

**ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**

**ПРИНЦИПЫ ИЗЫСКАНИЯ НОВЫХ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА**

# ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. **Определение фармакологии как науки.**
2. **Классификация ЛС.**
3. **Задачи фармакологии как науки.**
4. **Пути создания новых лекарственных веществ.**
5. **Доказательная медицина: принципы, уровни доказательности.**
6. **Номенклатура ЛС.**
7. **История фармакологии.**
8. **История дальневосточной и сибирской фармакологии.**

# ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАУКИ ФАРМАКОЛОГИИ

- **Фармакология (pharmakon (греч.) - лекарство , logos (греч) – учение – это наука о действии химических веществ на живые организмы.**
- **Фармакология - фундаментальная общебиологическая наука, изучающая ответные реакции живых организмов на действие химических раздражителей.**

# РАЗЛИЧАЮТ ФАРМАКОЛОГИЮ

- **общую, частную**
- **клиническую, экспериментальную**
- **биохимическую, физико-химическую**
- **ветеринарную, медицинскую**
- **педиатрическую, перинатальную, гериатрическую**
- **гипербарическую, космическую**
- **молекулярную**
- **радиационную, экологическую и др.**

# **СВЯЗЬ ФАРМАКОЛОГИИ С ДРУГИМИ НАУКАМИ**

- с одной стороны - самостоятельная наука**
- с другой - неотъемлемая часть современной терапии**
- Объединяет:**
  - теоретические знания**
  - практическую медицину**
- Осуществляет активный информационный обмен между**
  - естественнонаучной основой медицины**
  - клиническими дисциплинами**

# ЛЕКАРСТВОВЕДЕНИЕ РАЗДЕЛЯЕТСЯ НА ФАРМАЦИЮ И ФАРМАКОЛОГИЮ

- **Фармацевтические науки изучают:**
  - **физико-химические свойства ЛС**
  - **лекарственное сырьё**
  - **технологии изготовления лекарственных препаратов на заводе и в аптеках**
- **Фармакология изучает изменения в организме под влиянием ЛС и судьбу ЛС в организме.**

ФАРМАКОЛОГИЯ

The diagram features a central vertical light blue arrow pointing downwards. At the top of this arrow, the word 'ФАРМАКОЛОГИЯ' is written in red. Two light blue arrows point downwards from the top corners of the page towards the central arrow. Below the central arrow, three numbered items are listed: '1. Теоретическая' on the left, '2. Экспериментальная' in the center, and '3. Клиническая' on the right.

**1. Теоретическая**

**3. Клиническая**

**2. Экспериментальная**

# ФАРМАКОЛОГИЯ

- +**
- 1. Теоретическая**
  - 2. Экспериментальная**



## ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ

Экспериментальная фармакология -  
связующее звено между теоретической и  
клинической фармакологией.



# КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

## I. Классификация по алфавиту

- принцип размещения наименований ЛС в алфавитном порядке (на русском и латинском языках)

## II. Химическая классификация

- Основа данной классификации - химическая структура ЛВ:

Производные имидазола.

- - Клотримазол
- - Метронидазол
- Производные фенотиазина.
- - Хлорпромазин (нейролептик)
- - Дипразин (антигистаминный препарат)

- ЛВ, близкие по химической структуре, могут оказывать на организм разные действия.

# КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

## □ III. Фармакологическая классификация

Комбинированная - имеет многоступенчатый характер:

- ЛС делят на разряды - большие блоки, действующие на соответствующие системы организма:
  - ✓ на сердечно-сосудистую,
  - ✓ пищеварительную системы,
  - ✓ ЦНС и т.д.
- Разряды подразделяют на классы — определяют характер фармакологического действия ЛС.

# КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

□ Примеры:

✓ разряд «Действующие на сердечно-сосудистую систему»

✓ классы:

- «*Антиаритмические средства*»,
- «Кардиотонические средства»,
- «Антигипертензивные (гипотензивные) средства» и др.

□ Классы делят на группы

«*Антиаритмические средства*» :

✓ блокаторы натриевых каналов;

✓ препараты, замедляющие реполяризацию;

✓ *β-адреноблокаторы*;

✓ блокаторы кальциевых каналов.

□ Группы подразделяют на подгруппы:

□ *β-адреноблокаторы*:

□ неселективные

□ селективные препараты.

# КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

## □ **IV. Фармакотерапевтическая классификация**

- **Конкретные препараты, которые применяют для лечения заболеваний**

## □ **Примеры:**

- ✓ **«Средства для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки»**
- ✓ **«Средства для лечения бронхиальной астмы» и др.**

□ **входят препараты, относящиеся к разным разрядам, классам и группам**

□ **Классификацию используют, в основном, врачи.**

- **V. Классификация **Chemical Abstracts Service (CAS)**:**
  - **однозначный идентификатор химических субстанций**
  - **каждой химической структуре присвоен регистрационный номер**
- **Эти регистрационные номера ЛВ-в содержат фармацевтические и медицинские справочники всего мира**
  
- **Пример:**  
**Регистрационный номер - А01АВ –**  
**противомикробные препараты для местного лечения.**

# Задачи фармакологии как науки

- **1. Изыскание и изучение новых лекарственных веществ – главная практическая задача фармакологии.**
- **2. Изучение связи между химическим строением и действием – основная теоретическая задача фармакологии.**
- **3. Поиск новых сторон в действии ранее известных лекарственных средств.**

# Задачи фармакологии как науки

- **4. Изучение механизмов действия новых и ранее известных лекарственных веществ.**
- **5. Освобождение фармакологического арсенала от малоэффективных или токсичных лекарств.**
- **6. Критика ненаучных взглядов на лекарственное лечение - основная идеологическая задача фармакологии.**

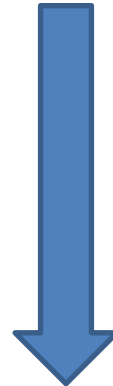
# ИЗЫСКАНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

**I. Изыскание и изучение новых лекарственных веществ предполагает**

**□ Получение новой активной субстанции (действующего вещества или комплекса веществ)**

**Осуществляется через:**

- **Химический синтез**
- **Выделение ЛВ из тканей и органов животных, растений и минералов**
- **Выделение ЛВ - продуктов жизнедеятельности микроорганизмов и грибов методами клеточной и генной инженерии.**





# Химический синтез лекарственных веществ

- **Эмпирический путь: скрининг, случайные находки.**
- **Направленный синтез: воспроизведение структуры эндогенных веществ, химическая модификация известных молекул.**
- **Целенаправленный синтез (рациональный дизайн химического соединения), основанный на понимании зависимости «химическая структура - фармакологическое действие».**

# Эмпирический путь

## метод «проб и ошибок»

- фармакологи с помощью набора биологических тестов (на молекулярном, клеточном, органном уровнях) обнаруживают наличие или отсутствие определенной фармакологической активности у заранее выбранных химических соединений
- Так была создана целая группа химиотерапевтических противомикробных средств - **сульфаниламидов.**

# Направленный синтез

## □ Первый этап

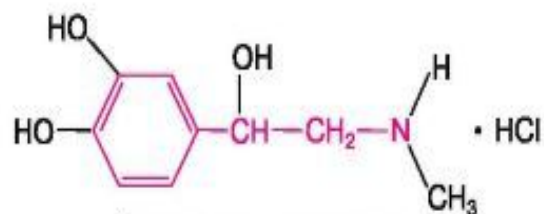
- воспроизведение структуры веществ, образующихся в живых организмах: адреналин, норадреналин, некоторые гормоны, простагландины, витамины и др.

## □ Второй этап

- Химическая модификация воспроизведенных молекул, чтобы создать ЛВ, обладающие более выраженным фармакологическим эффектом и минимальными побочными действиями.

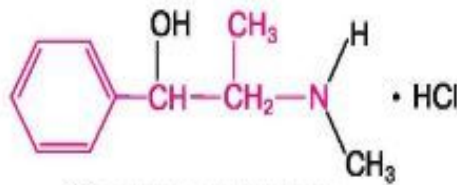
## Химические структуры некоторых адреномиметиков

Вещества, образующиеся в организме



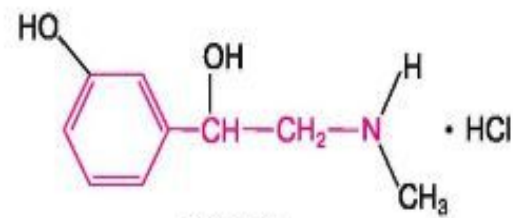
Адреналина гидрохлорид

Вещества растительного происхождения  
Фенилалкиламины

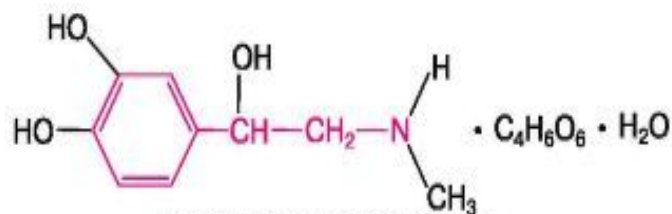


Эфедрина гидрохлорид

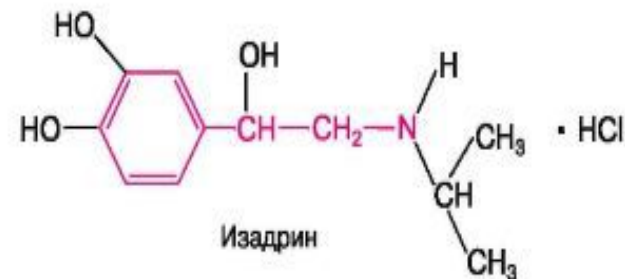
Синтетические вещества



Мезатон



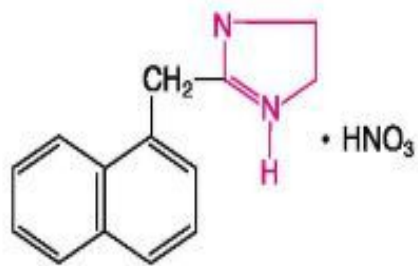
Норадреналина гидротартрат



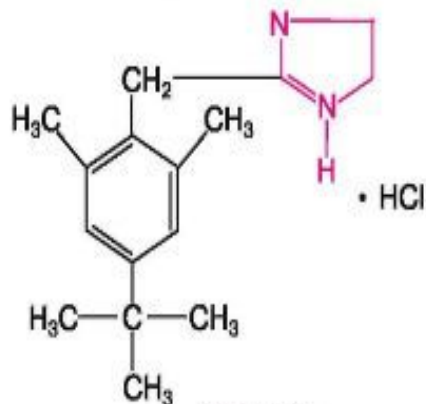
Изадрин

Синтетические вещества

Производные имидазолина

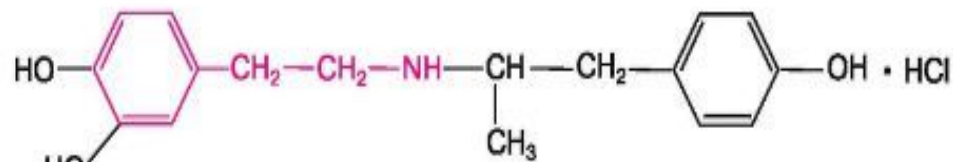


Нафтизин



Галазолин

Фенилалкиламины

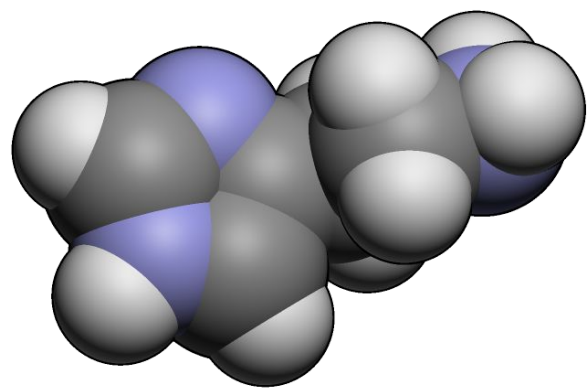


Добутамин

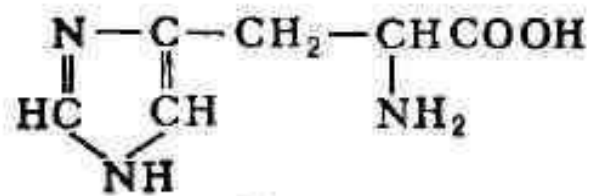
# Целенаправленный синтез

Создание веществ с заранее заданными фармакологическими свойствами

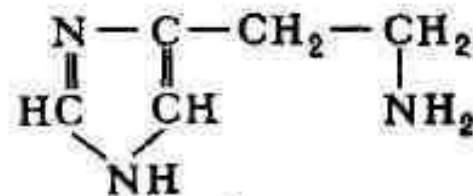
- На основе химических соединений, обладающих определенной направленностью действия осуществляют синтез новых структур с предполагаемой активностью
- – рациональный дизайн химического соединения
- Результат рационального дизайна молекулы гистамина - противоязвенное средство **ранитидин** - блокатор  $H_2$ -рецепторов.



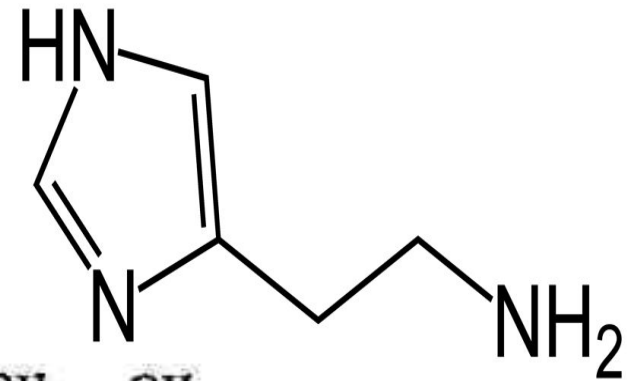
# Гистамин

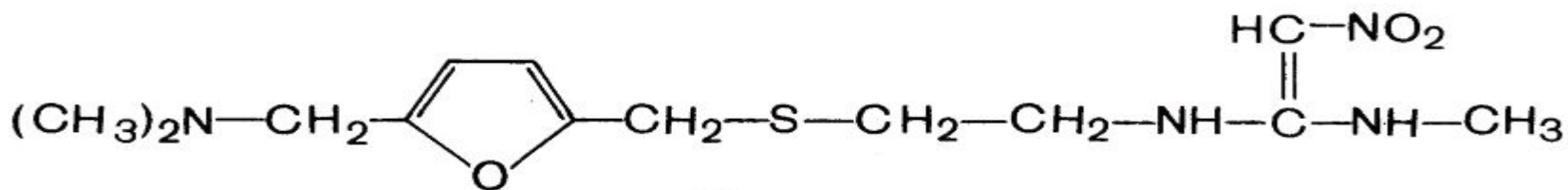


ГИСТИДИН

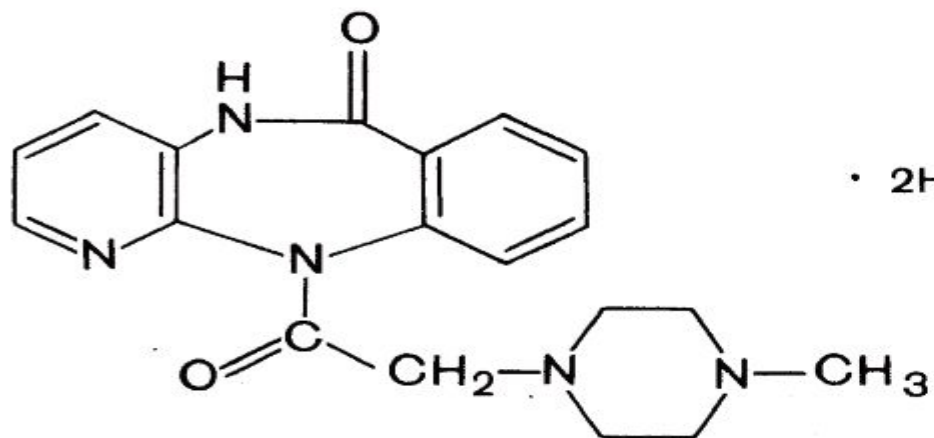


ГИСТАМИН



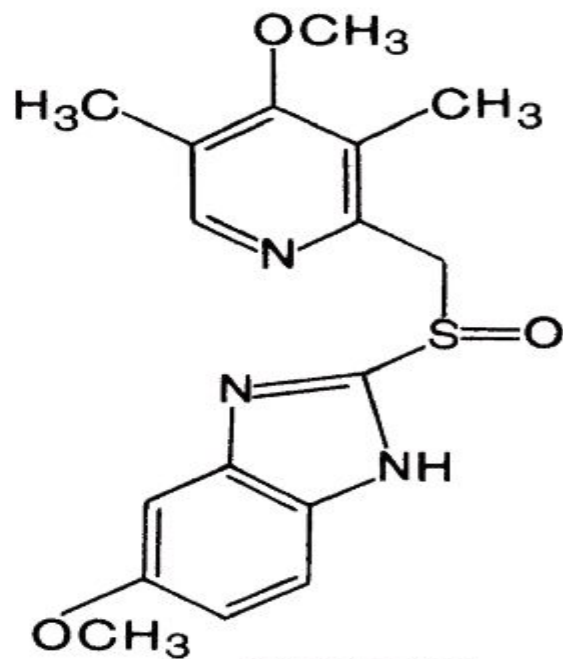


Ранитидин

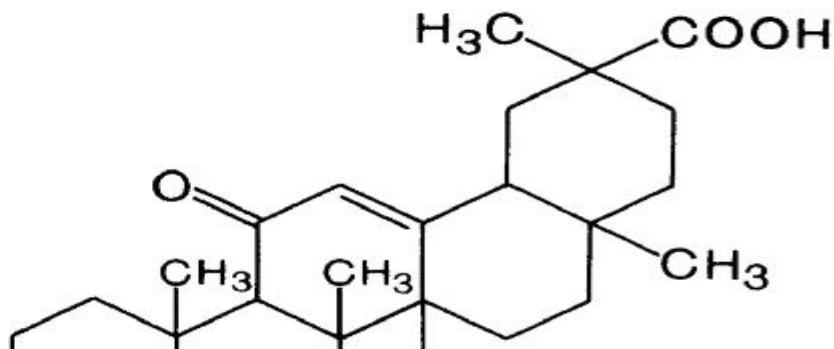


Пирензепин

• 2HCl



Омепразол



# Выделение лекарственных веществ – продуктов жизнедеятельности грибов и микроорганизмов

## метод клеточной и генной инженерии

- биотехнология, которая осуществляется в промышленном масштабе
- использует биологические системы и биологические процессы (микроорганизмы, культуры клеток, культуры тканей растений и животных)
- Таким образом созданы **полусинтетические антибиотики, инсулин человека** и др.



# **этапы исследований после создания новой активной субстанции**

- **1. Доклинический этап (им занимается базовая или фундаментальная фармакология);**
- **2. Клинический этап (им занимается клиническая фармакология)**
- **3. Технологический и маркетинговый этап.**

# этапы исследований после создания новой активной субстанции

Каждый из этапов должен отвечать определенным положениям, утвержденным такими государственными учреждениями, как:

- Фармакопейный Комитет,
- Фармакологический Комитет,
- Управление МЗ РФ по внедрению новых ЛС в соответствии с
- международными стандартами.

# международные стандарты

***GLP*** (*Good Laboratory Practice* - «Качественная лабораторная практика»).

- ***GMP*** (*Good Manufacturing Practice* - «Качественная производственная практика»).

- ***GCP*** (*Good Clinical Practice* - «Качественная клиническая практика»).

# Доклиническое изучение ЛС

- **Осуществляется на животных в соответствии с международными принципами GLP – good laboratory practice, с рядом международных соглашений о гуманном обращении с экспериментальными животными.**
- **Включает три этапа:**

# Доклиническое изучение ЛС

## □ 1 ЭТАП ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ:

изучение общей и хронической токсичности

— эмбриотоксичность,

— тератогенность,

— аллергентность,

— канцерогенность

— мутагенность

— репродуктивные функции и др.

Далее определяют среднюю эффективную дозу (ЕД50 - доза, оказывающая эффект на 50% животных) и среднюю летальную дозу (ЛД50 - доза, вызывающая гибель 50% животных).

# Доклиническое изучение ЛС

## □ 2 ЭТАП ПОДРОБНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЗМА И ВЕЩЕСТВА:

- специфической активности,
- механизмов действия,
- установление оптимальных доз
- установление оптимальных путей введения.

# Доклиническое изучение ЛС

**Первоначальные исследования  
проводятся на целом животном**

**методы:**



- **непредвзятого скрининга (screening methods)**
- **условных рефлексов**
- **«открытого поля»**
- **этологические методы**
- **изучение характера обмена веществ и др.**

# Доклиническое изучение ЛС

**Для изучения механизмов действия ЛВ**

- моделирование — экспериментальная модель на различных уровнях (изолированных рецепторов, субклеточный, клеточный, тканевой, органный или системный).**
- моделирование патологического процесса и изучение действия ЛС на этот процесс (экспериментально-терапевтический метод).**



# Доклиническое изучение ЛС

## □ 3 ЭТАП АДМИНИСТРАТИВНЫЙ

- **Оформление документации — заявки в Фармакологический Комитет, который дает разрешение на клинические испытания на людях.**

# Зачем нужны клинические испытания

- **Ряд заболеваний иначе протекает у животных**
- **В эксперименте невозможно оценить субъективные симптомы и жалобы**
- **Данные экспериментов на животных не могут быть экстраполированы на человека**

# ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- **Изучение ЛС на людях осуществляется с соблюдением ФЗ «О лекарственных средствах» по методике Good clinical practice (GCP), принятой во всем мире («Правила проведения качественных клинических испытаний»).**

# **ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

## **□ I фаза клинических испытаний:**

- на больных-добровольцах (4-24 человека)**
- подписывается «информированное согласие»,**
- больных застраховывают по Программе испытаний, одобренной и утвержденной Национальным Этическим Комитетом и Фармакологическим Комитетом.**

## **□ получают предварительные данные о:**

- безопасности препарата,**
- первое описание его действия на человека.**

# КОМИТЕТ ПО ЭТИКЕ (КЭ)

□ **независимый орган, состоящий из медиков и лиц без медицинского образования,**

□ **обязанности**

- **Защита прав и здоровья испытуемых, а также гарантия их безопасности**

# **ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

- Испытания проводят, используя «слепой» метод или «двойной слепой метод», на группах больных с применением «плацебо».**
- Исследования нельзя проводить на военнослужащих, заключенных, психических больных, детях (без согласия родителей).**

# ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

## □ «Слепой» метод

- **позволяет избегать субъективности при распределении пациентов по группам и при оценке результатов лечения.**
- **«Простой слепой метод» - у пациента отсутствует информация о том, какой препарат - исследуемый или контрольный - он получает**
- **«Двойной слепой метод» - информация отсутствует у пациента и исследователя**

# ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

## □ Плацебо

**Лекарственная форма, неотличимая от исследуемого препарата**

- по внешнему виду,
- цвету,
- вкусу и т.п., но

**не содержащая активного вещества и не оказывающая специфического воздействия.**



# **ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

## **□ II фаза клинических испытаний:**

- оценка эффективности у пациентов с профильным заболеванием**
- обнаружение побочных эффектов**
- Исследования проводят при участии больных (100-200 человек).**

# ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

## □ III фаза клинических испытаний

- многоцентровые расширенные рандомизированные исследования (распределение пациентов по группам случайным путём)
- принимают участие до нескольких тысяч человек (в среднем 1000-3000):

□ соотношение пользы и риска при применении ЛВ

□ влияние на КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

□ принимается решение о возможности медицинского исследования данного ЛС

# ПОНЯТИЕ «КАЧЕСТВО ЖИЗНИ»

## □ последствия фармакотерапии

- функциональное состояние (работоспособность, толерантность к физической нагрузке, способность к выполнению домашней работы и др.)
- симптомы, связанные с лечением заболевания (боль, одышка, побочные эффекты и др.)
- психическое состояние (возбуждение, депрессия, бессонница и др.)
- половая функция.

# **ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

## **□ IV фаза клинических испытаний «постмаркетинговые исследования»**

- дальнейшая информация о безопасности и эффективности препарата**
- определение отдаленных результатов лечения**

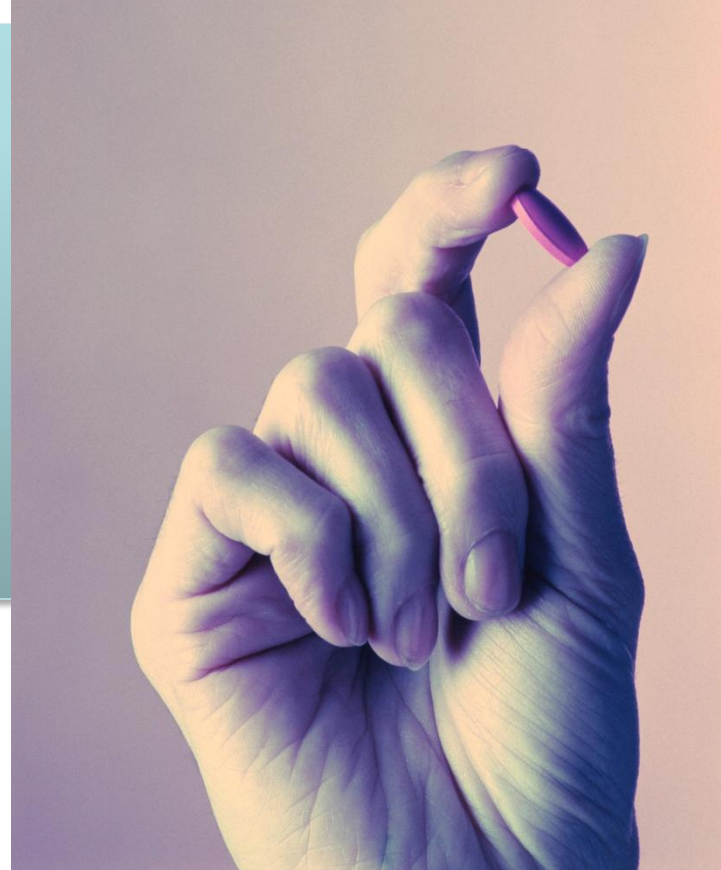
# **ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

- Качественные клинические исследования и представленные достоверные результаты гарантируют эффективность и безопасность исследуемого препарата**
- На этом базируется доказательная медицина**



# Качества «идеального» лекарства

(по опросу населения России)



- Улучшает самочувствие
- Должно быть безопасным
- Увеличивает продолжительность жизни
- Дешевое
- Усиливает потенцию

# НОМЕНКЛАТУРА ЛС

включает три основных названия

## □ Химическое название

- отражает состав и структуру ЛВ
- редко употребляют в практическом здравоохранении
- приводят в аннотациях к препаратам
- существуют специальные справочные издания, содержащие химические названия всех лекарственных средств

□ Пример: **1,3-диметил-ксантин, 5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота** и т.д.



# НОМЕНКЛАТУРА ЛС

□ Международное непатентованное название  
(МНН, International Nonproprietary Name, INN)

- рекомендовано ВОЗ
- позволяет идентифицировать препарат по принадлежности к определенной фармакологической группе
- идентифицирует активную фармацевтическую субстанцию (в мире около 8000)
- иногда МНН отражает химическое строение ЛВ
- обеспечивает возможность обмена информацией между специалистами здравоохранения и учёными разных стран

Примеры: **ацетилсалициловая кислота,**  
**ацетаминофен**

# НОМЕНКЛАТУРА ЛС

□ Патентованное коммерческое (торговое) название  
(brand name)

- конкретный оригинальный лекарственный препарат
- коммерческая собственность фармацевтической фирмы (торговая марка, охраняемая патентом)
- Примеры: **аспирин** (ацетилсалициловая кислота), **лазикс** (фуросемид), **вольтарен** (диклофенак)

□ используется для:

- маркетинговых целей
- продвижения лекарственных препаратов на рынке
- повышения их конкурентоспособности

□ Разработка и клинические испытания проводятся в соответствии с международными стандартами, требуют определенных затрат.

# НОМЕНКЛАТУРА ЛС

- Если у фирмы-разработчика закончился срок действия патента:
  - другие компании могут производить данное ЛС
  - продавать его под международным названием
- Такие препараты называют воспроизведенными, или дженерическими
  - Стоимость дженериков, как правило, ниже чем оригинальных препаратов, так как в цену не включают разработку и клинические испытания (проводится исследование биоэквивалентности)
- Препараты, содержащие одно и то же ЛВ в одинаковых дозах и в одной лекарственной форме, разные производители иногда выпускают под разными торговыми названиями (препараты-синонимы).

# **ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

**основной способ контроля качества  
воспроизведенных средств (дженериков)**

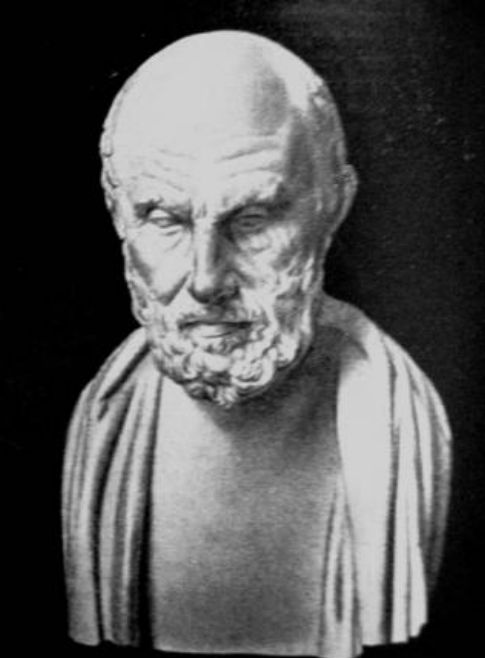
- **Препараты, имеющие одинаковую  
лекарственную форму, считают  
биоэквивалентными:**
- **обеспечивают одинаковую биодоступность  
при введении здоровым добровольцам (за  
исключением токсических препаратов)**
  - **при этом их концентрация в крови при одном  
и том же пути введения в одно и то же время  
различаются не более чем на 5%.**

# История фармакологии

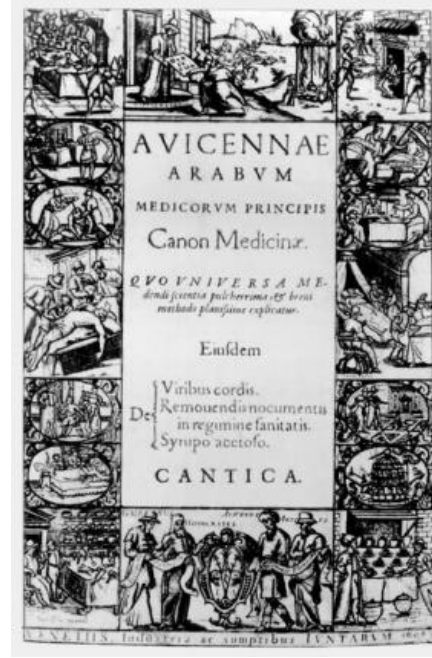
- **460-377** гг. до н.э. – Гиппократ «выводит медицину из храмов» (делает божественное занятие — ремеслом).
- **980-1037** гг. – Ибн-Сина (Авиценна) составляет «Канон врачебного искусства» в 5 томах. Первые аптеки.
- **1493-1541** гг. – Парацельс (Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм, Швейцария) – средства для лечения ран.

# История фармакологии

- **460-377 гг. до н.э.** – Гиппократ «выводит медицину из храмов» (делает божественное занятие — ремеслом).
- **980-1037 гг.** – Ибн-Сина (Авиценна) составляет «Канон врачебного искусства» в 5 томах. Первые аптеки.
- **1493-1541 гг.** – Парацельс (Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм, Швейцария) – средства для лечения ран.



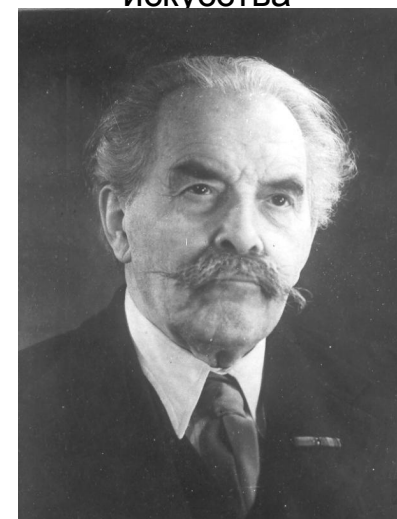
Рожа Апполона в Лациуме, где «священная змея Эскулапа по дороге из Эпидавра к Тиберино пробыла 3 дня в 293 г.д.н.э.»



Гиппократ, 460-377 гг. до н. э.

Ибн Сина (Авиценна), 980-1037 гг.

Канон врачебного искусства



В.В.Николаев, 1871-1950 гг.

Парацельс, 1493-1541 гг.

Н.П.Кравков, 1865-1924 гг.



# Иван Алексеевич Двигубский





- **Двигубский (1772-1839) способствовал развитию отечественного лекарствоведения, внедрению в лечебную практику отечественных лекарственных растений.**

# Алексей Матвеевич Филомафитский



- Филомафитский (**1807-1849**) изучал действие **эфира и хлороформа**.
- Проводил анализ механизма их действия как веществ, применяемых для наркоза.

# Иван Михайлович Сеченов



- Сеченов (**1829-1905**) - основоположник русской физиологии и научной психологии, изучал действие нейротропных веществ.

**Н.П.Кравков, 1865-1924 гг.**



Кравков изучал:

- фармакодинамику и фармакокинетику веществ на фоне экспериментально вызванных патологических состояний (например, атеросклероза, воспаления),
- исследовал действие веществ на изолированных органах,
- токсикологию некоторых боевых отравляющих веществ.

# Владимир Васильевич Николаев





- Николаев (**1871-1950**)
- Участвовал в издании Государственной Фармакопеи,
- изучал седативные, кардиотонические средства, фармакологические эффекты хлороформа, атропина, мускарина, никотина.

# Василий Васильевич Закусов



- Закусов **1903-1986**) создал синаптическую теорию фармакологических веществ .
- Разрабатывал два направления:
  - фармакологию нервной системы
  - фармакологию сердечно-сосудистой системы.

- Ученик и последователь В.В. Закусова - академик РАМН Дмитрий Александрович Харкевич - автор учебника «Фармакология» и многочисленных трудов в области нейротропных средств.

# Александр Николаевич Кудрин



- **Кудрин разработал:**
- **химико-фармацевтическое направление в фармакологии, включающее изыскание новых ЛС и теорию их целенаправленного создания;**
- **биологический контроль качества и безопасности применения ЛС.**

# ИЗ ИСТОРИИ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОЙ И СИБИРСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

- Кафедрой фармакологии Владивостокского государственного медицинского института (университета) за **57** лет существования заведовали:
- **1958-1961** доцент **А.Н. Мещеряков** (основатель кафедры)
- **1961-1962** профессор **И.И. Брехман**
- **1962-1968** доцент **Б.А. Вартазарян**
- **1968-1986** профессор **К.А. Мещерская**
- **1986-2006** профессор **А.В. Кропотов**
- С **2007**-го по настоящее время профессор **Е.В. Елисеева** (кафедра стала называться кафедрой общей и клинической фармакологии)

# **ИЗ ИСТОРИИ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОЙ И СИБИРСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

## **Большой вклад в науку фармакологию внесли:**

- **Сибирская школа фармакологов:**
- **Основатель – академик Н.В. Вершинин,**
- **Академики Е.М. Гольдберг, Дыгай Н.В.,**  
**профессорский состав: А.С. Саратиков,**  
**А.И. Венгеровский, Л.А. Усов и др.**
- **Дальневосточная школа фармакологов:**
- **профессорский состав: Н.К. Фруентов (Хабаровск), В.А.**  
**Доровских (Благовещенск) Ю.С. Хотимченко, А.В.**  
**Кропотов,**
- **И.В. Дардымов , О.И. Кириллов**
- **к.м.н. Э.И.Хасина, Г.Н.Бездетко, М.А. Гриневич, Ю.И.**  
**Добряков (Владивосток) и др.**