

УДК 615.31:577.3



Оценка физико-химических свойств и биологической активности лекарственных препаратов на основе тирзепатида

П.И. Макаревич¹, Н.А. Александрушкина¹, П.А. Подлесная²,
Ю.Г. Казаишвили³, П.А. Белый⁴, К.Я. Заславская⁵, А.В. Таганов⁶, И.Н. Дьякова⁷,
Л.И. Щербакова⁷, К.Н. Корянова^{6,7}, Е.С. Мищенко⁷, В.С. Щербакова³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный институт МГУ, Россия, 119234, г. Москва, Ломоносовский пр-кт, д. 27, к. 10

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет Минздрава России», Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

⁷ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

E-mail: victoria_kaptar@mail.ru

Получена 18.08.2025

После рецензирования 26.10.2025

Принята к печати 18.11.2025

В настоящее время среди населения развитых стран наблюдается устойчивый рост распространенности метаболических нарушений. Из них ожирение и сахарный диабет 2 типа представляют наиболее актуальную проблему для здравоохранения. Тирзепатид является инновационным лекарственным препаратом, представляющим собой двойной агонист рецепторов глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП) и глюкагонподобного пептида типа 1 (ГПП-1). Препарат эффективен для лечения сахарного диабета 2 типа и ожирения. Первым лекарственным препаратом с действующим веществом тирзепатид в России стал Тирзетта® (производитель ООО «ПРОМОМЕД РУС»), который является первым в России. Референтным лекарственным препаратом для него выступает Мунджаро® (МНН: тирзепатид, Eli Lilly and Company, США).

Для цитирования: П.И. Макаревич, Н.А. Александрушкина, П.А. Подлесная, Ю.Г. Казаишвили, П.А. Белый, К.Я. Заславская, А.В. Таганов, И.Н. Дьякова, Л.И. Щербакова, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, В.С. Щербакова. Оценка физико-химических свойств и биологической активности лекарственных препаратов на основе тирзепатида. *Фармация и фармакология*. 2025;13(6):529-546. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-6-529-546

© П.И. Макаревич, Н.А. Александрушкина, П.А. Подлесная, Ю.Г. Казаишвили, П.А. Белый, К.Я. Заславская, А.В. Таганов, И.Н. Дьякова, Л.И. Щербакова, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, В.С. Щербакова, 2025

For citation: P.I. Makarevich, N.A. Alexandrushkina, P.A. Podlesnaya, Yu.G. Kazaishvili, P.A. Belyy, K.Ya. Zaslavskaya, A.V. Taganov, I.N. Dyakova, L.I. Shcherbakova, K.N. Koryanova, E.S. Mishchenko, V.S. Shcherbakova. Evaluation of Physicochemical Properties and Biological Activity of Tirzepatide-Based Drugs. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(6):529-546. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-6-529-546

Вопрос об эквивалентности этих лекарственных препаратов является важным и актуальным для уверенности медицинского сообщества в высоком качестве проводимой терапии.

Цель. Провести комплексную сравнительную оценку воспроизведённого лекарственного препарата Тирзетта® (МНН: тирзепатид, производитель ООО «ПРОМОМЕД РУС») и референтного препарата Мунджаро® (МНН: тирзепатид, производитель Eli Lilly and Company, США).

Материалы и методы. Оценка подлинности и качества лекарственных препаратов осуществлялась физико-химическими методами согласно действующей фармакопее ЕАЭС. Проводили спектрофотометрию в УФ области, ВЭЖХ-МС/ОФ, гель-фильтрационную хроматографию. Анализ агонизма к рецепторам ГИП и ГПП-1 проводили *in vitro* при помощи репортерных клеточных линий. Проведённые исследования выполнены в соответствии с руководствами ЕМА, FDA, ЕАЭС и согласно действующей фармакопее ЕАЭС.

Результаты. В результате оценки физико-химических свойств исследуемых серий препарата Тирзетта® и референтного препарата Мунджаро® установлено, что спектры поглощения в ультрафиолетовой области, профиль родственных примесей и их количественное содержание, профиль высокомолекулярных соединений и их количественное содержание, а также масс-спектры во всех исследуемых сериях были аналогичны. В ходе оценки биологической активности серий препарата Тирзетта® и Мунджаро® были получены результаты, демонстрирующие сопоставимость биологической активности вышеуказанных препаратов и высокую эффективность исследуемого препарата в отношении активации рецепторов ГПП-1 и ГИП ($p < 0,0001$).

Заключение. В ходе проведённых исследований была подтверждена эквивалентность физико-химических свойств и биологической активности российского лекарственного препарата Тирзетта® препарату сравнения Мунджаро®.

Ключевые слова: тирзепатид; пептид; синтетический пептид; глюкагоноподобный пептид-1; глюкозозависимый инсулиотропный полипептид; биологическая активность; безопасность; физико-химические свойства; метаболический синдром; сахарный диабет 2 типа

Список сокращений: СД — сахарный диабет; МС — метаболический синдром; НД — нормативная документация; ОВУ — относительное время удерживания; ИМТ — индекс массы тела; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид типа 1; ГПП-1-R — рецептор глюкагоноподобного пептида типа 1; ГПП-1a — агонист рецептора глюкагоноподобного пептида типа 1; ГИП — глюкозозависимый инсулиотропный полипептид; ГИП-R — рецептор глюкозозависимого инсулиотропного полипептида; ЕМА — Европейское агентство лекарственных средств; ЛП — лекарственный препарат; МНН — международное непатентованное наименование; ЕАЭС — Евразийский экономический союз; ВЭЖХ-МС/ОФ — высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией/обращенно-фазовая; HRMS — масс-спектры высокого разрешения; ESI — ионизационное электрораспыление; ГФХ — гель-фильтрационная хроматография; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат.

Evaluation of Physicochemical Properties and Biological Activity of Tirzepatide-Based Drugs

P.I. Makarevich¹, N.A. Alexandrushkina¹, P.A. Podlesnaya²,
Yu.G. Kazaishvili³, P.A. Belyy⁴, K.Ya. Zaslavskaya⁵, A.V. Taganov⁶, I.N. Dyakova⁷,
L.I. Shcherbakova⁷, K.N. Koryanova^{6,7}, E.S. Mishchenko⁷, V.S. Shcherbakova³

¹ Lomonosov Moscow State University, a separate division of the Medical Scientific and Educational Institute of Moscow State University,
27 Lomonosovsky Ave., room 10, Moscow, Russia, 119234

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
23 Kashirskoe Hwy., Moscow, Russia, 115522

³ Tver State Medical University,
4 Sovetskaya Str., Tver, Russia, 170100

⁴ Russian University of Medicine,
4 Dolgorukovskaya Str., Moscow, Russia, 127006

⁵ National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev,
68 Bolshevistskaya Str., Saransk, Russia, 430005

⁶ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1 Barrikadnaya Str., bldg 1, Moscow, Russia, 125993

⁷ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,
11 Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: victoria_kaptar@mail.ru

Received 18 Aug 2025

After peer review 26 Oct 2025

Accepted 18 Nov 2025

Currently, there is a steady increase in the prevalence of metabolic disorders among the population of developed countries. Among them, obesity and type 2 diabetes mellitus are the most important health problems. Tirzepatide is an innovative drug that is a dual agonist of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors.

The medicine is effective for the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity. The first drug with the active substance tirzepatide in Russia was Tirzetta® (manufacturer LLC «PROMOMED RUS»), which is the first in Russia, but not in the world. The reference drug for it is Munjaro® (INN: tirzepatide, Eli Lilly and Company, USA). To date, the question of the equivalence of these drugs has not been fully studied.

The aim. To conduct a comprehensive comparative evaluation of the reproduced drug Tirzetta® (INN: tirzepatide, manufacturer LLC «PROMOMED RUS») and the reference drug Munjaro® (INN: tirzepatide, manufacturer Eli Lilly and Company, USA).

Materials and methods. The authenticity and quality of drugs were assessed by physicochemical methods according to the current pharmacopoeia of the EAEU. Spectrophotometry in the UV region, HPLC-MS/OF, and gel filtration chromatography were performed. The analysis of agonism to GIP and GLP-1 receptors was performed *in vitro* using reporter cell lines. The studies were performed in accordance with EMA, FDA, EAEU guidelines and in accordance with the current EAEU pharmacopoeia.

Results. As a result of the evaluation of the physicochemical properties of the studied series of Tirzetta® and the reference drug Munjaro®, it was found out that the absorption spectra in the ultraviolet region, the profile of related impurities and their quantitative content, the profile of high-molecular-weight compounds and their quantitative content, as well as mass spectra in all the studied series were similar. During the evaluation of the biological activity of the Tirzetta® and Munjaro® series, results were obtained that demonstrated the absence of statistically significant differences in the ability to activate GLP-1 and GIP receptors ($p < 0.0001$).

Conclusion. During the studies, the equivalence of the physicochemical properties and biological activity of the Russian drug Tirzetta® to the comparator drug Munjaro® was confirmed.

Keywords: tirzepatide; peptide; synthetic peptide; glucagon-like peptide-1; glucose-dependent insulinotropic polypeptide; biological activity; safety; physicochemical properties; metabolic syndrome; type 2 diabetes mellitus

Abbreviations: DM — diabetes mellitus; MS — metabolic syndrome; ND — normative documentation; RRT — relative retention time; BMI — body mass index; GLP-1 — glucagon-like peptide type 1; GLP-1-R — glucagon-like peptide type 1 receptor; GLP-1a — glucagon-like peptide type 1 receptor agonist; GIP — glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GIP-R — glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor; EMA — European Medicines Agency; LP — medicinal product; INN — international nonproprietary name; EAEU — Eurasian Economic Union; HPLC-MS/OF — high-performance liquid chromatography with mass spectrometry/reversed-phase; HRMS — high-resolution mass spectra; ESI — electrospray ionization; GFC — gel filtration chromatography; cAMP — cyclic adenosine monophosphate.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболические заболевания, включая сахарный диабет (СД) 2 типа и ожирение, представляют одну из наиболее острых проблем современного здравоохранения. По данным Российского регистра по состоянию на 01.01.2023 г. на диспансерном учете состоят 4 962 762 (3,31% населения РФ), из них на СД 2 типа приходится 92,33% (4,58 млн). Заболеваемость СД 2 типа среди взрослого населения составляет 191,4 на 100 тыс. населения [1].

Метаболический синдром (МС), основными компонентами которого выступают артериальная гипертензия (33,5%), гиперхолестеринемия (29,0%) и ожирение, приобретает характер эпидемии в экономически развитых странах. До 16–30% жителей этих стран страдают различными формами МС, что связано с многократным увеличением риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и повышения уровня смертности [2]. По данным World Obesity Atlas ожидается, что к 2035 году более 1,77 млрд. человек будут иметь избыточный вес (индекс массы тела [ИМТ]=25–29,9 кг/м²), а 1,53 млрд. страдать от ожирения (ИМТ >30 кг/м²) [3]. Прогнозы неутешительны и показывают устойчивый рост этих показателей вплоть до 2050 года [4].

Методы профилактики и лечения различных форм МС строятся на мультимодальном подходе, включающем изменение образа

жизни, лекарственные и хирургические методы, технологии персонализированного мониторинга и психосоциальную поддержку [5, 6]. Применение новых классов препаратов и доказательных стратегий профилактики способствует улучшению метаболического контроля и снижению развития осложнений.

За прошедшее десятилетие были разработаны новые эффективные медикаментозные методы лечения СД 2 типа и ожирения. Так агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1а) — семаглутид и лираглутид — показали высокую эффективность в цели снижения массы тела и улучшения гликемического контроля [7, 8]. Эволюция фармакологического подхода, основанного на агонизме рецепторов ГПП-1, проявилась в появлении мультиагонистов компонентов «инкретиновой оси», что способствует значительному повышению гликемического контроля и комплексной коррекции метаболических нарушений [9]. Результаты доклинических и клинических исследований продемонстрировали высокий терапевтический потенциал данных препаратов [9]. На сегодняшний день единственным зарегистрированным лекарственным препаратом (ЛП) такого класса является тирзепатид — двойной агонист рецепторов ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП) [10]. Впервые тирзепатид был зарегистрирован в 2021 году в США (торговое наименование [ТН] — Мунджаро®,

производитель Eli Lilly and Company) [11]. На территории РФ препараты тирзепатида не были зарегистрированы, в связи с чем долгое время население РФ не имело доступа к ЛП на основе данного соединения. Высокая эффективность тирзепатида в отношении снижения веса, лечения основных компонентов ожирения и метаболического синдрома и предотвращения рисков возникновения ассоциированных осложнений была продемонстрирована в клинических исследованиях, что увеличило потребность в разработке отечественных ЛП, позволяющих расширить географию его применения [12].

В январе 2025 года тирзепатид впервые появился на российском рынке под ТН Тирзетта®, производимый компанией ООО «ПРОМОМЕД РУС». Метод химического синтеза, который был использован при производстве пептидных молекул препарата, имеет ряд потенциальных преимуществ: более контролируемый производственный процесс, снижение риска контаминации биологическими примесями и возможность точного контроля структуры конечного продукта [13]. Однако для сложных пептидов, таких как тирзепатид, химический синтез требует тщательной оптимизации условий реакции и методов очистки. В связи с этим собственная технология производства субстанции, используемая для отечественного ЛП Тирзетта® приобретает особое значение.

Стоит отметить, что доказательство биоэквивалентности воспроизведённых ЛП становится неотъемлемой частью процесса их регистрации, что подтверждается актуальными требованиями как национальных регуляторов, так и международных агентств, таких как Европейское агентство лекарственных средств (EMA). В апреле 2024 года завершилось обсуждение руководства EMA «Guideline on the Development and Manufacture of Synthetic Peptides», которое определяет основные требования к методикам характеристики, контролю качества и производственным процессам ЛП на основе синтетических пептидов¹ [14]. Данное руководство служит фундаментом для обеспечения соответствия воспроизведённых препаратов установленным критериям качества, безопасности и эффективности. Согласно положениям руководства, для подтверждения эквивалентности двух пептидов в составе ЛП достаточно, и во многих случаях даже более репрезентативно, предъявления доказательств соответствия их физико-химических свойств и биологической активности точными современными методами исследования.

ЦЕЛЬЮ данного исследования стало проведение комплексного сравнительного

исследования физико-химических свойств и биологической активности ЛП Тирзетта® (МНН: тирзепатид) и референтного препарата Мунджаро® (МНН: тирзепатид).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемые образцы

В целях формирования репрезентативного профиля качества и получения достоверных данных по сопоставимости действующего вещества тирзепатид в двух эквивалентных препаратах использовали три серии воспроизведённого ЛП. Информация об исследуемых сериях представлена в таблице 1.

Сравнительные исследования физико-химических свойств препаратов

Для анализа спектральных характеристик исследуемых препаратов проводили спектрофотометрию в ультрафиолетовой области (200–400 нм) согласно рекомендациям действующей фармакопеи ЕАЭС, ст. 2.1.2.53². При сравнении спектров поглощения в УФ-области исследуемые растворы каждой серии каждого препарата разводили водой для инъекций до концентрации тирзепатида в растворе 0,5 мг/мл. Исходные растворы каждой серии получали путём смешивания содержимого 7 картриджей шприц-ручек и отбора усреднённой пробы. Анализ проводили на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 (Shimadzu, Япония).

Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировали на приборе LCMS-9030 (Shimadzu, Япония) методом ионизационного электрораспыления (ESI). Измерения проводили в режиме положительных ионов. Образцы растворяли деионизированной водой до концентрации 1,25 мг/мл и вводили в объёме 0,1 мкл в дозатор масс-спектрометра без разделения. Использовали следующие параметры: напряжение на капилляре — 4,5 кВ; диапазон сканирования масс — 100–5000 m/z; внешняя калибровка — раствором NaI в MeOH/H₂O; осушающие и подогревающие газы (азот) — по 10 л/мин; распыляющий газ (азот) — 3 л/мин; температура интерфейса — 300°C; скорость потока ацетонитрил/вода (5/95) — 0,4 мл/мин. Данные обрабатывали с помощью программы LabSolutions v.5.114.

Подтверждение подлинности и определение количественного содержания тирзепатида выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Определение проводили в соответствии с требованиями фармакопеи ЕАЭС (ст. 2.1.2.28).

¹ EMA. Development and manufacture of synthetic peptides - Scientific guideline. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/development-and-manufacture-synthetic-peptides-scientific-guideline>

² 2.1.2.53. Рамановская спектрофотометрия. Фармакопея Евразийского экономического союза. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://eec.eaeunion.org/upload/medialibrary/9de/2-chast-1-toma-Farmakopei-Soyuza-s-vozmozhnostyu-poiska_.pdf

Анализ проводили при помощи жидкостного хроматографа высокого давления с УФ-детектором на диодной матрице на колонке Kinetex C18, 100 Å, (4,6 × 150 мм, размер частиц 2,6 мкм), заполненной сорбентом типа L1 (производитель Phenomenex, кат. № 00F-4462-E0). Идентификацию тирзепатида проводили при длине волны 210 нм (оптимально для пептидной связи). Температура колонки составляла 30°C, скорость потока подвижной фазы — 0,7 мл/мин, температура автосамплера — 5°C, время хроматографирования — 30 мин. Элюирование проводили при соотношении подвижных фаз (А/В) — 45:55. В приведенных условиях ориентировочное время удерживания пика тирзепатида составляло от 14 до 20 мин.

Далее готовили стандартный образец (СО) заданной концентрации. Для этого: около 15,0 мг (точная навеска) СО тирзепатида помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, добавляли 8 мл растворителя, перемешивали до полного растворения вещества, доводили объем раствора растворителем до метки и снова перемешивали (концентрация тирзепатида — 1,5 мг/мл).

Подтверждение подлинности проводили путём сопоставления времени удерживания и УФ-спектра исследуемого пика со СО тирзепатида. Количество вещества рассчитывали путём сравнения площадей пиков анализируемых образцов и стандарта.

Перед началом измерений производилась проверка пригодности хроматографической системы согласно ст. 2.1.2.36.

Проверка пригодности хроматографической системы (ППХС):

Хроматографическая система пригодна, если:

- Относительное стандартное отклонение значений площади пиков тирзепатида для пяти последовательных хроматограмм стандартного раствора — не более 2,0%;
- Относительное стандартное отклонение времени удерживания пиков тирзепатида для пяти последовательных хроматограмм стандартного раствора — не более 2,0%;
- Коэффициент симметрии, рассчитанный по пику тирзепатида на хроматограмме стандартного раствора — 0,8–2,0;
- Число теоретических тарелок, рассчитанное по пику тирзепатида на хроматограмме стандартного раствора, — не менее 1000.

Определение количественного содержания примесей также выполняли методом обращенно-фазовой ВЭЖХ (ОФ ВЭЖХ) согласно ст. 2.1.2.28 фармакопеи ЕАЭС с использованием градиентного режима элюирования.

Для анализа примесей готовили стандартный раствор: около 15,0 мг (точная навеска) СО тирзепатида помещали в мерную колбу

вместимостью 10 мл, добавляли 8 мл растворителя, перемешивали до полного растворения вещества, доводили объем раствора растворителем до метки и снова перемешивали. Затем 1 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора растворителем до метки и перемешивали (концентрация тирзепатида — 0,015 мг/мл).

В качестве растворителя использовали 100 мМ фосфатный буферный раствор pH 7,5). Подвижную фазу А готовили: 9,2 г аммония дигидрофосфата Р помещали в химический стакан вместимостью 1000 мл, растворяли в 800 мл воды для хроматографии Р, доводили pH полученного раствора до значения 3,7±0,1 потенциометрически с помощью фосфорной кислоты Р, прибавляли 100 мл ацетонитрила для хроматографии Р и перемешивали. Количественно переносили в мерную колбу, вместимостью 1000 мл, доводили объем раствора водой для хроматографии Р до метки и перемешивали. Подвижную фазу фильтровали через мембранный фильтр из нейлона с размером пор 0,45 мкм (ООО «Лаборатория воды», кат. № NY045050L или аналогичного качества), отбрасывая первые 100 мл фильтрата и дегазируя под вакуумом.

Подвижная фаза В: смешивали 200 мл воды для хроматографии Р, 600 мл ацетонитрила для хроматографии Р и 200 мл 2-пропанола Р. Перемешивают и обрабатывали ультразвуком около 15 мин, охлаждадали до комнатной температуры.

Для дозирования испытуемого раствора 2,5 мг смешивали содержимое 7 шприцев/картриджей и отбирали усредненную пробу. Затем 1,5 мл препарата помещали в мерную колбу вместимостью 5 мл, доводили объем раствора до метки растворителем и перемешивали (концентрация тирзепатида — 1,5 мг/мл). Готовили 2 раствора. Для дозирования 5 мг — смешивали содержимое 4 шприцев/картриджей и отбирали усредненную пробу. Затем 0,75 мл препарата помещали в мерную колбу вместимостью 5 мл, доводили объем раствора до метки растворителем и перемешивали (концентрация тирзепатида — 1,5 мг/мл). Готовили 2 раствора.

Раствор плацебо: 3,0 мл (для дозирования 2,5 мг), 1,5 мл (для дозирования 5 мг), 1,0 мл (для дозирования 7,5 мг), 0,75 мл (для дозирования 10 мг), 0,6 мл (для дозирования 12,5 мг), 0,5 мл (для дозирования 15 мг) смеси вспомогательных веществ, входящих в состав препарата, помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили объем раствора до метки растворителем и перемешивали.

Проверка пригодности хроматографической системы (ППХС):

Хроматографическая система пригодна, если:

- Отношение сигнал/шум для пика

тирзепатида на хроматограмме раствора для проверки чувствительности — не менее 10;

- Относительное стандартное отклонение значений площади пика тирзепатида на пяти последовательных хроматограммах стандартного раствора — не более 5,0%;
- Коэффициент симметрии пика тирзепатида на хроматограммах стандартного раствора — 0,8–2,0;
- Число теоретических тарелок, рассчитанное по пику тирзепатида на хроматограмме стандартного раствора, — не менее 1000;
- Отношение пик/впадина (p/v) между пиком тирзепатида и пиком с относительным временем удерживания около 1,11 на хроматограмме раствора для проверки разрешения — не менее 1,2.

В таблице 2 отражены параметры программирования градиента.

В приведённых условиях ориентировочное время удерживания тирзепатида тирзепатида составляло от 23 до 27 мин.

Количественное определение высокомолекулярных соединений проводили методом гель-фильтрационной хроматографии (ГФХ) в соответствии с требованиями фармакопеи ЕАЭС 2.1.2.28. Исследование проводили на жидкостном хроматографе высокого давления с УФ-детектором на колонке, заполненной сорбентом (силикагелем с химически модифицированными дигидроксипропановыми группами (L20) Waters Insulin HMWP, 7,8 мм×300 мм, размер частиц 10 мкм, (производитель Waters)). Длина волны детектирования составляла 280 нм, скорость потока подвижной фазы — 0,5 мл/мин, температура термостата колонки — 50°C, температура autosamplers — 5°C, объем вводимой пробы — 40 мкл, время хроматографирования — 30 мин с изократическим режимом элюирования. По результатам валидации, время удерживания пика мономера составляло около 16 мин. Ориентировочное время удерживания пиков высокомолекулярных соединений — около 15 мин (непосредственно перед пиком мономера). Все исследования проводили в трёх независимых повторах.

В качестве подвижной фазы использовали раствор, который готовили согласно методики: в мерную колбу объёмом 1000 мл помещали 29,2 г натрия хлорида Р и 1,56 г натрия дигидрофосфата Р, растворяли в 400 мл воды для хроматографии Р, прибавляли 0,34 мл фосфорной кислоты Р и 500 мл 2-пропанола Р, перемешивали. Доводили объем раствора водой для хроматографии Р до метки и перемешивали. Фильтровали под вакуумом через мембранный фильтр из нейлона с диаметром пор 0,45 мкм (ООО «Лаборатория воды»,

кат. № NY045050L или аналогичного качества), отбрасывая первые порции фильтрата.

Для дозировки 2,5 мг 1,5 мл выдержанного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 5 мл, доводили объем раствора до метки растворителем, перемешивали и фильтровали через мембранный фильтр из регенерированной целлюлозы (RC) с размером пор 0,45 мкм (ООО «Лаборатория воды», кат. № SFRCL04525 или аналогичного качества) (концентрация тирзепатида — 1,5 мг/мл).

Для дозировки 5 мг 0,75 мл выдержанного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 5 мл, доводили объем раствора до метки растворителем, перемешивали и фильтровали через мембранный фильтр из регенерированной целлюлозы (RC) с размером пор 0,45 мкм (ООО «Лаборатория воды», кат. № SFRCL04525 или аналогичного качества) (концентрация тирзепатида — 1,5 мг/мл).

Стандартный раствор готовили аналогично указанной выше методики «Подтверждение подлинности и определение количественного содержания тирзепатида». Испытуемый раствор готовили согласно методике количественного определения примесей.

Проверка пригодности хроматографической системы (ППХС):

Хроматографическая система пригодна, если:

- Относительное стандартное отклонение, рассчитанное по площадям пиков мономера тирзепатида на хроматограммах стандартного раствора при повторных введениях, — не более 5,0 %;
- Коэффициент симметрии для пика мономера тирзепатида на хроматограмме стандартного раствора — 0,8–2,0;
- Число теоретических тарелок, рассчитанное по пику мономера тирзепатида на хроматограмме стандартного раствора, — не менее 1000;
- Отношение сигнал/шум для пика мономера тирзепатида на хроматограмме раствора для проверки чувствительности — не менее 10.

Исследование биологической активности *in vitro*

Сравнительное *in vitro* исследование биологической активности исследуемых лекарственных препаратов проводили на двух модельных системах, представляющих собой клеточные линии, экспрессирующие человеческий рецептор ГПП-1 (GLP1R/CRE-Luc/HEK293, Cobiaoer, кат. № CBP71117, КНР) или ГИП (GIPR/CRE-Luc/HEK293 Cobiaoer, кат. № CBP71346, КНР) со стабильно интегрированной в геном репортерной конструкцией под контролем Cre-зависимого промотора. Обработка клеток

данной модельной системы агонистами ГПП-1 или ГИП рецептора активирует сигнальный путь, что вызывает экспрессию гена люциферазы. В отсутствие агонистов рецептор не активируется, а сигнал люминесценции низкий. В присутствии агониста люминесценция, активированная путем ГПП-1 или ГИП (в зависимости от клеточной линии), может быть обнаружена дозозависимым образом с помощью детектирования биолюминесценции [14].

Клеточные линии GIPR/CRE-Luc/HEK293 и GLP1R/CRE-Luc/HEK293 культивировали согласно инструкциям производителя. Для исследования агонизма клетки высаживали в лунки 96-луночного планшета из расчета 40 тыс. клеток/лунка в объеме 100 мкл на лунку. Через 24 ч к клеткам добавляли препарат сравнения Мунжаро® или образцы препарата Тирзетта® (МНН: Тирзепатид) в объеме 10 мкл на лунку так, чтобы при добавлении достигалась необходимая концентрация препарата. Диапазон исследуемых концентраций был выбран согласно инструкциям производителя и составил от 10^{-12} до 10^{-6} М. Тестирование проводили в диапазоне концентраций, охватывающем как минимальные, так и максимально эффективные дозы (согласно инструкции производителя). В качестве отрицательного контроля использовали среду роста, которую добавляли в таком же объеме. После добавления образцов клетки инкубировали при 37°C в условиях CO₂-инкубатора в течение необходимого времени инкубации (5 ч согласно инструкциям производителя). Затем клетки лизировали с помощью буфера, содержащего субстрат люциферазы (D-люциферин), с помощью коммерческого набора для анализа активности люциферазы светлячка, ONE-Step™ Luciferase Assay System (BPS Biosciences, КНР) в соответствии с протоколом изготовителя. В каждую лунку планшета добавляли 100 мкл рабочего раствора субстрата, а интенсивность сигнала люминесценции определяли с помощью люминометрического модуля системы Perkin-Elmer EnVision (Perkin Elmer, США) через 15–20 минут инкубации после внесения. Специфическую активность исследуемых препаратов (ED₅₀) вычисляли как дозу, при которой достигается 50% максимального эффекта, на основании значений активности, полученных в результате трех независимых испытаний.

Статистическая обработка

Молекулярные ионы в спектрах анализировались в программе LabSolutions v.5.114. Статистическую обработку полученных результатов проводили в программном обеспечении GraphPad Prism 10.4.2 (GraphPad Software, США). Критерии приемлемости результатов были выбраны согласно требованиям действующей фармакопеи ЕАЭС ФС 2.3.12.0, Решения ЕЭК № 85, а также согласно

Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств под редакцией Миронова А.Н. (2013 г.)^{3, 4}. Проводили оценку параметров первоначальных данных (наличие выбросов, распределение данных, оценка гомогенности дисперсий) для определения дальнейших статистических методик согласно ФЕАЭС. Проверку статистической значимости модели осуществляли с помощью F-критерия Фишера на уровне $p < 0,05$ и коэффициента детерминации R^2 от 0,7 до 1. Выбор совместного использования R^2 и F-критерия обусловлен необходимостью получения максимально объективной оценки качества модели. Только при достижении этого показателя модель считается статистически достоверной и пригодной для дальнейшего использования^{5, 6}.

Предварительная обработка данных биологической активности включала нормализацию исходных значений интенсивности люминесценции.

Наличие выбросов в выборке определяли с помощью метода ROUT. Финальная обработка включала построение кривой «доза–ответ» на основе нормализованных данных с использованием метода нелинейной регрессии. Анализ зависимости «доза–ответ» и сравнение испытуемых образцов проводили с учетом применения математической модели по следующим параметрам: значение верхней и нижней асимптот, значение углового коэффициента (β), значение относительной специфической активности образца.

Для статистического анализа была выбрана 4-параметрическая логистическая модель — расширенная форма классической логистической функции, которая включает четыре параметра для более точного описания кривой «доза–эффект»: минимальный эффект (нижняя асимптота), максимальный эффект (верхняя асимптота), EC₅₀ (доза, вызывающая 50% эффекта), β — угол наклона.

Полученные в исследовании первичные данные представляли в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD).

³ Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. Том Часть 1. — Москва: Гриф и К, 2012. — 944 с. EDN: SDEWMP

⁴ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Таможенные документы. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.alta.ru/tamd/oc/16sr0085/?ysclid=mfpiibknu6g985461506>

⁵ Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. Том Часть 1. — Москва: Гриф и К, 2012. — 944 с. EDN: SDEWMP

⁶ Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. — Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2002. — 266 с. EDN: XYHSQB

РЕЗУЛЬТАТЫ

УФ-спектроскопия

На сегодня действующие фармакопеи не содержат установленных значений оптической плотности для тирзепатида. Результаты проведённого нами исследования показали аналогичность УФ-спектров поглощения воспроизведённого препарата Тирзетта® и референтного Мунджаро® (Рис. 1, табл. 3).

Таким образом, спектры поглощения в ультрафиолетовой области препаратов Тирзетта® и Мунджаро® аналогичны, что говорит об идентичности строения молекулы.

Высокоэффективная жидкостная хроматография, сопряжённая с масс-спектрометрией, обеспечивает высокоточное определение молекулярной массы по ионным пикам в МС-спектре. На рисунке 2 представлены масс-спектры лекарственного препарата Мунджаро® и Тирзетта®.

Таким образом, масс-спектры во всех исследуемых сериях Тирзетта® и Мунджаро® сопоставимы и соответствуют расчётной массе тирзепатида.

Подтверждение подлинности и определение тирзепатида методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии

На хроматограммах всех испытуемых растворов присутствовал пик, соответствующий по времени удерживания пику тирзепатида в заданных условиях. Хроматограммы исследуемых образцов ЛП и СО были сопоставимы (допустимое отклонение $\pm 15\%$ от времени удерживания стандартного образца) (ОФС.1.2.1.2.0001 Хроматография⁷). Содержание тирзепатида во всех образцах соответствовало заявленным нормам (Рис. 3).

Определение примесей

Результаты количественного определения примесей представлены в таблице 4.

По результатам проведённого исследования профиль родственных примесей и их количественное содержание в образцах исследуемых препаратов Мунджаро® и Тирзетта® соответствует нормативной документации на ЛП. Однако собственная технология синтеза и очистки активной фармацевтической субстанции позволила существенно уменьшить количество гидрофильных и гидрофобных примесей.

Методом гель-фильтрационной ВЭЖХ произвели количественную оценку высокомолекулярных

соединений в составе исследуемых лекарственных препаратов. Оценку производили при длине волны 280 нм. По результатам исследования, время удерживания тирзепатида для всех исследуемых лекарственных препаратов составило от 15 до 18 мин. Пики высокомолекулярных соединений находились непосредственно перед пиком тирзепатида. Время удерживания составило около 15 мин (Рис. 4).

Результаты количественного определения высокомолекулярных соединений в исследуемых образцах представлены в таблице 5.

Таким образом профиль высокомолекулярных соединений и их количественное содержание в образцах исследуемых препаратов Мунджаро® и Тирзетта® аналогичны.

Сравнительное исследование биологической активности *in vitro*

Исследование биологической активности лекарственных препаратов проводили путём оценки чувствительности при активации рецепторов ГИП и ГПП-1 в культуре клеток. Сравнительное *in vitro* исследование биологической активности воспроизведённого препарата Тирзетта® и референтного препарата Мунджаро® на модели репортерной клеточной линии GLP1R/CRE-Luc/HEK293 и GIPR/CRE-Luc/HEK293 было проведено в трех независимых биологических повторах. Полученные первичные данные и вычисленные результаты отвечали требованиям пригодности системы и критериям приемлемости результатов.

Результаты оценки первичных данных на модели GLP1R/CRE-Luc/HEK293 (табл. 6) показали, что коэффициенты вариации не превышают 30% в каждой экспериментальной точке, а разброс данных (т.е. дисперсия) однороден.

Представлены значения коэффициентов вариации для каждого значения концентрации препаратов, а также результаты оценки гомогенности дисперсии выборки. На рисунке 5 образцы препарата Тирзетта® и референтного препарата Мунджаро® демонстрируют положительную зависимость «доза–ответ» в экспериментальной модели.

Результаты статистического анализа полученных кривых представлены в таблице 7 в виде $M \pm SD$ с приведёнными значениями коэффициентов ковариации CV (%).

Результаты оценки первичных данных на модели GIPR/CRE-Luc/HEK293 (табл. 8) показали, что коэффициенты вариации не превышают 30% в каждой экспериментальной точке, а разброс данных (т.е. дисперсия) однороден.

На представленном графике (Рис. 6) образцы препарата Тирзетта® и референтный препарат Мунджаро® демонстрируют положительную

⁷ ОФС.1.2.1.2.0001 Хроматография. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia-regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/1-2-1-2-khromatograficheskie-metody-analiza/khromatografiya/>

зависимость «доза–ответ» в экспериментальной модели GIPR/CRE Luciferase Reporter HEK293.

Для статистического анализа была использована 4-параметрическая логистическая модель. Результаты статистического анализа полученных кривых представлены в таблице 9 в виде $M \pm SD$ с приведёнными значениями коэффициентов ковариации CV (%).

Таким образом, в ходе оценки биологической активности исследуемых серий препарата Тирзетта® и Мунджаро® были получены результаты, демонстрирующие отсутствие статистически значимых различий по способности активировать рецепторы ГПП-1 и ГИП ($p < 0,0001$).

Полученные экспериментальные данные позволяют охарактеризовать разработанную методику, а также выбранные тест-системы, как обладающие высокой дискриминативной способностью. Это подтверждается низкими значениями дисперсии средних показателей люминесценции, что, в свою очередь, обеспечивает высокую мощность дисперсионного анализа. Низкий уровень внутригрупповой вариативности способствует повышению чувствительности статистических тестов к выявлению даже минимальных межгрупповых различий.

Таким образом, в рамках работы с помощью воспроизводимого и точного метода было подтверждено соответствие профиля биологической активности воспроизведенного препарата Тирзетта® (МНН: тирзепатид; раствор для подкожного введения, 2,5 мг, производитель АО «Биохимик», Россия) препарату сравнения Мунджаро® (МНН: тирзепатид, раствор для инъекций, 5 мг, Eli Lilly and Company, США).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы концепция мультиагонизма в эндокринологии получила значительное развитие. Мультиагонисты «инкретиновой оси» представляют перспективный инструмент контроля метаболических нарушений. Эволюция фармакологического подхода, основанного на агонизме рецепторов ГПП-1, включает изучение различных двойных и тройных мультиагонистов, способных одновременно активировать рецепторы ГПП-1, ГИП и глюкагона.

Одновременная активация рецепторов ГПП-1 и ГИП позволяет преодолеть ограничения монотерапии агонистами рецепторов ГПП-1 [9]. ГПП-1 и ГИП представляют собой инкретиновые гормоны, которые высвобождаются в кишечнике в ответ на поступление питательных веществ и стимулируют активность β -клеток поджелудочной железы с последующей секрецией инсулина. Ключевое инсулиотропное действие ГПП-1 осуществляется через рецептор, связанный с G-белком класса В и проявляется за счет

образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [12]. ГИП, состоящий из 42 аминокислотных остатков и секретируемый нейроэндокринными к-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки в ответ на поступление питательных веществ, стимулирует секрецию инсулина в большей степени по сравнению с ГПП-1 [9]. Важнейшей особенностью ГИП является их расположение непосредственно в адипоцитах, что приводит к снижению веса именно за счет жировой, а не мышечной ткани, обеспечивая формирование силуэта и, главное, метаболически здоровое похудение. Также стоит отметить, что активация ГИП нивелирует некоторые нежелательные реакции, которые в ряде случаев могут возникнуть на фоне применения агонистов ГПП-1. Так активация ГИП приводит к снижению частоты тошноты и других реакций со стороны ЖКТ [10].

Успешная разработка химически синтезированного тирзепатида может стимулировать дальнейшие исследования в области химического синтеза других инкретиновых препаратов, включая агонисты рецепторов ГПП-1 и будущие мультиагонисты, что может привести к созданию новых, более эффективных терапевтических опций [9].

Особенности определения специфической активности препаратов на основе сложных белковых и пептидных молекул требуют комплексного подхода, включающего как физико-химические, так и биологические методы анализа [15].

Оценка физико-химических свойств

Оценка поглощения белками УФ-излучения является надёжным и чувствительным методом определения структуры белков, что влияет на их свёртываемость и функциональность [16]. Спектрофотометрия показала идентичные кривые поглощения в УФ-области: максимум поглощения в области ниже 230 нм, плечо в диапазоне 225–230 нм и выраженный пик при 291 нм. Совпадение спектров свидетельствует о конформационной эквивалентности обоих препаратов [17].

Особое значение имеет отсутствие различий в профиле связанных примесей и продуктов деградации, поскольку эти факторы могут влиять на безопасность и эффективность препарата. Такие примеси в препарате, содержащем пептид, могут образовываться в результате деструкции активного вещества во время производства или хранения и оказывать влияние на эффективность и безопасность конечного продукта [18]. К подобным примесям также относятся пептиды с неправильно структурой, возникающей из-за ошибок в аминокислотной последовательности, удаления отдельных аминокислотных остатков, а также окисления или рацемизации аминокислот [19].

Таблица 1 – Объекты исследования

Наименование лекарственного препарата	Производитель	Серия	Годеи до
Тирзетта®, раствор для подкожного введения, 2,5 мг (Тирзетта®-1)	АО «Биохимик», Россия	010124	01/2026
Тирзетта®, раствор для подкожного введения, 2,5 мг (Тирзетта®-2)	АО «Биохимик», Россия	020124	01/2026
Тирзетта®, раствор для подкожного введения, 2,5 мг (Тирзетта®-3)	АО «Биохимик», Россия	030124	01/2026
Мунджаро®, раствор для инъекций, 5 мг	Eli Lilly and Company, США	D665365A	04/2025

Таблица 2 – Градиентная программа элюирования для оценки примесей в препаратах тирзепатида

Время, мин	Подвижная фаза А, %	Подвижная фаза В, %	Примечание
0→7	54→(45±4)	46→(55±4)	1 линейный градиент.
7→37	(45±4)	(55±4)	1 стадия изократического элюирования.
37→49	(45±4)→10	(55±4)→90	2 линейный градиент.
49→52	10	90	2 стадия изократического элюирования.
52→53	10→54	90→46	3 линейный градиент, переход в равновесное состояние.
53→60	54	46	3 стадия изократического элюирования, переход в равновесное состояние.

Таблица 3 – Результаты спектрофотометрического анализа препаратов тирзепатида

Наименование лекарственного препарата	Производитель	Серия	$\lambda_{\text{max, нм}}$	$\lambda_{\text{min, нм}}$
Тирзетта®, раствор для подкожного введения, 2,5 мг	АО «Биохимик», Россия	010124	281,0±0,7	249,4±1,2
Тирзетта®, раствор для подкожного введения, 2,5 мг	АО «Биохимик», Россия	020124	281,2±1,1	249,1±0,6
Тирзетта®, раствор для подкожного введения, 2,5 мг	АО «Биохимик», Россия	030124	281,2±0,4	249,3±0,8
Мунджаро®, раствор для инъекций, 5 мг	Eli Lilly and Company, США	D665365A	281,2±0,5	248,9±0,9

Таблица 4 – Результаты определения количественного содержания примесей в образцах исследуемых препаратов

Параметр (норма)	Тирзетта® 010124	Тирзетта® 020124	Тирзетта® 030124	Мунджаро® D665365A
Гидрофильные примеси, %				
ОВУ 0,81 (не более 1,5%)	0,05±0,01	0,06±0,05	0,20±0,08	0,34±0,03
ОВУ 0,90 (не более 4,0%)	–	–	0,06±0,01	0,28±0,04
ОВУ 0,94 (не более 1,5%)	0,07±0,04	0,07±0,02	0,13±0,07	–
Сумма гидрофильных примесей (не более 7,0%)	0,12±0,041	0,13±0,054	0,39±0,107	0,62±0,05
Гидрофобные примеси 1, %				
ОВУ 1,11 (не более 3,0%)	0,05±0,02	–	–	0,49±0,13
ОВУ 1,18 (не более 2,0%)	0,11±0,08	0,21±0,06	0,48±0,11	0,96±0,14
Сумма гидрофобных примесей 1 (не более 5,0%)	0,16±0,082	0,21±0,06	0,48±0,11	1,45±0,191
Гидрофобные примеси 2 (не более 2,0%)	–	–	–	–
Единичная неидентифицированная примесь (не более 1,0%)	–	–	–	–
Сумма всех примесей (не более 10,0%)	0,28±0,092	0,34±0,081	0,87±0,153	2,075±0,197

Примечание: ОВУ — относительное время удерживания.

Таблица 5 – Результаты количественного определения высокомолекулярных соединений в исследуемых образцах

Наименование лекарственного препарата	Производитель	Серия	ВМС, %
Тирзетта®, раствор для подкожного введения, 2,5 мг	АО «Биохимик», Россия	010124	0,32%
Тирзетта®, раствор для подкожного введения, 2,5 мг	АО «Биохимик», Россия	020124	0,23%
Тирзетта®, раствор для подкожного введения, 2,5 мг	АО «Биохимик», Россия	030124	0,20%
Мунджаро®, раствор для инъекций, 5 мг	Eli Lilly and Company, США	D665365A	0,68%

Таблица 6 – Оценка первичных данных исследования GLP1R/CRE-Luc/HEK293

log[C], M	Значение коэффициента вариации полученных данных, %				Значение p^*
	Тирзетта®-1	Тирзетта®-2	Тирзетта®-3	Мунджаро®	
-5	7,0	5,6	3,2	7,5	0,5931
-6	5,3	7,7	3,4	4,8	0,5761
-7	6,8	5,9	3,8	10,6	0,0800
-8	4,0	7,1	9,1	9,3	0,0750
-9	9,9	8,3	8,2	15,2	0,0280
-10	11,6	15,9	26,0	25,9	0,4119
-11	25,8	23,6	17,9	11,3	0,1467
-12	28,0	7,6	18,7	9,3	0,0682

Примечание: * — оценка разброса данных $p > 0,05$ — гомогенность дисперсий подтверждена.

Таблица 7 – Результаты анализа логистических кривых GLP1R/CRE-Luc/HEK293

Препарат	Коэффициент детерминации, R^2	Значение F-критерия Фишера	Log EC_{50}	Отношение угла наклона β к референту
Тирзетта®-1	0,9983	F=6900 ($p < 0,0001$)	-8,71±0,014 CV=0,2	0,98
Тирзетта®-2	0,9977	F=4771 ($p < 0,0001$)	-8,67±0,016 CV=0,2	0,93
Тирзетта®-3	0,9985	F=6112 ($p < 0,0001$)	-8,71±0,014 CV=0,2	0,93
Мунджаро®	0,9948	F=2630 ($p < 0,0001$)	-8,89±0,020 CV=0,2	—

Таблица 8 – Оценка первичных данных исследования GIPR/CRE-Luc/HEK293

log[C], M	Значение коэффициента вариации полученных данных, %				Гомогенность дисперсий*
	Тирзетта®-1	Тирзетта®-2	Тирзетта®-3	Мунджаро®	
-8	14,6	14,6	13,1	7,4	0,5189
-9	12,5	10,3	22,6	7,3	0,2959
-10	16,6	11,8	29,1	23,2	0,4751
-11	11,7	12,5	23,0	12,6	0,0908
-12	19,6	13,9	16,7	24,5	0,7829
-13	20,2	23,6	13,5	19,0	0,4650
-14	6,3	12,8	5,1	28,6	0,6686
-15	15,0	18,4	25,9	14,2	0,7094

Примечание: * — гомогенность дисперсий определяли путём оценки разброса данных, в столбце представлены значения p результата Brown-Forsythe test

Таблица 9 – Результаты анализа логистических кривых GIPR/CRE Luciferase Reporter HEK293

Препарат	Коэффициент детерминации, R^2	Значение F-критерия Фишера	Log EC_{50}	Отношение угла наклона β к референту
Тирзетта®-1	0,9365	F=180,6 ($p < 0,0001$)	-12,12±0,097 CV=0,8	0,8
Тирзетта®-2	0,9489	F=227,4 ($p < 0,0001$)	-12,20±0,176 CV=1,45	0,8
Тирзетта®-3	0,8613	F=68,3 ($p < 0,0001$)	-12,18±1,310 CV=10,8	1,1
Мунджаро®	0,9697	F=312,0 ($p < 0,0001$)	-12,20±0,385 CV=3,2	—

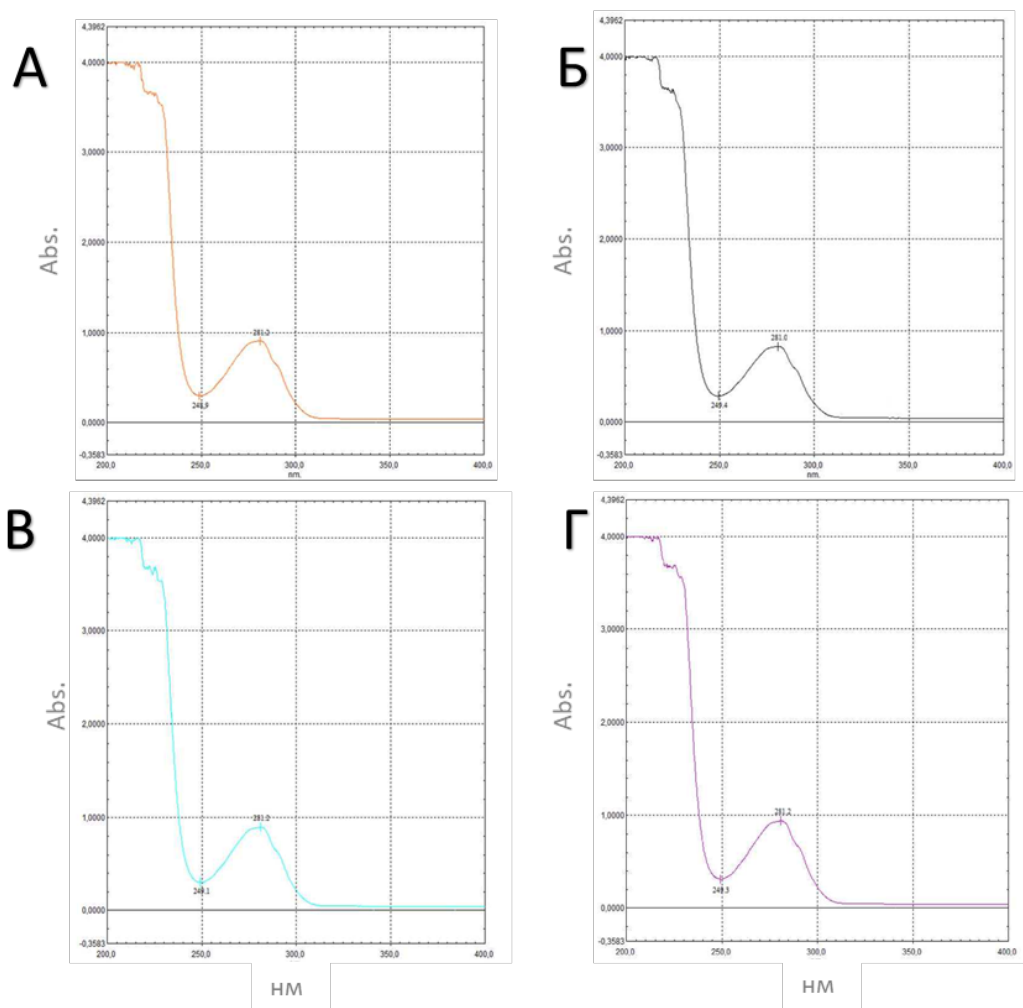


Рисунок 1 – Спектр поглощения лекарственных препаратов тирзепатида.

Примечание: А — Мунджаро® (D665365A); Б — Тирзетта® (010124); В — Тирзетта® (020124); Г — Тирзетта® (030124).

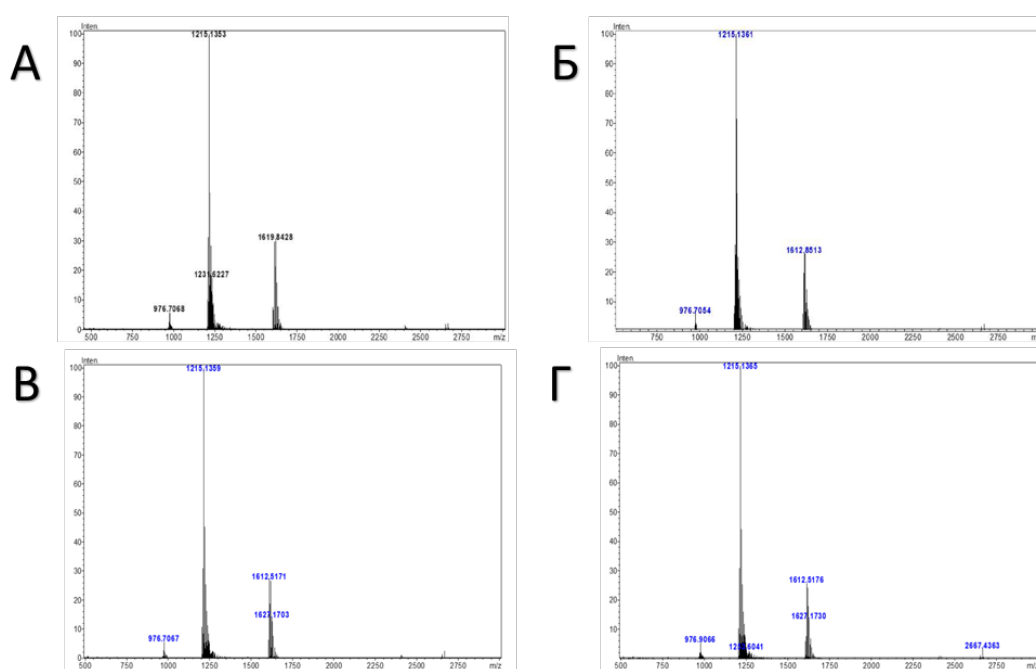


Рисунок 2 – Масс-спектры растворов лекарственных препаратов тирзепатида.

Примечание: А — Мунджаро® (D665365A); Б — Тирзетта® (010124); В — Тирзетта® (020124); Г — Тирзетта® (030124).

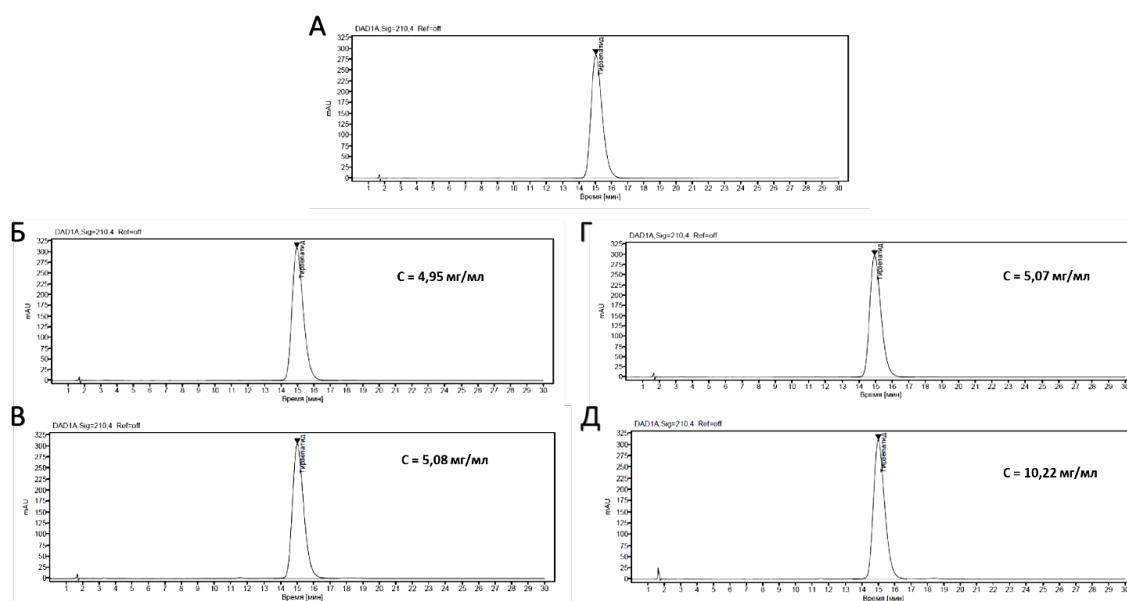


Рисунок 3 – Полученные хроматограммы исследуемых растворов тирзепатида.

Примечание: А — СО тирзепатида; Б — Тирзетта® (серия 010124); В — Тирзетта® (серия 020124); Г — Тирзетта® (серия 030124); Д — Мунджаро® (D665365A).

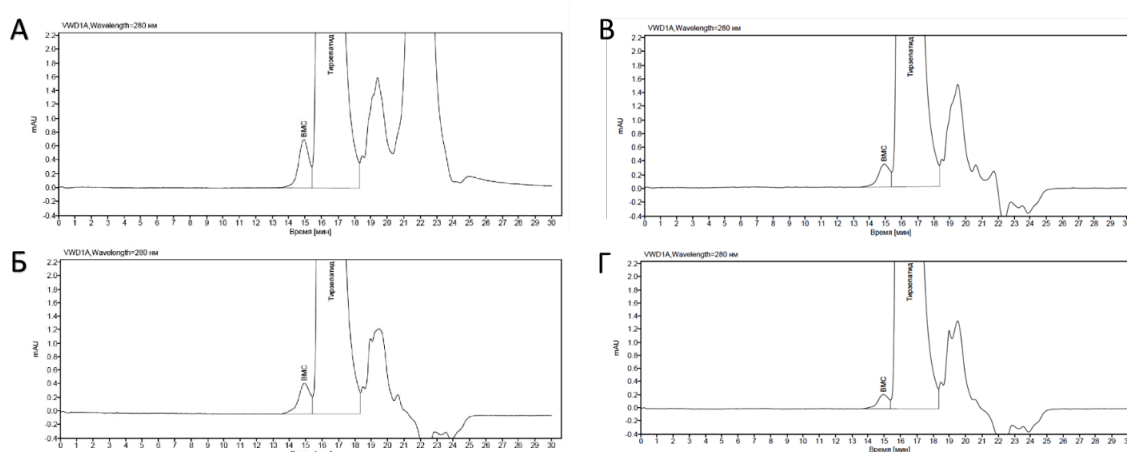


Рисунок 4 – Хроматограмма растворов лекарственных препаратов тирзепатида и примесей.

Примечание: А — Мунджаро® (D665365A); Б — Тирзетта® (010124); В — Тирзетта® (020124); Г — Тирзетта® (030124).

Зависимость "доза-ответ" GLP1R-HEK-LUC Тирзепатид

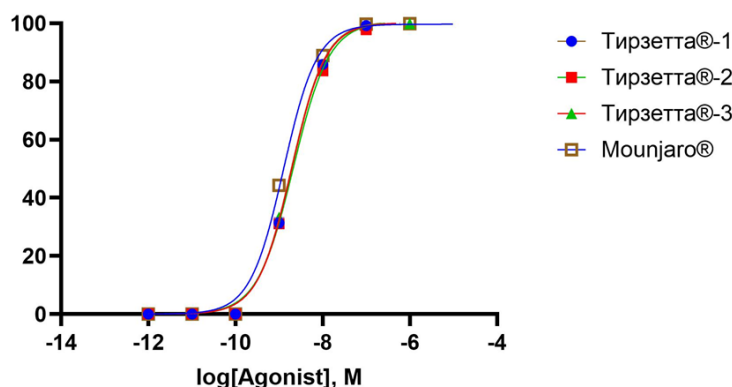
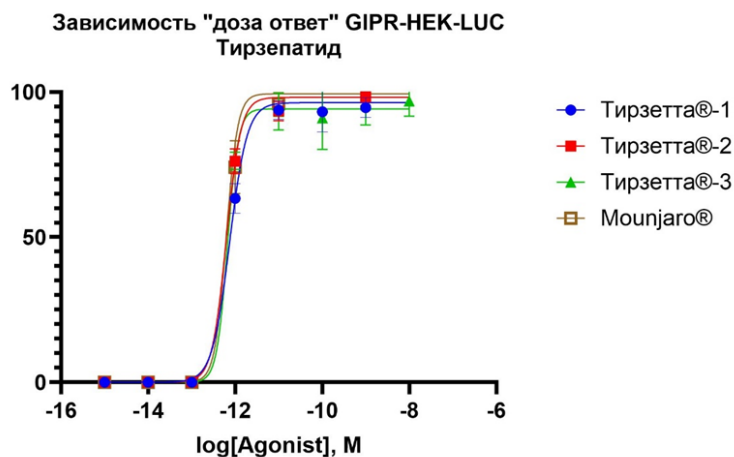


Рисунок 5 – Зависимость величины люминесцентного сигнала от концентрации внесенного агониста GLP-1R ($n=3$).

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$, а также с логистическими кривыми (по результатам нелинейной регрессии).



**Рисунок 6 – Зависимость величины люминесцентного сигнала
от концентрации внесенного агониста GIPR ($n=3$).**

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$, а также с логистическими кривыми (по результатам нелинейной регрессии).

Хроматографические методы являются «золотым стандартом» для характеристики пептидных ЛП и позволяют выявлять даже минорные различия в структуре молекул. Идентичность хроматографических профилей действующего вещества (тирзепатида) в составе препаратов Тирзетта® и Мунджаро® подтверждает их структурную эквивалентность [15].

Современные тенденции в фармацевтическом дизайне детерминируют необходимость комплексного подхода, при котором оптимизации подлежит не только активная фармацевтическая субстанция, но и состав вспомогательных веществ, в частности, консервантов в парентеральных лекарственных формах. Отказ от использования фенола и бензилового спирта в пользу инновационных систем доставки позволяет исключить эти компоненты из рецептуры. Данный подход направлен на минимизацию рисков развития реакций гиперчувствительности и повышение общего профиля безопасности фармакотерапии, а также токсичности [20].

По результатам проведенного исследования ЛП Тирзетта® содержит в 4,2 раза меньше примесей, чем референтный препарат Мунджаро®, что говорит в пользу того, что первый безопаснее для пациентов. Следует учесть, что терапия СД 2 типа и ожирения продолжительна и впоследствии может перейти в пожизненный приём препаратов. Такие примеси, как фенол и бензиловый спирт, могут накапливаться в организме при длительном приёме и вызывать токсические эффекты. Элиминация примесей из состава препарата Тирзетта® обеспечивает ряд фармакотехнологических и клинических преимуществ, к которым относится — снижение локальной токсичности и раздражающего действия в месте введения, что повышает переносимость

терапии, особенно у сенсibilизированных пациентов, а также при длительном применении. Кроме того, исключается вероятность проявления системных токсических эффектов и нежелательных взаимодействий с другими лекарственными средствами, обусловленных свойствами консервантов. Следовательно, разработка безконсервантных форм соответствует современным регуляторным требованиям и способствует повышению приверженности лечению за счет улучшенного профиля безопасности и биосовместимости.

Таким образом, проведенное исследование подтверждает, что на сегодняшний день в России удалось разработать эффективный метод получения пептидных ЛП, позволяющий уменьшить образование рацемических примесей, упростить очистку целевого продукта, повысить его чистоту и выход, а также снизить себестоимость. Стоит отметить также, что химический синтез может обеспечить ряд преимуществ по сравнению с биотехнологическим производством, включая большую воспроизводимость процесса, снижение риска микробиологической контаминации и потенциально меньшую стоимость производства. Эти факторы особенно важны для обеспечения доступности инновационных ЛП для широких слоев населения [21]. Учитывая растущую распространенность СД 2 типа и ожирения, доступность эффективных препаратов приобретает критическое значение для общественного здравоохранения [1].

Оценка биологической активности *in vitro*

Использование репортерных клеточных линий — один из наиболее эффективных скрининговых подходов для оценки биологической активности ЛП в *in vitro* [22].

Данная модель представляет собой генетически модифицированные клетки, в которые введены репортерные гены под контролем промоторов, активируемых при связывании лиганда с рецептором и последующей активации сигнального пути. Такие линии позволяют количественно оценивать активность рецепторных взаимодействий посредством измерения экспрессии репортера — обычно флуоресцентного белка. Уровень биолюминесценции прямо пропорционален количеству фермента и связывающей активности того или иного транскрипционного фактора [23].

Сопоставимость результатов активации рецепторов ГИП и ГПП-1 между исследуемыми препаратами свидетельствует о сохранении ключевых структурно-функциональных характеристик молекулы тирзепатида, которые определяют свойства и биологическую активность пептида. Это критически важно, поскольку именно двойная активность в отношении двух инкретиновых рецепторов определяет уникальный терапевтический профиль тирзепатида [9].

Совокупность полученных результатов полностью подтверждает исходную гипотезу о биоэквивалентности воспроизведённого препарата Тирзетта® и референтного препарата Мунджаро®. Данный факт свидетельствует о том, что при производстве ЛП Тирзетта® оптимизированы условия синтеза и очистки с целью минимизации образования структурных вариантов и примесей [24].

Подтверждение биоэквивалентности позволяет экстраполировать полученные ранее сведения о безопасности и эффективности референтного препарата на воспроизведенные лекарственные препараты без изучения последних в широкомасштабных клинических исследованиях [25].

Клиническая эффективность

На сегодняшний день в мировой практике известны два основных зарегистрированных препарата тирзепатида — Мунджаро® и Зепбаунд® (Eli Lilly and Company, США). Несмотря на то, что оба препарата содержат одинаковое активное вещество — тирзепатид — они имеют разные показания. Так, Мунджаро® зарегистрирован для лечения СД 2 типа, в то время как Зепбаунд® применяется для лечения ожирения и сопутствующих состояний. Тирзетта® же зарегистрирован по обоим показаниям [26].

Помимо тирзепатида исследовались и другие молекулы двойных агонистов. Так, NNC0090-2746 прошёл две фазы клинических исследований (Фаза 1 и Фаза 2a) у пациентов с СД 2 типа [27]. Исследования показали, что препарат обладает гипогликемическим эффектом и снижает массу тела, однако, дальше Фазы 2a его разработка не продвинулась — он не достиг клинических

исследований Фазы 3 и не был зарегистрирован для медицинского применения. В исследовании второй фазы NNC0090-2746, характеризующийся сбалансированной активностью в отношении рецепторов ГПП-1 и ГИП, назначался ежедневно подкожно в дозе 1,8 мг на протяжении 12 недель. На фоне терапии NNC0090-2746 по сравнению с плацебо отмечалось снижение уровня HbA_{1c} на 0,96% ($p < 0,001$) и веса тела на 1,67% ($p = 0,06$).

Тирзепатид, активность которого более выражена в отношении рецепторов ГИП, назначался еженедельно подкожно в различных дозах (1, 5, 10 и 15 мг) в течение 26 недель. Степень снижения уровня HbA_{1c} была дозозависимой (1,73, 1,89 и 2,07%), при этом 45–90% пациентов на фоне терапии тирзепатидом достигали целевого уровня HbA_{1c} .

Анализируя данные этих исследований, можно сделать вывод о большей эффективности тирзепатида по сравнению с NNC0090-2746 в отношении снижения уровня HbA_{1c} и веса тела, которая наблюдалась уже через 12 недель терапии. Объяснением этому могут служить различия химической структуры, аффинности и баланса активности препаратов в отношении рецепторов ГПП-1 и ГИП [9].

Результаты исследования Фазы II послужили основанием для начала клинических программ с тирзепатидом третьей Фазы III у пациентов с СД 2 типа (SURPASS) и у пациентов с ожирением (SURMOUNT) [27]. Клинические исследования продемонстрировали беспрецедентную эффективность тирзепатида. Было выявлено, что препарат позволяет достичь значимого и устойчивого снижения массы тела, а также выраженного улучшения кардиометаболических показателей у пациентов с ожирением и/или СД 2 типа [28–31]. В целом, лечение тирзепатидом приводило к снижению веса примерно на 8–15% от исходной массы тела у больных с СД2 и от 15 до 23% у пациентов с ожирением и избыточной массой тела, что сопоставимо по эффективности с некоторыми хирургическими вмешательствами. Отмечается уменьшение окружности талии, в среднем, на 15 см, что свидетельствует о снижении выраженности висцерального ожирения. Значительная доля пациентов достигает снижения веса $\geq 5\%$, а значительная доля — снижения веса на $\geq 15–20\%$, что существенно превышает результаты предшествующих препаратов и соответствует или превосходит лучшие современные аналоги. Помимо изменений веса, наблюдалось снижение систолического давления на 4,9–6,4 мм рт.ст., улучшение гликемического контроля (снижение HbA_{1c} на 1,8–2,4%), а также положительная динамика липидного профиля: общий холестерин снижался на 0,25–0,37 ммоль/л,

ЛПНП — на 0,15–0,24 ммоль/л, триглицериды — на 0,31–0,43 ммоль/л, ЛПВП увеличился на 0,05–0,08 ммоль/л. Главным преимуществом тирзепатида в лечении пациентов с ожирением является снижение риска СД на 94%. Внедрение этого препарата в практику — это переход от ведения уже существующего диабета к активной профилактике этого заболевания. Это и есть самый эффективный путь к снижению глобального бремени СД2 для общества в целом. Побочные эффекты преимущественно связаны с желудочно-кишечным трактом, но, как правило, легкие и обратимые. Серьезные осложнения или повышение риска гипогликемии не выявлены. Таким образом, тирзепатид обеспечивает эффективное, универсальное и хорошо переносимое лечение для долгосрочного контроля веса и метаболического здоровья.

Ограничения исследования

Несмотря на то, что использование множественных методологических подходов обеспечивает высокую степень достоверности результатов проведенного исследования, необходимо отметить ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Так, репортерные клеточные линии, используемые для оценки активности *in vitro*, представляют собой

упрощенные модели рецепторного взаимодействия. Реальная физиологическая среда характеризуется значительно большей сложностью межклеточных взаимодействий и регуляторных механизмов [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного сравнительного исследования физико-химических характеристик и биологической активности Тирзетта® (производитель ООО «ПРОМОМЕД РУС») и Мунджаро® (Eli Lilly and Company, США) убедительно продемонстрировали эквивалентность этих двух препаратов.

Совокупность полученных данных свидетельствует о том, что Тирзетта® представляет собой высококачественное лекарственное средство, обеспечивающее сопоставимую терапевтическую эффективность с референтным ЛП, при лучших показателях безопасности. С научной точки зрения, полученные данные вносят вклад в понимание структурно-функциональных взаимосвязей в молекуле тирзепатида и подтверждают стабильность ключевых фармакофорных групп.

Результаты исследования создают научную основу для дальнейшей разработки пептидных мультитагонистов, открывая перспективы расширения доступности инновационных лекарственных средств.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при поддержке компании ООО «Промомед Рус».

Спонсор не оказывал влияние на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

П.И. Макаревич, Н.А. Александрюшкина — проведение исследования, обработка данных и интерпретация результатов; П.А. Подлесная, Ю.Г. Казайшвили, А.В. Таганов — организация исследований, анализ и подбор литературных источников, написание текста статьи; В.С. Щербакова, К.Я. Заславская, П.А. Белый — разработка концепции исследования, анализ и описание результатов, пересмотр и редактирование текста рукописи; К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, Л.И. Щербакова, И.Н. Дьякова — анализ данных, пересмотр и редактирование текста рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // Терапевтический архив. — 2019. — Т. 91, №10. — С. 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364
2. Агарков Н.М., Титов А.А., Корнеева С.И., Коломиец В.И., Аксёнов В.В., Колпина Л.В. Метаболический синдром как актуальная проблема здравоохранения (аналитический обзор) // Здравоохранение Российской Федерации. — 2023. — Т. 67, № 2. — С. 136–141. DOI: 10.47470/0044-197X-2023-67-2-136-141. EDN: PUBLXN
3. Janić M., Janež A., El-Tanani M., Rizzo M. Obesity: Recent Advances and Future Perspectives // Biomedicine. — 2025. — Vol. 13, No. 2. — P. 368. DOI: 10.3390/biomedicine13020368
4. GBD 2021 Adult BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021 // Lancet. — 2025. — Vol. 405, No. 10481. — P. 813–838.

- DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00355-1. Erratum in: *Lancet*. – 2025. – Vol. 406, No. 10505. – P. 810. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01722-2
5. Аметов А.С., Шохин И.Е., Рогожина Е.А., Бодрова Т.Г., Невретдинова М.Е., Белый П.А., Заславская К.Я., Щербакова В.С., Куркин Д.В., Корянова К.Н., Мищенко Е.С., Кесова Э.Ю., Козлов Е.Д., Самошкина Е.С., Андреев Д.Н., Казаишвили Ю.Г., Носков С.М., Балыкова Л.А. Сравнительный анализ физико-химических свойств, биоэквивалентности, безопасности и переносимости отечественного семаглутида // *Фармация и фармакология*. – 2023. – Т. 11, № 4. – С. 324–346. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-4-324-346
 6. Аметов А.С., Белый П.А., Заславская К.Я., Рогожина Е.А., Щербакова В.С., Казаишвили Ю.Г., Таганов А.В., Бодрова Т.Г., Мищенко Е.С., Корянова К.Н., Щербакова Л.И. Сравнительное исследование фармакокинетических параметров, биоэквивалентности, безопасности, переносимости и иммуногенности лекарственного препарата для лечения ожирения на основе семаглутида // *Фармация и фармакология*. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 231–246. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-3-231-246
 7. Шабутдинова О.Р., Даутов А.Р., Самков А.А., Кононенко А.В., Саргалиев А.Ф., Давлетшин А.Р., Андреева П.А., Зарбеева К.Р., Торшхоева Д.А., Рахмонкулов У.А., Афанасьев А.А. Семаглутид — эффективность в снижении веса и побочные эффекты при применении по данным исследований SUSTAIN, PIONEER, STEP // *Проблемы Эндокринологии*. – 2023. – Т. 69, № 3. – С. 68–82. DOI: 10.14341/probl13197
 8. Андреев-Андреевский А.А., Машкин М.А., Ваннус М., Фадеева О.В., Казаишвили Ю.Г., Куркин Д.В., Заславская К.Я., Белый П.А., Таганов А.В., Рогожина Е.А., Корянова К.Н., Мищенко Е.С., Бодрова Т.Г., Щербакова В.С. Исследование эффективности лекарственных препаратов лираглутида на модели индуцированного метаболического синдрома у экспериментальных животных // *Фармация и фармакология*. – 2025. – Т. 13, № 3. – С. 171–183. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-171-183
 9. Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А. Мультиагонисты «инкретиновой оси» как перспективный инструмент управления кардиометаболическим риском при синдроме висцерального ожирения // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 4755. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4755
 10. Титова В.В., Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю. Медикаментозная терапия ожирения: современные подходы и перспективы // *Focus Эндокринология*. – 2024. – Т. 5, № 4. – С. 40–48. DOI: 10.62751/2713-0177-2024-5-4-18 EDN: GRIFCN
 11. Syed Y.Y. Tirzepatide: First Approval // *Drugs*. – 2022. – Vol. 82, No. 11. – P. 1213–1220. DOI: 10.1007/s40265-022-01746-8
 12. Forzano I., Varzideh F., Avvisato R., Jankauskas S.S., Mone P., Santulli G. Tirzepatide: A Systematic Update // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23, No. 23. – P. 14631. DOI: 10.3390/ijms232314631
 13. Gorup B. Production of large-scale peptides in solution // *Biochem Soc Trans*. – 1990. – Vol. 18, No. 6. – P. 1299–1306. DOI: 10.1042/bst0181299
 14. Anghel S.A., Badea R.A., Chiritoiu G., Patriche D.S., Alexandru P.R., Pena F. Novel luciferase-based glucagon-like peptide 1 reporter assay reveals naturally occurring secretagogues // *Br J Pharmacol*. – 2022. – Vol. 179, No. 19. – P. 4738–4753. DOI: 10.1111/bph.15896
 15. Алпатова Н.А., Гайдерова Л.А., Яковлев А.К., Мотузова Е.В., Лысыкова С.Л., Солдатов А.А., Авдеева Ж.И. Особенности определения специфической активности биотехнологических лекарственных средств // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 13–26.
 16. Biter A.B., Pollet J., Chen W.H., Strych U., Hotez P.J., Bottazzi M.E. A method to probe protein structure from UV absorbance spectra. *Anal Biochem*. 2019. – Vol. 587:113450. DOI: 10.1016/j.ab.2019.113450
 17. Alhiary R., Kesselheim A.S., Gabriele S., Beall R.F., Tu S.S., Feldman W.B. Patents and Regulatory Exclusivities on GLP-1 Receptor Agonists // *JAMA*. – 2023. – Vol. 330, No. 7. – P. 650–657. DOI: 10.1001/jama.2023.13872
 18. Gumieniczek A., Berecka-Rycerz A. Metabolism and Chemical Degradation of New Antidiabetic Drugs: A Review of Analytical Approaches for Analysis of Glutides and Gliflozins // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, No. 8. – P. 2127. DOI: 10.3390/biomedicines11082127
 19. D'Hondt M., Bracke N., Taevernier L., Gevaert B., Verbeke F., Wynendaele E., De Spiegeleer B. Related impurities in peptide medicines // *J Pharm Biomed Anal*. – 2014. – Vol. 101. – P. 2–30. DOI: 10.1016/j.jpba.2014.06.012
 20. Ахмедбаева И.А., Круглова Л.С., Грязева Н.В. Сопровождение пациентов на терапии аргПП1: практические решение для косметологов // *Медицинский алфавит*. – 2025. – № 1(23). – С. 7–10. DOI: 10.33667/2078-5631-2025-23-7-10
 21. Лиджиева А.А., Смолярчук Е.А., Кокорина А.Е., Смирнов В.В., Егоренков Е.А. Использование биотехнологических препаратов как способ повышения безопасности фармакотерапии: современное состояние проблемы и перспективы развития // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2016. – Т. 16, № 3. – С. 145–150.
 22. Reimann F., Williams L., da Silva Xavier G., Rutter G.A., Gribble F.M. Glutamine potently stimulates glucagon-like peptide-1 secretion from GLUTag cells // *Diabetologia*. – 2004. – Vol. 47, No. 9. – P. 1592–1601. DOI: 10.1007/s00125-004-1498-0
 23. Lai C., Jiang X., Li X. Development of luciferase reporter-based cell assays // *Assay Drug Dev Technol*. – 2006. – Vol. 4, No. 3. – P. 307–315. DOI: 10.1089/adt.2006.4.307
 24. Талибов О.Б. Сравнительные исследования аналогов биотехнологических лекарственных препаратов // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 93–100. DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-2-93-100 EDN: ZKETXF
 25. Драницына М.А., Захарова Т.В., Ниязов Р.Р. Свойства процедуры двух односторонних тестов для признания биоэквивалентности лекарственных препаратов // *Ремедиум*. – 2019. – № 3. – С. 40–47. DOI: 10.21518/1561-5936-2019-3-40-47 EDN: NNNZLM.
 26. Meng Z., Yang M., Wen H., Zhou S., Xiong C., Wang Y. A systematic review of the safety of tirzepatide-a new dual GLP1 and GIP agonist – is its safety profile

- acceptable? // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1121387. DOI: 10.3389/fendo.2023.1121387
27. Frias J.P., Bastyr E.J. 3rd, Vignati L., Tschöp M.H., Schmitt C., Owen K., Christensen R.H., DiMarchi R.D. The Sustained Effects of a Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist, NNC0090-2746, in Patients with Type 2 Diabetes // *Cell Metab.* – 2017. – Vol. 26, No. 2. – P. 343–352.e2. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.07.011
28. Qin W., Yang J., Ni Y., Deng C., Ruan Q., Ruan J., Zhou P., Duan K. Efficacy and safety of once-weekly tirzepatide for weight management compared to placebo: An updated systematic review and meta-analysis including the latest SURMOUNT-2 trial // *Endocrine*. – 2024. – Vol. 86, No. 1. – P. 70–84. DOI: 10.1007/s12020-024-03896-z
29. Bi Y., Lu S., Tang J., Du L., Ji L. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Patients with Type 2 Diabetes: Analysis of SURPASS-AP-Combo by Different Subgroups // *Diabetes Ther.* – 2024. – Vol. 15, No. 5. – P. 1125–1137. DOI: 10.1007/s13300-024-01561-2
30. Аметов А.С., Галстян Г.Р., Дудина М.А., Ерина Е.Э., Киселева Т.А., Климонтов В.В., Кононенко И.В., Цыганкова О.В. «DiaLogos. Проверка фактов» – сохранение традиций и научных ценностей Научной группы по изучению инсулиносекреции // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. – 2024. – Т. 13, № 4. – С. 6–16. DOI: 10.33029/2304-9529-2024-13-4-06-16
31. Nauck M.A., D'Alessio D.A. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regrading glycaemic control and body weight reduction // *Cardiovasc Diabetol.* 2022. – Vol. 21, No. 1. – P. 169. DOI: 10.1186/s12933-022-01604-7
32. Конопина К.М., Кособокова Е.Н., Косоруков В.С. Актуальные подходы к оценке биологической активности иммуноцитоккинов в условиях *in vitro* // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 10–22. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-3-10-22

АВТОРЫ

Макаревич Павел Игоревич — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией, МГУ имени М.В. Ломоносова Лаборатория медицинской биоинженерии (Медицинский научно-образовательный институт). ORCID ID: 0000-0001-8869-5190. E-mail: makarevichpi@my.msu.ru

Александрюшкина Наталья Андреевна — кандидат биологических наук, лаборант, МГУ имени М.В. Ломоносова Лаборатория медицинской биоинженерии (Медицинский научно-образовательный институт). E-mail: alexandrushkinana@my.msu.ru

Подлесная Полина Алексеевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2312-5546. E-mail: polina.pod@yandex.ru

Казаишвили Юрий Георгиевич — кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0826-4177. E-mail: ykaza87@icloud.com

Белый Петр Александрович — доктор медицинских наук, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5998-4874. E-mail: pbely@ncpharm.ru

Заславская Кира Яковлевна — ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-7348-9412. E-mail: kiryonok@yandex.ru

Таганов Алексей Викторович — доктор

медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ. ORCID ID: 0000-0001-5056-374X. E-mail: matis87177@yandex.ru

Дьякова Ирина Николаевна — кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой биологии и физиологии, и.о. декана факультета последипломного образования ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0002-9522-7605. E-mail: irochkadyakova@mail.ru

Щербакова Лариса Ивановна — кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой неорганической, физической и коллоидной химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7806-2805. E-mail: shcherbakovali@mail.ru

Корянова Ксения Николаевна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации ФПО ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; доцент кафедры фармации, общей фармакологии и фармацевтического консультирования ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1571-9301. E-mail: kskor-16@mail.ru

Мищенко Екатерина Сергеевна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры токсикологической и аналитической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7778-8391. E-mail: ekaterina-mischenko1809@mail.ru

Щербакова Виктория Сергеевна — кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7251-8744. E-mail: victoria_kaptar@mail.ru