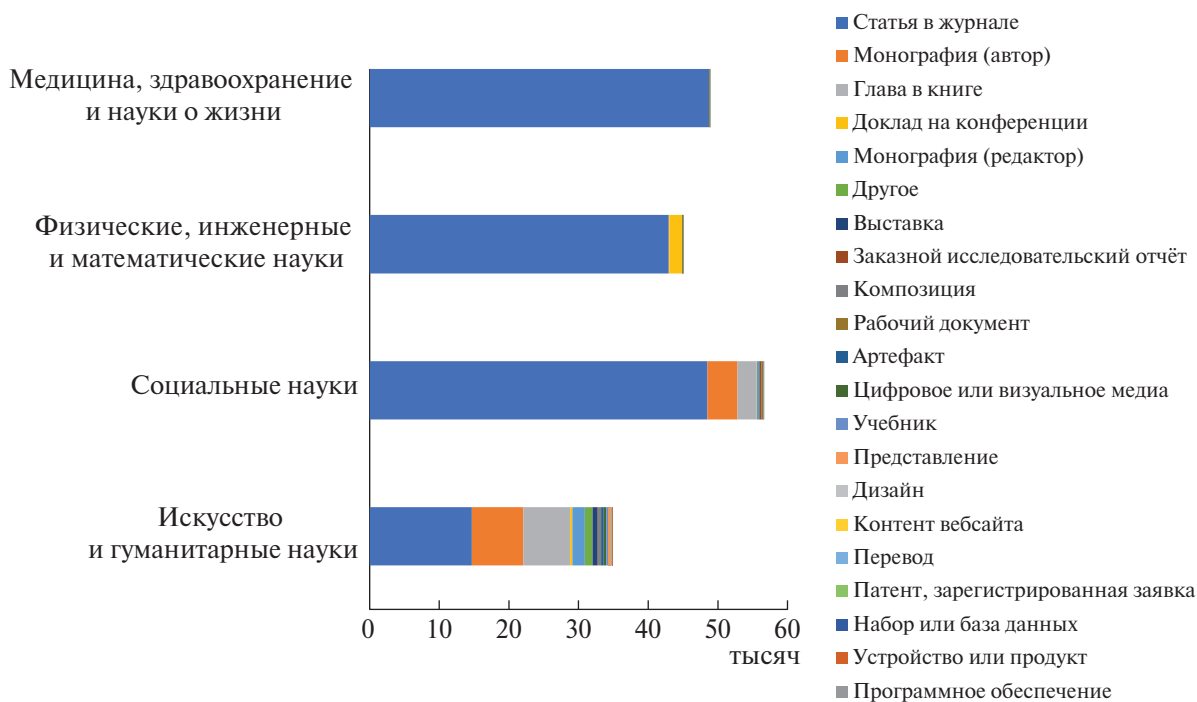


Рис. 3. Распределение результатов по типам в REF 2021, по экспертным панелям



Рис. 4. Количество результатов менее распространенных типов в REF 2021

как спорное, как ответ на требование Министерства финансов обосновывать общественную значимость финансирования университетских исследований. Методика оценки поначалу была не очень сбалансированной, поскольку воздействие должно было основываться на исследованиях, выполненных в период 1993–2014 гг., что могло поставить в невыгодное положение те подразделения, которые начали свою работу позднее [40].

Вузы должны были приводить примеры воздействия, демонстрировавшие влияние их исследований за пределами академического сообщества. Количество примеров, которые необходимо было представить каждому подразделению, зависело от количества штатных единиц сотрудников данного подразделения, при этом для самых маленьких подразделений требовалось не менее двух примеров [39]. Помимо примеров воздействия как таковых, необходимо было подготовить заявление с описанием подхода к практическому внедрению результатов исследований, стратегии, способствующей формированию воздействия. Если примеры воздействия оценивались по охвату и значимости, то описания — по тому, насколько подход и стратегия способствуют достижению цели. Такие заявления подавались по одному на общую заявку подразделения.

Предусмотрена классификация типов воздействия в соответствии с соглашением PESTLE (политический, экономический, социальный, технологический, правовой, экологический или природный), широко используемом при разработке государственной политики. К перечисленным типам были добавлены связанные с влиянием научных достижений в таких областях, как здравоохранение и культура, традиционно включаемых в социальный тип. На рисунке 5 показано

распределение примеров воздействия по их типам (областям воздействия) в REF 2021.

Большинство примеров воздействия в той или иной степени касаются более чем одной области. Примеры охватывают очень широкий спектр влияния, включая воздействие внутри организаций, на национальную политику, на международные соглашения и на общественность. Не было обнаружено никаких свидетельств того, что какой-либо конкретный тип воздействия оценивался особым образом или получал большее количество баллов, чем какой-либо другой. Примеры воздействия, получившие высокие баллы, как правило, содержали четкие доказательства масштаба и значимости влияния научных результатов. Исследования, лежащие в их основе, соответствовали пороговому требованию международного превосходства, а также содержали убедительное описание того, как исследование привело к воздействию на жизнь социума. Высокие оценки воздействия были получены как в небольших, так и в крупных заявках, а количество предлагаемых случаев не давало преимуществ конкретным организациям.

Исследовательская среда. В рамках REF 2021 понятие “исследовательская среда” (environment) означает условия для поддержки исследований и обеспечения их результативности в каждом представленном подразделении. Среда составляет 15% от общего результата, присуждаемого каждой заявке, и оценивается по двум критериям: жизнеспособность и устойчивость.

Вузы должны представить описательные данные об условиях поддержки исследований и их результативности в каждом подразделении, а также данные о доходах от исследований в натуральной форме и защищенных диссертациях. Максимальный

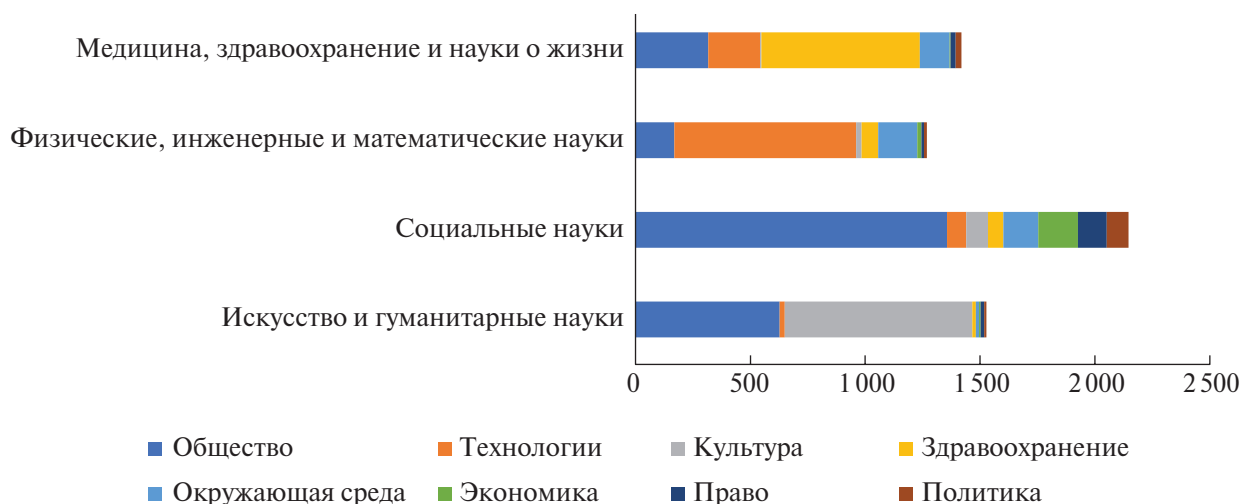


Рис. 5. Распределение количества примеров воздействия по их типам (областям) и экспертным панелям в REF 2021

объём описательной части определялся количеством полных ставок сотрудников подразделения.

В рамках пилотного проекта по оценке институциональной среды вузы также должны были подготовить отчёт на институциональном уровне. Описания институционального уровня использовались подгруппами для обоснования и контекстуализации их оценки, но не участвовали в оценке непосредственно.

Оценка среды, как указано в руководстве REF, во многих случаях оказалась в меньшей степени основанной на фактических данных, чем результаты или воздействие. В отличие от тематических исследований воздействия (где ожидалось наличие подтверждающих доказательств и проводился аудит), в заявках на оценку исследовательской среды требовалось мало подтверждающих доказательств. Заявления об исследовательской среде содержали пять частей, из которых оценивались четыре последних: обзор; стратегия исследований; персонал, включая штатное расписание, развитие персонала и студентов-исследователей; доходы, инфраструктура и материально-техническая база; сотрудничество и вклад в развитие научного направления.

Оценка сводилась к попытке ответить на вопрос “Похоже ли это на отличное место для работы, в котором должны хорошо себя ощущать как опытные, так и начинающие исследователи и которое будет способствовать развитию научного направления”. В RAE 2008 присутствовала, кроме того, оценка исследовательской среды, но она была обобщённой. Начиная с REF 2014 отдельно оцениваются четыре части заявления, которые затем суммируются для получения соответствующего профиля качества. Не все части заявления подтверждаются цифрами и фактами, ряд экспертов отмечает, что на итоговую оценку может оказывать сильное

влияние стиль написания заявления, его соответствие предложенным критериям, которое не всегда удаётся верифицировать. Тем не менее по результатам оценки REF 2021 эксперты отметили заметный прогресс в организации исследовательской среды, поддержке междисциплинарных исследований, развитии кадрового потенциала и вовлечении в научную работу начинающих исследователей и студентов.

Результат оценки. Вплоть до RAE 2001 включительно экспертная группа выставляла оценку заявке в целом, что вызывало затруднения экспертов при определении оценки по шкале из пяти баллов (звёзд). В связи с этим в 1996 г. были добавлены дополнительные “профили качества” — 3a, 3b, 5*. Это не решило проблему, кроме того, возникли опасения, связанные с наличием выигрышных стратегий по исключению из заявки слабых исследователей и другими искусственными способами повышения качества заявки.

В соответствии с рекомендациями отчёта Роберта [37] в RAE 2008 было принято решение оценивать каждый результат по отдельности и суммировать их для получения “профиля качества”, была принята шкала оценок 0–4 звезды. В случае, если у активного исследователя не набиралось четырёх результатов, нехватка оценивалась как очень слабый результат с 0 звёздами. Были определены условия, при которых этот порог мог быть снижен для определённых категорий исследователей, например, находившихся в длительных отпусках. В REF 2014 этот подход распространили на оценку примеров воздействия и отдельных элементов заявления об исследовательской среде.

Итоговые оценки результатов, импакта и среды имеют вид графиков, показывающих распределение количества соответствующих элементов

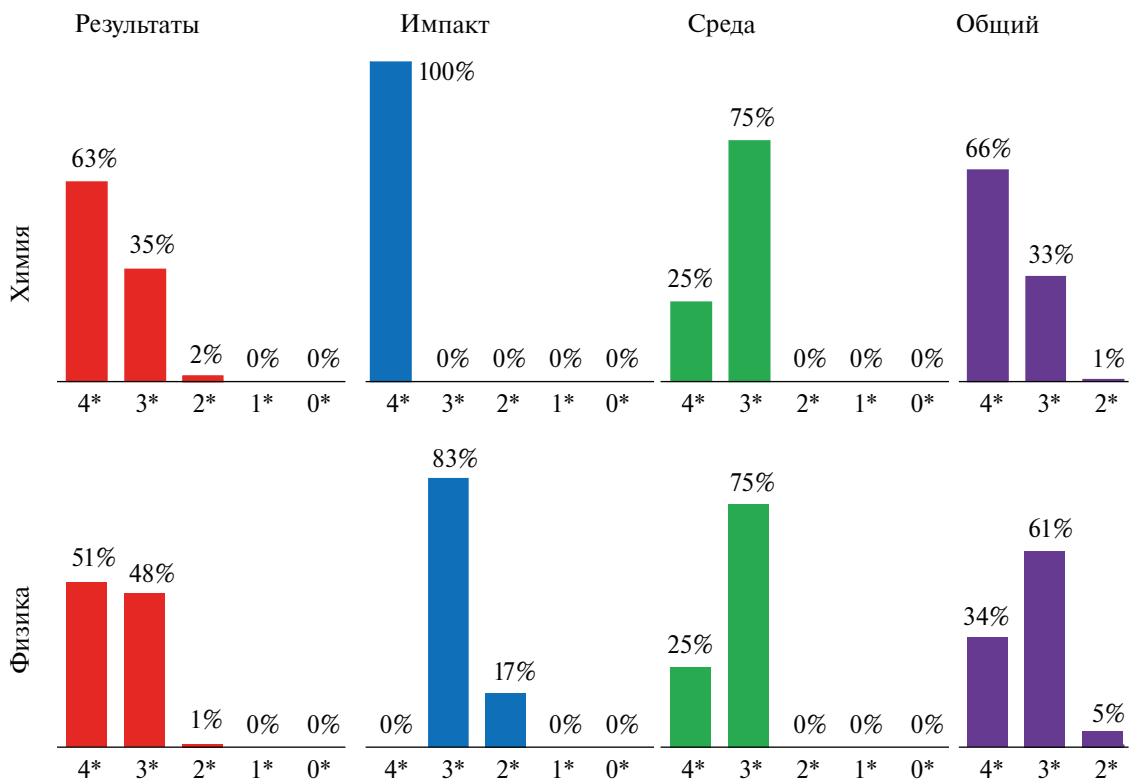


Рис. 6. Пример результатов оценки одного из университетов по двум направлениям (UoA) в REF 2021

оценки по количеству присуждённых звёзд. Профили качества комбинируются в общий, с учётом весовых коэффициентов: в REF 2021 60% приходилось на результаты, 25% на импакт и 15% на исследовательскую среду (рис. 6). При этом общий профиль качества и/или единая оценка для университета не формируется, хотя может быть выведена из профилей качества по отдельным заявкам (UoA).

Ключевые особенности REF. Можно суммировать ключевые особенности британской системы, сформированные на основе опыта восьми раундов оценки следующим образом:

- объект оценки — не организации, а подразделения в рамках тематических групп;
- иерархическая организация экспертных панелей и групп позволяет выполнять тонкую настройку принципов оценки в зависимости от специфики области исследования;
- оцениваются научные результаты; широкое воздействие на общество, политику; кадровый потенциал; исследовательская культура и среда;
- в качестве научных результатов могут быть представлены не только публикации; оценке подлежат не все, а лишь лучшие результаты; определены минимальное и максимальное количество результатов на одного исследователя;
- используются детальные данные об исследовательском персонале, принадлежность к которому не связывается с наименованием должности;
- разработана общая шкала оценки, которая уточняется в рамках тематических экспертных панелей и групп;
- эксперты оценивают каждый компонент отдельно: результат, пример воздействия, каждую составляющую исследовательской среды. Полученные оценки комбинируются в профиль качества, представляющий собой частотное распределение оценок разного уровня, что позволяет избежать когнитивных ошибок, связанных с усреднением;
- результаты оценки, представленные в открытом виде, обеспечивают возможность общественного информирования, анализа и сопоставления, формирования репутации, контроля за эффективностью расходования средств на научные исследования;
- процедура и результаты оценки являются предметом общественного обсуждения, анализируются в рамках заказанных финансирующими организациями исследований, в соответствии с ними корректируются принципы и методология следующего этапа;
- обсуждение, аналитика, опыт подготовки материалов, участие в экспертных советах стали хорошими механизмами трансфера лучших практик,

которые повышают уровень организации и качество научных исследований в национальном секторе исследований и разработок.

НОРВЕЖСКАЯ МОДЕЛЬ

Финансирование научных исследований в вузах на основе метрик результативности было впервые внедрено в Норвегии в 2002 г. в рамках общего тренда в европейских странах, поддержанного Европейской комиссией [41]. Оно было основано на таких индикаторах, как количество присуждённых докторских степеней, объём внешнего финансирования, количество исследовательского персонала на постоянных ставках. Однако и Министерство образования и исследований, и вузы хотели бы использовать индикаторы, в большей степени отражающие публикационную результативность. В связи с этим комитет, созданный Норвежской ассоциацией организаций высшего образования, по поручению министерства разработал в 2005 г. новый индикатор [42], который был впервые использован для определения финансирования в 2006 г. Этот индикатор рассчитывается для государственных университетов и университетских колледжей Норвегии за исключением нескольких вузов в области искусства, архитектуры и дизайна и части частных вузов, а также исследовательских центров и лабораторий.

Основными компонентами норвежской модели являются [41]:

- национальный регистр научных журналов, серий и издателей,
- национальная база данных с библиографическими записями о рецензируемых научных публикациях,
- публикационный индикатор.

Национальный регистр научных изданий и издателей [43] составлен и обновляется на основе решений авторитетного совета. Изначально он создавался на базе трёх источников: списка источников Web of Science, списка научных журналов национальной библиотеки Норвегии Norart (Norwegian and Nordic index to periodical articles) и базы данных издателей академической литературы VIBSYS [42].

Регистр научных изданий и издателей и его разбиение на уровни качества обновляются каждый год с учётом предложений зарегистрированных в системе пользователей. В процессе пересмотра Национальным советом по научным публикациям (Det nasjonale publiseringutvalget, National Board of Scholarly Publishing, NPU) лучшие из них попадают на уровень 2 (наиболее престижные в мире журналы и издатели [44]), удовлетворяющие базовым критериям — на уровень 1, а те, которые признаны не соответствующими требованиям, — на уровень 0. Цель уровня 2 состоит в том, чтобы

стимулировать университеты поощрять своих исследователей к поиску наиболее компетентных рецензий и широкой читательской аудитории [45]. Решения о включении в уровень 1 принимаются на заседаниях NPU три раза в год и имеют ретроспективный эффект, то есть баллы за публикации в этих изданиях назначаются уже в текущем году. Номинации на включение в уровень 2 выполняются отдельными тематическими панелями NPU [34] с учётом предложений исследователей один раз в год и применяются с лагом в два года. Уровень также может быть пересмотрен в сторону снижения, издания уровня 1 могут быть перемещены на уровень X для повторного рассмотрения. Первая версия этого разбиения формировалась по сложной многоуровневой схеме с тем, чтобы учесть издания на норвежском языке, преимущественно в области гуманитарных наук.

Уровень 2 должен быть ограничен издательскими каналами (научными журналами, сериями, ежегодниками, сайтами и книжными издательствами), которые воспринимаются как ведущие в широком предметном контексте. В них публикуются наиболее значимые работы исследователей из разных стран, в совокупности они издают примерно пятую часть (20%) научных публикаций по данному направлению исследований. Пятая часть рассчитывается как доля от всех мировых публикаций в тех предметных областях, где международная статистика журналов доступна и достаточно полна. По остальным областям оценка проводится с использованием статистических данных норвежского сектора высшего образования, которые сравниваются с международной статистикой с учётом книгоиздания. Тематические панели ежегодно получают статистику публикаций по своему направлению для определения этой границы.

Национальная база данных с библиографическими записями о рецензируемых научных публикациях. База данных формируется на основе национальной информационной системы Cristin (Current research information system in Norway) [46], поддерживаемой Sikt — Норвежским агентством по общим сервисам в образовании и исследованиях. В ближайшее время планируется объединить эту систему с создаваемым Национальным научным архивом.

Каждая вносимая в базу данных публикация должна соответствовать следующим четырём критериям [47]: представлять новые идеи в научном формате, позволяющем верифицировать результаты исследования и/или использовать их в новой исследовательской деятельности; на языке и с распространением, которые делают публикацию доступной для соответствующей научной аудитории; в издательском канале (журнал, серия, книжное издательство), который представляет авторов из нескольких институтов и организует независимое рецензирование рукописей перед публикацией.

Таблица 5. Веса публикаций в зависимости от вида издания и уровня в регистре

Вид издания	Уровень 1	Уровень 2
Монография	5	8
Статья в периодическом издании или серии (с ISSN)	1	3
Статья в сборнике, глава в книге (ISBN)	0.7	1

Информационная система *Cristin* включает профили исследователей и информацию о научных проектах. Реализован прикладной программный интерфейс для авторизованного доступа к данным системы, что позволяет разрабатывать внешние публичные и институциональные системы и использовать накопленные данные для расчётов, создания информационных и аналитических материалов.

Публикационный индикатор. Публикационный индикатор организации — это сумма баллов, присваиваемых отдельным публикациям, с аффилиациями этой организации с использованием полного фракционного счёта — по авторам и их аффилиациям [42]. Аффилиационная доля вычисляется делением единицы на количество авторов, делением полученной авторской доли на количество его аффилиаций и последующим суммированием аффилиационных долей авторов по организациям. Аффилиационная доля умножается на вес публикации в зависимости от вида издания и его уровня в национальном регистре (табл. 5), что обеспечивает сравнимость показателя с учётом публикационных практик в различных областях исследований на уровне организаций [45]. Фракционный счёт “штрафует” крупные коллаборации, и для того чтобы снизить влияние этого эффекта, в первоначальной версии методики использовалось ограничение — фракционная доля аффилиации не могла быть менее 1/10. В 2015 г. на основании оценки методики, выполненной в Датском центре анализа исследований при Орхусском университете, в методику были внесены небольшие изменения, в частности ограничение в 1/10 для аффилиационной доли было заменено на вычисление квадратного корня из неё и установлен дополнительный коэффициент 1.3 для публикаций в международных коллаборациях.

Норвежский публикационный индикатор был положительно воспринят научным сообществом [48], так как позволил учитывать научные публикации во всех областях исследований по сравнению с индексируемыми в ведущих базах данных и обеспечил учёт разных публикационных практик в различных дисциплинах на основе более

широкого круга изданий и введения второго уровня, формируемого тематическими панелями NPU. Указывается на высокий уровень прозрачности и предсказуемости норвежской модели [49], в то же время высказываются опасения, что норвежские учёные могут сделать особый упор на публикациях в изданиях уровня 1 с тем, чтобы набрать больше очков. Однако исследования показывают, что введение публикационного индикатора привело к общему росту публикационного потока, росту доли публикаций в ведущих изданиях, расширению коллабораций [41, 50]. Отмечается, что за счёт хорошего дизайна индикатора и его сравнительно незначительного влияния на объёмы финансирования его использование не привело к существенным негативным изменениям публикационного поведения норвежских учёных или принятию направленных на искусственное раздувание индикатора управленческих решений [51]. В некоторой степени это может объясняться высоким уровнем нетерпимости к недобросовестному профессиональному поведению в норвежском обществе [52]. Хорошим знаком служит тот факт, что введение индикатора и сопутствующее увеличение публикационного потока не привело к снижению средних показателей цитируемости публикаций, в отличие от эффекта, наблюдавшегося после запуска системы финансирования на основании оценки результативности в Австралии [12, 53].

Ключевые особенности Норвежской модели. Успех Норвежской модели основан на её сравнительной простоте.

- Экспертный подход к формированию и категорированию Национального регистра научных журналов, серий и издателей с учётом мнений исследовательского сообщества, высокая степень публичности процедур и результатов отбора и категорирования.

- Выравнивание шансов на публикацию в лучших изданиях для представителей разных дисциплин благодаря включению национальных изданий и закрепления порога по доле публикаций в издательских каналах верхнего уровня в общем объёме по каждой тематике.

- Публично доступная база данных публикаций норвежских учёных, по которой рассчитывается публикационный показатель, возможность верификации расчётов, проведения аналитических исследований.

- Простой и понятный публикационный показатель, снижающий штрафы за коллаборации, накладываемые фракционным счётом, поощряющий международные коллаборации, учитывающий высокую значимость качественных монографий в ряде областей исследований.

ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ

Два контура системы оценки результативности, сложившиеся к настоящему времени в России, пока не обрели окончательные очертания. Накопленный опыт, изменения, произошедшие за последние годы в области научной политики и исследовательского ландшафта в РФ, богатый зарубежный опыт позволяют отметить некоторые недостатки и наметить пути их исправления.

Количественная оценка. В развитие белого списка научных журналов, подготовленного межведомственной рабочей группой при участии РЦНИ и соответствующей информационной системы, на первом этапе его необходимо дополнить сериальными изданиями сборников трудов конференций. Далее нужно предусмотреть переход к формированию этого списка на экспертной основе, для чего следует создать соответствующий экспертный комитет, включая тематические группы из авторитетных представителей различных научных областей. Необходимо нормативно предусмотреть принципы ротации этого совета. Работа совета должна поддерживаться информационной системой, обеспечивающей публичный доступ к самому списку, соответствующей аналитике, возможность подачи и отслеживания предложений зарегистрированными исследователями. Основы такой системы уже заложены в РЦНИ. Рейтингование изданий, разделение их на уровни качества должно максимально обеспечивать равные возможности публикации в высокорейтинговых изданиях представителям разных научных дисциплин.

Методику расчёта комплексного балла публикационной результативности следует адаптировать к белому списку, нужно также компенсировать последствия фракционного счёта для крупных коллабораций, применяя вычисление вклада организации в публикацию как квадратный корень из фракционной доли, страновой фракционный счёт [54] или иные подходы.

Необходимо усовершенствовать практику ежегодных публикационных отчётов организаций через создание национальной информационной системы, объединяющей данные об исследователях, организациях, публикациях и научных проектах, — системы класса CRIS (Current Research Information System). Открытый доступ к данным этой системы позволит осуществлять общественный контроль и информирование о научных результатах отечественных учёных представителей бизнеса и органы государственной власти, обеспечит широкие возможности формирования производных информационных систем и интеллектуальных сервисов по поиску экспертов в определённых тематиках исследований.

Таким образом, основными компонентами количественной оценки должны стать:

- экспертный комитет для отбора и категорирования научных изданий, контроля за соблюдением научной этики, объединяющий тематические экспертные группы и состоящий из авторитетных представителей различных областей знания;
- национальный белый список изданий, разделённый на несколько уровней, формируемый на экспертной основе с учётом предложений исследовательского сообщества;
- публикационный показатель, адаптированный к белому списку и поощряющий коллаборации — новый комплексный балл публикационной результативности;
- национальная CRIS — информационная система, аккумулирующая данные о российских научных организациях, исследователях, научных публикациях и проектах.

Для снижения рисков и негативных последствий недобросовестного поведения отдельных учёных и научных коллективов необходимо информировать научное сообщество о непродуктивных публикационных практиках, контролировать соблюдение научной этики. С этой целью могут создаваться соответствующие советы или комиссии, выполняющие в том числе и выборочные контрольные функции. Эту задачу можно возложить на экспертный комитет по отбору и рейтингованию изданий. Конечно, необходимо, чтобы нарушения научной этики имели последствия как для отдельных учёных, так и для их организаций-работодателей. Такие последствия, например, могут состоять в штрафах, применяемых к публикационному показателю организации.

Экспертная оценка. Экспертная оценка организаций является комплексным трудоёмким процессом и должна производиться не чаще, чем раз в пять лет. Проведение раунда экспертной оценки следует сопровождать формированием экспертного совета. Имея в виду различные практики в разных тематических дисциплинах, необходимо, чтобы в совет входили экспертные группы, составленные из представителей соответствующих дисциплин. Для учёта дисциплинарных различий важно также, чтобы общие принципы оценки, закреплённые на верхнем уровне, последовательно детализировались и уточнялись по отраслям и направлениям исследований в экспертных советах соответствующего уровня. Международный опыт позволяет предложить *трёхуровневую структуру*, включая на первом уровне непосредственно экспертный совет, на втором уровне от трёх до пяти отраслевых групп (медицина, здравоохранение и науки о жизни; другие естественные, инженерные и математические науки; общественные науки; гуманитарные науки и искусство), а на третьем уровне 30–40 подгрупп по отдельным

направлениям исследований. Такой подход позволит в должной степени учитывать дисциплинарную специфику. Экспертная оценка может проводиться и в монотематических научных организациях в рамках одной подгруппы, и в федеральных исследовательских центрах, работающих по нескольким научным направлениям, и в крупных университетах, для которых характерен широкий научно-дисциплинарный спектр.

Наиболее традиционный объект экспертной оценки — результаты, в качестве которых обычно рассматривают научные публикации. Однако, на наш взгляд, ограничивать формы и виды результатов только публикациями не следует; необходимо обеспечить возможность представлять также аналитические отчёты, изобретения, программы и базы данных, информационные системы и веб-сайты, а для вузов культуры актуальными результатами могут быть театральные постановки. Адекватно оценить все результаты организации за длительный период вряд ли можно, поэтому оценке необходимо подвергать только лучшие достижения, отобранные самими исследовательскими коллективами. Количество таких результатов можно ограничить как сверху, чтобы обеспечить выполнимость оценки, так и снизу, чтобы был представлен вклад всех членов научного коллектива. Подобные ограничения могут быть привязаны к списочному составу исследователей, чтобы учитывать размеры коллективов.

Важным элементом оценки должно стать понимание воздействия, которое научные достижения оказывают на общество, экономику или политику. В последнее время много говорится о необходимости внедрения результатов исследований в экономику, но не все они могут использоваться таким образом. Общая оценка влияния, в том числе культурного, социального, политического, позволит расширить представление о прикладном характере исследований практически на все научные направления. Едва ли возможно формализовать метрики и индикаторы такого импакта, поэтому оптимальным будет формирование нарративных изложений воздействия результатов работы научных коллективов в адекватных для экспертизы форме и объёме. Максимальное и минимальное количество отдельных примеров воздействия может быть увязано с численностью оцениваемого коллектива. Для адекватной оценки импакта в состав экспертных рабочих групп следует включать представителей промышленности, органов государственной власти, других потенциальных заказчиков.

Наука и высшее образование связаны с формированием человеческого капитала, поэтому важно оценивать условия для развития кадрового потенциала, профессионального роста, проведения исследований, созданные в научном коллективе. Предметом оценки может быть нарративное

описание этих условий, а свидетельством высокого уровня могут выступать и формальные показатели, связанные с подготовкой кадров высшей квалификации, успехами в привлечении конкурсного финансирования, объёмами заказных прикладных исследований.

Очевидно, что тематические группы экспертов должны оценивать заявки не в целом от организации, а от её составных частей соответствующей тематической направленности. В случае междисциплинарных исследований ведущая по тематике группа экспертов должна привлекать к оценке представителей других экспертных групп. Таким образом, оцениваемые организации будут подавать несколько заявок в разные тематические группы от соответствующих подразделений. В случае выполнения комплексных проектов возможна подача совместных заявок несколькими организациями.

Экспертная оценка отдельных элементов — результатов, импакта, среды — должна выполняться не менее чем двумя экспертами по балльной шкале и впоследствии комбинироваться в общую оценку по каждой тематической группе. Оптимальным способом комбинации на основе международного опыта является формирование профилей (или спектров) качества, отражающих распределение элементов оценки по баллам или их диапазонам. С учётом трёх направлений оценки такой результат будет представлять собой многовекторную комплексную меру, позволяющую в том числе не потерять первоклассные результаты на общем среднем фоне.

Таким образом, основными компонентами экспертной оценки должны стать:

- методика формирования заявок на оценку, с помощью которой определяется необходимое количество результатов и заявлений о воздействии в зависимости от численности исследователей в коллективе, общие принципы экспертизы, соответствующая информационная система;
- принципы и механизм формирования экспертного совета, его отдельных направлений и групп в соответствии с тематиками исследований с участием представителей исследовательского сообщества, бизнеса, органов государственной власти;
- методика формирования профилей качества из отдельных экспертных оценок результатов, импакта и среды, информационная система для публичного доступа к результатам оценки.

Важно, чтобы процедура и результаты оценки стали предметом общественного обсуждения, анализировались в рамках заказных исследований, в соответствии с ними корректировались принципы и методология следующего этапа. В этих целях результаты оценки должны быть представлены в открытом виде, чтобы обеспечить возможность общественного информирования, анализа и сопоставления, формирования репутации,

общественного контроля за эффективностью расходования средств на научные исследования. Необходимо отметить, что обсуждение, анализ, опыт подготовки материалов, участие в экспертных советах являются действенными механизмами трансфера лучших практик, могут способствовать повышению общего уровня организации и качества научных исследований.

* * *

Несмотря на сформировавшийся в российском научном сообществе и во власти запрос на новую систему оценки научной деятельности, пока здесь не удалось существенно продвинуться. На конец 2023 г. подготовлен лишь белый список журналов, механизмы применения и обновления которого пока не до конца ясны. Предпринято несколько безуспешных попыток формально квантифицировать критерии оценки уровня готовности технологий. Даже если вопреки мировой практике эту задачу и удастся решить, то только с привлечением трудоёмкой экспертизы и лишь для части научных дисциплин.

Причины отсутствия конструктивных идей следует искать в большом дефиците аналитических работ по уже проведённым в России процедурам оценки. За очень редкими исключениями отсутствуют исследования и аналитические отчёты как о результатах категорирования научных организаций, так и о методике комплексного расчёта публикационной результативности. За прошедшее время этот опыт так и не был должным образом осмыслен, не сформирован интеллектуальный задел для его дальнейшего развития.

Эта ситуация накладывается на естественный фактор сменяемости управленческих команд в Министерстве науки и высшего образования РФ. Каждый новый цикл оценки фактически приходится на его новый состав, который вынужден решать эту задачу как бы с чистого листа. Для этого формируются рабочие группы, дискуссии в которых нередко сводятся к обмену личным опытом и борьбе мнений при слабой доказательной базе. Как правило, это позволяет избежать откровенно неудачных решений, но вряд ли достаточно для разработки сколько-нибудь сложной системы, эффективно отвечающей на вызовы времени. В этих условиях целесообразно обратить внимание на богатый зарубежный опыт и адаптировать его с учётом национальной специфики. Рассмотренные примеры из Великобритании и Норвегии представляют собой модельные системы, характеризующиеся рядом параметров. Меняя эти параметры, при необходимости добавляя новые элементы, можно осуществить их тонкую настройку под нужды российской науки.

Стоит ли сохранять и развивать сложившуюся в России двухконтурную систему? Да, поскольку оба контура необходимы. Количественная оценка

без значительных трудозатрат позволяет определить базовый уровень научной результативности и задаёт планку, нахождение ниже которой является признаком слабости (хотя для этого могут быть и объективные причины). Она используется для формирования и контроля выполнения государственного задания на фундаментальные научные исследования. Однако практика показывает, что ограничиваются только количественными методами нецелесообразно. В частности, это подтверждает норвежский опыт, в котором количественная оценка занимает ограниченное место и сочетается с менее формализованными подходами.

Экспертиза позволяет углубиться в плохо квантифицируемые аспекты исследований, содержательно изучить и оценить вклад организации в науку и социально-экономическое развитие страны. Она необходима для создания адекватной системы целеполагания в управлении исследованиями в университетах и научных организациях, сместив фокус с достижения показателей на увеличение качества научных результатов и их влияния. Пока что достойной альтернативы экспертному подходу не найдено.

Наконец, два контура компенсируют недостатки друг друга. Экспертиза сдерживает от чрезмерного манипулирования показателями, тогда как количественная оценка задаёт рамку для эксперта и ограничивает возможности для излишне субъективных выводов.

В заключение ещё раз отметим, что, поскольку оценка результативности носит в значительной мере формирующий характер, она должна транслировать в исследовательское сообщество адекватные ценности и предотвращать или хотя бы не поощрять неэтичное поведение, недобросовестное отношение к проведению исследований. Так как национальные системы оценки способствуют горизонтальному распространению практик по исследовательским коллективам и организациям, то важно, чтобы подобные практики были продуктивными и соответствовали международным стандартам научной деятельности. Тогда национальная система оценки будет способствовать развитию культуры научной деятельности, повышению качества российских исследований и усилению их вклада в социально-экономическое развитие страны.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Gruening G.* Origin and theoretical basis of new public management // *International Public Management Journal*. 2001. V. 4. № 1. P. 1–25. [https://doi.org/10.1016/S1096-7494\(01\)00041-1](https://doi.org/10.1016/S1096-7494(01)00041-1)
2. *Hicks D.* Performance-based university research funding systems // *Research Policy*. 2012. V. 41.

- № 2. P. 251–261. <https://doi.org/10.1016/j.respol.2011.09.007>
3. *Dougherty K.J., Natow R.S.* Performance-based funding for higher education: how well does neoliberal theory capture neoliberal practice? // *Higher Education*. 2020. V. 80. № 3. P. 457–478. <https://doi.org/10.1007/s10734-019-00491-4>
 4. *Henkel M.* The modernisation of research evaluation: The case of the UK // *Higher Education*. 1999. V. 38. № 1. P. 105–122. <https://doi.org/10.1023/A:1003799013939>
 5. *Mok K.H.* Enhancing quality of higher education for world-class status: Approaches, strategies, and challenges for Hong Kong // *Chinese Education and Society*. 2014. V. 47. № 1. P. 44–64. <https://doi.org/10.2753/CED1061-1932470103>
 6. *Crowe S.F., Watt S.* Excellence in Research in Australia 2010, 2012, and 2015: The Rising of the Curate’s Soufflé? // *Australian Psychologist*. 2017. V. 52. № 6. P. 503–513. <https://doi.org/10.1111/ap.12248>
 7. *Chatterjee B. et al.* The spectacle of research assessment systems: insights from New Zealand and the United Kingdom // *Accounting, Auditing and Accountability Journal*. 2020. V. 33. № 6. P. 1219–1246. <https://doi.org/10.1108/AAAJ-01-2019-3865>
 8. *Abramo G., D’Angelo C.A.* The VQR, Italy’s second national research assessment: Methodological failures and ranking distortions // *Journal of the Association for Information Science and Technology*. 2015. V. 66. № 11. P. 2202–2214. <https://doi.org/10.1002/asi.23323>
 9. *Luwel M.* Performance-based Institutional Research Funding in Flanders, Belgium // *Scholarly Assessment Reports*. 2021. V. 3. № 1. P. 3. <https://doi.org/10.29024/sar.29>
 10. *Engels T.C.E., Guns R.* The Flemish Performance-based Research Funding System: A Unique Variant of the Norwegian Model // *Journal of Data and Information Science*. 2018. V. 3. № 4. P. 45–60. <https://doi.org/10.2478/jdis-2018-0020>
 11. *Shu F., Liu S., Larivière V.* China’s Research Evaluation Reform: What are the Consequences for Global Science? // *Minerva*. 2022. V. 60. № 3. P. 329–347. <https://doi.org/10.1007/s11024-022-09468-7>
 12. *Aagaard K., Bloch C., Schneider J.W.* Impacts of performance-based research funding systems: The case of the Norwegian Publication Indicator // *Research Evaluation*. 2015. V. 24. № 2. P. 106–117. <https://doi.org/10.1093/reseval/rvv003>
 13. *Deutz D.B. et al.* Quantitative quality: a study on how performance-based measures may change the publication patterns of Danish researchers // *Scientometrics*. 2021. V. 126. № 4. P. 3303–3320. <https://doi.org/10.1007/s11192-021-03881-7>
 14. *Mathies C., Kivistö J., Birnbaum M.* Following the money? Performance-based funding and the changing publication patterns of Finnish academics // *High Educ.* 2020. V. 79. № 1. P. 21–37. <https://doi.org/10.1007/s10734-019-00394-4>
 15. *Hammarfelt B.* Taking Comfort in Points: The Appeal of the Norwegian Model in Sweden // *Journal of Data and Information Science*. 2018. V. 3. № 4. P. 84–94. <https://doi.org/10.2478/jdis-2018-0023>
 16. Постановление Правительства РФ от 8 апреля 2009 г. № 312 “Об оценке и о мониторинге результативности деятельности научных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения”. 2009. <https://sciencemon.ru/documents/6> (дата обращения 05.10.2023).
 17. Информационная справка к Совету при Президенте Российской Федерации по науке и образованию “Об оценке результативности деятельности научных организаций, подведомственных федеральным органам исполнительной власти и государственным академиям наук за 2010–2012 годы”. 2013. <https://sciencemon.ru/documents/2> (дата обращения 05.10.2023).
 18. Поручение Президента Российской Федерации от 30 апреля 2013 г. № Пр-1144 по итогам заседания Совета при Президенте Российской Федерации по науке и образованию. 2013. <https://sciencemon.ru/documents/3> (дата обращения 05.10.2023).
 19. *Гуськов А.Е., Косьяков Д.В., Селиванова И.В.* Методика оценки результативности научных организаций // *Вестник Российской академии наук*. 2018. № 5. <https://doi.org/10.7868/S0869587318050092>
 20. *Kosyakov D., Guskov A.* Research assessment and evaluation in Russian fundamental science // *Procedia Computer Science*. 2019. V. 146. P. 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2019.01.072>
 21. *Kosyakov D., Guskov A.* Reasons and consequences of changes in Russian research assessment policies // *Scientometrics*. 2022. V. 127. № 8. P. 4609–4630. <https://doi.org/10.1007/s11192-022-04469-5>
 22. *Guskov A.E., Kosyakov D.V., Selivanova I.V.* Boosting research productivity in top Russian universities: the circumstances of breakthrough // *Scientometrics*. 2018. V. 117. № 2. P. 1053–1080. <https://doi.org/10.1007/s11192-018-2890-8>
 23. *Liu W., Hu G., Gu M.* The probability of publishing in first-quartile journals // *Scientometrics*. 2016. V. 106. № 3. P. 1273–1276. <https://doi.org/10.1007/s11192-015-1821-1>
 24. *Kosyakov D.* Analysis of the abnormal growth in the number of Russian publications in conference proceedings in Scopus // *Scientific and Technical Information*. 2023. № 4. P. 13–24. <https://doi.org/10.36535/0548-0019-2023-04-3>
 25. *Phillimore A.J.* University research performance indicators in practice: The University Grants Committee’s evaluation of British universities,

- 1985–86 // *Research Policy*. 1989. V. 18. № 5. P. 255–271. [https://doi.org/10.1016/0048-7333\(89\)90053-X](https://doi.org/10.1016/0048-7333(89)90053-X)
26. *Sizer J.* The impacts of financial reductions on British universities: 1981–84 // *Higher Education*. 1987. V. 16. № 5. P. 557–580. <https://doi.org/10.1007/BF00128422>
27. *Lee F.S., Pham X., Gu G.* The UK Research Assessment Exercise and the narrowing of UK economics // *Cambridge Journal of Economics*. 2013. V. 37. № 4. P. 693–717. <https://doi.org/10.1093/cje/bet031>
28. *Sizer J.* In Search of Excellence —Performance Assessment in the United Kingdom // *Higher Education Quarterly*. 1988. V. 42. № 2. P. 152–161. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2273.1988.tb01811.x>
29. *Bekhradnia B. et al.* Research Evaluation: Past, present and future. Higher Education Policy Institute (HEPI), 2022.
30. *Curry S., Gadd E., Wilsdon J.* Harnessing the Metric Tide: indicators, infrastructures and priorities for UK responsible research assessment. Research on Research Institute, 2022.
31. *Smith S., Ward V., House A.* ‘Impact’ in the proposals for the UK’s Research Excellence Framework: Shifting the boundaries of academic autonomy // *Research Policy*. 2011. V. 40. № 10. P. 1369–1379. <https://doi.org/10.1016/j.respol.2011.05.026>
32. Building on Success and Learning from Experience. An Independent Review of the Research Excellence Framework. UK Government. 2016. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/541338/ind-16-9-ref-stern-review.pdf (дата обращения 30.01.2023).
33. Future Research Assessment Programme. <https://www.ukri.org/about-us/research-england/research-excellence/future-research-assessment-programme-frap/> (дата обращения 30.01.2023).
34. *Thelwall M. et al.* Can REF output quality scores be assigned by AI? Experimental evidence. Wolverhampton, UK: Statistical Cybermetrics and Research Evaluation Group, University of Wolverhampton, 2022. P. 141.
35. *Thelwall M. et al.* Predicting article quality scores with machine learning: The U.K. Research Excellence Framework // *Quantitative Science Studies*. 2023. V. 4. № 2. P. 547–573. https://doi.org/10.1162/qss_a_00258
36. *Singh Chawla D.* AI system not yet ready to help peer reviewers assess research quality // *Nature Index*. 2022. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-04493-8>
37. Review of research assessment. Report by Sir Gareth Roberts to the UK funding bodies. UK Government. 2003. P. 44. <https://web.archive.org/web/20070720232304/http://www.rareview.ac.uk/reports/roberts.asp> (дата обращения 30.01.2023).
38. Research Excellence Framework 2028: Initial decisions and issues for further consultation. Research England, 2023. <https://www.ukri.org/publications/ref2028-initial-decisions-and-issues-for-further-consultation/> (дата обращения 30.01.2023).
39. FAQs on the REF 2021 Impact case study database. <https://ref.ac.uk/guidance-on-results/impact-case-study-database-faqs/> (дата обращения 30.01.2023).
40. *Pidd M., Broadbent J.* Business and Management Studies in the 2014 Research Excellence Framework: Business and Management Studies in 2014 REF // *Brit J Manage*. 2015. V. 26. № 4. P. 569–581. <https://doi.org/10.1111/1467-8551.12122>
41. *Sivertsen G.* The Norwegian Model in Norway // *Journal of Data and Information Science*. 2018. V. 3. № 4. P. 3–19. <https://doi.org/10.2478/jdis-2018-0017>
42. A Bibliometric Model for Performance-based Budgeting of Research Institutions. Norwegian Association of Higher Education Institutions, 2004.
43. Norwegian Register for Scientific Journals, Series and Publishers. <https://kanalregister.hkdir.no/publiseringskanaler/Forside> (дата обращения 05.07.2023).
44. Costas Boletsis. Level 1 & Level 2 publications — Norwegian Scientific Index. 2015. <https://boletsis.net/level-1-level-2-publications-norwegian-scientific-index/> (дата обращения 05.07.2023).
45. *Ahlgren P., Colliander C., Persson O.* Field normalized citation rates, field normalized journal impact and Norwegian weights for allocation of university research funds // *Scientometrics*. 2012. V. 92. № 3. P. 767–780. <https://doi.org/10.1007/s11192-012-0632-x>
46. Cristin. <https://www.cristin.no> (дата обращения 05.07.2023).
47. *Sivertsen G.* The Norwegian Model in Norway // *Journal of Data and Information Science*. 2018. V. 3. № 4. P. 3–19. <https://doi.org/10.2478/jdis-2018-0017>
48. *Schneider J.W.* An Outline of the Bibliometric Indicator Used for Performance-Based Funding of Research Institutions in Norway // *Eur Polit Sci*. 2009. V. 8. № 3. P. 364–378. <https://doi.org/10.1057/eps.2009.19>
49. *Ahlgren P., Colliander C., Persson O.* Field normalized citation rates, field normalized journal impact and Norwegian weights for allocation of university research funds // *Scientometrics*. 2012. V. 92. № 3. P. 767–780. <https://doi.org/10.1007/s11192-012-0632-x>
50. *Bloch C., Schneider J.W.* Performance-based funding models and researcher behavior: An analysis of the influence of the Norwegian Publication Indicator at the individual level // *Research Evaluation*. 2016. P. rvv047. <https://doi.org/10.1093/reseval/rvv047>
51. *Aagaard K.* How incentives trickle down: Local use of a national bibliometric indicator system // *Science and Public Policy*. 2015. V. 42. № 5. P. 725–737. <https://doi.org/10.1093/scipol/scu087>

52. *Skivenes M., Trygstad S.C.* When whistle-blowing works: The Norwegian case // *Human Relations*. 2010. V. 63. № 7. P. 1071–1097. <https://doi.org/10.1177/0018726709353954>
53. *Schneider J.W., Aagaard K., Bloch C.W.* What happens when national research funding is linked to differentiated publication counts? A comparison of the Australian and Norwegian publication-based funding models // *Research Evaluation*. 2016. V. 25. № 3. P. 244–256. <https://doi.org/10.1093/reseval/rvv036>
54. *Гуськов А.Е., Косяков Д.В.* Национальный фракционный счёт и оценка научной результативности организаций // *Научные и технические библиотеки*. 2020. № 9. P. 15–42. <https://doi.org/10.33186/1027-3689-2020-9-15-42>

TWO CIRCUIT ASSESSMENTS OF THE PERFORMANCE OF SCIENTIFIC ORGANIZATIONS IN RUSSIA: CURRENT STATE AND DEVELOPMENT PROSPECTS FROM THE POINT OF VIEW OF INTERNATIONAL EXPERIENCE

D. V. Kosyakov^{1,#}, I. V. Selivanova^{1,##}, A. E. Guskov^{1,###}

¹*Russian Research Institute of Economics, Politics and Law in the Scientific and Technical Sphere, Moscow, Russia*

[#]*E-mail: kosyakov@sciencepulse.ru*

^{##}*E-mail: i-seli@yandex.ru*

^{###}*E-mail: guskov.andrey@gmail.com*

In Russia, in fact, two contours for assessing the scientific performance of organizations have developed: the expert one, which underlies the categorization of scientific organizations, and the quantitative one, which, according to the methodology of the comprehensive calculation of publication productivity, makes it possible to determine and monitor the implementation of the state assignment for fundamental scientific research. The article describes the history of the formation of these circuits, their advantages and disadvantages, as well as the prerequisites for further development. The British REF (Research Excellence Framework) examination system and the Norwegian quantitative assessment model are considered as model examples for improving both circuits. REF features include a differentiated assessment of the results, impact and environment of scientific units, which is organized by expert panels and groups. The features of the Norwegian model are an expert approach to the formation of a national white list of scientific journals, conferences and publishers, a methodology for calculating the publication indicator and an open database of publications of Norwegian scientists, from which this indicator is determined. The authors believe that these two examples can be considered as parametric assessment models, the adaptation of which taking into account national characteristics will make it possible to update and improve both contours of the assessment of scientific organizations in Russia. The importance of regular retrospective reflection on the experience, procedures and results of assessing organizations is emphasized, which is necessary for the systematic development of this system at the next stages.

Keywords: scientific productivity, performance assessment of scientific organizations, examination, integrated calculation of publication performance (CPPR), categorization of organizations, scientometrics, Norwegian model, REF.

ГЛОБАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ АГРОЛЕСОМЕЛИОРАЦИИ И ИХ РЕАЛИЗАЦИЯ

© 2024 г. К. Н. Кулик^{a,*}, А. И. Беляев^{a,**}, А. М. Пугачёва^{a,***}, А. А. Зыкова^{a,****}

^aФедеральный научный центр агроэкологии, комплексных мелиораций и защитного лесоразведения РАН,
Волгоград, Россия

*E-mail: kulikk@vfanc.ru

**E-mail: director@vfanc.ru

***E-mail: pugachevaa@vfanc.ru

****E-mail: zykova-a@vfanc.ru

Поступила в редакцию 29.09.2023 г.

После доработки 18.12.2023 г.

Принята к публикации 09.01.2024 г.

Опустынивание земель как одна из острейших экологических проблем заслуживает особого внимания. Признанным средством борьбы с опустыниванием считается агролесомелиоративное обустройство территорий. В статье рассмотрены масштабные проекты агролесомелиорации, инициированные в США, СССР, Китае, странах Африки, схемы разработки, индивидуальные и общие черты этих проектов, этапы реализации. Авторы особо отмечают, что опыт России в области агролесомелиорации на протяжении XIX–XX вв. активно использовался в зарубежных странах, поскольку научные достижения российских и советских учёных в развитии защитного лесоразведения признаны во всём мире.

Ключевые слова: опустынивание, деградация земель, пыльные бури, проекты агролесомелиорации, защитные лесные насаждения.

DOI: 10.31857/S0869587324010071, EDN: NAPFSA

Ветровой эрозии и связанными с ней пыльными бурями, деградацией земельных ресурсов с последующим опустыниванием на площадях в миллионы гектаров подвержены засушливые территории всех континентов с ограниченными объёмами выпадающих осадков, высокой испаряемостью и альбедо. Такие территории составляют более 41% площади Земли и с каждым годом этот показатель увеличивается. По некоторым оценкам, 10–20% засушливых земель уже деградированы [1]. Высказываются предположения, что в связи с деградацией земель и изменением климата урожайность

основных сельскохозяйственных культур в некоторых странах мира может сократиться на 50% [2].

Опустынивание – одна из глобальных экологических проблем, для решения она требует глубокого научного исследования и продуманных масштабных практических действий.

Сведения о площадях опустынивания по состоянию на 2022 г. тревожны. В Соединённых Штатах Америки им охвачено около 3.6 млн км² (порядка 37% территории страны) [3], в Китае – примерно 2.64 млн км² (27% территории) [4]. Наибольшего масштаба этот процесс достиг в Африке, где опустыниванию подвержено около 46% общей площади. Именно на африканском континенте располагается Сахара – самая большая естественная пустыня в мире. Негативные природные процессы ускоряют обезлесивание – ежегодные потери лесов на материке достигают 4 млн га [5]. Важно иметь в виду, что данные о площади опустынивания могут варьироваться в зависимости от источника сведений и методологии оценки.

КУЛИК Константин Николаевич – академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории гидрологии агролесоландшафтов ФНЦ агроэкологии РАН. БЕЛЯЕВ Александр Иванович – доктор сельскохозяйственных наук, профессор, директор ФНЦ агроэкологии РАН. ПУГАЧЁВА Анна Михайловна – кандидат сельскохозяйственных наук, учёный секретарь ФНЦ агроэкологии РАН. ЗЫКОВА Ангелина Алексеевна – кандидат сельскохозяйственных наук, научный сотрудник ФНЦ агроэкологии РАН.

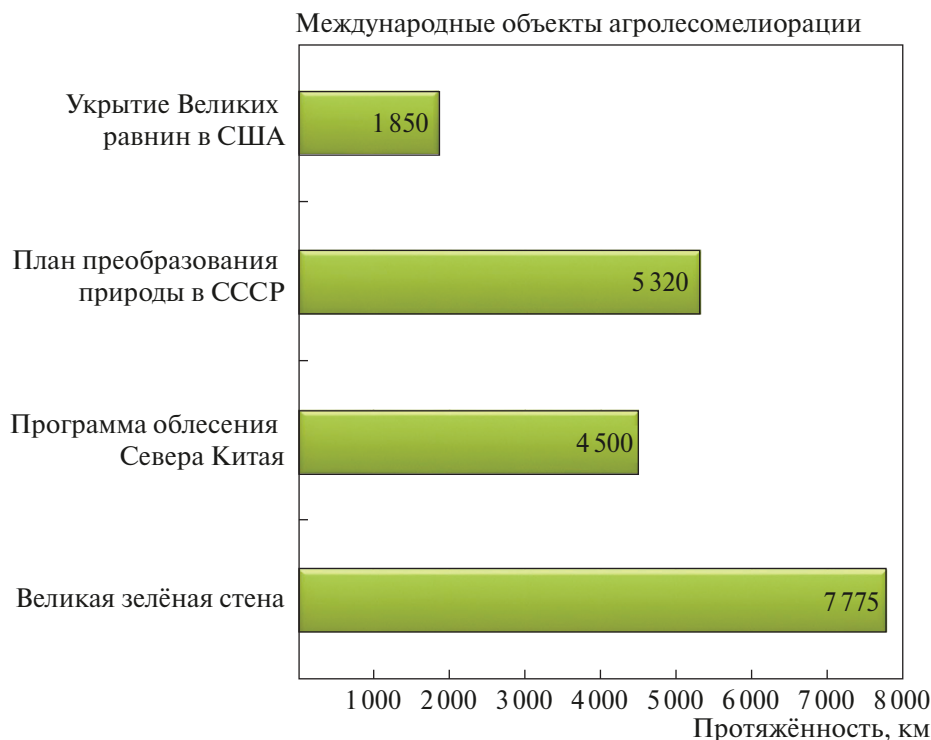


Рис. 1. Сравнение протяжённости лесомелиоративных насаждений в международных агролесомелиоративных проектах

В России государственная статистика по опустыненным территориям, к сожалению, отсутствует, имеются лишь разрозненные экспертные оценки по отдельным регионам. Для получения объективной общей картины в 2022 г. запущен важнейший инновационный проект государственного значения. Его реализация предполагает два этапа. На первом из них (2023–2024) запланирована комплексная оценка территорий регионов, в наибольшей степени подверженных опустыниванию (республики Бурятия, Дагестан, Калмыкия, Татарстан, Тыва, Хакасия, Чеченская Республика; Алтайский, Красноярский (южная часть), Ставропольский края; Астраханская, Волгоградская, Ростовская, Саратовская области) и разработка на основе полученных данных национальных программ борьбы с опустыниванием. На втором этапе (2025–2030) планируется всесторонний анализ проблемы опустынивания ещё для 14 субъектов Российской Федерации (республики Башкортостан, Крым, Забайкальский край, Белгородская, Воронежская, Курская, Оренбургская, Самарская, Ульяновская, Кемеровская, Курганская, Новосибирская, Омская, Челябинская области), что позволит представить полную картину этого бедствия на территории Российской Федерации.

На глобальном уровне проблема борьбы с опустыниванием впервые рассматривалась на Конференции ООН, состоявшейся в 1977 г. в столице Кении Найроби, где был принят План действий

по борьбе с опустыниванием, включающий 28 рекомендаций. Благодаря накопленному в СССР значительному объёму знаний и опыта в этой области на нашу страну было возложено обязательство реализовать в рамках утверждённого плана два направления: первое – обучение специалистов из развивающихся стран Азии, Африки и Латинской Америки приёмам борьбы с опустыниванием, используя опыт, накопленный в Средней Азии; второе – оказание конкретной помощи странам в разработке схем комплексного социально-экономического развития отдельных регионов, подверженных опустыниванию.

Наибольшую эффективность в решении острейшей экологической проблемы продемонстрировали методы агролесомелиорации. Как наука в России она зародилась трудами основателя русской школы почвоведения и географии почв В.В. Докучаева в конце XIX в. и была развита его учениками и последователями в XX в. [6]. Новая область знаний получила признание и за рубежом [7].

С практической точки зрения агролесомелиорация представляет собой комплекс технологических мероприятий, направленных на улучшение условий ведения сельского хозяйства с помощью лесонасаждений различного назначения. Примерами масштабных проектов агролесомелиорации международного уровня могут служить Укрытие Великих равнин в США (начат в 1935 г.), План преобразования природы в СССР (Постановление

Совета Министров СССР и ЦК ВКП(б) «О плане полезащитных лесонасаждений, внедрения травопольных севооборотов, строительства прудов и водоёмов для обеспечения высоких и устойчивых урожаев в степных и лесостепных районах европейской части СССР», 1948 г.), Генеральная схема борьбы с опустыниванием Чёрных земель и Кизлярских пастбищ, утверждённая в СССР в 1986 г., Программа облесения Севера в Китае (1978), Великая зелёная стена в Сахаре и Сахеле в Африке (2005) (рис. 1).

Проект «Укрытие Великих равнин в США» был реализован в 1935–1942 гг. Климатические условия на этой территории Северной Америки схожи с условиями степной зоны, для которой характерны, в частности, такие экологические проблемы, как деградация пастбищ [8]. В регионе часты длительные периоды засухи; сильные ветры вызывают здесь разрушительные пыльные бури [9]. Принятию в 1935 г. правительством США программы создания защитного лесного пояса Великих равнин предшествовала пыльная буря, получившая название «Чёрное воскресенье», в результате которой с полей было перемещено свыше 300 млн т почвы [9]. Ветровая эрозия и длительные засухи 1932–1935 гг. вынудили 2.5 млн человек покинуть пострадавшие территории. Цикл пыльных бурь, вызванных засухой и экстенсивным ведением сельского хозяйства, охватил западный Канзас, южный Колорадо, части Техаса и Оклахомы, северную часть Нью-Мексико. Регионы, ставшие эпицентром катастрофы, стали называть Пыльным котлом (Dust Bowl) [10]. Пыльные бури продолжались вплоть до 1940-х годов и уничтожили почти 70 млн га плодородных почв. Всё это требовало незамедлительных действий. Программа осуществлялась Лесной службой США под надзором Министерства лесного хозяйства. Был проведён всесторонний технико-экономический анализ, на основе которого была составлена карта зоны защитных полос, определена территория, где посадка деревьев могла существенно смягчить последствия засух и защитить почвы от эрозионных процессов. Общая площадь защитного пояса должна была составить 114 700 кв. миль (примерно 29.6 млн га). Лесная служба США предложила следующую схему.

1. На 66 400 кв. миль твёрдой почвы (из них 36 700 кв. миль возвышенностей) посадка защитного пояса затруднена, 24 900 кв. миль, расположенных в восточной части Великих равнин, пригодны для посадки, 4 800 кв. миль с преобладанием глины и щёлочи непригодны.

2. 29 900 кв. миль песчаного суглинка подходят для посадки.

3. 800 кв. миль крупного гравия не пригодны для закладки насаждений.

4. 13 000 кв. миль контрастного ландшафтного профиля, из них 5 000 кв. миль пригодны для посадки, 8 000 кв. миль не рекомендованы для насаждений.

5. 4 600 кв. миль «песчаных холмов» рекомендованы для насаждений большими массивами.

На основании схемы было принято решение отказаться от создания непрерывных параллельных полос [11].

Ведущим учёным при подготовке проекта стал Р. Зон, выходец из российского Симбирска. После эмиграции в США он изучал лесоводство в Корнельском университете, а позднее сыграл важную роль в исследованиях лесного хозяйства и создании научных станций в США.

В 1935 г. Лесной службой был подготовлен отчёт, включающий раздел «Опыт создания защитных полос в других странах», в котором содержалось подробное описание опыта насаждений в России, включая Каменную Степь, Воронеж и Харьков [12]. По данным некоторых исследователей, при разработке проекта Великих равнин американские специалисты сотрудничали с российскими специалистами, так как в СССР уже проводились серьёзные научные изыскания по защитному лесоразведению в степных районах (Г.Н. Высоцкий, Г.Ф. Морозов, Н.С. Нестеров, П.А. Костычев и др.).

Основными целями американского проекта являлись ослабление силы ветров, защита от песчаных бурь, снегонакопление, уменьшение испарения почвенной влаги, снижение влияния засушливого климата на окружающую среду, а также обеспечение населения древесиной. Планировалось высадить защитные пояса в шести штатах (Северная Дакота, Южная Дакота, Небраска, Канзас, Оклахома, Техас) из десяти, располагающихся на Великих равнинах. При протяжённости пояса в 1850 км и ширине 160 км предполагалось, что он обеспечит защиту сельскохозяйственных культур на 30 тыс. ферм [13]. С 1935 по 1942 г. были высажены защитные полосы протяжённостью 29 927 км и площадью 1.62 млн га [11]. Защитные пояса состояли из 10 рядов деревьев и кустарников с междурядьями 10 футов (примерно 3 м), они располагались под прямым углом к преобладающим ветрам. Уже в первые годы насаждения доказали свою эффективность в борьбе с пыльными бурями и ветровой эрозией. Однако работы были свёрнуты после вступления США во Вторую мировую войну.

План преобразования природы в СССР. Одним из крупнейших проектов агролесомелиоративного обустройства территорий стал утверждённый в октябре 1948 г. План преобразования природы в Советском Союзе с планируемыми датами осуществления 1949–1965 гг. Принятию плана предшествовала засуха 1946 г., последовавший за ней голод 1947 г., приведший к гибели, по разным

оценкам отечественных и зарубежных учёных, от 200 тыс. до 2 млн человек [14].

В первые послевоенные годы перед руководством СССР, помимо восстановления экономики, остро стояла задача обеспечения населения продовольствием. Однако на территориях степных и лесостепных районов европейской части страны часто повторялись пыльные бури, наносившие непоправимый ущерб сельскохозяйственной отрасли. Например, в Ставропольском крае в 1936 г. в результате пыльной бури было повреждено порядка 300 тыс. га урожая, из них 177.2 тыс. га уничтожено полностью. В Башкирии в 1940 г. пыльные бури уничтожили 78 тыс. га посевов [15, с. 26]. Плодородные земли южных регионов под воздействием жарких сухих и продолжительных юго-восточных ветров ставили под угрозу эффективное ведение сельского хозяйства.

В 1946–1947 гг. площадь засушливых земель в СССР составляла около 5 млн км², или 20% территории страны. Они охватывали Украину, Молдавию, Нижнее Поволжье, а также Северный Кавказ и Центральную-Чернозёмный район. Вследствие сильных засух урожайность зерновых культур в ряде областей падала год от года: в Астраханской – на 21,7% по сравнению с 1945 г., в Саратовской и Сталинградской – в 2 раза. Отмечалось, что за предыдущие 70 лет засуха в Поволжье повторялась 22 раза. В Воронежской, Ростовской, Луганской, Сталинградской областях – 16–19 раз, в Башкирской, Татарской, Мордовской АССР, Курской, Харьковской, Днепропетровской, Херсонской, Николаевской и Крымской областях – 11–16 раз. В то же время при правильном ведении земледелия в этих регионах открывалась возможность получать высокие и устойчивые урожаи сельскохозяйственных культур, создать прочную кормовую базу для животноводства [15].

Истоки агролесомелиорации в России связаны со степным лесоразведением в XVII–XVIII вв., преследовавшим получение товарной древесины. Только в начале XIX в. было обращено внимание на важное мелиоративное и защитное значение лесных насаждений. И.Я. Данилевский, В.Я. Ломиковский, В.П. Скаржинский, Ф.Х. Майер, И.Н. и И.И. Шатиловы, Н.К. Генко и другие создавали их на полях, по оврагам и балкам, на песках, вдоль железных дорог, в горах. Интенсивное развитие степного лесоразведения в регионах России продолжалось до конца XIX в. [16].

Выдающиеся русские учёные В.В. Докучаев, П.А. Костычев, В.Р. Вильямс в своих исследованиях делали ключевой вывод: для предотвращения пыльных бурь, ослабления разрушительного воздействия суховея необходимо создавать защитные лесные полосы [17]. Была разработана инновационная система земледелия, известная как травопольная, предполагавшая размещение защитных

лесных полос в зависимости от географической потребности местности; введение травопольных полевых и кормовых севооборотов, которые способствовали бы улучшению качества почвы и повышению урожайности; использование чёрного пара, зяби и лущения стерни для борьбы с сорняками и предотвращения их дальнейшего размножения; применение минеральных и органических удобрений; посев элитных семян, приспособленных к местным условиям; развитие системы орошения, основанной на использовании воды из местных источников [18].

Опыт проведённых научных исследований свидетельствовал о высокой эффективности приёмов агролесомелиорации [19]. Так, объекты, созданные В.В. Докучаевым в Каменной степи Воронежской губернии, послужили доказательством того, что сухие и непригодные для сельского хозяйства земли можно превратить в высокопродуктивные луга и пастбища [20]. В период страшной засухи 1946 г., охватившей более 50% посевных площадей Советского Союза (Молдавию, Украину, Правобережье Нижней и Средней Волги, Ростовскую область, Центральную-Чернозёмную зону), урожаи в Каменной степи были в 3–4 раза выше, чем в перечисленных регионах [21].

П.А. Костычев в своих научных трудах выяснил условия, которые обеспечивают плодородие почвы, нашёл объяснение тому, как структура почвы влияет на получение устойчивых урожаев [22]. Г.Н. Высоцкий на протяжении 12 лет создавал полезательные лесные полосы и доказал эффективность степного лесоразведения в засушливых районах. В работе “Учение о лесной пертиненции” он раскрыл влияние леса на температуру и влажность воздуха и выдвинул гипотезу о трансгрессивной роли лесов в увлажнении степей [23].

Достижения науки и практики позволили сделать вывод, что при правильной обработке почвы в засушливых районах и применении травопольной системы земледелия можно добиться высоких урожаев. В октябре 1948 г. Советом Министров СССР и ЦК ВКП(б) был принято постановление “О плане полезательных лесонасаждений, внедрения травопольных севооборотов, строительства прудов и водоёмов для обеспечения высоких и устойчивых урожаев в степных и лесостепных районах европейской части СССР” (его назвали “Сталинским планом преобразования природы”) [24]. В соответствии с этим документом с 1949 по 1965 г. предполагалось создать 5709 тыс. га защитных лесонасаждений, облесить овраги на площади 1106 тыс. га и на 322 тыс. га – облесить и закрепить пески. Ключевым элементом плана было создание восьми крупных государственных защитных лесных полос (далее – ГЗЛП) общей протяжённостью 5320 км с площадью лесопосадок 112.38 тыс. га. Каждая полоса состояла из нескольких лент шириной от 30 до

100 м. Кроме того предполагалось вырастить защитные лесонасаждения на полях, промышленные дубравы, посадить защитные лесные полосы по берегам рек и озёр, вокруг прудов и водоёмов. План охватывал 22 территориальных субъекта (республики, края, области). Значимыми элементами плана стали: единовременное выполнение лесовозобновительных работ во всех засушливых и степных районах европейской части СССР; формирование комплексных механизированных предприятий – лесозащитных станций, а также базы механизации; укрепление лесохозяйственных предприятий; разработка агротехнических указаний для конкретных природно-территориальных условий [15].

Реализации плана предшествовали научные исследования и экспериментальные работы по полезащитному лесоразведению, проведённые рядом институтов Академии наук СССР. 24 июля 1949 г. Советом Министров СССР была утверждена Комплексная научная экспедиция АН СССР, но фактически она начала свою работу значительно раньше. В экспедиции под руководством академика В.Н. Сукачёва приняли участие 225 высококвалифицированных научных сотрудников. Экспедиционные научные изыскания основывались на непосредственной связи науки и практики. Базируясь на учёте множества природных факторов, причём в их взаимодействии, экспедиция сыграла значительную не только научную, но и практическую роль в проектировании трасс государственных защитных лесных полос, разработке агротехнических мероприятий и способов мелиорации солонцов и солонцеватых почв перед закладкой насаждений. Результаты экспедиции в определяющей степени повлияли на решение вопросов отвода земель под трассы ГЗЛП. Для каждой государственной полосы была предусмотрена карта, включающая схемы смещения и размещения будущих насаждений. Помимо этого, была оказана помощь в выборе древесных пород и типов посадок для создания долговечных насаждений [25].

Наряду с обеспечением страны устойчивыми урожаями, собственным продовольствием не только в достаточном количестве, но и высокого качества, а также в связи с необходимостью восстановления и подъёма экономики страны реализация государственного плана предполагала также борьбу с обмелением рек и водоёмов, улучшение климатических условий, а, следовательно, и повышение качества жизни населения, так как лесонасаждения создают благоприятную среду, оказывая большое влияние на психическое и физическое здоровье людей.

За пять лет реализации плана удалось создать государственные защитные лесные полосы общей площадью 2.3 млн га и протяжённостью более 5.3 тыс. км, полезащитные полосы площадью 125.78 тыс. га (51% запланированных), в том числе

в Астраханской области – 37.9%, Ростовской области – 55.2%, Ставропольском крае – 75%, Волгоградской области – 46% запланированных [15, 26]. На сельскохозяйственных полях удалось сформировать экологический каркас из лесополос с включением в них 10–15% плодово-ягодных деревьев и кустарников, построить свыше 13 тыс. прудов и водоёмов, склоны балок и оврагов были обсажены деревьями и кустарниками. Осуществлённые мероприятия привели к росту урожайности зерновых на 25–30%, овощей – на 50–75%, трав – на 100–200% по сравнению с урожаями на незащищённых полях. Ввиду того что удалось создать прочную кормовую базу для развития животноводческой отрасли, производство мяса и сала увеличилось на 80%, в том числе свинины – на 100%, молока – на 65%, яиц – на 240%, шерсти – на 50% [6]. Однако в 1953 г. из-за волюнтаристских политических решений выполнение программы было практически свёрнуто, а значительная часть защитных лесных насаждений за прошедшие десятилетия достигла предельного возраста и подвергается деградации.

Проекты агролесомелиорации в Китае. Одним из крупнейших проектов в Азии стала Программа облесения Севера в Китае (сроки реализации 1978–2050 гг.). Опустынивание – одна из самых серьёзных экологических проблем в этой стране. Площади деградированных земель с каждым годом увеличиваются, что связано с распашкой степей и перевыпасом скота. Северные районы Китая ежегодно сталкиваются с пыльными бурями, которые возникают в пустынях, располагающихся на северо-западе страны, и переносятся в соседние регионы, включая Корею и Японию. Во многовековой истории Китая масштабные пыльные бури неоднократно приводили к катастрофическим последствиям [27]. Например, во времена династии Юань (1279–1367 гг.) фиксировались долговременные песчаные бури, одна из которых, произошедшая в 1367 г., длилась 43 дня. В последующие столетия частота подобных природных бедствий только возрастала, не стали исключением XX в. и начало XXI в. Так, в 1979 г. в Таримской впадине за три дня вихрь перенёс около 25.6 тыс. т пыли; в 1999 г. пыльные бури из Внутренней Монголии уничтожили 31.93 млн га полей, погибло 490 человек. 21 марта 2002 г. в районе Пекина произошла сильнейшая буря, которая продолжалась около 2 дней и перенесла в город 30 тыс. т песка. Последствия пыльных бурь катастрофические: деградация почвы к началу XXI в. достигла 3436 км² в год [4].

Принятая программа облесения трёх районов Китая (“Три северных пояса безопасности”) предполагает создание защитных лесных полос для закрепления почв и снижения интенсивности ветра на площади более 4.06 млн км² (42.4% территории страны), из них 2.64 млн км² занимают пустыни. Цель – увеличение лесных массивов, мелиорация

почв, защита от ветровых эрозий, которые приводят к опустыниванию местности на северо-западе, севере и северо-востоке страны (этот регион получил название “Три севера”), а также обеспечение заготовки древесины и древесного топлива. Предполагается, что экологические мероприятия будут способствовать модернизации сельскохозяйственного сектора и повышению уровня жизни населения [27, 28].

В 1978 г. правительство Китайской Народной Республики инициировало 73-летний план облесения северной части страны (её лесистость должна увеличиться с 5 до 15%). Реализация проекта началась вскоре после смерти Мао Дзэдуна и завершения “культурной революции”. По мнению ряда исследователей, в его основу был положен опыт Плана преобразования природы в Советском Союзе. Китайский 73-летний план подразделяется на три периода (1978–2000, 2001–2020, 2021–2050 гг.) и восемь фаз. Планируется создать защитный пояс из деревьев, трав и кустарников (длина – 4500 км, ширина – около 100 км), который пройдёт по территории 13 провинций. Насаждения будут задерживать движение сильного ветра и перемещение песка, а корневые системы – укреплять структуру почвы и препятствовать эрозионным процессам. В настоящее время проект вступил в пятую фазу. До 2050 г. планируется высадка 100 млрд деревьев [29].

В китайском проекте, как и в советском Плана преобразования природы, заложен зональный подход, а также комплексность в размещении насаждений разных типов. Регион “Три севера” был разделён на зоны, наиболее подверженные опустыниванию: полузасушливая и субгумидная лесорастительная, полузасушливо-кустарниковая, засушливо-кустарниковая степная, гипераридная без растительности [30].

По мере осуществления “Программы облесения Севера” предполагалось не только увеличить площадь лесных насаждений, но и проводить мероприятия по уходу за ними. Одновременно планировалось облесение дорог, прудов, водоёмов, рек, сельских местностей. При посеве и посадке насаждений используются разные технологии (аэросев, механизированная посадка, высадка вручную) [29]. Однако далеко не все посадки удачны. В 2011 г. в журнале “Earth Science Reviews” была опубликована статья учёных пекинского Университета лесоводства, в которой сообщалось о проведённом посредством наземной съёмки анализе состояния заложенных насаждений. Обнаружилось, что 85% посадок не прижилось. Одной из важных причин, по мнению авторов, стало применение неадаптированных видов растений.

К настоящему времени в ходе выполнения программы достигнуты следующие результаты: облесено около 333 тыс. км², под контролем находятся

336 тыс. км² деградированных земель, предотвращена эрозия почвы на площади свыше 400 тыс. км² [31].

Проекты агролесомелиорации в Африке. Африканский континент более других подвержен процессам опустынивания, особенно это касается Сахеля – региона, который является своеобразной буферной зоной между пустыней Сахара на севере и тропическим регионом Судан на юге. На протяжении XX в. в Сахеле подверглось опустыниванию около 166 млн га земли [1]. Большая часть населения расположенных в этом регионе стран¹ занята в сельском хозяйстве, а эта отрасль значительно усиливает антропогенное воздействие на природу. Основное место в сельскохозяйственном секторе принадлежит скотоводству, обеспечивающему местных жителей продуктами питания. Излишнюю нагрузку испытывают естественные пастбища. За счёт уничтожения травяного покрова и перевыпаса скота активизируются процессы деградации и разрушения плодородного слоя почвы [32, с. 64, 65].

Во второй половине 1960-х годов ситуация с опустыниванием в странах Сахеля резко ухудшилась. Неразумное использование земель привело к ускорению распространения пустошей (до 10 км в год по фронту), некогда плодородные земли превратились в пустыни. Трагические по своим последствиям засухи 1968–1974 и 1984–1985 гг. нанесли огромный вред экономике региона, стали причиной гибели миллионов животных и тысяч людей [32, 33]. За прошедшие 50 лет было предложено множество проектов улучшения экологической обстановки в регионе Сахель и на засушливых землях Сахары, в их числе “Зелёный пояс” (Нигер, 1965), “Зелёная плотина” (Алжир, 1971), “Зелёный пояс” (Мавритания, 1975). Результаты их реализации оказались невысокими вследствие недостаточной базы знаний, ограниченности финансирования и многих других причин [34]. Поскольку экологические проблемы остались нерешёнными, в начале XXI в. была принята масштабная программа агролесомелиоративного обустройства Африканского континента. В 2005 г. с инициативой создания “Великой зелёной стены в Сахаре и Сахеле” (срок реализации 2005–2030 гг.) выступил председатель Африканского союза О. Обасанджо [33].

Основной упор в программе делается на восстановлении лесов, а также на прекращении деградации земель. Проект “Великая зелёная стена” изначально предполагал создание гигантской стены из деревьев (длина 7775 км, ширина 15 км), которая должна была протянуться через весь континент для сдерживания пустыни Сахара. С течением времени концепция изменилась. Вместо “стены деревьев” предусматривается так называемая мозаика,

¹ В зоне Сахеля располагаются территории Сенегала, Мавритании, Мали, Алжира, Буркина-Фасо, Нигера, Нигерии, Камеруна, Чада, Судана, Эритреи. (Прим. ред.)

Таблица 1. Сравнительная характеристика международных проектов агролесомелиоративного обустройства

Название проекта	Годы реализации проекта	Регионы, охваченные проектом	Площадь насаждений, млн га		Темпы облесения в год, млн га
			планировалось	облесено фактически	
Укрытие Великих равнин в США	1935–1942	Северная Дакота, Южная Дакота, Небраска, Канзас, Оклахома и Техас	29.6	1.62	0.23
План преобразования природы в СССР	1948–1952	22 субъекта юго-восточной части СССР	4	2.3	0.57
Программа облесения Севера Китая	1978–2050	9 субъектов северо-западной, северной, северо-восточной части КНР	406.9	32	0.71
Инициатива создания Великой зелёной стены в Сахаре и Сахеле	2005–2030	Эфиопия, Сенегал, Нигерия, Судан, Буркина-Фасо, Мали, Нигер	100	20	1.1

Таблица 2. Задачи и специфика международных лесомелиоративных программ

Параметры сравнения	Название проекта			
	Укрытие Великих равнин в США	План преобразования природы в СССР	Программа облесения Севера Китая	Инициатива создания Великой зелёной стены в Сахаре и Сахеле
Специфика насаждений	Защитный пояс из насаждений	Комплексный подход по типам и видам насаждений	Защитный пояс из насаждений	Защитная стена из насаждений
Назначение насаждений	Снижение скорости ветра	Защита от суховея и выдувания плодородных почв	Борьба с опустыниванием территорий	Борьба с опустыниванием территорий

каждый ландшафтный фрагмент которой соответствует определённой функции. Например, запланировано восстановление сенегальской акации для производства гуммиарабика, а также посадка лесонасаждений, приносящих выгоду местному населению. “Великая зелёная стена” предполагает лесовосстановление на основе адаптированных древесных пород, так как они приспособлены к окружающей среде и широко используются коренным населением.

Реализация проекта предусматривает восстановление опустыненных земель на площади около 100 млн га, однако к настоящему времени высажено всего лишь 15% предполагаемых объёмов (табл. 1). Анализируя таблицу можно сделать вывод о том, что плановая и фактическая площади насаждений, предусмотренных проектом агролесомелиорации, не совпадают, причём существенно. Это связано с экономическими, политическими и другими причинами. Однако необходимо учитывать,

что работы по проектам облесения севера Китая и создания Великой зелёной стены в Сахаре и Сахеле ещё не окончены, их планируется завершить к 2050 г. и 2030 г. соответственно.

Из данных таблицы 2 следует, что агролесомелиоративные проекты разных стран схожи по специфике и назначению. Они разрабатывались для стабилизации климатических условий, улучшения показателей сельскохозяйственного производства, а также для борьбы с опустыниванием территорий и деградацией земель. Ключом к успеху реализованных проектов стал научно обоснованный подход к выбору породного состава насаждений (табл. 3). Подбор осуществлялся с учётом климатических условий, типа почвы и целей проекта. Главной задачей стало создание долговечных и экологически устойчивых насаждений, способствующих восстановлению природных экосистем путём защиты от эрозионных процессов.

Таблица 3. Виды и породный состав насаждений

Параметры сравнения	Название проекта			
	Укрытие Великих равнин в США	План преобразования природы в СССР*	Программа облесения Севера Китая	Инициатива создания Великой зелёной Стены в Сахаре и Сахеле
Виды насаждений	Древесные	Древесные; кустарниковые	Древесные; кустарниковые; травянистые	Древесные; кустарниковые
Породный состав насаждений	Сосна, вяз мелколистный, клён американский, туя гигантская (складчатая), можжевельник скалистый, сосна жёлтая, лох узколистный, дикая слива, черёмуха виргинская, карагана древовидная, сирень, каркас, робиния лжеакация, шелковица белая, жимолость татарская	<i>Главные породы в ГЗЛП:</i> дуб, берёза, тополь, ясень, лиственница сибирская, сосна. <i>Главные породы в ЗЛН:</i> дуб, берёза, лиственница сибирская, тополь, ясень, сосна, гледичия, робиния лжеакация, вяз мелколистный. <i>Сопутствующие породы в ГЗЛП:</i> вяз обыкновенный, вяз мелколистный, клён остролистный, клён татарский, берест, липа, рябина, груша, абрикос, яблоня. <i>Сопутствующие породы в ЗЛН:</i> скумпия, бересклет, клён остролистный и полевой, клён татарский, липа мелколистная, шелковица белая, груша, яблоня, вишня, алыча, абрикос, смородина золотистая	<i>Семиаридная и субгумидная зона:</i> тополь, вяз, берёза, сосна, кедр. <i>Семиаридная зона:</i> тамарикс, карагана, облепиха. <i>Аридная зона:</i> травянистые растения: полынь. <i>Гипераридная зона:</i> облесение нецелесообразно.	Акация сенегальская, баланитес египетский, вачелия жёлтая, акация Джеральда, сенегалия Лаэта, кадаба фариноса, каппарис децидуа, остроконечный комбретум, коммифора африканская, синесис кордия, босция узколистная, калотропис высокий, гревия мохнатая, тамарикс безлистный и др.

*Зональный подход применялся в каждом регионе посадки лесонасаждений.

В проекте “Укрытие Великих равнин в США” преобладающей древесной породой была сосна, как хорошо адаптируемая к суровым условиям равнинных территорий и способная к интенсивному росту. Имея глубокую корневую систему, сосна обладает повышенной устойчивостью к дефляции.

В “Плане преобразования природы в СССР” основной акцент делался на посадках дуба, берёзы, тополя, сосны, ясени, робинии псевдоакация, а в наиболее засушливых регионах вяза, тамарикса, джужгуна, саксаула. Их приоритетность определялась быстрым ростом, широким ареалом распространения и адаптированностью к климатическим условиям степи.

Разработчики проекта облесения Севера в Китае в качестве основных пород в насаждениях выбрали тополь, вяз, берёзу, сосну и кедр из-за их способности к росту в суровых условиях и обеспечению защиты почв от эрозии.

В проекте создания зелёной стены в Африке преобладают породы, приспособленные к климату африканского континента: акация сенегальская, баобаб, караван, эуфорбия и другие деревья и кустарники, способные выдерживать засуху и бороться с эрозионными процессами.

Наряду с упоминавшимися целями агролесомелиорации (обеспечение надёжной и эффективной защиты почв от водной и ветровой эрозии, дефляции, повышение урожайности сельскохозяйственных культур) важное значение имеют и её социальные аспекты, в частности, облесение водоёмов, защита от снежных заносов и пыльных бурь. Эффективность агролесомелиоративных проектов зависит от того, насколько полно при их реализации учитываются системные взаимодействия проектируемых объектов с элементами ландшафта, его структурой и функционированием.

Из всего изложенного вытекают следующие выводы.

1. Важнейшая роль в защитном лесоразведении принадлежит русской научной школе. Русский опыт агролесомелиорации был положен в основу всех глобальных проектов, нацеленных на решение экологических проблем засушливых земель.

2. Разработке масштабных проектов агролесомелиорации предшествовали решения на государственном уровне, сами эти проекты поддерживались главами государств, что служит ярким примером важности экологических инициатив в борьбе с экологическими катастрофами, в том числе с опустыниванием и деградацией земель.

3. Каждый из рассмотренных агролесомелиоративных проектов международного масштаба имеет свои особенности, однако все они подчинены достижению схожих важнейших целей: обеспечению безопасности окружающей среды и улучшению качества жизни людей.

4. Несмотря на то, что рассмотренные агролесомелиоративные проекты не были реализованы в полной мере, полученные результаты их исполнения доказывают их эффективность в борьбе с неблагоприятными климатическими условиями и могут быть оценены как качественно, так и количественно.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках реализации важнейшего инновационного проекта государственного значения “Расширение системы климатического и экологического мониторинга и прогнозирования на территории Российской Федерации в целях обеспечения адаптационных решений в отраслевом и региональном разрезах, включая борьбу с опустыниванием” (соглашение № 169-15-2023-001 от 01.03.2023 г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Рогозин М.Ю., Картамышева Е.С.* Опустынивание земель // Молодой учёный. 2017. № 51(185). С. 128–131. <https://moluch.ru/archive/185/47437/> (дата обращения 15.08.2023).
2. *Панцов А.Г., Шеламова Н.А.* Глобальная продовольственная безопасность в условиях климатических изменений. М.: РАН, 2018.
3. *McClure B.C.* Policies related to combating desertification in the United States of America // *Land Degradation and Development*. 1998. V. 9(5). P. 383–392. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-145X\(199809/10\)9:5<383](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-145X(199809/10)9:5<383)
4. *Селищев А.С.* Опыт Китая по борьбе с опустыниванием и озеленению страны: история, итоги и перспективы // *Российско-китайские исследования*. 2021. Т. 5, № 3. С. 168–178. [https://doi.org/10.17150/2587-7445.2021.5\(3\)](https://doi.org/10.17150/2587-7445.2021.5(3))
5. Состояние мировых почв в 2022 году – некоторые цифры // *Агробизнес*. 2022. <https://agbz.ru/news/sostoyanie-mirovykh-pochv-v-2022-godu-nekotorye-tsifry/?ysclid=llay69ydis291671909> (дата обращения 14.08.2023).
6. *Каштанов А.Н., Павловский Е.С., Кулик К.Н. и др.* Агролесомелиоративная наука в XX веке. Волгоград: ВНИАЛМИ, 2001.
7. *Gómez M.U., Bueno A.L., León A.C. et al.* Traditional agroforestry systems: a methodological proposal for its analysis, intervention, and development // *Agroforest Syst*. 2022. V. 96. P. 491–503. <https://doi.org/10.1007/s10457-021-00692-w>
8. *Мун Д.* Развитие сухого земледелия в Российской империи // *Вестник Санкт-Петербургского университета. История*. 2018. Т. 63, № 2. С. 378–397. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu02.2018.204>
9. Storms on U.S. Plains stir memories of the “Dust Bowl” // *Reuters* by Kevin Murphy. <https://www.reuters.com/article/us-usa-dust-bowl-idUSBRE8BT05720121230> (дата обращения 15.08.2023).
10. *Кулик К.Н., Кошелева О.Ю.* Зарубежный опыт защитного лесоразведения // *Экология и мелиорация агроландшафтов: материалы Международной научно-практической конференции молодых учёных, Волгоград, 2–5 октября 2017 г.* Волгоград: Федеральный научный центр агроэкологии, комплексных мелиораций и защитного лесоразведения РАН, 2017. С. 5–13.
11. *Gardner R.* Trees as technology: Planting shelterbelts on the Great Plains // *History and Technology*. 2009. V. 25. № 24. P. 325–341. <https://doi.org/10.1080/07341510903313014>
12. *Sauer T.J., Chendev Yu.G, Abdelrahman H., Hernandez-Ramirez G.* Carbon forms and distribution in soils beneath windbreaks: tree species, site, and climate influences // *Проблемы природопользования и экологическая ситуация в Европейской России и на сопредельных территориях: Материалы VIII Международной научной конференции, Белгород, 22–25 октября 2019 г.* / Под ред. М.А. Польшиной. Белгород: Издательский дом “Белгород”, 2019. С. 14–18.
13. *Zhu J., Song L.* A review of ecological mechanisms for management practices of protective forests // *Journal of Forestry Research*. 2021. V. 32. № 2. P. 435–448. <https://doi.org/10.1007/s11676-020-01233-4>
14. *Дёмина Ю.В.* Демографические последствия голода 1946–1947 гг. в РСФСР: историографический аспект // *Демографическая и семейная политика в контексте целей устойчивого развития: сборник статей IX Уральского демографического форума, Екатеринбург, 8–9 июня 2018 г.* Т. 2.

- Екатеринбург: Институт экономики УрО РАН, 2018. С. 98–102.
15. Колданов В.Я. Степное лесоразведение. М.: Лесная промышленность, 1967.
 16. Кулик К.Н. Развитие агролесомелиоративной науки в России / К.Н. Кулик // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: Наука и высшее профессиональное образование. 2014. № 3(35). С. 12–19.
 17. Петелько А.И., Новиков Н.Е. Защитное лесоразведение // Вестник АПК Ставрополя. 2014. № 3(15). С. 175–178.
 18. Рулев А.С., Пугачёва А.М. Формирование новой агролесомелиоративной парадигмы // Вестник РАН. 2019. № 10. С. 1044–1051. <https://doi.org/10.31857/S0869-587389101044-1051>
 19. Кулик К.Н., Беляев А.И., Пугачёва А.М. Роль защитного лесоразведения в борьбе с засухой и опустыниванием агроландшафтов // Аридные экосистемы. 2023. Т. 29. № 1(94). С. 4–14.
 20. Турусов В.И., Новичихин А.М., Чеканышкин А.С., Павлов П.В. Направления и результаты исследований по защитному лесоразведению в Каменной Степи // Достижения науки и техники АПК. 2012. № 5. С. 53–55.
 21. Абанина О.А. Каменная степь: первый опыт преобразования степных ландшафтов. К 70-летию сталинского плана преобразования природы // Центральный научный вестник. 2018. Т. 3. № 10(51). С. 52–54.
 22. Жуков В.Д., Шейджен З.Р. Формирование учения о почвах и их плодородии, исторический опыт классификации почв // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2016. № 119. С. 588–605.
 23. Высоцкий Г.Н. Учение о влиянии леса на изменение среды его произрастания и на окружающее пространство: Учение о лесной пертиненции. 2-е изд., перераб. М., Л.: Гослесбумиздат, 1950.
 24. О Планах полезащитных лесонасаждений, внедрения травопольных севооборотов, строительства прудов и водоёмов для обеспечения высоких и устойчивых урожаев в степных и лесостепных районах Европейской части СССР. ОГИЗ: Госполитиздат, 1948.
 25. Труды комплексной научной экспедиции по вопросам полезащитного лесоразведения / Отв. ред. В.Н. Сукачёв, Л.Ф. Правдин и др. М.: Изд-во Акад. наук СССР. Т. 1: Работы 1949 г. Вып. 1. 1951.
 26. Розенберг Г.С., Саксонов С.В., Сенатор С.А. Запоздалый опыт экологических экспертиз глобальных планов преобразования природы в России // Вопросы степеведения. 2018. № 14. С. 15–35. <https://doi.org/10.2441/9999-006A-2018-10016>
 27. Carle J., Ma Q. Challenges of translating science into practice: poplars and other species in the Three North Region of China // *Unasylva*. 2005. V 221. P. 31–37.
 28. Liu B., Gong V.N., Song L.N. Opportunities and challenges in the construction of the Three-North Shelter Forest Program // *Chin. J. Ecol.* 2009. 28. P. 1679–1683.
 29. China's good practice on implementing the UN strategic plan for forests (2017–2030) – 40-year experience of the Three – North Shelterbelt Programm (TNSP) // United nations. <https://www.un.org/esa/forests/wp-content/uploads/2019/05/China-good-practices.pdf> (дата обращения 12.07.2023).
 30. Zhu J.J. et al. Assessment of the world largest afforestation program: success, failure, and future directions // *BioRxiv*. The preprint server for biology. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/105619v1> (дата обращения 19.07.2023).
 31. Ермолова А.С. Зарубежный опыт защитного облесения в условиях влияния сухого климата // Сборник статей Международной научно-практической конференции “Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации” (12 августа 2021 г., Казань). Ч. 1. Уфа: Omega Science, 2021. С. 91–100.
 32. Ксенофонтова Н.А., Гришина Н.В. Страны Сахеля: опустынивание и меры противодействия // *Азия и Африка сегодня*. 2019. № 12. С. 64–67. <https://doi.org/10.31857/S032150750007659-6>
 33. Goffner D., Sinare H., Gordon L.J. The Great Green Wall for the Sahara and the Sahel Initiative as an opportunity to enhance resilience in Sahelian landscapes and livelihoods // *Regional Environmental Change*. 2019. V. 19. P. 1417–1428 <https://doi.org/10.1007/s10113-019-01481-z>
 34. The Great Green Wall Initiative for the Sahara and the Sahel // OSS; CEN-SAD. Introductory Note Number 3. OSS: Tunis, 2008.

GLOBAL AGROFORESTRY PROJECTS AND THEIR IMPLEMENTATION**K. N. Kulik^{1,#}, A. I. Belyaev^{1,##}, A. M. Pugacheva^{1,###}, A. A. Zykova^{1,####}**

*¹Federal Scientific Center for Agroecology, Integrated Land Reclamation and Protective Afforestation
of the Russian Academy of Sciences, Volgograd, Russia*

[#]E-mail: kulikk@vfanc.ru

^{##}E-mail: director@vfanc.ru

^{###}E-mail: pugachevaa@vfanc.ru

^{####}E-mail: zykova-a@vfanc.ru

Desertification of lands as one of the most acute environmental problems deserves special attention. Agroforestry development of territories is considered a recognized means of combating desertification. The article considers large-scale agroforestry projects initiated in the USA, the USSR, China, and African countries, development schemes, individual and common features of these projects, and stages of implementation. The authors emphasize that the experience of Russia in the field of agroforestry was actively used in foreign countries during the nineteenth and twentieth centuries, since the scientific achievements of Russian and Soviet scientists in the development of protective afforestation are recognized in the world.

Keywords: desertification, land degradation, dust storms, agroforestry projects, protective forest plantations.

ИННОВАЦИОННЫЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ В ДИАГНОСТИКЕ И РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

© 2024 г. В. И. Чернов^{a,b,*}

^a Научно-исследовательский институт онкологии — филиал Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Россия

^b Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия

*E-mail: chernov@tnimc.ru

Поступила в редакцию 02.08.2023 г.

После доработки 14.12.2023 г.

Принята к публикации 23.12.2023 г.

В статье освещаются тенденции развития ядерной медицины в онкологии. Главные тренды современной радиофармацевтики неразрывно связаны с тераностикой — использованием радиофармацевтических лекарственных препаратов, которые получены на основе единого вектора доставки, меченного диагностическими и терапевтическими радионуклидами. В ядерной медицине такой подход применяется для индивидуализации и планирования радионуклидной терапии. Автор представляет результаты собственных исследований, направленных на разработку радиофармпрепаратов для диагностики и радионуклидной терапии злокачественных новообразований.

Ключевые слова: ядерная медицина, злокачественные новообразования, радиофармпрепараты, сторожевые лимфатические узлы, тераностика.

DOI: 10.31857/S0869587324010088, EDN: HAKLLG

Онкологические патологии занимают одну из первых строк в статистике заболеваемости и смертности населения России: ежегодно выявляется более 640 тыс. случаев злокачественных новообразований, около 20% пациентов умирают в течение первого года после установления диагноза [1]. Отечественный и мировой опыт внедрения методов радионуклидной диагностики доказал, что современные радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) позволяют оптимизировать тактику лечения онкологических больных.

Радионуклидная терапия показала высокую эффективность при лечении метастатического рака щитовидной железы, простаты, нейроэндокринных опухолей, костных метастазов и др. [2]. Сегодня развитие радиофармацевтики тесно связано с тераностикой — применением РФЛП, которые получены на основе единого вектора доставки, меченного различными (терапевтическими или диагностическими) радионуклидами [3].

В Томском политехническом университете (ТПУ) в рамках мегагранта “Разработка таргетных молекул на основе каркасных белков для диагностики и терапии злокачественных новообразований: тераностический подход” (Постановление Правительства РФ № 075-15-2019-1925 от 09.12.2019 г.) организован НИЦ “Онкотераностика”, обладающий всеми ресурсами для создания радиофармацевтических лекарственных препаратов:

- получение радиоактивных изотопов;
- разработка молекул адресной доставки;
- создание РФЛП;
- разработка методов контроля качества;



ЧЕРНОВ Владимир Иванович — член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе, заведующий отделением радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ.

- доклинические испытания;
- клинические испытания;
- производство;
- разработка новых медицинских технологий клинического применения препаратов.

В настоящее время в России принята следующая классификация РФЛП для диагностики и таргетной терапии злокачественных новообразований [4]:

- РФЛП, тропные к тканям, окружающим новообразование (интактным тканям, тканям, изменённым под воздействием опухоли);
- РФЛП, тропные к рецепторам опухолевых клеток и микроокружения опухоли;
- РФЛП, проникающие в клетки опухоли (специфические, неспецифические);
- РФЛП для визуализации сигнальных лимфатических узлов.

РФЛП, тропные к интактным тканям, окружающим новообразование. Препараты данной группы способны селективно накапливаться в тканях организма и выявлять опухоль, что проявляется в виде дефекта аккумуляции индикатора. Так, радиоактивные нанокolloиды (^{99m}Tc -технефит) захватываются клетками ретикулоэндотелиальной системы и в норме позволяют получить однородное изображение печени, тогда как для злокачественных новообразований (первичная опухоль или метастазы) характерны дефекты накопления РФЛП. Очевидно, что эта методика не обладает приемлемой специфичностью, поскольку любое объёмное образование печени доброкачественной природы (например, киста или гемангиома) визуализируется аналогичным образом.

Другие представители этой группы – радионуклиды йода (^{123}I или ^{131}I) и $^{99m}\text{TcO}_4$, которые много лет используются для скинтиграфической диагностики рака щитовидной железы. Физиологически накапливаясь в тиреоидной ткани, они помогают диагностировать злокачественные новообразования (дефекты накопления). Однако методика недостаточно специфична, поскольку кисты щитовидной железы выглядят точно так же. В последние годы скинтиграфические исследования с участием таких радиофармпрепаратов утратили былую популярность, уступив свои позиции анатомическим методам с более высокой разрешающей способностью (УЗИ, КТ, МРТ).

РФЛП, тропные к тканям, изменённым под воздействием опухоли. Они способны накапливаться в участках ткани, окружающих новообразование и изменённых под его влиянием. Например, костная ткань вокруг метастазов реагирует на рост последних увеличением активности остеобластов. Фосфатные комплексы ^{99m}Tc , которые могут аккумулироваться в остеобластах, позволяют диагностировать метастазы в кости как очаги

гиперфиксации РФЛП. Следует отметить, что метод не обладает высокой специфичностью, поскольку активный захват фосфатных комплексов может наблюдаться и при воспалительных изменениях костной ткани, травмах и некоторых других заболеваниях. Точность радионуклидных методов увеличивается в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) / компьютерной томографии (КТ).

Высокая аккумуляция фосфатных комплексов и бисфосфонатов в остеобластах успешно используется в онкологии для паллиативной радионуклидной терапии метастазов в кости. С этой целью применяют меченный самарием-153 оксацибор, меченные рением-188 моно-калиевую соль 1-гидроксиэтилдифосфоновой кислоты (“Фосфорен, ^{188}Re ”) и золедроновую кислоту (“Золен, ^{188}Re ”). Являясь β -излучателями, эти радионуклиды оказывают терапевтическое воздействие на зоны активности остеобластов. При распаде ^{153}Sm и ^{188}Re также образуются γ -кванты (103 и 155 кэВ соответственно), которые позволяют визуализировать распределение РФЛП в организме с помощью гамма-камер.

Стронций-89 и радий-223 также активно применяются для лечения болевого синдрома при костных метастазах. Они выступают биологическим аналогом Ca^{2+} и аккумулируются как в интактных костях, так и в участках с повышенной остеобластической активностью. При этом клиренс данных препаратов из метастазов происходит значительно медленнее, чем из неповреждённой ткани. Стронций-89 – чистый β -излучатель, а радий-223 при распаде выделяет α -частицы, поэтому с помощью гамма-камеры нельзя зарегистрировать распределение этих РФЛП в организме.

Ещё одним механизмом, обеспечивающим гипераккумуляцию радиофармпрепарата в прилежащих к опухоли тканях, служит активный ангиогенез в её перифокальных областях. Эти участки можно визуализировать с помощью ^{99m}Tc -эритроцитов, однако точность методик при диагностике онкологической патологии не отвечает современным требованиям.

Особенность кровоснабжения опухолей и метастазов печени позволяет лечить их методом радиоэмболизации. Кровоток в этих новообразованиях поддерживается преимущественно системой печёночной артерии (*a. hepatica*), в отличие от интактной паренхимы, которая кровоснабжается в основном за счёт воротной вены (*vena portae*). Благодаря этому феномену селективное введение в печёночную артерию меченных итрием-90 или рением-188 микросфер позволяет эффективно воздействовать на опухолевые клетки при минимальном поражении интактной печени. Технология производства стеклянных ^{90}Y -микросфер была разработана на ядерном реакторе ТПУ, здесь же организовано их

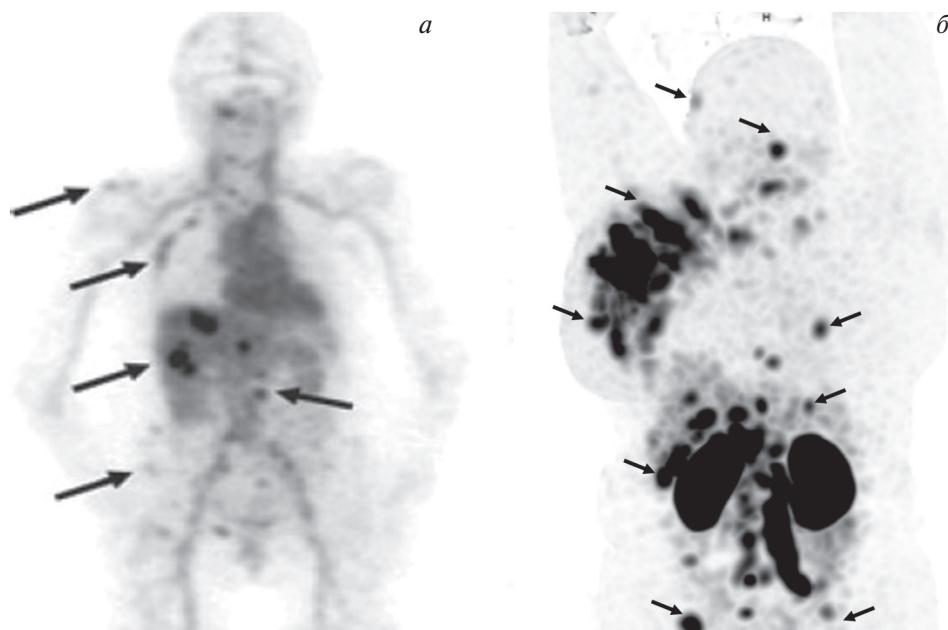


Рис. 1. ПЭТ-изображение пациентки с HER2/neu-позитивным раком молочной железы, выполненное через 5 суток после введения ^{89}Zr -транстузамаба (а), стрелками обозначены метастазы в печень и кости [12]; ОФЭКТ-изображение пациентки с HER2/neu-позитивным раком молочной железы через 2 ч после введения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ADAPT6 (б), стрелками обозначены первичная опухоль, метастазы в лимфатические узлы, печень и кости

производство. В настоящее время метод радиоэмболизации печени с помощью ^{90}Y -микросфер при первичных опухолях и метастазах успешно внедряется в ведущих онкологических центрах России.

РФЛП, тропные к рецепторам опухолевых клеток и микроокружения опухоли. В основе диагностического применения радиофармпрепаратов данной группы лежит реакция селективного взаимодействия векторов доставки с антигенами мембранных раковых клеток или их микроокружения. Отметим, что в радионуклидной диагностике моноклональные антитела и их фрагменты не получили широкого распространения. Дело в том, что антитела обладают большими размерами (около 150 кДа). Их громоздкость замедляет клиренс из крови, экстравазацию и аккумуляцию в злокачественном новообразовании. При использовании меченых моноклональных антител регистрация ОФЭКТ или ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография) выполняется через несколько дней после введения, и даже на этих сроках изображение опухоли и метастазов не отличается высоким контрастом [3, 5].

Для мечения антител обычно выбирают радионуклиды с длительным периодом полураспада (^{111}In – 67.37 ч, ^{89}Zr – 78 ч), что увеличивает дозовую нагрузку на пациентов. К недостаткам антител также относится их высокая чувствительность к нагреванию и изменению pH: такие экстремальные воздействия вызывают необратимую денатурацию белка. Несмотря на это, моноклональные антитела нашли применение в терапии

лимфопролиферативных заболеваний, которые характеризуются высокой радиочувствительностью [6, 7]. В западных странах используют меченные итрием-90 антитела к рецепторам CD20 (^{90}Y -Zevalin) [8]. На стадии клинических испытаний находятся меченные актинием-225 антитела к рецепторам CD33 и CD45 (Actimab-A и Actimab-M) [9].

Недостатков моноклональных антител лишены таргетные молекулы, полученные с помощью каркаса (скаффолда), состоящего из аминокислот. Эти молекулы производятся методами биоинженерии, что обуславливает их существенно более низкую стоимость по сравнению с антителами. Благодаря небольшим размерам (10–20 кДа) скаффолды быстро покидают кровеносное русло и с высокой специфичностью и афинностью связываются с рецепторами опухолевых клеток. Высококонтрастное изображение можно получить уже через 2–4 ч после их внутривенного введения. К безусловным преимуществам каркасных белков относятся их стабильность, устойчивость к высоким температурам и экстремальным изменениям pH без нарушения свойств молекулы. Всё это стало предпосылкой к разработке на основе скаффолдов радиофармпрепаратов, которые обладают высокой радиохимической чистотой и выходом при изготовлении непосредственно в медицинских учреждениях [3].

В НИИ онкологии Томского НИМЦ завершены первые фазы клинических исследований нескольких меченных технецием-99м каркасных белков (DARPin, ADAPT, Affibody), обладающих высокой

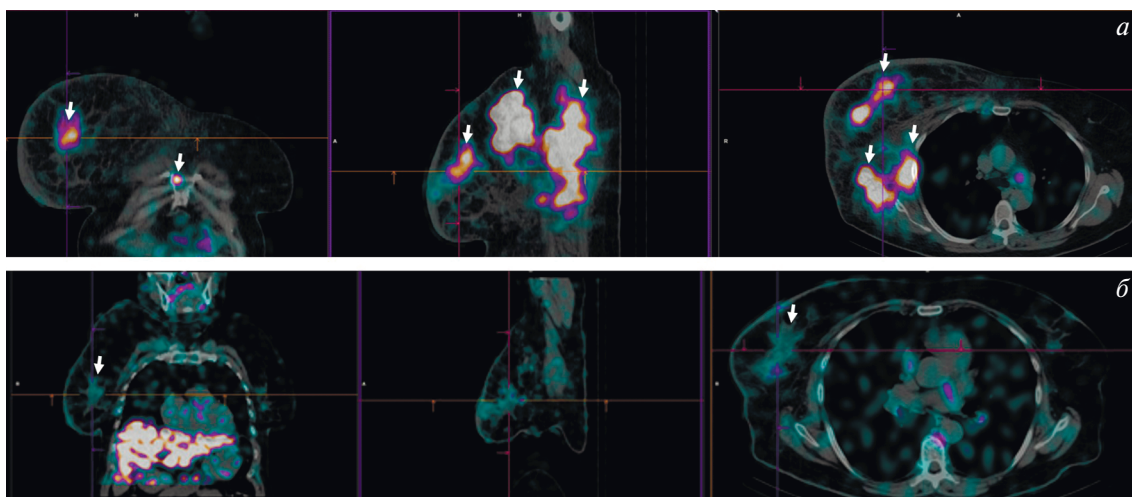


Рис. 2. ОФЭКТ/КТ-изображение пациентки с HER2/neu-позитивным раком правой молочной железы до начала лечения, выполненное через 2 ч после введения ^{99m}Tc -DARPIN-G3 (а), стрелками обозначены первичная опухоль ($\text{SUV}_{\text{max}} = 3.1$), метастазы в лимфатические узлы ($\text{SUV}_{\text{max}} = 8.8$) и кости; ОФЭКТ/КТ-изображение той же пациентки после двух курсов терапии транстузумабом через 2 ч после введения ^{99m}Tc -DARPIN-G3 (б), стрелками обозначена первичная опухоль ($\text{SUV}_{\text{max}} = 0.55$), метастазы не визуализируются

аффинностью к рецептору эпидермального фактора роста второго типа (HER2/neu). Все препараты показали хорошую эффективность определения гиперэкспрессии рецептора HER2/neu при раке молочной железы и стадировании заболевания (рис. 1) [10, 11]. Кроме того, установлена возможность проведения ОФЭКТ/КТ с препаратами на базе скаффолдов для оценки эффекта терапии (рис. 2). Помимо основы РФЛП для диагностики злокачественных новообразований, каркасные белки могут служить вектором доставки при создании таргетных соединений для лечения злокачественных новообразований с гиперэкспрессией рецептора HER2/neu [13].

Аналоги соматостатина много лет активно используются в производстве таргетных радиофармацевтических лекарственных препаратов. Соматостатин представляет собой тетрадекапептид, секретируемый гипоталамусом, который подавляет выделение нейроэндокринных гормонов (гормон роста, глюкагон, инсулин и гастрин) [2]. Рецепторы соматостатина (SSTR), среди которых различают пять подтипов (SSTR1–SSTR5), широко представлены в нормальных тканях, однако во многих злокачественных опухолях и при некоторых воспалительных заболеваниях плотность этих рецепторов значительно повышается. Такая гиперэкспрессия наблюдается в большинстве нейроэндокринных опухолей (НЭО): новообразования желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, карциномы, параганглиомы, феохромоцитомы, медуллярные карциномы щитовидной железы, мелкоклеточный рак лёгкого, опухоли гипофиза. Кроме того, повышенная экспрессия SSTR

может отмечаться при менингиоме, нейробластоме, астроцитоме, лимфоме, опухолях из клеток Меркеля и раке молочной железы [14].

Диагноз НЭО обычно ставится на основании клинической симптоматики, данных гистологического и иммуногистохимического исследований с оценкой гормональной экспрессии. К сожалению, традиционные диагностические методы не всегда позволяют в полной мере оценить масштабы опухолевого процесса, что обуславливает необходимость создания новых визуализирующих РФЛП. Молекулярной базой для разработки и клинического внедрения тропных к соматостатину препаратов служит высокий уровень экспрессии этих рецепторов на поверхности опухолевой клетки [15].

В мировой ядерной медицине для скинтиграфии обычно применяют ^{111}In -пентетреотид, или ^{111}In -октреотид (^{111}In -DTPA)octreotide, OctreoScan, Tuso Healthcare, США; АО «Фармсинтез», Россия). Основные показания к его использованию — стадирование, рестадирирование и мониторинг лечения нейроэндокринных SSTR-позитивных опухолей. В последние годы ^{111}In -пентетреотид служит для радионавигации при хирургическом лечении новообразований с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов. К сожалению, физические характеристики индия-111 (длительный период полураспада, неоптимальный для регистрации на гамма-камере спектр излучения, высокая стоимость циклотронного производства) ограничивают его применение в радионуклидной диагностике. В связи с этим не подвергается сомнению актуальность создания в России меченного техницием-99м октреотида для ОФЭКТ-диагностики

нейроэндокринных опухолей. Разработкой такого радиофармпрепарата в рамках проекта федеральной целевой программы “Фарма-2020” занимался ТПУ в сотрудничестве с НИИ онкологии Томского НИМЦ. Клинические испытания отечественного ^{99m}Tc -октреотида продемонстрировали его высокую эффективность при диагностике и стадировании НЭО (рис. 3). В настоящее время набор для приготовления этого РФЛП зарегистрирован в России под названием “Нейроскан, ^{99m}Tc ”, а его производство налажено в ТПУ.

Для ПЭТ-диагностики нейроэндокринных опухолей нашли применение аналоги соматостатина, меченные ^{68}Ga . При этом наиболее популярными стали ^{68}Ga -DOTATATE и ^{68}Ga -DOTATOC. Сравнительная оценка диагностической эффективности выявила их практически одинаковую точность, однако уровень аккумуляции ^{68}Ga -DOTATOC в опухоли оказался выше [16]. При гиперэкспрессии SSTR2 и SSTR5 предпочтение следует отдавать ^{68}Ga -DOTANOC, который характеризуется более высокой афинностью к этим рецепторам [17]. Для ПЭТ-диагностики нейроэндокринных опухолей также перспективны ^{64}Cu -DOTATATE [18] и ^{18}F -FP-Gluc-TOCA [19].

Определение гиперэкспрессии SSTR с помощью ПЭТ или ОФЭКТ при нейроэндокринных опухолях — обязательное условие для проведения радионуклидной терапии с помощью ^{90}Y -, ^{177}Lu -, ^{225}Ac -DOTATATE/DOTATOC [20]. Терапия мечеными аналогами октреотида служит альтернативой для пациентов с НЭО при диссеминированном или первично неоперабельном опухолевом процессе. Повторяющиеся циклы такого лечения стабилизируют опухолевый процесс с минимальным токсическим эффектом, при этом дозопонижающим фактором являются изменения в почках и костном мозге.

Простатспецифический мембранный антиген (ПСМА) представляет собой гликопротеин (мембраносвязанная металлопептидаза) и в настоящее время выступает одной из наиболее успешных мишеней для визуализации и терапии в ядерной медицине. Этот фермент экспрессируется в нескольких тканях, включая предстательную железу, головной мозг, тонкий кишечник и почки [21], при этом в клетках рака простаты отмечается гиперэкспрессия этого белка, что делает ПСМА надёжным тканевым биомаркером для молекулярной визуализации опухоли [21]. Локализация каталитического сайта ПСМА во внеклеточном домене позволила разработать ингибиторы этого антигена на основе мочевины, которые после радиоактивного мечения можно использовать для визуализации в качестве радиофармацевтических препаратов [21]. В числе главных преимуществ этих низкомолекулярных соединений — возможность искусственного синтеза, формирование прочных связей с хелатирующими

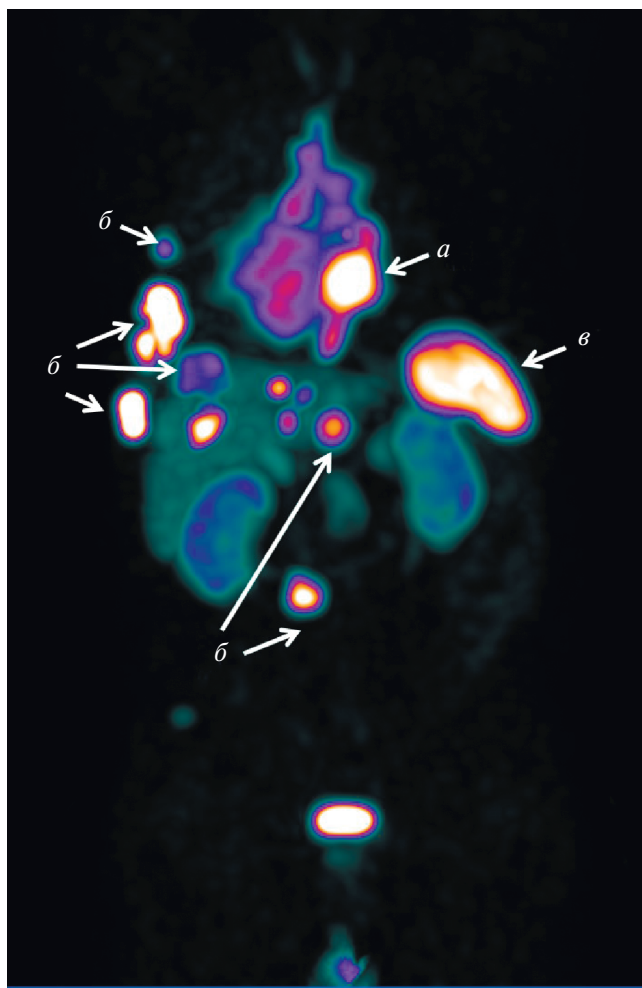


Рис. 3. ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -октреотидом пациента с нейроэндокринным раком лёгкого:

a — конгломерат первичной опухоли и метастазов в лимфатические узлы; *б* — метастазы в кости; *в* — селезёнка

агентами, небольшие размеры, способствующие быстрой фармакокинетике и высокой тканевой пенетрации, а также стабильность и сравнительно простые условия мечения.

В рутинной клинической практике для ПЭТ/КТ-визуализации опухоли предстательной железы и её метастазов применяются радиофармпрепараты на основе простатспецифических мембранных антигенов, меченных ^{68}Ga (^{68}Ga][Ga-ПСМА-11, ^{68}Ga][Ga-ПСМА-617, ^{68}Ga][Ga-ПСМА-I&T) либо ^{18}F (^{18}F][F-DCFPyL, ^{18}F][F-ПСМА-1007) [22, 23]. Главные преимущества меченных ^{99m}Tc препаратов, тропных к ПСМА, — невысокая стоимость и доступность технеция-99m, а также возможность визуализации опухоли с помощью гамма-камеры. В настоящее время для этих целей предложен ряд радиофармпрепаратов [24]. В России зарегистрированы наборы для приготовления

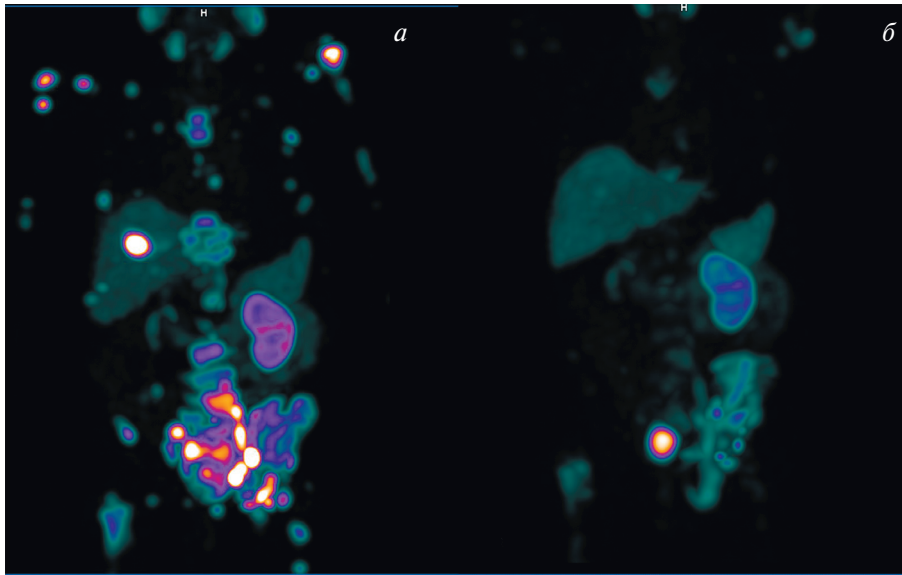


Рис. 4. ОФЭКТ с ^{99m}Tc -ПСМА пациента с раком простаты до (а) и после (б) четырёх курсов радиолигандной терапии ^{177}Lu -ПСМА

^{99m}Tc -НУНИС-ПСМА (“ПСМА НУНИС, ^{99m}Tc ”, Польша; “Проскан, ^{99m}Tc ”, Россия). Отечественный РФЛП разрабатывался в ТПУ и НИИ онкологии Томского НИМЦ. Клинические испытания ^{99m}Tc -ПСМА показали его высокую эффективность при диагностике и стадировании рака простаты, а также при отборе на радиолигандную терапию и оценке её воздействия (рис. 4).

Показания к радионуклидной диагностике с указанными выше препаратами — стадирование рака предстательной железы до начала лечения (хирургического вмешательства или лучевой терапии) [25] и диагностика рецидива опухоли после радикального лечения [25]. Кроме того, радиофармпрепараты на основе ПСМА участвуют в отборе пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы на ПСМА-направленную радиолигандную терапию. Такая визуализация необходима для определения наличия и интенсивности гиперэкспрессии простатспецифического мембранного антигена в потенциальных мишенях для радионуклидной терапии [26].

Опубликовано множество работ, сообщающих о высокой эффективности радионуклидной терапии с ^{177}Lu -ПСМА-617 (Pluvicto, Novartis) у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. В частности, в многоцентровом исследовании “Vision” показано, что препарат ^{177}Lu -ПСМА-617, по сравнению с традиционным лечением, позволяет повысить выживаемость без прогрессирования (с 3.4 до 8.7 месяцев) и общую выживаемость (с 11.3 до 15.3 месяцев) пациентов с данным заболеванием [27]. Для лечения метастатического рака предстательной железы

также перспективен ^{225}Ac -ПСМА. Он продемонстрировал эффективность при лечении больных, получивших заметные миелотоксические осложнения после предыдущих курсов с ^{177}Lu -ПСМА либо вовсе не показавших положительной динамики [28].

Интересной мишенью, характерной для рака предстательной железы, выступает гастрин-высвобождающий пептидный рецептор (GRPR), также известный как рецептор бомбезина второго типа. Гастрин-высвобождающий пептид (GRP) регулирует многочисленные функции желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы (участвует в терморегуляции, контроле циркадного ритма), включая высвобождение желудочно-кишечных гормонов, сокращение гладкомышечных и пролиферацию эпителиальных клеток, а также служит мощным митогеном (индуцирует клеточное деление — митоз) для неопластических тканей. Показано, что гиперэкспрессия GRPR присутствует при различных типах рака, в частности, при раке молочной железы и простаты. Гиперэкспрессия GRPR постепенно увеличивается при канцерогенезе предстательной железы [29]. Сейчас растёт интерес к диагностике рака предстательной железы с использованием новых препаратов, обладающих тропностью к GRPR. Проведено несколько исследований GRPR на ПЭТ/КТ [30].

К настоящему времени создан ряд специфичных для GRPR радиоактивных индикаторов, которые подразделяются на агонистов и антагонистов гастрин-высвобождающих рецепторов. Считается, что антагонисты весьма перспективны в качестве основы для разработки радиофармацевтических лекарственных препаратов. Их преимущество

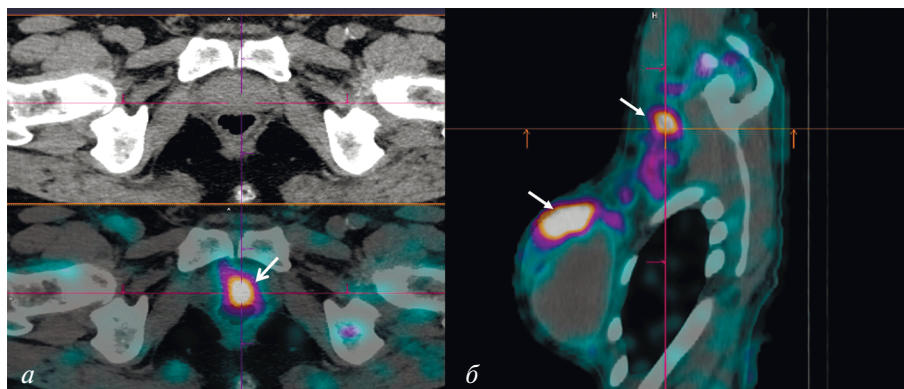


Рис. 5. ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -RM26 пациентов с раком простаты (а) и раком молочной железы (б)
Стрелками обозначено накопление РФЛП в опухоли и лимфогенном метастазе

заключается в отсутствии побочных эффектов, характерных для агонистов и обусловленных запуском клеточных сигнальных путей. Более того, плотность сайтов связывания антагонистов выше, чем у агонистов, что приводит к лучшему соотношению накопления препарата в опухоли и нормальной ткани. На базе антагониста GRPR разработан ^{99m}Tc -RM26 для ОФЭКТ/КТ-диагностики рака простаты и молочной железы. Клинические испытания этого препарата, выполненные в НИИ онкологии Томского НИМЦ, подтвердили возможность его применения для визуализации этих типов рака (рис. 5) [31, 32].

Огромным потенциалом в качестве мишени для создания онкотерпных радиофармпрепаратов обладает белок активации фибробластов (БАФ, fibroblast activation protein — FAP). Опухоль состоит не только из злокачественных клеток, но и из клеток стромы, включающих сосудистые клетки, клетки воспаления и фибробласты. При этом строма может составлять более 90% массы опухоли в новообразованиях с десмопластической реакцией (карцинома молочной железы, толстой кишки и поджелудочной железы). Известно, что стромальная субпопуляция фибробластов — ассоциированные с раком фибробласты (АРФ, cancer-associated fibroblasts — CAFs) — участвует в росте, миграции и прогрессировании опухоли. Существует по крайней мере один маркер, который гиперэкспрессируется в строме многих опухолевых образований и может использоваться в качестве мишени для визуализации и/или терапии, — белок активации фибробластов. Он представляет собой связанный с мембраной гликопротеин типа II, принадлежащий к семейству дипептидилпептидаз-4 (DPP4). В отличие от DPP4, обладающей только экзопептидазной активностью, БАФ проявляет как дипептидилпептидазную, так и эндопептидазную активность. Отметим, что этот фермент играет роль в нормальных процессах развития во время эмбриогенеза и при моделировании тканей, однако

его экспрессия в нормальных тканях взрослых людей обычно отсутствует или очень низка.

Физиологическая экспрессия БАФ проявляется в матке, шейке матки, плаценте, молочной железе, коже и варьирует от низкой до умеренной. Высокая экспрессия, напротив, наблюдается при заживлении ран, хроническом воспалении (например, ревматоидные заболевания или хронический артрит), а также в атеросклеротических бляшках и при фиброзе. Поскольку после инфаркта миокарда происходит ремоделирование матрикса, белок активации фибробластов также может быть обнаружен при сердечно-сосудистых заболеваниях. Его высокая экспрессия отмечается в более чем 90% эпителиальных карцином. Так как БАФ представляет собой находящийся в мембране фермент с каталитическим доменом, расположенным во внеклеточной части белка, он может хорошо связываться с низкомолекулярными БАФ-ингибиторами (БАФИ). Этот феномен обусловил создание радиофармпрепаратов на основе БАФИ [33]. После связывания с белком активации фибробластов меченые БАФИ быстро интернализируются. Кроме того, эти молекулы оперативно выводятся из кровотока, что обеспечивает высокую контрастность изображения уже на ранних сроках после введения индикатора [33]. К преимуществу БАФ-ингибиторов в онкологии относится возможность диагностики небольших поражений в диапазоне 3–5 мм. Дело в том, что такие опухоли имеют поддерживающую строму, которая может визуализироваться с помощью препаратов на основе БАФИ.

Применение радиофармпрепаратов на основе БАФ-ингибиторов (^{68}Ga]-Ga-FAPI, ^{18}F]-FAPI, ^{99m}Tc]-Tc-FAPI) не входит в стандарты диагностики злокачественных заболеваний. Тем не менее клинические исследования показали их высокий потенциал в случае опухолей эпителиального происхождения и некоторых сарком. Показаниями к их назначению могут стать: стадирование

злокачественных новообразований, рестадирование, мониторинг терапии. Кроме того, благодаря высокой контрастности индикаторы на основе БАФИ могут быть использованы при планировании лучевой терапии [34].

Предварительные клинические испытания показали, что наибольший уровень поглощения БАФИ наблюдается при саркомах, раке пищевода, молочной железы, холангиокарциноме и раке лёгкого. Средний уровень накопления отмечается при гепатоцеллюлярном, колоректальном раке, опухолях головы и шеи, раке яичников, поджелудочной и предстательной желез. Наименьший захват радиофармпрепарата зарегистрирован при феохромоцитоме, почечно-клеточном раке, дифференцированном раке щитовидной железы, аденоидно-кистозной карциноме и раке желудка. При этом низкий фон в крови и мышцах позволяет достичь высокой контрастности ПЭТ-изображений [35].

В отличие от ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ), которая демонстрирует значительный уровень поглощения клетками с высокой потребностью в глюкозе (воспалительные ткани или головной мозг), БАФИ накапливается только в тканях, где встречаются БАФ-экспрессирующие фибробласты. Благодаря тому, что поглощение БАФИ во всех нормальных органах, особенно в головном мозге и печени, практически отсутствует или очень низкое, радиофармпрепараты на его основе обладают новыми возможностями для обнаружения злокачественных поражений в этих областях [33]. Кроме того, из-за быстрого клиренса индикатора изменения фона между 10 мин и 3 ч после инъекций были минимальны. Таким образом, высококонтрастная визуализация опухоли и метастазов может быть получена уже через 10 мин после введения препарата, что позволяет обследовать больше пациентов в рутинной клинической практике.

Благодаря особенности фармакокинетики БАФ-ингибиторов, которые выводятся почками без задержки в паренхиме, открывается перспектива создания на их основе терапевтических радиофармпрепаратов. Из-за относительно малого времени удерживания БАФИ в опухоли (по сравнению с лигандами ДОТАТОС или ПСМА) радионуклиды с более коротким периодом полураспада (^{188}Re , ^{153}Sm , ^{213}Bi или ^{212}Pb) имеют наибольший потенциал. Кроме того, получены положительные результаты доклинических испытаний [^{225}Ac]Ac-FAP1-04 у мышей с перевитыми опухолями [36].

Злокачественные клетки способны проникать в окружающие ткани и мигрировать в отдалённые органы. Этот процесс обычно состоит из нескольких стадий, а именно: отделение раковых клеток от массы первичной опухоли, миграция раковых клеток в окружающие ткани, интраваскуляционная, диссеминация в кровотоке, экстравазация и рост опухоли в отдалённых местах. В метастазировании

участвуют несколько рецепторов и сигнальных путей, которые моделируют выживаемость, адгезию и миграцию клеток рака. Среди рецепторов, участвующих в опухолевой инвазии, заметную роль играют трансмембранные гетеродимерные клеточные рецепторы интегрины $\alpha\text{v}\beta\text{3}$, $\alpha\text{v}\beta\text{5}$ и $\alpha\text{5}\beta\text{1}$, узнающие аминокислотную последовательность Arg-Gly-Asp (RGD) в структуре белков своих эндогенных лигандов, большинство из которых являются компонентами внеклеточного матрикса. В течение последних 10 лет учёные рассматривают меченные радионуклидами RGD-пептиды и их аналоги, обладающие высоким сродством к интегринам $\alpha\text{v}\beta\text{3}$, в качестве основы для создания РФЛП для неинвазивной визуализации опухолей.

Исследовано множество молекул, рассматриваемых в качестве потенциальных радиофармпрепаратов для неинвазивной визуализации интегрин- $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ -позитивных опухолей. Установлено, что бивалентность и локально повышенная концентрация RGD выступают двумя важными факторами, которые способствуют более высокой аффинности связывания $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ -мультимерных циклических RGD-пептидов, чем их мономерные аналоги. Мономерные производные RGD имеют тенденцию к быстрому выведению из крови и быстрому вымыванию из опухоли, тогда как мультимерные циклические RGD-пептиды обладают более высокой аффинностью к интегринам и менее за счёт увеличения поливалентных сайтов. Кроме того, расстояние между двумя RGD-последовательностями в мультимерных циклических RGD-пептидах должно быть достаточно длинным и гибким для достижения бивалентности. Одной из молекул, которая отвечает этим требованиям, стал $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD2. Клинические исследования этого соединения показали, что ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD2 обладает большей специфичностью, чем ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, в диагностике метастазов в региональные лимфатические узлы при раке лёгкого [37].

Специфические радиофармпрепараты, проникающие в опухолевые клетки. К ним относятся изотопы йода (^{123}I и ^{131}I), ^{123}I -метайод-бензил-гуанидин (^{123}I -МИБГ) и пентавалентный $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-ДМСА, которые включаются в специфический метаболизм опухолей.

На протяжении десятилетий йод-131 с успехом применяется для диагностики фолликулярного и сосочкового рака щитовидной железы и его метастазов. Дифференцированные новообразования щитовидной железы сохраняют способность аккумулировать изотопы йода и включать их в синтез тиреоидных гормонов. Опухоль на скинтиграммах проявляется как "горячий" очаг, а метастазы визуализируются в виде участков экстратиреоидной аккумуляции. Низкодифференцированные формы рака щитовидной железы выглядят на

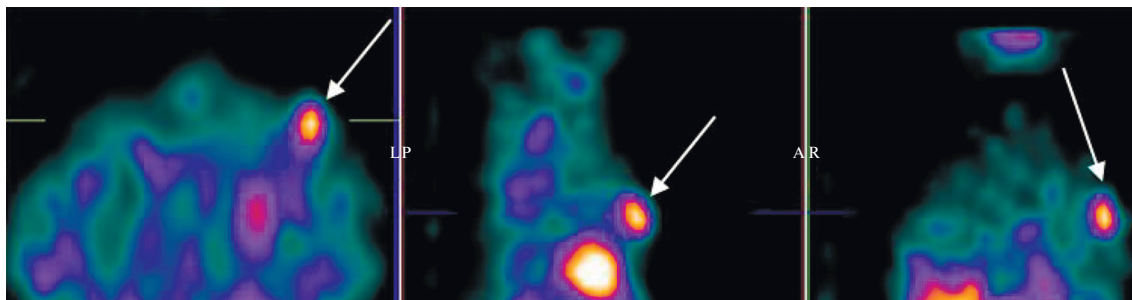


Рис. 6. ОФЭКТ с ^{199}Tl пациента с раком молочной железы
Стрелками обозначено накопление РФЛП в опухоли

сцинтиграммах как дефекты накопления, поскольку атипичные клетки теряют способность к метаболическому усвоению йода. В последние годы для проведения диагностических процедур предложено использовать ^{123}I , который обладает преимуществом перед ^{131}I благодаря оптимальному спектру излучения (159 Кэв) и короткому периоду полураспада, а следовательно, более низкой лучевой нагрузкой на пациента.

Препарат ^{123}I —МИБГ нашёл применение в диагностике нейроэндокринных опухолей. Этот аналог норадреналина через норэпинефриновый механизм поглощения превращается в катехоламины адренергических нервных окончаний и клеток мозгового слоя надпочечников. Показана его высокая эффективность при визуализации феохромоцитом, нейробластом, карциноида, медуллярного рака щитовидной железы и параганглиом. Для радиотерапевтических целей используется МИБГ, меченый ^{131}I .

Неспецифические радиофармпрепараты, проникающие в опухолевые клетки. Цитрат галлия-67 — один из первых туморотропных радиофармпрепаратов. Механизм его аккумуляции в опухолевой клетке обусловлен тем, что после внутривенного введения ^{67}Ga образует комплекс с трансферрином крови, который, в свою очередь, связывается с рецепторами некоторых опухолевых клеток. Посредством инвагинации клеточной мембраны ^{67}Ga -трансферрин попадает внутрь клетки и образует комплекс с лактоферрином. Этот РФЛП долгие годы служил для диагностики лимфом, мелкоклеточного рака лёгких и других злокачественных образований. Очевидный недостаток ^{67}Ga -цитрата — его неспецифическая аккумуляция в печени с экскрецией в желудочно-кишечный тракт, что препятствует визуализации опухолей брюшной полости. Кроме того, он накапливается в зонах инфекции и воспаления, то есть специфичность метода невысокая. Тем не менее сцинтиграфию с этим препаратом многие годы использовали для наблюдения за верифицированными опухолями в динамике химио- или лучевой терапии.

Изотопы таллия (^{201}Tl и ^{199}Tl) выступают биологическими аналогами K^+ , проникают внутрь клетки с помощью Na-K-ATP -зависимой помпы и локализуются преимущественно в митохондриях. Эти радиофармпрепараты активно аккумулируются в тканях с интенсивным энергетическим обменом (к числу которых можно смело отнести злокачественные клетки) и способны участвовать в диагностике самых разнообразных опухолей, включая рак молочной железы, гортани и гортаноглотки (рис. 6) [38]. Кроме того, нуклиды таллия могут использоваться для динамической оценки противоопухолевой терапии [39]. Разработанный в ТПУ и Томском НИМЦ ^{199}Tl выгодно отличается от своего известного аналога ^{201}Tl коротким периодом полураспада (7.4 и 72 ч соответственно) и более низкой дозовой нагрузкой в процессе диагностической процедуры.

Комплексы технеция-99m с метокси-изобутил-изонитрилом ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ) и тетrafosмином ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТФ) около 30 лет успешно используются для радионуклидной визуализации злокачественных новообразований. Эти препараты представляют собой липофильные катионы, которые обратимо проникают в цитоплазму через клеточную мембрану. Далее происходит их необратимое поступление в митохондрии за счёт высокого отрицательного потенциала внутренней мембраны последних. Клетки опухоли с их усиленным метаболизмом характеризуются более высоким электрическим градиентом митохондриальной мембраны, что определяет повышенное накопление радиофармпрепаратов в злокачественных новообразованиях по сравнению с нормальными клетками. Эти индикаторы особенно часто используются при выявлении рака молочной железы, гортани и гортаноглотки [39, 40].

Неспецифический позитрон-излучающий РФЛП ^{18}F -ФДГ — наиболее востребованный в мире индикатор для визуализации опухолей, в 2011 г. был признан “молекулой тысячелетия”. Механизм его накопления в опухоли связан с эффектом Варбурга. В основу легли обнаруженные немецким биохимиком О. Варбургом ещё

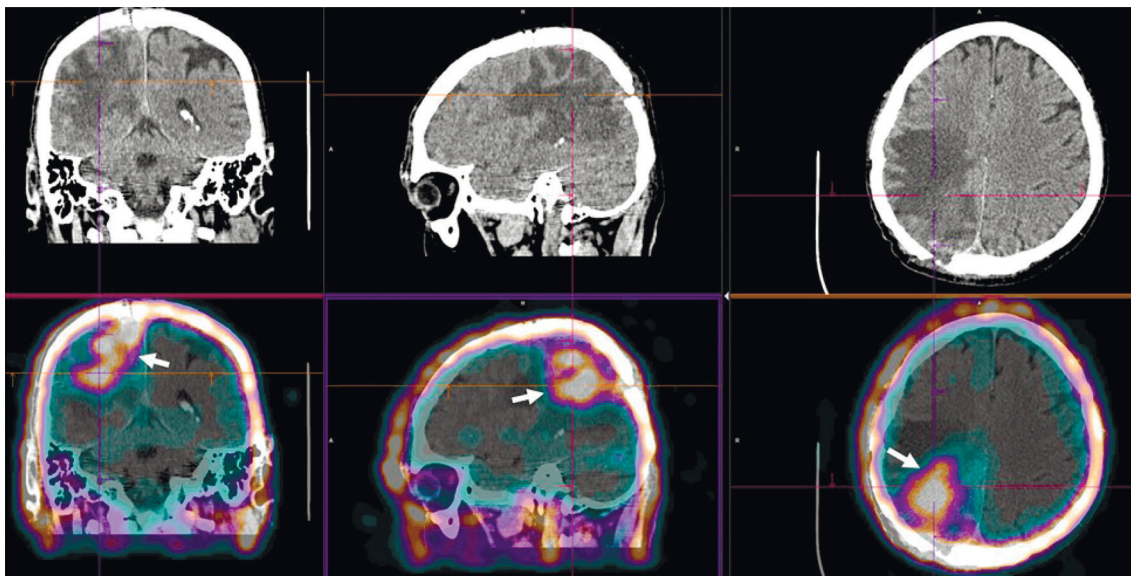


Рис. 7. ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкозой пациента с рецидивом глиобластомы
Стрелками обозначено накопление РФЛП в опухоли

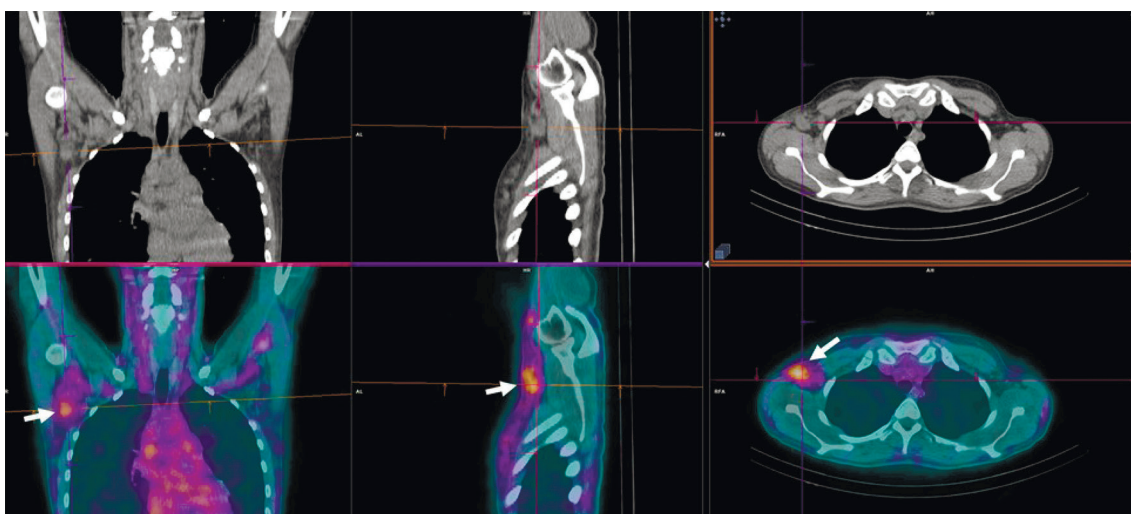


Рис. 8. ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкозой пациентки с лимфомой Ходжкина
Стрелками обозначено накопление РФЛП в лимфатических узлах правой аксиллярной области

в 1920-х годах особенности метаболизма злокачественных клеток, которые даже в присутствии достаточного количества кислорода для производства АТФ предпочитают бескислородный гликолиз. Такой путь получения АТФ в 18 раз более энергетически затратный по сравнению с митохондриальным окислительным фосфорилированием и требует существенного увеличения энергетического метаболизма. Частично это достигается за счёт активации белков-переносчиков глюкозы (GLUT), которые доставляют глюкозу в клетку. Успешное клиническое применение ^{18}F -ФДГ подтолкнуло исследователей к разработке других радиофармпрепаратов

на основе глюкозы для ОФЭКТ и ПЭТ. За последние десятилетия в качестве потенциальных индикаторов для метаболической визуализации злокачественных новообразований в многочисленных доклинических испытаниях изучены производные глюкозы, меченные различными радионуклидами (^{99m}Tc , ^{111}In , ^{18}F , ^{68}Ga , ^{64}Cu) [41].

Синтезированы и рассмотрены в качестве потенциальных опухоротропных индикаторов меченные ^{99m}Tc производные глюкозы: этилендицистеин дезоксиглюкоза, 5-Тио-бета-D-глюкоза, диэтилен-триаминпентаацетат-дезоксиглюкозный комплекс, комплексы дитиокарбамата глюкозы и прочие её

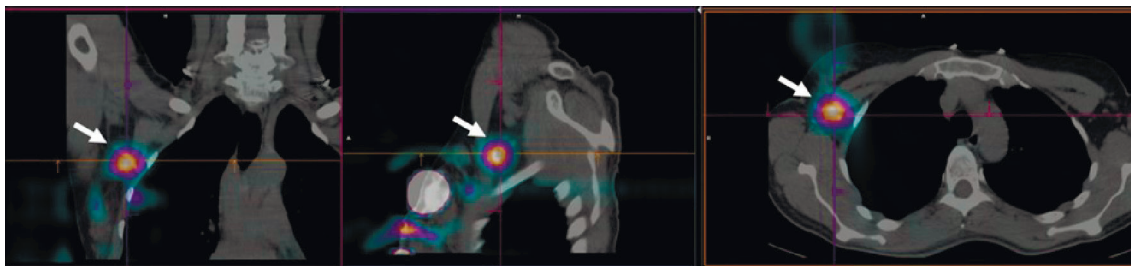


Рис. 9. ОФЭКТ/КТ пациентки с раком правой молочной железы после паратуморального введения РФЛП “Сентискан, ^{99m}Tc ”

дериваты [41]. Однако самым перспективным комплексом для метаболической визуализации злокачественной опухоли признана 1-Тео-*D*-глюкоза [42].

Радиофармпрепарат ^{99m}Tc -1-Тео-*D*-глюкоза и набор для его приготовления разработаны в НИИ онкологии Томского НИМЦ и ТПУ (“Тюскан, ^{99m}Tc ”, Россия). Неповреждённый гематоэнцефалический барьер непроницаем для данного препарата, поэтому ^{99m}Tc -1-Тео-*D*-глюкоза хорошо показала себя в диагностике опухолей головного мозга (рис. 7) [43]. Кроме того, ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -1-Тео-*D*-глюкозой рекомендована для стадирования и прогноза результатов лечения лимфопролиферативных заболеваний (рис. 8) [44, 45].

Радиофармпрепараты для визуализации сигнальных лимфатических узлов. Персонализация объёма хирургического вмешательства в онкологии во многом основана на теории сторожевых (или сигнальных) лимфатических узлов (СЛУ), стоящих на пути лимфогенного метастазирования злокачественных опухолей. Через эти узлы фильтруется оттекающая от опухоли лимфа и, как следствие, именно в них появляются первые метастазы. Доказано, что биопсия СЛУ с последующим гистологическим или цитологическим исследованием позволяет с высокой вероятностью прогнозировать наличие регионального метастазирования: отсутствие поражения сторожевых узлов свидетельствует о локальном процессе и, наоборот, если в них выявляются метастазы, то высока вероятность миграции последних в другие лимфатические узлы.

Имеющиеся в арсенале радиологов радиофармацевтические лекарственные препараты для визуализации СЛУ отличаются невысокой аккумуляцией (1,5–2% от введённой дозы). Поэтому в НИИ онкологии Томского НИМЦ и ТПУ был разработан оригинальный РФЛП на основе гамма-оксида алюминия “Сентискан, ^{99m}Tc ” с высокими (около 12% от введённой дозы РФЛП) уровнем накопления в сторожевых лимфатических узлах [46]. Набор для его приготовления получил регистрационное удостоверение. Клинические испытания показали оптимальную фармакокинетику этого индикатора для интраоперационного выявления

СЛУ и высокую эффективность при хирургических вмешательствах в случае рака шейки матки, рака эндометрия и злокачественных новообразований молочных желёз (рис. 9) [47, 48].

* * *

В последние годы в России всё больше внимания уделяется развитию ядерной медицины. Основные научные исследования в радиофармацевтике связаны с тераностикой — созданием радиофармацевтических лекарственных препаратов, которые получены на базе единого вектора доставки, меченного диагностическими и терапевтическими радионуклидами. Следует отметить, что, несмотря на достойное финансирование этого направления, установлено совсем немного тераностических радиофармпрепаратов с высокой эффективностью. Так, за последние 20 лет регистрацию FDA получили лишь ^{177}Lu -ДОТАТАТЕ (“Лютатера”) для тераностики нейроэндокринных опухолей и ^{177}Lu -ПСМА (“Плювикта”) для лечения рака простаты. В ближайшее время следует ожидать появления новых эффективных РФЛП для лечения онкологических новообразований, обладающих тропностью к другим рецепторам опухолевых клеток и их микроокружения. Прогресс будет достигнут и в процессе внедрения в практическую радиологию β - и α -излучающих нуклидов (^{161}Th , ^{227}Tb , ^{211}As и др.), которые ранее особо не использовались, однако показали высокую эффективность в научных изысканиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году // Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020.
2. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. В 2 т. // Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Томск: STT, 2010.
3. *Tolmachev V.M., Chernov V.I., Deyev S.M.* Targeted nuclear medicine. See and destroy // *Russ. Chem. Rev.* 2022. V. 91. RCR5034.

4. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г. и др. Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных новообразований // Бюллетень сибирской медицины. 2018. Т. 17 (1). С. 220–231.
5. Wester H.J., Kessler H. Molecular Targeting with Peptides or Peptide-Polymer Conjugates: Just a Question of Size? // Journal of Nuclear Medicine December. 2005. V. 46 (12). P. 1940–1945.
6. Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г. и др. Радиоиммунотерапия в лечении злокачественных образований // Сибирский онкологический журнал. 2016. № 2. С. 101–106.
7. Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г. и др. Радиоиммунотерапия: современное состояние проблемы // Вопросы онкологии. 2016. № 1. С. 24–30.
8. Wiseman G., White C., Stabin M. et al. Phase I/II ^{90}Y -Zevalin (yttrium-90 ibritumomab tiuxetan, IDEC-Y2B8) radioimmunotherapy dosimetry results in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma // Eur. J. Nucl. Med. 2000. V. 27. P. 766–777.
9. Walter R.B. Where do we stand with radioimmunotherapy for acute myeloid leukemia? // Expert Opin. Biol. Ther. 2022. V. 22 (5). P. 555–561.
10. Bragina O., Chernov V., Schulga A. et al. Phase I trial of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(HE)₃-G3, a DARPIn-based probe for imaging of HER2 expression in breast cancer // Journal of Nuclear Medicine. 2022. V. 63. P. 528–535.
11. Bragina O., von Witting O., Garousi J. et al. Phase I Study of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ADAPT6, a Scaffold Protein-Based Probe for Visualization of HER2 Expression in Breast Cancer // Journal of Nuclear Medicine. 2021. V. 62 (4). P. 493–499.
12. Dijkers E.C., Oude Munnink T.H., Kosterink J.G. et al. Biodistribution of ^{89}Zr -trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer // Clin. Pharmacol. Ther. 2010. V. 87 (5). P. 586–592.
13. Garousi J., von Witting E., Borin J. et al. Radionuclide therapy using ABD-fused ADAPT scaffold protein: Proof of Principle // Biomaterials. 2021. V. 266. 120381.
14. Virgolini I. et al. Somatostatin receptor subtype specificity and *in vivo* binding of a novel tumor tracer, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -P829 // Cancer Res. 1998. V. 58. P. 1850–1859.
15. Strosberg J.R., Fine R.L., Choi J. et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas // Cancer. 2011. V. 117. P. 268–275.
16. Wild D., Mäcke H.R., Waser B. et al. ^{68}Ga -DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5 // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2005. V. 32. P. 724.
17. Pfeifer A., Knigge U., Mortensen J. et al. Clinical PET of neuroendocrine tumors using ^{64}Cu -DOTATATE: first-in-humans study // Journal of Nuclear Medicine. 2012. V. 53. P. 1207–1215.
18. Meisetschläger G., Poethko T., Stah A. et al. Gluc-Lys(^{18}F)FP-TOCA PET in patients with SSTR-positive tumors: biodistribution and diagnostic evaluation compared with [^{111}In] DTPA-octreotide // Journal of Nuclear Medicine. 2006. V. 47. P. 566–573.
19. Ambrosini V., Campana D., Bodei L. et al. ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors // Journal of Nuclear Medicine. 2010. V. 51. P. 669–673.
20. Ezziddin S., Lohmar J., Yong-Hing C.J. et al. Does the pretherapeutic tumor SUV in ^{68}Ga DOTATOC PET predict the absorbed dose of ^{177}Lu octreotate? // Clinical Nuclear Medicine. 2012. V. 37. P. 141–147.
21. Fendler W.P., Eiber M., Beheshti M. et al. ^{68}Ga -PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0 // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2017. V. 44. P. 1014–1024.
22. Debnath S., Zhou N., McLaughlin M. et al. PSMA-Targeting Imaging and Theranostic Agents-Current Status and Future Perspective // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23 (3). 1158.
23. Долгушин М.Б., Мещерякова Н.А., Оджарова А.А. и др. Позитронная эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией, с ^{18}F -ПСМА-1007 в диагностике рецидива рака предстательной железы: клиническое наблюдение // Онкоурология. 2018. Т. 14 (3). С. 134–138.
24. Liu C., Zhu Y., Su H. et al. Relationship between PSA Kinetics and Tc-99m HYNIC PSMA SPECT/CT Detection Rates of Biochemical Recurrence in Patients with Prostate Cancer after Radical Prostatectomy // Prostate. 2018. V. 78 (16). P. 1215–1221.
25. Mottet N., van den Bergh R., Briers E. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. EAU Guidelines // EAU Annual Congress. Barcelona, 2019.
26. Kratochwil C., Fendler W.P., Eiber M. et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ^{177}Lu -labelled PSMA-ligands (^{177}Lu -PSMA-RLT) // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2019. V. 46. P. 2536–2544.
27. Sartor O., de Bono J., Chi K.N. et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2021. V. 385. P. 1091–1103.
28. Kratochwil C., Bruchertseifer F., Giesel F.L. et al. ^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer // J. Nucl. Med. 2016. V. 57 (12). P. 1941–1944.
29. Mitran B., Thisgaard H., Rosenström U. et al. High Contrast PET Imaging of GRPR Expression in Prostate Cancer Using Cobalt-Labeled Bombesin Antagonist RM26 // Contrast Media Mol. Imaging. 2017. V. 10. 6873684.

30. Zhang J., Niu G., Fan X. et al. PET Using a GRPR Antagonist ^{68}Ga -RM26 in Healthy Volunteers and Prostate Cancer Patients // *J. Nucl. Med.* 2018. V. 59 (6). P. 922–928.
31. Chernov V., Rybina A., Zelchan R. et al. Phase I Trial of [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-maSSS-PEG₂-RM26, a Bombesin Analogue Antagonistic to Gastrin-Releasing Peptide Receptors (GRPRs), for SPECT Imaging of GRPR Expression in Malignant Tumors // *Cancers.* 2023. V. 15. 1631.
32. Abouzayed A., Borin J., Lundmark F. et al. The GRPR Antagonist [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-maSSS-PEG₂-RM26 towards Phase I Clinical Trial: Kit Preparation, Characterization and Toxicity // *Diagnostics.* 2023. V. 13. 1611.
33. Loktev A., Lindner T., Mier W. et al. A Tumor-Imaging Method Targeting Cancer-Associated Fibroblasts // *J. Nucl. Med.* 2018. V. 59. P. 1423–1429.
34. Koerber S.A., Staudinger F., Kratochwil C. et al. The role of FAPI-PET/CT for patients with malignancies of the lower gastrointestinal tract — first clinical experience // *J. Nucl. Med.* 2020. V. 61. P. 1331–1336.
35. Giesel F.L., Kratochwil C., Lindner T. et al. ^{68}Ga -FAPI PET/CT: Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA-Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers // *J. Nucl. Med.* 2019. V. 60. P. 386–392.
36. Watabe T., Liu Y., Kaneda-Nakashima K. et al. Theranostics targeting fibroblast activation protein in the tumor stroma: ^{64}Cu and ^{225}Ac labelled FAPI-04 in pancreatic cancer xenograft mouse models // *J. Nucl. Med.* 2020. V. 61. P. 563–569.
37. Jin X., Liang N., Wang M. et al. Integrin Imaging with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD2 SPECT/CT Shows High Specificity in the Diagnosis of Lymph Node Metastasis from Non-Small Cell Lung Cancer // *Radiology.* 2016. V. 281 (3). P. 958–966.
38. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М., Синилкин И.Г. Маммосцинтиграфия с ^{199}Tl в диагностике рака молочной железы // *Сибирский онкологический журнал.* 2008. № 6. С. 5–10.
39. Чернов В.И., Зельчан Р.В., Тицкая А.А. и др. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ и ^{199}Tl -хлоридом в диагностике и оценке эффективности химиотерапии первичных и рецидивных злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки // *Молекулярная медицина.* 2013. № 4. С. 26–30.
40. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М. и др. Маммосцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в диагностике рака молочной железы // *Сибирский медицинский журнал.* 2010. № 4. С. 92–96.
41. Barrios-Lopez B., Bergstrom K. Radiolabeled sugars used for PET and SPECT imaging // *Curr. Radiopharm.* 2016. V. 9 (3). P. 180–186.
42. Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г. и др. Изучение функциональной пригодности туморотропного радиофармпрепарата $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкоза в эксперименте // *Молекулярная медицина.* 2018. Т. 16 (3). С. 54–57.
43. Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Медведева А.А. и др. ОФЭКТ с новым радиофармацевтическим препаратом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-d-глюкоза в мониторинге злокачественной опухоли головного мозга // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2021. Т. 66 (2). С. 78–82.
44. Chernov V., Dudnikova E., Zelchan R. et al. Phase I Clinical Trial Using [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-1-thio-D-glucose for Diagnosis of Lymphoma Patients // *Pharmaceutics.* 2022. V. 14. 1274.
45. Чернов В.И., Дудникова Е.А., Гольдберг В.Е. Метаболическая ПЭТ и ОФЭКТ-визуализация при лимфомах. Екатеринбург: АМБ, 2022.
46. Chernov V.I., Sinilkin I.G., Zelchan R.V. et al. Experimental study of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -aluminum oxide use for sentinel lymph nodes detection // *AIP Conference Proceedings.* 2016. V. 1760. 020012.
47. Doroshenko A., Chernov V., Medvedeva A. et al. The first experience of using of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Al₂O₃ for detection of sentinel lymph nodes in breast cancer // *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering.* 2016. V. 135. 012011.
48. Очиров М.О., Коломиец Л.А., Чернов В.И. и др. Первый опыт клинического применения лапароскопического гамма-зонда для интраоперационной визуализации “сторожевых” лимфатических узлов при гинекологическом раке // *Сибирский онкологический журнал.* 2018. Т. 17 (5). С. 45–51.

INNOVATIVE RADIOPHARMACEUTICALS IN CANCER DIAGNOSTICS AND RADIONUCLIDE THERAPY

V. I. Chernov^{1,2,#}

*¹Cancer Research Institute — branch of the Tomsk National Research Medical Center
of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia*

²Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

[#]E-mail: chernov@tnimc.ru

The article presents the development trends of nuclear medicine in oncology. It has been shown that the main trends in modern radiopharmaceutics are closely related to theranostics, i.e., the use of radiopharmaceuticals obtained on the basis of a single delivery vector labeled with diagnostic and therapeutic radionuclides. In nuclear medicine, this approach has found application for the individualization and planning of radionuclide therapy. The results of our own research aimed at the development of radiopharmaceuticals for the diagnosis and radionuclide therapy of cancer are presented.

Keywords: nuclear medicine, cancer, radiopharmaceuticals, sentinel lymph nodes, theranostics.

ИЗ РАБОЧЕЙ ТЕТРАДИ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

**ДИСТАНЦИОННАЯ НЕЙТРОННАЯ ТЕРАПИЯ:
ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КОМПЛЕКС**

© 2024 г. Ю. С. Мардынский^{a,*}, И. А. Гулидов^{a,**}, К. Б. Гордон^{a,b,***}, С. Н. Корякин^{a,c,****},
А. Н. Соловьёв^{a,c,****}, В. О. Сабуров^{a,*****}, С. А. Иванов^{a,b,*****}, А. Д. Каприн^{b,d,*****},
Т. К. Лобжанидзе^{e,*****}, Н. В. Марков^{e,*****}, И. М. Железнов^{f,*****},
Д. И. Юрков^{f,g,*****}, О. А. Герасимчук^{f,g,*****}, А. Ю. Пресняков^{f,*****},
В. И. Зверев^{f,g,*****}, В. П. Смирнов^{e,*****}

^aМедицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Национального медицинского
исследовательского центра радиологии Минздрава России, Обнинск, Россия

^bРоссийский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

^cОбнинский институт атомной энергетики – филиал Национального исследовательского ядерного университета
“МИФИ”, Обнинск, Россия

^dНациональный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России, Обнинск, Россия

^eНИИ технической физики и автоматизации, Москва, Россия

^fВНИИ автоматики им. Н.Л. Духова, Москва, Россия

^gНациональный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, Москва, Россия

*E-mail: mardynsky@mrrc.obninsk.ru

**E-mail: agulidov@mrrc.obninsk.ru

***E-mail: gordon@mrrc.obninsk.ru

****E-mail: korsernic@mail.ru

*****E-mail: salonf@mrrc.obninsk.ru

*****E-mail: vosaburov@gmail.com

*****E-mail: oncourolog@gmail.com

*****E-mail: kaprin@mail.ru

*****E-mail: tklobzhanidze@gmail.com

*****E-mail: nick.v.markov@gmail.com

*****E-mail: zheleznov@vniia.ru

*****E-mail: dmitry_yurkov@mail.ru

*****E-mail: oleg.gerasimchuk@bk.ru

*****E-mail: presnyakov_aleks@mail.ru

*****E-mail: vi.zverev@physics.msu.ru

*****E-mail: valepansmirnov@rosatom.ru

Поступила в редакцию 13.10.2023 г.

После доработки 13.11.2023 г.

Принята к публикации 24.11.2023 г.

Современная радиотерапия с использованием традиционных линейных ускорителей практически достигла максимума эффективности в лечении онкологических заболеваний. Перед исследователями в области новейших технологий встаёт вопрос о внедрении качественно иных подходов, одним из которых является дистанционная нейтронная терапия. Её безусловное преимущество – повышенная относительная биологическая эффективность излучения, однако при реализации конкретных технологических решений возникают затруднения, связанные с формированием пучка требуемой геометрии и спектральных характеристик.

В статье обозначены основные вехи применения быстрых нейтронных пучков в дистанционной радиотерапии, представлено общее описание комплекса нейтронной терапии и его структурных компонентов. Комплекс без сомнения станет инновационным тиражируемым проектом медицинского назначения.

Ключевые слова: радиотерапия, относительная биологическая эффективность, нейтронная терапия, комплекс нейтронной терапии, планирование лучевой терапии.

DOI: 10.31857/S0869587324010098, **EDN:** HANKYZ

В 1938 г. на циклотроне в Калифорнийском университете в Беркли (США) впервые начали облучать пациентов быстрыми нейтронами [1]. За 5 лет подобную терапию получили более 200 человек со злокачественными новообразованиями. Несмотря на положительный местный опухолевый эффект, опыт был признан неудачным из-за большого числа выраженных лучевых реакций и повреждений пограничных органов и тканей [2].

Интерес профессионального сообщества к этому виду излучения усилился после исследований М. Кеттерал по применению быстрых нейтронов циклотрона в центре Хаммерсмита в Лондоне (Великобритания). Результаты были обобщены в монографии 1979 г. “Быстрые нейтроны в лечении рака”. Этот труд подтвердил высокую радиобиологическую эффективность нейтронов при правильном планировании лучевой терапии,

а также в сочетании её с другими видами излучения. В дальнейшем были получены убедительные доказательства преимущества нейтронной терапии по сравнению с фотонной при опухолях головы и шеи [3], центральной нервной системы [4], слюнных желёз [5], сарком мягких тканей [6].

Преимущества комбинированной и сочетанной фотонно-нейтронной терапии перед фотонной подтвердили исследования в Японии [7], Нидерландах [8], США [9] и России [10, 11]. При сочетанной гамма-нейтронной терапии рецидивных сарком, опухолей головы и шеи, по данным различных европейских и американских центров, полная их регрессия наступала в 43–83% случаев в зависимости от гистологической структуры и локализации опухоли.

Литературные данные демонстрируют многообразие источников быстрых нейтронов, применённых в разных странах (в основном ускорители, циклотроны, реже – нейтронные генераторы, реакторы), генерирующих нейтроны с энергией от 1.9 до 40 МэВ, что могло оказывать определённое влияние на результаты терапии. Кривая поглощения нейтронов в тканеэквивалентной¹ среде приближается к таковой при ортовольтном рентгеновском и гамма-излучении ⁶⁰Со и не имеет каких-либо преимуществ по сравнению с фотонной терапией в распределении дозы по глубине. Однако в радиобиологических экспериментах отмечены увеличение коэффициента относительной биологической эффективности (ОБЭ) нейтронов при уменьшении дозы за фракцию, некоторое снижение ОБЭ при повышении энергии излучения, а также широкая вариация значений коэффициента нейтронов для различных тканей организма [12–14]. Кроме того, мегавольтное нейтронное излучение имеет ряд других особенностей, позволяющих с успехом использовать его в тех клинических ситуациях, когда фотонное и электронное излучение малоэффективно: имеется в виду слабая зависимость действия от степени насыщения клеток кислородом, фазы клеточного цикла и морфологического типа клеток. Все эти особенности затрудняют планирование и реализацию дистанционной нейтронной терапии, а значит, нужно достичь равновесия между эффективностью воздействия на опухоль и предотвращением осложнений в пограничных органах и тканях. Именно поэтому большинство исследователей стали использовать

МАРДЫНСКИЙ Юрий Станиславович – член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник МРНЦ им. А.Ф. Цыба. ГУЛИДОВ Игорь Александрович – доктор медицинских наук, заведующий отделом лучевой терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба. ГОРДОН Константин Борисович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник МРНЦ им. А.Ф. Цыба. КОРЯКИН Сергей Николаевич – кандидат биологических наук, заведующий отделом радиационной биофизики МРНЦ им. А.Ф. Цыба. СОЛОВЬЁВ Алексей Николаевич – кандидат физико-математических наук, заведующий лабораторией медицинской радиационной физики МРНЦ им. А.Ф. Цыба. САБУРОВ Вячеслав Олегович – инженер МРНЦ им. А.Ф. Цыба. ИВАНОВ Сергей Анатольевич – член-корреспондент РАН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба. КАПРИН Андрей Дмитриевич – академик РАН, генеральный директор НИИЦ радиологии Минздрава России. ЛОБЖАНИДЗЕ Тенгиз Константинович – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник НИИТФА. МАРКОВ Николай Владимирович – доктор технических наук, генеральный директор НИИТФА. ЖЕЛЕЗНОВ Илья Михайлович – доктор технических наук, заместитель директора ВНИИА. ЮРКОВ Дмитрий Игоревич – кандидат технических наук, заведующий кафедрой прикладной ядерной физики НИЯУ МИФИ. ГЕРАСИМЧУК Олег Анатольевич – кандидат технических наук, доцент кафедры прикладной ядерной физики НИЯУ МИФИ. ПРЭСНЯКОВ Алексей Юрьевич – заместитель начальника отделения ВНИИА. ЗВЕРЕВ Владимир Игоревич – доктор физико-математических наук, физик ВНИИА. СМИРНОВ Валентин Пантелеймонович – академик РАН, научный руководитель НИИТФА.

¹ Тканеэквивалентное (тканеподобное) вещество – вещество, которое поглощает и рассеивает ионизирующее излучение так же, как и исследуемая ткань организма.

быстрые нейтроны в программах сочетанной фотонно-нейтронной лучевой терапии.

Превосходство различных вариантов дистанционной нейтронной терапии над фотонной при опухолях разной локализации практически неоспоримо — такова радиобиология. Опухоли слюнных желёз, околоносовых пазух, неэпидермоидные и рецидивные опухоли головы и шеи, молочной железы, мягкотканые саркомы, аденокарциномы предстательной железы, меланомы и рак прямой кишки — далеко не полный перечень нозологий, при которых удалось применить нейтронную терапию. Тем не менее наряду с противоопухолевым эффектом наблюдалась и высокая частота осложнений [3–17]. Фотонно-нейтронная терапия позволила существенно расширить контингент больных, которым показан данный метод лучевой терапии, поскольку такое сочетание позволило снизить риски токсичности без потери эффективности.

На основе мирового опыта лечения более 30 тыс. пациентов установлено превосходство различных вариантов дистанционной нейтронной терапии над фотонной при опухолях слюнных желёз, околоносовых пазух, рецидивных опухолях головы и шеи, молочной железы, прямой кишки, мягкотканых и костных саркомах и, что особенно важно, у коргорты больных с опухолями, радиорезистентными к фотонному излучению. Оптимальной признаётся сочетанная фотонно-нейтронная терапия с 20–40%-ным вкладом нейтронного компонента в дозу радикального курса лучевой терапии, что позволяет сохранить радиобиологический эффект нейтронного облучения и ослабить его недостатки, связанные с высоким риском лучевых повреждений. Отечественный опыт в этой области отражён в обзоре [14].

К сожалению, в настоящее время вследствие административных препон, связанных с лицензированием медицинских организаций, облучение быстрыми нейтронами продолжается только на базе Томского политехнического университета.

Почему же при наличии обширных опытных данных дистанционная нейтронная терапия до сих пор не нашла широкого практического применения? Это связано с тем, что все используемые установки предназначены для специальных физико-технических исследований и лишь частично модернизированы для медицинских целей. В таких условиях не могло быть и речи о стандартизации и внедрении дистанционной нейтронной терапии в онкологическую практику. Возникла необходимость в создании специализированного медицинского аппарата для дистанционной нейтронной терапии. Нейтронный генератор — наиболее подходящая основа для него по габаритам и другим возможным физико-техническим параметрам.

Первый медицинский (внутриклинический) комплекс нейтронной терапии (КНТ) в России (рис. 1) разработан на базе генератора типа НГ-24



Рис. 1. Комплекс нейтронной терапии в процессе сборки

и предназначен для локального дозированного воздействия нейтронным излучением на злокачественные новообразования при дистанционной лучевой терапии. Разработчик — Всероссийский научно-исследовательский институт автоматики им. Н.Л. Духова. Соисполнители разработки — Научно-исследовательский институт технической физики и автоматизации и Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России.

КНТ состоит из следующих основных частей:

- генератор нейтронов типа НГ-24;
- коллиматор с биологической защитой;
- система перемещения генератора и коллиматора с биологической защитой (гантри);
- стол для облучения;
- система контроля укладки пациента (рентгеновский источник и детектор);
- система 3D-планирования нейтронной терапии;
- система замены вставок в коллиматор;
- система дозиметрического и радиационного контроля;
- система управления КНТ;

• рабочие места инженера-оператора, медицинского физика, врача-радиолога, медицинской сестры.

В качестве источника излучения используется генератор нейтронов НГ-24 с запаянной нейтронной трубкой ГНТ1–100. Нейтроны с энергией 14 МэВ образуются в результате реакции ${}^3\text{T}(d, n){}^4\text{He}$ в мишени нейтронной трубки. Генерация нейтронного излучения происходит по команде оператора, в выключенном состоянии генератор не излучает нейтронов. Запаянная нейтронная трубка, установленная в герметичном корпусе генератора, полностью исключает возможность попадания трития в окружающую среду.

Среди особенностей генератора НГ-24 — его уникально малые габариты (диаметр 400×1100 мм) при высоком уровне потока нейтронов 2×10^{11} нейтр./с. Такие характеристики позволили создать на его основе не имеющую аналогов малогабаритную установку нейтронной терапии для онкологических центров.

Коллиматор представляет собой конструкцию цилиндрической симметрии, выполненную из нержавеющей стали, композита вольфрама и борированного полиэтилена. Максимальный размер поля облучения в плоскости выходного отверстия (окна) нижнего края коллиматора — 150×150 мм. Предусмотрен набор вставок в коллиматор для формирования круглых (от 40 до 140 мм) и квадратных полей облучения (со стороной 40, 50, 70, 90 и 110 мм). Биологическая защита установки — конструктивное решение из железного скраба с борированным полиэтиленом — устанавливается снаружи и вокруг самого генератора и предназначена для снижения дозовой нагрузки на пациента от рассеянных нейтронов, минимизации облучения персонала и активации помещения.

Система перемещения генератора — ротационно-поворотное устройство С-образного типа (гантри), позволяющее подводить терапевтический пучок с любого угла в диапазоне от -90° до $+90^\circ$ относительно изоцентра. Система перемещения пациента позволяет подводить (с заданными параметрами) терапевтический стол с шестью степенями свободы к заданной точке облучения с учётом сложной траектории движения, а также обеспечить вывод пациента из-под активированного генератора по окончании сеанса облучения в зону укладки. Система контроля укладки пациента крепится перпендикулярно основной оси ротации системы гантри и позволяет провести сравнительный анализ верификационных снимков при осуществлении предлучевой подготовки со снимками цифровой рентгеновской реконструкции (DRR), а также дополнительно, при необходимости, в режиме ротации (на 180°) снимать томограмму.

Система дозиметрического контроля представлена мониторным счётчиком на основе алмаза,

заранее откалиброванного по специально разработанной методике. Подобный монитор позволяет сгладить влияние эффективности выхода нейтронов на время облучения и обеспечить наиболее точное (по сравнению с отпуском дозы по времени) подведение ожидаемой дозы в объект облучения. Детектор системы монтируется внутри биологической защиты на стенку генератора.

Система планирования нейтронной терапии (собственная разработка в рамках комплекса КНТ) позволяет эффективно рассчитывать дозные поля², изодозные кривые распределения и целевые показатели гистограммы “доза—объём” на эквивалентной модели пациента, получаемой путём анализа топометрической информации в стандартизованном формате DICOM. В рамках системы планирования осуществляется преобразование чисел Хаунсфилда исходного КТ-изображения пациента в плотности согласно функционалу, описанному в [18], и материальному составу вокселей (элементов объёмного изображения) на базе преобразования [19]. Затем на основании интерактивного (управляемого медицинским физиком) выбора полей облучения и ограничений методом Монте-Карло рассчитываются специфичное для КНТ распределение дозного поля в пациенте и ожидаемое число мониторных единиц. В основе расчёта лежит фазовое пространство, оценённое путём независимого подробного моделирования непосредственно на нижнем срезе окна коллиматора для каждой из предлагаемых вставок. Нормирование на мониторные единицы осуществляется по прямым измерениям в трёхкоординатной системе перемещения внутри водного фантома, проводимым на стадии ввода комплекса в эксплуатацию в реальных физических условиях облучения. Система планирования позволяет задать константную величину относительной биологической эффективности излучения, а также рассчитать биологически взвешенную дозу как результат сочетанного действия компонентов протонного излучения (преимущественно протоны широкого спектра энергий, альфа-частицы, ядра углерода, азота и кислорода). Компоненты биологического модуля системы планирования были независимо апробированы в модельных экспериментах и продемонстрировали быстроедействие [20]. На рисунке 2 представлен скриншот системы планирования пациента при лечении опухоли правой слюнной железы.

Безопасность работы персонала в каньоне³ оценивалась расчётными методами, включающими

² Дозное поле — пространственно-временное распределение дозы или мощности дозы излучения в облучаемой среде.

³ Каньон — система помещений, выстроенная по специальным нормам радиационной и ядерной безопасности, в которой находятся ускорительный комплекс и аппараты, содержащие источник ионизирующего излучения, и в которой пациенты получают радиотерапию.

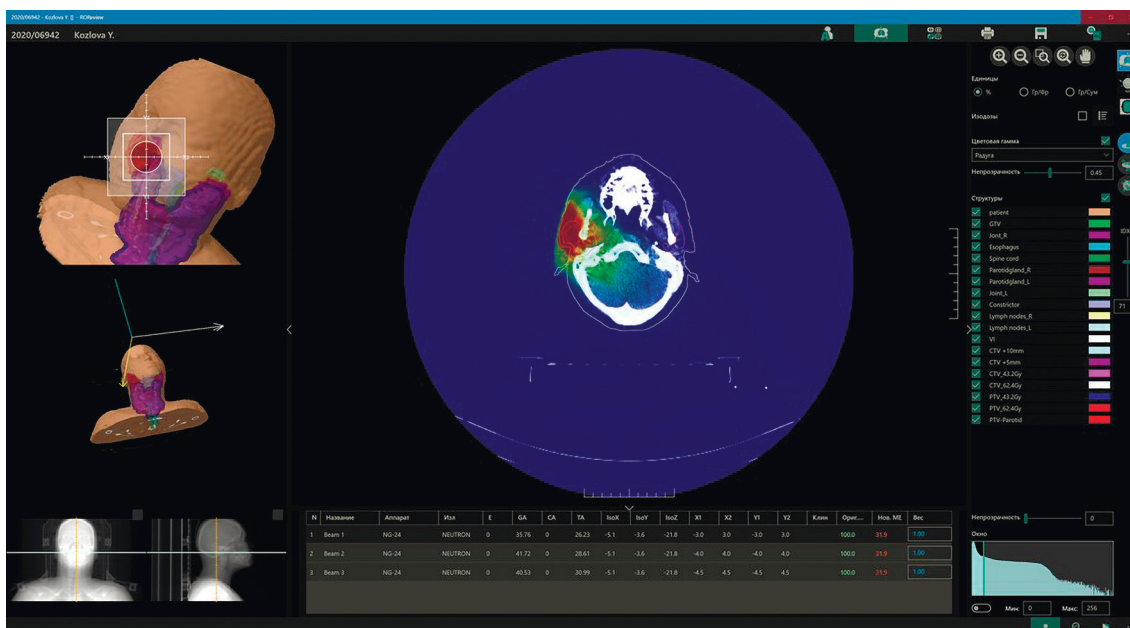


Рис. 2. Скриншот системы планирования пациента при лечении опухоли правой слюнной железы

оценку активации бетонных стенок, перекрытий и пола, конструктивных элементов генератора, опоры и системы гантри [21]. В процессе проектирования каньона была решена задача изоляции места укладки пациента на стол для облучения от непосредственной зоны облучения путём установки технологической стены-перекрытия из баритового бетона. Система управления КНТ – унифицированное аппаратно-программное решение по интегрированной организации лечебного процесса на базе лучевых установок отечественной разработки, благодаря которому осуществляется многоэтапный контроль технологического процесса предлучевой подготовки, облучения пациента и физико-дозиметрического обеспечения.

Деятельность медицинских специалистов, участвующих в проведении терапии (инженер-оператор, медицинский физик, врач-радиотерапевт и медицинская сестра), объединена в обобщённых информационных потоках в рамках систем управления, планирования и хранения данных.

Терапия быстрыми нейтронами занимает востребованную нишу в лечении в первую очередь радиорезистентных образований, поэтому создание и внедрение в практику компактного медицинского аппарата нейтронной терапии позволяют расширить терапевтические возможности онкологической службы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта Минобрнауки № 075-15-2021-1356 от 07.10.2021 г. (внутренний номер соглашения 15.SIN.21.0011).

ЛИТЕРАТУРА

1. Stone R.S., Lawrence J.H., Aebbersold P.C. A Preliminary report on the Use of Fast Neutrons in the Treatment of Malignant Disease // Radiology. 1940. № 3. P. 322–327.
2. Stone R.S., Larkin J.C. The treatment of cancer with fast neutrons // Radiology. 1942. № 5. P. 608–620.
3. Catterall M. First randomized clinical trial of fast neutrons compared with photons in advanced carcinoma of the head and neck // Clin. Otolaryngol. Allied Sci. 1977. V. 2. P. 359–372.
4. Parker R.G., Berry H.C., Gerdes A.J. et al. Fast neutron beam radiotherapy of glioblastoma multiforme // Am. J. Roentgenol. 1976. № 2. P. 331–335.
5. Kaul R., Hendrickson F., Cohen L. et al. Fast neutrons in the treatment of salivary gland tumors // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1981. № 12. P. 1667–1671.
6. Cohen L., Hendrickson F., Mansell J. et al. Response of sarcomas of bone and of soft tissue to neutron beam therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1984. V. 10. P. 821–824.
7. Tsunemoto H., Arai T., Morita S. et al. Japanese experience with clinical trials of fast neutrons // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1982. № 12. P. 2169–2172.

8. *Battermann J.J., Mijnheer B.J.* The Amsterdam fast neutron therapy project: A final report // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986. № 12. P. 2093–2099.
9. *Lindsley K.L., Cho P., Stelzer K.J. et al.* Clinical trials of neutron radiotherapy in the United States // *Bulletin du Cancer/Radiothérapie.* 1996. Sup. 1. P. 78s–86s.
10. *Gribova O.V., Musabaeva L.I., Choynzonov E.L. et al.* Neutron therapy for salivary and thyroid gland cancer // *AIP Conference Proceedings.* 2016. V. 1760. P. 200–210.
11. *Mardynsky Y.S., Sysoyev A.S., Andreyev V.G., Gulidov I.A.* Preliminary results of clinical application of reactor fast neutrons in radiation and combined therapy of patients with laryngeal carcinoma // *Strahlenther Onkol.* 1991. № 3. P. 169–171.
12. *Jones B.* Clinical radiobiology of fast neutron therapy: What was learnt? // *Front Oncol.* 2020. V. 10. 1537.
13. *Gordon K., Gulidov I., Fatkhudinov T. et al.* Fast and Furious: Fast Neutron Therapy in Cancer Treatment // *International Journal of Particle Therapy.* 2022. № 2. P. 59–69.
14. *Gulidov I., Koryakin S., Fatkhudinov T., Gordon K.* External Beam Fast Neutron Therapy: Russian Clinical Experience and Prospects for Further Development // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2023. № 4. P. 821–827.
15. *Goodhead D.T.* Neutrons are forever! Historical perspectives // *Int. J. Radiat. Biol.* 2019. V. 95. P. 957–984.
16. *Laramore G.E., Griffith J.T., Boespflug M. et al.* Fast neutron radiotherapy for sarcomas of soft tissue, bone, and cartilage // *Am. J. Clin. Oncol.* 1989. V. 12. P. 320–326.
17. *Timoshchuk M.A., Dekker P., Hippe D.S. et al.* The efficacy of neutron radiation therapy in treating salivary gland malignancies // *Oral Oncol.* 2019. V. 88. P. 51–57.
18. *Frey K., Bauer J., Unholtz D. et al.* TPS(PET) – A TPS-based approach for *in vivo* dose verification with PET in proton therapy // *Phys. Med. Biol.* 2013. № 1. P. 1–21.
19. *Schneider W., Bortfeld T., Schlegel W.* Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions // *Phys. Med. Biol.* 2000. № 2. P. 459–478.
20. *Gordon K.B., Saburov V.O., Koryakin S.N. et al.* Calculation of the Biological Efficiency of the Proton Component from 14.8 MeV Neutron Irradiation in Computational Biology with Help of Video Cards // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2022. V. 173. P. 281–285.
21. *Chernukha A.E., Saburov V.O., Adarova A.I. et al.* Three-Dimensional Models and Complimentary Geometry for Dose Evaluation in NG-24MT Based Neutron Radiotherapy Cabinet // *Izvestiya vuzov. Yadernaya Energetika.* 2022. V. 3. P. 158–167.

EXTERNAL-BEAM NEUTRON THERAPY: THE FIRST DOMESTIC MEDICAL UNIT

**Yu. S. Mardynsky^{1, #}, I. A. Gulidov^{1, ##}, K. B. Gordon^{1, 2, ###}, S. N. Koryakin^{1, 3, ####},
A. N. Solovyov^{1, 3, #####}, V. O. Saburov^{1, #####}, S. A. Ivanov^{1, 2, #####}, A. D. Kaprin^{2, 4, #####},
T. K. Lobzhanidze^{5, #####}, N. V. Markov^{5, #####}, I. M. Zheleznov^{6, #####},
D. I. Yurkov^{6, 7, #####}, O. A. Gerasimchuk^{6, 7, #####},
A. Yu. Presnyakov^{6, #####}, V. I. Zverev^{6, 7, #####}, V. P. Smirnov^{5, #####}**

¹*A. Tsyb Medical Radiological Research Center, Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia*

²*Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia*

³*Obninsk Institute of nuclear energy энергетика – branch of the National Research Nuclear University “MEPHI”, Obninsk, Russia*

⁴*National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

⁵*Research Institute of technical physics and automatization, Moscow, Russia*

⁶*Dukhov Automatics Research Institute (VNIIA), Moscow, Russia*

⁷*National Research Nuclear University “MEPHI”, Moscow, Russia*

[#]*E-mail: mardynsky@mrrc.obninsk.ru*

^{##}*E-mail: agulidov@mrrc.obninsk.ru*

^{###}*E-mail: gordon@mrrc.obninsk.ru*

^{####}*E-mail: korsernic@mail.ru*

^{#####}*E-mail: salonf@mrrc.obninsk.ru*

^{#####}*E-mail: vosaburov@gmail.com*

^{#####}*E-mail: oncurolog@gmail.com*

^{#####}*E-mail: kaprin@mail.ru*

#####E-mail: tklobzhanidze@gmail.com
#####E-mail: nick.v.markov@gmail.com
#####E-mail: zheleznov@vniia.ru
#####E-mail: dmitry_yurkov@mail.ru
#####E-mail: oleg.gerasimchuk@bk.ru
#####E-mail: presnyakov_aleks@mail.ru
#####E-mail: vi.zverev@physics.msu.ru
#####E-mail: valepansmirnov@rosatom.ru

Modern radiotherapy, employing traditional linear accelerators, has nearly reached its apex in terms of efficacy in treating oncological diseases. The challenge before researchers in the field of implementing cutting-edge technologies pertains to the utilization of fundamentally different therapeutic approaches, one of which is remote neutron therapy. Its salient advantages include an increased relative biological effectiveness of radiation, while the complexities of implementing specific technological solutions encompass forming a beam of the required geometry and spectral characteristics.

The article delineates the key milestones in the development of the usage of fast neutron beams for remote radiotherapy, a general description of the neutron therapy complex and its primary structural components is also presented. These are currently being developed as an innovative, mass-producible medical project.

Keywords: radiotherapy, relative biological efficacy, fast neutron therapy, fast neutron therapy unit, radiotherapy planning.