

УДК 615.19+614.275+615.065



МИНИМИЗАЦИЯ РИСКОВ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПЫЛЬЦЫ НА СТАДИИ ЗАГОТОВКИ СЫРЬЯ

А.А. Таубэ¹, Т.А. Буянова², Е.И. Саканян³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации 127051, Россия, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

³ Акционерное общество «Научно-производственное объединение «Микроген» 115088, Россия, Москва, 1-я Дубовская ул., д. 15, стр. 2

E-mail: Aleksandra.taube@pharminnotech.com

Получена 08.01.2022

После рецензирования 25.02.2022

Принята к печати 30.03.2022

Цель. Подготовка проекта Правил заготовки (сбора) растительной пыльцы для минимизации рисков при применении лекарственных препаратов на основе пыльцы.

Материалы и методы. В исследовании использовали следующие электронные ресурсы: PubMed, Medline, ScienceDirect, Web of Science, Scopus, Google Scholar, eLibrary, World Allergy Organization, Cochrane Database, Stallergenesgreer, Allergenscienceandconsulting, Pharmacopoeia, Fda.gov, fs.usda.gov, Ema.europa.eu. Поиск осуществляли за период с 1 января 201 по 31 декабря 2021.

Результаты. В настоящее время в России существуют общие требования к качеству пыльцевого материала, однако какой-либо контроль и стандартизация процесса заготовки, сушки и очистки отсутствует. В США и ЕС также отсутствуют установленные программы квалификации организаций по сбору пыльцы и/или индивидуальных сборщиков. Регуляторные органы ограничиваются визуальными требованиями к исходному сырью или возлагают ответственность на усмотрение производителя. В ходе анализа действующих нормативных документов было выявлено отсутствие требований в отношении сбора, хранения и обработки пыльцы, используемой в качестве сырья для производства лекарственных препаратов аллергенов. В связи с этим существует необходимость разработки нормативных документов. Составлены «Правила заготовки (сбора) пыльцы», в которых выделены 6 разделов. Правила предназначены для лиц, непосредственно осуществляющих заготовку (сбор) пыльцы, и содержат требования к заготовителям, к процессу сбора пыльцы, документации, хранению и транспортированию пыльцы.

Заключение. Составлены «Правила заготовки (сбора) пыльцы», в которых выделены 6 разделов. Составленные Правила полностью регламентируют процесс сбора пыльцы и все сопутствующие ему процессы. Внедрение документа позволит повысить качество сбора пыльцы, тем самым уменьшить риски применения лекарственных препаратов на ее основе. Планируется изучение влияния качества пыльцевого сырья на безопасность применения лекарственных препаратов.

Ключевые слова: аллергенспецифическая иммунотерапия; лекарственное растительное сырье; безопасность применения лекарственных препаратов; надлежащая практика сбора; нежелательные реакции; пыльца; экстракт аллергена
Список сокращений: АСИТ – аллерген специфическая иммунотерапия; ЛП- лекарственный препарат; ОФС – общая фармакопейная статья; ЕС – Европейский Союз; США – Соединенные Штаты Америки; ЛРС – лекарственное растительное сырье; ГФ РФ XIV издания – Государственная фармакопея XIV издания; СИЗ – средства индивидуальной защиты.

Для цитирования: А.А. Таубэ, Т.А. Буянова, Е.И. Саканян. Минимизация рисков применения лекарственных препаратов на основе пыльцы на стадии заготовки сырья. *Фармация и фармакология*. 2022;10(2):154-163. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-154-163

© А.А. Таубэ, Т.А. Буянова, Е.И. Саканян, 2022

For citation: A.A. Taube, T.A. Buyanova, E.I. Sakanyan. Minimisation of risks associated with the use of pollen-based medicines, at the stage of pollen collection. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(2): 154-163. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-154-163

MINIMISATION OF RISKS ASSOCIATED WITH THE USE OF POLLEN-BASED MEDICINES, AT THE STAGE OF POLLEN COLLECTION

A.A. Taube¹, T.A. Buyanova², E.I. Sakanyan³

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products
Bld. 2, 8, Petrovsky Blvd, Moscow, Russia, 127051

² St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical University
Bld. A, 14, Prof. Popov Str., St. Petersburg, Russia, 197376

³ Joint-Stock Company "Scientific and Production Association "Microgen"
Bld. 2, 15, 1st Dubovskaya Str., Moscow, Russia, 115088

E-mail: Aleksandra.taube@pharminnotech.com

Received 08 Jan 2022

After peer review 25 Feb 2022

Accepted 30 March 2022

The aim of the study is the elaboration of Rules for Harvesting/Collecting of Pollen to minimize the risks associated with the use of pollen-based medicinal products.

Materials and methods. The following electronic resources were used in the study: PubMed, Medline, ScienceDirect, Web of Science, Scopus, Google Scholar, eLibrary, World Allergy Organization, Cochrane Database, Stallergenes Greer, Allergenscienceandconsulting, Pharmacopoeia, Fda.gov, fs.usda.gov, Ema.europa.eu. The analysis covered the period from January 1, 2010 until December 31, 2021.

Results. Currently, there are some general requirements for the quality of pollen in Russia, but there are no controls or standardised procedures for harvesting, drying, and purification of pollen. The USA and EU also lack established qualification programmes for pollen-collecting companies and/or individual pollen collectors. Regulatory authorities establish requirements only for visual control of raw materials or delegate responsibility to the manufacturer. The analysis of the existing regulatory documentation revealed lack of requirements for collection, storage, and processing of pollen used as the raw material for the production of allergen products. This calls for the elaboration of appropriate regulatory documents. The authors have compiled the Rules for Harvesting/Collection of Pollen, which include 6 parts. The Rules are intended for individuals directly involved in harvesting/collection of pollen, and contain requirements for pollen collectors, the process of pollen collection, documentation, storage, and transportation.

Conclusion. The authors have prepared the Rules for Harvesting/Collecting of Pollen, which include 6 parts. The Rules cover the whole process of pollen collection and all related processes. The implementation of this document will improve the process of pollen collection, thus reducing the risks associated with the use of pollen-based medicines. Further studies will assess the impact of the pollen quality on the safety of medicinal products.

Keywords: allergen-specific immunotherapy; herbal substances; safe use of medicinal products; good collection practice; adverse drug reactions; pollen; allergen extract

Abbreviations: ASI – allergen-specific immunotherapy; GM – general monograph; EU – European Union; USA – the United States of America; SP Rus. XIV ed. – State Pharmacopoeia (Russia) XIV edition; PPE – personal protective equipment.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергическими заболеваниями страдает значительная часть населения [1, 2]. По некоторым оценкам около 20–30% населения земного шара [3], в том числе пищевой аллергией на пыльцу страдает порядка от 1 до 5%, при этом необязательно могут наблюдаться проявления ринита [4].

Изучение механизма и патогенеза аллергических заболеваний привело к разработке современного метода лечения – аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) [5–7]. Принцип АСИТ заключается в том, что в организм больного вводятся возрастающие дозы экстракта аллергена на основе пыльцы, вызывающей развитие аллергического ответа [8,9]. Метод АСИТ является единственным этиотропным методом лечения аллергических заболеваний, основанный на доказательствах (evidence-based medicine) [10–13]. Однако вопросы клинической эффективности и переносимости мето-

да остаются актуальными [14–16]. Для проведения АСИТ на основе пыльцы, вызывающей аллергический ответ, производятся лекарственные препараты (ЛП) – аллергены и алергоиды в различных лекарственных формах [17]. Пыльца является лекарственным растительным сырьем (ЛРС) для получения экстрактов аллергенов, которые, в свою очередь, представляют собой активную фармацевтическую субстанцию (растительную фармацевтическую субстанцию) для производства ЛП аллергенов и алергоидов [15]. Лекарственное растительное сырье (ЛРС) характеризуется высоким разнообразием и изменчивостью состава биологически активных веществ [18–20], который зависит не только от географического произрастания, погодных условий, но и от времени, технологии сбора и заготовки [21, 22], что затрудняет его стандартизацию [23, 24].

Пыльца, как морфологическая группа, имеет ряд особенностей, которые не учитываются в

действующих нормативных правовых документах. Пыльца – хрупкий и достаточно сложный для сбора материал. Основное различие между пыльцой и другими растительными фармацевтическими субстанциями заключается в том, что большую часть пыльцевого сырья собирают в естественной среде, которая оказывает существенное влияние на качество и однородность конечного продукта [25]. На состав пыльцы влияют генетические факторы и факторы окружающей среды, например, разнообразия растений, из которых получают пыльцу, погода, уровень загрязнения воздуха и почвы во время роста растений [26, 27], что крайне затрудняет оценку профиля безопасности ЛП [28]. Проявление нежелательных явлений, а также эффективность ЛП при проведении АСИТ будет зависеть не только от вводимой дозы, но и от биохимических характеристик вводимого аллергена [29–33]. Перечень нормируемых физико-химических показателей, качественных и количественных характеристик, включая макро- и микродиагностические признаки, определяющие видовую специфичность для нормативной документации на пыльцу, был разработан на первом этапе исследования [34]

Условия заготовки и хранения пыльцы будут влиять на эффективность и безопасность лекарственных препаратов. Для предупреждения различного вида загрязнения пыльцы, в том числе пыльцой других видов растений, сбор и заготовка сырья должны определяться документами, нормирующими этот процесс. В РФ действуют следующие нормативные правовые документы в этой области: «Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза», утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее Решение № 77)¹; Решение Совета ЕАК № 15 «Об утверждении «Правил надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения» (далее Решение №15)²; Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10.05.2018 № 6³.

Заготовители пыльцы должны руководствоваться Решением № 15, а также «Правилами сбора пыльцы, как сырья для пищевой продукции»⁴. В Решении №

15 в Главе 3 «Персонал» указывается: «Если заготовители (сборщики) не обладают знаниями о лекарственных растениях, которые им предстоит заготавливать, следует обеспечить их инструктирование, контроль их работы и ведение соответствующей необходимой учетной документации». При этом не существует установленных критериев и требований к правилам заготовки (сбора) пыльцы. Следует учитывать также вопросы охраны окружающей среды⁵. Все вышеперечисленные обстоятельства обусловили актуальность разработки правил заготовки (сбора) лекарственного растительного сырья морфологической группы «Пыльца».

ЦЕЛЬ. Подготовка проекта Правил заготовки (сбора) растительной пыльцы для минимизации рисков при применении лекарственных препаратов на основе пыльцы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были использованы следующие электронные ресурсы: PubMed, Medline, ScienceDirect, Web of Science, Scopus, Google Scholar, eLibrary, World Allergy Organization, Cochrane Database, Stallergenesgreer, Allergenscienceandconsulting, Pharmacopoeia, Fda.gov, fs.usda.gov, Ema.europa.eu. Запросы проводились по комбинациям ключевых слов: allergen specific immunotherapy; pollen; pollen collection; major and minor, Allergy, grass allergens; molecular diagnosis; safety; Allergen extract; Allergen standardization, аллерген специфическая иммунотерапия, пыльца, аллергенный экстракт. Поиск осуществляли за период с 1 января 2010 по 31 декабря 2021.

Материалами исследования послужили зарубежные и отечественные нормативные правовые акты. Методологической основой для создания правил были приняты: Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания (ГФ РФ XIV)⁶; Правила надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения⁷; ГОСТ 24027.0-80 «Сырье лекарственное растительное. Правила приемки и методы отбора проб»⁸; ГОСТ 24027.1-80 «Сырье лекарственное растительное. Методы определения подлинности, зараженности амбарными вредителями, измельченности и содержания примесей»⁹;

¹ Совет Евразийской экономической комиссии. Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (с изменениями на 14 июля 2021 г.).

² Правила надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 26 января 2018 г. № 15.

³ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10.05.2018 № 6 «О Руководстве по качеству лекарственных растительных препаратов».

⁴ Приказ Минприроды России от 28.07.2020 № 494 «Об утверждении правил заготовки пищевых лесных ресурсов и сбора лекарственных растений» (Зарегистрировано в Минюсте России 14.12.2020 № 61428).

⁵ «Лесной кодекс Российской Федерации» от 04.12.2006 № 200-ФЗ (ред. от 31.07.2020). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64299/.

⁶ Государственная Фармакопея Российской Федерации 14 изд. Том I–IV. – М., 2018. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://femb.ru/record/pharmacopeia14>.

⁷ Правила надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 26 января 2018 г. № 15.

⁸ ГОСТ 24027.0-80 Сырье лекарственное растительное. Правила приемки и методы отбора проб. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200022938>.

⁹ ГОСТ 24027.1-80 Сырье лекарственное растительное. Методы определения подлинности, зараженности амбарными вредителями, измельченности и содержания примесей. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rags.ru/gosts/gost/14034/>.

ГОСТ 24027.2-80 «Сырье лекарственное растительное. Методы определения влажности, содержания золы, экстрактивных и дубильных веществ, эфирного масла»¹⁰; Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on allergen products: production and quality issues. European Medicines Agency. – London. 2008¹¹; European Pharmacopoeia. 10th ed. European Department for the Quality of Medicines¹²; US Food and Drug Administration. Compliance program guidance manual, chapter 45, biological drug products Inspection of biological drug products (CBER) 7345.848¹³; Code of Federal Regulations Food and Drug Administration (21680.1). Allergenic Products. V.7¹⁴.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Заготовка пыльцы, как и другого ЛРС, производится, как правило, заготовителями путем сбора с дикорастущих и культивируемых растений. Согласно ОФС.1.7.1.0001.15 «Аллергены»¹⁵, созревание пыльцы культивируемых растений необходимо обеспечивать в поллиниях – специально оборудованных помещениях с постоянными контролируемыми условиями. Такие методы получения сырья характерны для ЕС и США. Несколько крупных производителей, таких как компания Stallergenes (Франция) располагает собственными поллиниями¹⁶. Эта новая и малораспространенная стратегия, позволяющая получать однородный материал и минимизировать антропогенное воздействие [26].

Имеется несколько вариантов сбора пыльцевого сырья: ручной, вакуумный и водный. Пыльца многих видов растений может быть собрана любым из этих способов и его выбор зависит от опыта конкретного заготовителя, располагаемых ресурсов, размера мас-

сива, а также необходимого количества сырья¹⁷. У каждого метода есть свои преимущества и недостатки. В России наиболее распространенным методом является ручной сбор открытым способом, который характеризуется большой трудоемкостью и малой производительностью. Более производительным методом является водный способ. Его суть заключается в помещении частей растения, содержащих зрелые пыльники в поддоны с водой. Пыльники раскрываются, а пыльцевые зерна оседают на поверхность поддона. Главное преимущество этого метода в том, что он дает очень чистый материал. Однако, этот способ также очень трудоемок, а собранная пыльца подвергается воздействию влаги, что вызывает последующий рост микроорганизмов, в том числе и патогенных [26].

Вакуумный метод рекомендуется для сбора пыльцы растений, произрастающих сплошным покровом, как большинство сорных трав. Перед началом процесса поле тщательно осматривается на наличие других родственных и неродственных растений, которые ошибочно могут быть собраны. Сбор производят с помощью специальных устройств, которые представляют собой колбы с воздуховодами, работающие по принципу пылесоса. Главное преимущество этого метода в том, что он относительно прост в исполнении. Основным недостатком является то, что полностью очистить поле от посторонних растений невозможно и конечный продукт может иметь большое количество пыльцевых зерен других видов, которые невозможно отделить. Механическое просеивание – это самый простой и наиболее широко используемый метод очистки пыльцы, поскольку просеивание с использованием ячеек различных микронных размеров может удалить биологические загрязнители, отличные по размеру от пыльцевых зерен. Метод воздушной очистки позволяет отделить примеси, также отличающиеся и по массе. Однако, оборудование для воздушной очистки дорогое, а в процессе эксплуатации часто происходит повреждение пыльцы, что затрудняет оценку ее аллергенности [26].

Исходя из вышесказанного, в Правила рекомендуется включить три основных метода ручного сбора¹⁸. Первый метод сбора основан на использовании циклонных пылеуловителей, он является наиболее эффективным. Сбор производится в специальные мешки, после чего сырье сразу готово к обработке. Второй способ является более сложным, так как сбор проводится вместе с цветками растения. После сбора необ-

¹⁰ ГОСТ 24027.2-80 Сырье лекарственное растительное. Методы определения влажности, содержания золы, экстрактивных и дубильных веществ, эфирного масла. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rags.ru/gosts/gost/30604/>.

¹¹ Guideline on allergen products: production and quality issues. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-allergen-products-production-quality-issues_en.pdf

¹² European Pharmacopoeia. 10th ed. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.edqm.eu/en/web/edqm/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition>.

¹³ US Food and Drug Administration. Compliance program guidance manual, chapter 45, biological drug products. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/73834/download>.

¹⁴ Code of Federal Regulations Food and Drug Administration (21680.1). Allergenic Products. V. 7. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-F/part-680/section-680.1>.

¹⁵ Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. ОФС.1.7.1.0001.15 «Аллергены». – М., 2018. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-7-1-0001-15-allergeny>.

¹⁶ Stallergenes Greer. Allergen extracts: derived from natural sources. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.stallergenesgreer.com/manufacturing>.

¹⁷ Copes D.L., Vance N.C., Randall W.K., Jasumback A., Hallman R. Vacuum collection of Douglas-fir pollen for supplemental mass pollinations. Res. Note PNW-RN-503. Portland, OR: U.S. Department of Agriculture, Forest Service, Pacific Northwest Research Station. – 1991. – 9 p.

¹⁸ Энциклопедия пчеловодства. Сбор и хранение пыльцы. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://paseka.pp.ru/pchela-izdorove-cheloveka/614-sbor-i-xranenie-pylcy-i-pergi.html>.

ходимо просушить собранные цветки в специализированных конвекционных сушильных шкафах. Далее проводится измельчение для высвобождения пыльцы и последним этапом является просев. Плюсом такого метода является то, что на выходе получается уже просушенное сырье, готовое к хранению. Но большой минус – вероятность попадания частей измельченных цветков. Третий метод является наименее эффективным. Соцветия, не срезая с растения, помещают в полиэтиленовый пакет и интенсивно встряхивают. Такой метод больше подходит для крупных соцветий, так как он наименее травмоопасен для цветка.

К выбору метода необходимо подходить в зависимости от вида растения, с которого предполагается сбор сырья. Состав и качество пыльцы зависит от множества факторов: по этой причине до сих пор не установлены мажорные биологически активные компоненты, по которым можно было бы квалифицировать или стандартизировать пыльцу.

Согласно ОФС.1.7.1.0001.15 Аллергены¹⁹ (ГФ РФ XIV издания) нормирует общие требования, предъявляемые к качеству пыльцы: период сбора; остаточная влажность; характеристика по морфологическим признакам; примеси; содержание тяжелых металлов (определение сульфатной золы); зараженность амбарными вредителями. При этом в статье отсутствуют указания на правила сбора пыльцы.

Среди основных действующих нормативных правовых актов наибольший интерес представляют три документа: ГОСТ 24027.0-80, ГОСТ 24027.1-80, ГОСТ 24027.2-80, Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденные Решением № 77. Изучение нормативных документов показало, что в них не содержится упоминание о пыльце. Решение №15 распространяется на сельскохозяйственное производство ЛРС, включая органическое производство и заготовку дикорастущего ЛРС. Однако правила сбора не регламентируют специфику сбора и заготовки пыльцы дикорастущих и культивируемых растений. При этом требования к сырью в соответствии с Решением №77 распространяются и на ЛРС пыльца.

Таким образом, в России существуют общие требования к качеству пыльцевого материала, однако какой-либо контроль и стандартизация процесса заготовки, сушки и очистки отсутствует. В США и ЕС также отсутствуют установленные программы квалификации организаций по сбору пыльцы и/или индивидуальных сборщиков²⁰. Регуляторные органы предъявляют требования к качеству экстракта аллергена, а к исходному сырью, в основном ограничиваются визуальными требованиями, либо предлагают

это перенести на усмотрение производителя. Поэтому компании-производители аллергенных экстрактов обычно предъявляют набор собственных критериев, для организаций-поставщиков пыльцевого сырья и/или отдельных заготовителей [36]. В таблице 1 представлены показатели, по которым стандартизируются ЛП разных производителей, зарегистрированных в России [37]. Стандартизацию проводят по основному мажорному белку [38-40].

При этом состав пыльцы будет влиять как на эффективность, так и на безопасность получаемого не ее основе ЛП. На аллергенный состав пыльцы влияют: генетические, погодно-климатические, антропогенные факторы, сроки сбора, методы заготовки, обработки, хранения [35]. Например, во время дождя происходит нарушение экзина пыльцевых зерен, что влияет на аллергенность получаемой пыльцы [41]. Поэтому сбор пыльцевого сырья во время дождя также может влиять на количественный состав аллергенов. Качественный и количественный состав аллергенов в пыльце обусловлен не только специфическими погодными или почвенными условиями, но и внутренними генетическими свойствами сортов [42]. Наличие в заготовленном пыльцевом сырье других родов и видов может содержать перекрестно реагирующие аллергены. Наличие перекрестных аллергенов может увеличивать вероятность нежелательных реакций из-за изменений дозировки аллергенов в ЛП [43] или уменьшать эффективность терапии в результате несовместимости аллергенов [44]. Риск развития нежелательных реакций на иммунотерапию будет зависеть от индивидуальной модели сенсибилизации к растительным аллергенам каждого пациента [45]. В целом АСИТ рассматривается как безопасная терапия, согласно исследованиям, преобладают местные НР (64%) [45], в неклинических [46] и клинических [47] исследованиях отсутствовали системные нежелательные явления.

Надлежащее хранение пыльцы имеет решающее значение для обеспечения качества сырья и сохранения его белкового состава²¹. При заготовке, обработке, хранении и контроле качества пыльцевого сырья учитываются анатомо-диагностические признаки пыльцевых зерен.

Разработка нормативного документа, регламентирующего сбор пыльцы в качестве сырья для производства лекарственных препаратов

Нами предложен подход к разработке документа по сбору (заготовке), хранению и обработке пыльцы (далее по тексту Правила) (рисунок 1). Данные Правила предназначены для заготовки (сбора) пыльцы дикорастущих и культивируемых растений в качестве сырья для промышленного производства ЛП.

¹⁹ Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. ОФС.1.7.1.0001.15 «Аллергены». – М., 2018.

²⁰ US Food and Drug Administration. Compliance program guidance manual, chapter 45, biological drug products. Inspection of biological drug products (CBER) 7345.848. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/73834/download>.

²¹ Allergen science and consulting. Storage of Allergenic Raw Materials. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://allergenscienceandconsulting.com/allergenic-raw-materials-storage/>.

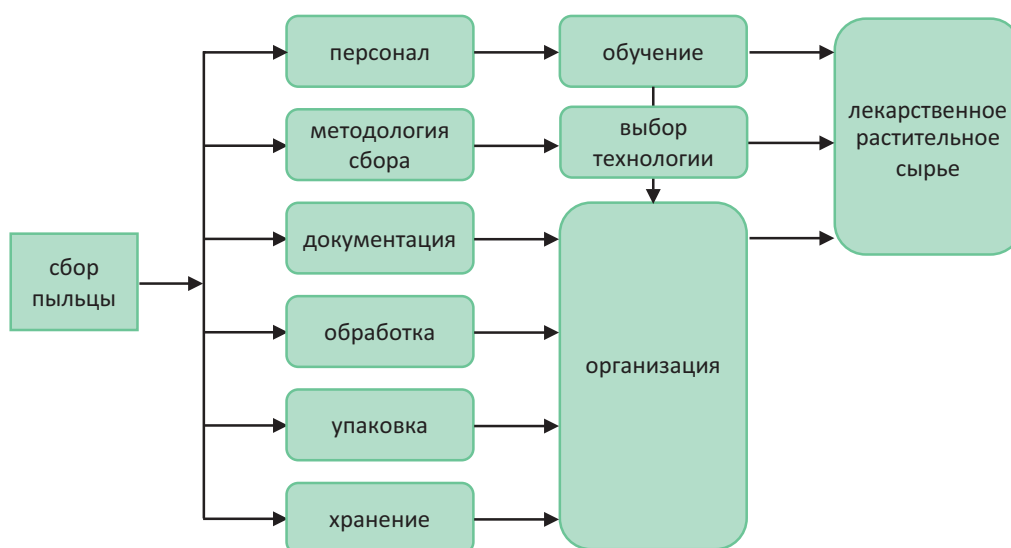


Рисунок 1 – Схема надлежащей заготовки пыльцевого сырья для производства лекарственных препаратов (Таубэ А.А., 2021)

Таблица 1 – Принципы стандартизации лекарственных препаратов для проведения АСИТ

Показатель	Аллергены («Сева-фарма», Чехия)	Сталораль, Оралэйр («стеллержен», Франция)	LAIS («Лофарма», Италия)
Структура молекул	Полимер	Полимер	Мономер (аллергоид)
стандартизация	Содержание белкового азота	Индекс реактивности (характеризует мажорный антиген)	Аллергенная единица (характеризует антигенную детерминанту)
Способ применения	Сублингвально (капли, таблетки)	Сублингвально (капли, таблетки)	Сублингвально (таблетки)

Правила предназначены для лиц, которые непосредственно осуществляют заготовку (сбор) пыльцы, а именно физических лиц и индивидуальных предпринимателей, имеющих удостоверение о прохождении обучения.

Персонал – заготовители пыльцы

1. Для допуска к сбору (заготовке) необходимо проверить Заготовителя на наличие инфекционных заболеваний, при их обнаружении Заготовитель должен быть отстранен;

2. Заготовитель должен соответствовать всем требованиям, изложенным в «Правилах надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения»;

3. Заготовитель до начала заготовки должен быть должен быть проинформирован об обращении с редкими и охраняемыми видами ЛРС и принципами рационального природопользования в соответствии с Лесным кодексом Российской Федерации²²;

4. Заготовитель должен обладать знаниями о дикорастущих и культивируемых растениях, пыльцу которых планируется заготавливать;

5. Пыльца является высокоаллергенным продук-

том, в связи с чем необходимо защитить Заготовителя от ее неблагоприятного воздействия;

6. Заготовителям должны быть обеспечены надлежащие санитарно-гигиенические условия труда, своевременно выдаваться рабочая форма и соответствующие средства индивидуальной защиты (СИЗ).

Технические требования к сбору (заготовке) пыльцы

На следующем этапе составлен раздел технических требований к методам сбора пыльцы.

В рамках исследования был подробно изучен процесс заготовки и сбора пыльцы и выделены следующие требования:

1. Для минимизации содержания тяжелых металлов и других экотоксикантов запрещается проводить заготовку вблизи различных дорог и промышленных предприятий;

2. Растение, с которого ведется заготовка пыльцы, не должно быть повреждено микрофлорой и насекомыми, необходимо выбирать здоровые растения;

3. Временной период заготовки должен приходиться на период цветения растения. Этот период может отличаться в зависимости от вида растения и места произрастания. Например, цветение березы приходится на конец апреля – конец мая, но цвете-

²² «Лесной кодекс Российской Федерации» от 04.12.2006 № 200-ФЗ (ред. от 31.07.2020). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64299.

ние злаковых начинается значительно позже – с конца мая до конца июля;

4. Сбор нельзя проводить во время или после дождя и в утренние часы при наличии росы. Растения (деревья) во время сбора не должны быть сырыми или влажными. При повышенной влажности увеличивается риск появления плесени и бактерий, которые способствуют разрушению аллергена в пыльце. Время сбора должно приходиться на обед или вечер. Более конкретное время сбора пыльцы зависит от рода, вида растения с которого собирается пыльца. На время сбора также может влиять местность, в которой планируется сбор;

5. Сбор пыльцы следует проводить таким образом, чтобы минимизировать число механических включений (например, из почвы);

6. Необходимо избегать контакта сырья с другими видами пыльцы, во избежание перекрестной контаминации;

7. Сбор пыльцы возможен ручным и вакуумным способами. Применение каждого из методов должно быть обосновано применительно к каждому виду растения. Необходимо правильно проводить сбор пыльцы, что поможет повысить эффективность работы и избежать загрязнения сырья.

8. Материалы, из которых произведено оборудование, должны быть высокого качества, исключаящего контаминацию. Те участки оборудования, которые непосредственно контактируют с сырьем, необходимо тщательно очищать во избежание попадания пыльцы, собранной с помощью данного оборудования ранее, а также остатков моющих средств;

9. При сборе сырье должно быть защищено от воздействия веществ, используемых для работы оборудования, таких как смазочные материалы и топливо.

10. Для получения пыльцы надлежащего качества важно соблюдать время ее обработки. Заготовитель должен передать собранное сырье заказчику в течение 2–3 часов после сбора. Если же он не успевает этого сделать, необходимо просушить сырье. Сушка проводится в конвекционных сушильных шкафах при температуре 35–40°C [48]. Предварительно пыльцу тонким слоем помещают на пергаментную бумагу. Эта процедура необходима для предотвращения заплесневения сырья при хранении. После сушки из пыльцы удаляются части растений, споры грибов, фрагменты насекомых. Два основных метода очистки – механическое просеивание и воздушная очистка;

11. Хранение пыльцы до ее сдачи производителю в соответствии с «Правилами надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения»;

12. Сопроводительная документация оформляется в соответствии с «Правилами надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения»;

13. Запрещен сбор и заготовка исчезающих ви-

дов растений (КоАП РФ от 30.12.2001 № 195-ФЗ, статья 85²³);

14. Повторная заготовка сырья лекарственных растений в одной местности производится в соответствии с Приказом Минприроды России от 28.07.2020 № 494²⁴. Пыльца является надземным органом растения, поэтому для однолетних растений период сбора составляет один раз в 2 года, для многолетних – один раз в 4–6 лет. Эти условия являются обязательными для предотвращения исчезновения видов лекарственных растений;

15. Метод сбора и заготовки пыльцы разрабатывается для каждого вида индивидуально;

16. Характеристики органолептических показателей должны разрабатываться отдельно по каждому виду ЛРС специалистами в этой области. Однако можно сразу выделить визуальные показатели обязательные для заготовки всех видов ЛРС: наличие заметных примесей, таких как почва, части растений; пораженность пыльцы патогенными микроорганизмами, плесенью, личинками и др. Такие явления могут возникнуть при сборе пыльцы с нездоровых растений и при нарушении правил хранения сырья [49].

Документация

Далее был разработан раздел документации как часть надлежащей практики. Все действия, проводимые с сырьем, необходимо документировать. Для достижения данной задачи была разработана форма «Сбор пыльцы», которая приводится в приложении к Правилам.

Форма по сбору пыльцы была составлена на основании формы для заготовки растительного сырья, приведенная в «Правилах надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения». При заполнении формы необходимо указать:

1. Латинское название растения (род, вид, подви́д, сорт), с которого собиралась пыльца;
2. Русское название растения;
3. Место сбора (район / регион / страна / при возможности координаты);
4. Дату и время сбора, чтобы убедиться в верности выбора времени сбора;
5. Данные сборщика, а именно Фамилия Имя Отчество;
6. Место нахождения сборщика. Для юридических лиц – адрес компании, для физических лиц, зарегистрированных в качестве индивидуального предпринимателя – адрес проживания, для возможности связаться с поставщиком в случае необходимости;
7. Условия сбора (погода), так как в дождливую погоду запрещен сбор сырья;

²³ Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях от 30.12.2001 № 195-ФЗ (ред. от 20.04.2021).

²⁴ Приказ Минприроды России от 28.07.2020 № 494 «Об утверждении правил заготовки пищевых лесных ресурсов и сбора лекарственных растений» (Зарегистрировано в Минюсте России 14.12.2020 № 61428).

8. Растения, произрастающие рядом, чтобы знать примеси какой пыльцы могут быть в составе сырья;
9. Насекомые, на растениях, произрастающих рядом, для проведения анализа на дальнейшие заражения сырья;
10. Для того чтобы знать какие могут посторонние примеси, какие анализы на чистоту в дальнейшем проводить необходимо знать метод сбора;
11. Количество собранной пыльцы;
12. Дополнительная информация, в которой можно указать условия произрастания, если они известны, применяемые удобрения;
13. Проводилась ли сушка сырья после сбора, если да, то в каком оборудовании и при каких условиях;
14. Обстоятельства, которые могут повлиять на качество.

Для передачи сырья от заготовителя к заказчику между ними обязательно должен быть заключен гражданский договор, в соответствии с которым Заготовитель сырья должен предоставить документы, подтверждающие надлежащий сбор пыльцы.

Хранение и транспортировка

Хранение пыльцы должно проводиться в строго определенных условиях. Требования для хранения и транспортировка описаны и в ГФ РФ XIV издания и в «Правилах надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения» Возможны индивидуальные условия хранения для пыльцы отдельных видов растений.

Основными требованиями являются:

1. Хранение пыльцы и упаковочных материалов в сухих, хорошо проветриваемых помещениях, защищенных от грызунов, птиц и насекомых местах;
2. Необходимо упаковать пыльцу в чистые, сухие, плотные пакеты;
3. Каждое тарное место должно быть промаркировано в соответствии с Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 76²⁵. Необходимо указать:

- наименования сырья;
- названия поставщика/заготовителя;
- номера партии/серии;
- годы и месяцы сбора/заготовки;
- даты поступления;
- срока хранения.

4. Различные виды сырья должны храниться в плотных упаковках для предотвращения контаминации;

5. Упакованное сырье должно храниться на поддонах во избежание отсыревания;

6. Растительное лекарственное сырье в виде пыльцы должно храниться и транспортироваться в замороженном виде (при относительной влажности $3 \pm 0,5\%$);

7. Замороженное ЛРС хранится при температуре ниже -18°C и для длительного хранения ниже -20°C .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного анализа были составлены «Правила заготовки (сбора) пыльцы», в которых выделены 6 разделов. Составленные Правила полностью регламентируют процесс сбора пыльцы и все сопутствующие ему процессы. Введение данного документа в качестве самостоятельного раздела в «Правила надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения» позволит проводить сбор пыльцы дикорастущих и культивируемых растений и получать сырье высокого качества (с минимальным содержанием примесей, тяжелых металлов, без следов поражения патогенными микроорганизмами, плесенью и прочим), при этом не нанося вред популяции растений.

Наличие в правовом поле нормативного документа, регламентирующего процесс заготовки, хранения и обработки пыльцы как лекарственного растительного сырья, даст возможность повысить качество сбора пыльцы, тем самым уменьшить риски применения субстанций растительного происхождения. Дальнейшие исследования целесообразно направить на поиск взаимосвязи между качеством пыльцы и возникновением нежелательных реакций.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ВКЛАД АВТОРОВ

А.А. Таубэ – постановка задачи, выбор методов исследования, написание текста, анализ и интерпретация полученных результатов, непосредственное участие в проведенных исследованиях, ответственность за все аспекты работы; Т.А. Буянова – анализ научной и методической литературы, ответственность за все аспекты выполнения работы, связанные с достоверностью данных; Е.И. Саканян – редактирование и доработка текста рукописи, финальное утверждение рукописи, ответственность за все аспекты работы.

²⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 76 «Об утверждении Требований к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bastl K., Bastl M., Bergmann K.C., Berger M., Berger U. Translating the Burden of Pollen Allergy Into Numbers Using Electronically Generated Symptom Data From the Patient's Hayfever Diary in Austria and Germany: 10-Year Observational Study // *J. Med. Internet. Res.* – 2020. – Vol. 22, No.2. – Art. No.16767. DOI: 10.2196/16767.
2. Kiguchi T., Yamamoto-Hanada K., Saito-Abe M., Sato M., Irahara M., Ogita H., Miyagi Y., Inuzuka Y., Toyokuni K., Nishimura K., Ishikawa F., Miyaji Y., Kabashima S., Fukuie T., Narita M., Ohya Y. Pollen-food allergy syndrome and component sensitization in adolescents: A Japanese population-based study // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, No.4. – Art. No.0249649. DOI: 10.1371/journal.pone.0249649.
3. Ta V., Scott D.R., Chin W.K., Wineinger N.E., Kelso J.M., White A.A. Differential skin test reactivity to pollens in pollen food allergy syndrome versus allergic rhinitis // *Allergy. Asthma. Proc.* – 2015. – Vol. 36, No.5. – P. 379–385. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3862.
4. Poncet P., Sénéchal H., Charpin D. Expert Update on pollen-food allergy syndrome // *Rev. Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 16, No.6. – P. 561–578. DOI: 10.1080/1744666X.2020.1774366.
5. Yagami A., Ebisawa M. New findings, pathophysiology, and antigen analysis in pollen-food allergy syndrome // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 19, No.3. – P. 218–223. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000533.
6. Петрова С.Ю., Бержец В.М., Петрова Н.С., Хрулёва В.А., Емельянов О.Ю., Хлгатын С.В. Коренева Е.А. Перспективы развития лечебных форм аллергенов. От абстрактных проблем к конкретным решениям. // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* – 2018. – №1. – С. 40–47. DOI: 10.14427/jipai.2018.1.40.
7. Fortescue R., Kew K. M., Tsun Leung M.S. Sublingual immunotherapy for asthma // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2020. – Vol. 9, No.9. – CD011293. DOI: 10.1002/14651858.CD011293.pub3.
8. Asero R., Gianni Mistrello G., Amato S. Detection of pan-allergens in commercial pollen extracts for allergen immunotherapy // *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* – 2016. – Vol. 117, No.2. – P. 180–185. DOI: 10.1016/j.anai.2016.05.010.
9. Kleine-Tebbe J., Matricardi P.M., G Hamilton R.G. Allergy Work-Up Including Component-Resolved Diagnosis: How to Make Allergen-Specific Immunotherapy More Specific // *Immunol. Allergy. Clin. North. Am.* – 2016. – Vol. 36, No.1. – P. 191–203. DOI: 10.1016/j.iacl.2015.08.012.
10. El-Qutob D., Letrán A., Matheu V., Fernandez-Caldas E. Cancer: Still a contraindication for allergen immunotherapy? Specific immunotherapy and cancer // *World Allergy Organization Journal.* – 2021. – Vol. 14, No.10. – Art. ID: 100597. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100597.
11. Calderón M.A., Bacharier L.B. Controversies in Allergy: A Pro/Con Review of Sublingual Allergen Immunotherapy and Allergic Asthma // *J. Allergy. Clin. Immunol. Pract.* – 2021. – Vol. 9, No.5. – P. 1818–1825. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.029.
12. Mailhol C., Didier A. Allergen-specific immunotherapy in the treatment of pollen allergy // *Rev. Mal. Respir.* – 2013. – Vol. 30, No.2. – P. 142–151. DOI: 10.1016/j.rmr.2012.07.005.
13. Cox L. Sublingual immunotherapy for aeroallergens: Status in the United States // *Allergy Asthma Proc.* – 2014. – Vol. 35, No.1. – P. 34–42. DOI: 10.2500/aap.2014.35.3708.
14. Kinaciyan T., Nagl B., Faustmann S., Frommlet F., Kopp S., Wolkersdorfer M., Wöhrl S., Bastl K., Huber H., Berger U., Bohle B. Efficacy and safety of 4 months of sublingual immunotherapy with recombinant Mal d 1 and Bet v 1 in patients with birch pollen – related apple allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 141, No.3. – P. 1002–1008. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.036.
15. Asero R., Mistrello G., Amato S. Detection of pan-allergens in commercial pollen extracts for allergen immunotherapy // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2016. – Vol. 117, No.2. – P. 180–185. DOI: 10.1016/j.anai.2016.05.010.
16. Rodríguez Del Río P., Díaz-Perales A., Sánchez-García S., Escudero C., Ibáñez M.D., Méndez-Brea P., Barber D. Profilin, a Change in the Paradigm // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 28, No.1. – P. 1–12. DOI: 10.18176/jiaci.0193.
17. Codina R., Lockey R.F. Pollen used to produce allergen extracts // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2017. – Vol. 118, No.2. – P. 148–153. DOI: 10.1016/j.anai.2016.02.005.
18. Wang L., Zhang X., Hu J. Proteomic analysis and identification of possible allergenic proteins in mature pollen of *populus tomentosa* // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, No.1. – Art. No. 250. DOI: 10.3390/ijms19010250.
19. Brier S., Le Mignon M., Jain K., Lebrun C., Peurois F., Kellenberger C., Borda-Le Floch V., Mascarell L., Nony E., Moingeon P. Characterization of epitope specificities of reference antibodies used for the quantification of the birch pollen allergen Bet v 1. // *Allergy.* – 2018. – Vol. 73, No.5. – P. 1032–1040. DOI: 10.1111/all.13364.
20. Costa J., Bavaro S.L., Benedé S., Diaz-Perales A., Bueno-Diaz C., Gelencser E., Klueber J., Larré C., Lozano-Ojalvo D., Lupi R., Mafra I., Mazzucchelli G., Molina E., Monaci L., Martín-Pedraza L., Piras C., Rodrigues P.M., Roncada P., Schrama D., Cirkovic-Velickovic T., Verhoeckx K., Villa C., Kuehn A., Hoffmann-Sommergruber K., Holzhauser T. Are Physicochemical Properties Shaping the Allergenic Potency of Plant Allergens? // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2022. – Vol. 62, No.1. – P. 37–63. DOI: 10.1007/s12016-020-08810-9.
21. Kailaivasan T., Davies J.M. The molecular allergology of subtropical grass pollen // *Mol. Immunol.* – 2018. – Vol. 100. – P. 126–135. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.03.012.
22. Klimek L., Brehler R., Hamelmann E., Kopp M., Ring J., Treudler R., Jakob T., Worm M., Pfaar O. Development of subcutaneous allergen immunotherapy (part 2): preventive aspects and innovations // *Allergo J. Int.* – 2019. – Vol. 28. – P. 107–119. DOI: 10.1007/s40629-019-0097-z.
23. Zimmer J., Bridgewater J., Ferreira F., van Ree R., Rabin R.L., Vieths S. The History, Present and Future of Allergen Standardization in the United States and Europe // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – Art ID: 725831. DOI: 10.3389/fimmu.2021.725831.
24. Nelson H.S. Allergy immunotherapy: Future directions for the 2020s // *Allergy Asthma Proc.* – 2020. – Vol. 41, No.5. – P. 314–325. DOI: 10.2500/aap.2020.41.200041.
25. Игнатов А.А., Раменская Г.В., Смирнов В.В. Современные тенденции в стандартизации препаратов аллергенов // *Фармакокинетика и фармакодинамика.* – 2015. – №1. – С.16–20.
26. Codina R., Crenshaw R. C., Lockey R. F. Considerations About Pollen Used for the Production of Allergen Extracts // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2015. – Vol. 3, No.5. – P. 676–682. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.04.003.
27. D'Amato G., Cecchi L., Bonini S., Nunes C., Annesi-Maesano I., Behrendt H., Liccardi G., Popov T., van Cauwenberge P. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe // *Allergy.* – 2007. – Vol. 62, No.9. – P. 976–990. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01393.x.
28. Larsen J.M., Bang-Berthelsen C.H., Qvortrup K., Sancho

- A.I., Hansen A.H., Andersen K.I.H., Thacker S.S.N., Eiwegger T., Upton J., Bøgh K.L. Production of allergen-specific immunotherapeutic agents for the treatment of food allergy // *Crit. Rev. Biotechnol.* – 2020. – Vol. 40, No. 6. – P. 881–894. DOI: 10.1080/07388551.2020.1772194.
29. Rossi R.E., Monasterolo G., Coco G., Operti D. Possible relationship between systemic side effects and sensitization to rPar j 2 in allergic patients submitted to an ultra-rush (20 min) sublingual immunotherapy and selected by component resolved diagnosis // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2005. – Vol. 138, No. 2. – P. 105–110. DOI: 10.1159/000088431.
 30. Петрова С.Ю., Хлгатын С.В., Бержец В.М., Васильева А.В. Аллергенсодержащие вакцины для специфической иммунотерапии // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* – 2021. – Т. 98, №1. – С. 104–112. DOI: 10.36233/0372-9311-11.
 31. Starchenka S., Heath M.D., Lineberry A., Higenbottam T., Skinner M.A. Transcriptome analysis and safety profile of the early-phase clinical response to an adjuvanted grass allergoid immunotherapy // *World Allergy Org. J.* – 2019. – Vol. 12, No. 11. – Art. ID: 100087. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100087.
 32. Cudowska B., Kapingidza A.B., Pawłowicz M., Pampuch A., Hyduke N., Pote S., Schlachter C.R., Lebensztejn D.M., Chruszcz M., Kowal K. Production and Use of Recombinant Profilins Amb a 8, Art v 4, Bet v 2, and Phl p 12 for Allergenic Sensitization Studies // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25, No. 2. – Art. No. 369. DOI: 10.3390/molecules25020369.
 33. O'Malley A., Kapingidza A.B., Hyduke N., Dolamore C., Kowal K., Chruszcz M. Crystal structure of timothy grass allergen Phl p 12.0101 reveals an unusual profilin dimer // *Acta Biochim. Pol.* – 2021. – Vol. 68, No. 1. – P. 15–22. DOI: 10.18388/abp.2020_5587.
 34. Taube A.A., Gilyok M.T., Sakanyan E.I. Methodological Approaches to Improving the Quality of Medicinal Plant Raw Materials of the Pollen Morphology Group // *Pharm. Chem. J.* – 2022. – Vol. 55, No. 12. – P. 1407–1411. DOI: 10.1007/s11094-022-02589-z.
 35. Park J.W., Jeong K. Y. Allergen standardization // *Allergy Asthma Respir. Dis.* – 2018. – Vol. 6, No. 4. – P. 191–196. DOI: 10.4168/aard.2018.6.4.191.
 36. Солдатов А.А., Медуницын Н.В., Авдеева Ж.И., Бондарев В.П., Миронов А.Н. Препараты лечебных аллергенов: проблемы и пути повышения качества, безопасности и эффективности // *Ведомости НЦЭСМП.* – 2013. – № 4. – С. 31–37.
 37. Федоров А.С., Литвинова Л.С., Бут-Гусаим В.И., Литвиненко С.Н. Аллерген-специфическая иммунотерапия: терапевтические вакцины для аллергических заболеваний // *Медицинская иммунология.* – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 407–422.
 38. Yang Y.Sh., Xu Z.Q., Zhu W., Zhu D.X., Jiao Y.X., Zhang L.Sh., Hou Y.B., Wei J.F., Sun J.L. Molecular and immunochemical characterization of profilin as major allergen from *Platanus acerifolia* pollen // *Int. Immunopharmacology.* – 2022. – Vol. 106. – Art. No. 108601. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108601.
 39. Caraballo L., Valenta R., Acevedo N., Zakzuk J. Are the Terms Major and Minor Allergens Useful for Precision Allergy? // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. ID: 651500. DOI: 10.3389/fimmu.2021.651500.
 40. Landa-Pineda C.M., Arroyo-Becerra A., Rosas-Alvarado A., Terán L.M., García-Cruz M.L., Marchat L.A., Reyes-López C.A. Major allergen from *Amaranthus palmeri* pollen is a profilin: Isolation, partial characterisation and IgE recognition // *Allergol. Immunopathol (Madr).* – 2006. – Vol. 44, No. 2. – P. 160–166. DOI: 10.1016/j.aller.2015.05.002.
 41. D'Amato G. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75, No. 9. – P. 2219–2228. DOI: 10.1111/all.14476.
 42. Fernández-Caldas E., Carnés J., Iraola V., Casanovas M. Comparison of the allergenicity and Olea 1 content of 6 varieties of *Olea europaea* pollen collected during 5 consecutive years // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2007. – Vol. 98, No. 5. – P. 464–470. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60761-2.
 43. Weber R.W. Cross-reactivity of plant and animal allergens // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2001. – Vol. 21, No. 2–3. – P. 153–202. DOI: 10.1385/CRIAI:21-2-3:153.
 44. Daigle B.J., Rekkerth D. J Practical recommendations for mixing allergy immunotherapy extracts // *Allergy Rhinol. (Providence).* – 2015. – Vol. 6, No. 1. – P. 1–7. DOI: 10.2500/ar.2015.6.0111.
 45. Sastre J., Rodríguez F., Campo P., Laffond E., Marín A., Alonso M.D. Adverse reactions to immunotherapy are associated with different patterns of sensitization to grass allergens // *Allergy.* – 2015. – Vol. 70, No. 5. – P. 598–600. DOI: 10.1111/all.12575.
 46. Mitobe Y., Yokomoto Y., Ohashi-Doi K. Safety evaluation of standardized allergen extract of Japanese cedar pollen for sublingual immunotherapy // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 71, No. 3. – P. 529–540. DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.02.009.
 47. Canonica G.W., Cox L., Pawankar R., Baena-Cagnani C.E., Blaiss M., Bonini S., Bousquet J., Calderón M., Compalati E., Durham S.R., van Wijk, R.G., Larenas-Linnemann D., Nelson H., Passalacqua G., Pfaar O., Rosário N., Ryan D., Rosenwasser L., Schmid-Grendelmeier P., Senna G., Valovirta E., Van Bever H., Vichyanond P., Wahn U., Yusuf O. Sublingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2013 // *World Allergy Organ. J.* – 2014. – Vol. 7, No. 6. – P. 4–52. DOI: 10.1186/1939-4551-7-6.
 48. Боков Д.О., Боков В.В., Смирнов Н.Б., Демина Н.Б. Производство и стандартизация пыльцевых аллергенных экстрактов // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2014. – Т. 4, № 9. – С. 68–83.
 49. Kostić A.Z., Milinčić D.D., Petrović T.S., Krnjaja V.S., Stanojević S.P., Barać M.B., Tešić Z.L., Pešić M.B. Mycotoxins and Mycotoxin Producing Fungi in Pollen: Review // *Toxins (Basel).* – 2019. – Vol. 24, No. 11(2). – Art. No. 64. DOI: 10.3390/toxins11020064.

АВТОРЫ

Таубэ Александра Альбертовна – кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник Центра планирования и координации научно-исследовательских работ ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5594-4859. E-mail: Aleksandra.taube@pharminnotech.com

Буянова Татьяна Анатольевна – магистрант ка-

федры экономики и управления ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7033-424X. E-mail: buyanovatanya1@gmail.com

Саканян Елена Ивановна – доктор фармацевтических наук, директор по науке АО «НПО «Микроген». ORCID ID: 0000-0001-8536-4804. E-mail: sakanjan@mail.ru