



2025 Том / Volume XIII

№ 2

Научно-практический журнал
Scientific and Practical Journal

ISSN 2307-9266
e-ISSN 2413-2241

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACY & PHARMACOLOGY



Обзоры, лекции
Reviews, Lectures

Фармакогнозия, ботаника
Pharmacognosy, Botany

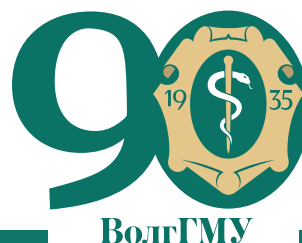
**Фармацевтическая технология
и биотехнология**
Pharmaceutical Technology
and Biotechnology

**Фармацевтическая
и токсикологическая химия**
Pharmaceutical and Toxicological
Chemistry

**Фармакология и клиническая
фармакология**
Pharmacology and Clinical
Pharmacology

**Информационные технологии
в фармации**
Information Technologies
in Pharmacy

**Организация и экономика
фармацевтического дела**
Organization and Economy
of Pharmacy



Главный редактор

Петров В.И. академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Заместители главного редактора

Озеров А.А. доктор химических наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Корянова К.Н. кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

Редакционная коллегия

Куркин В.А. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Самара, Россия

Зилфикаров И.Н. профессор РАН, доктор фармацевтических наук, г. Москва, Россия

Саканян Е.И. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Москва, Россия

Вавер И. PhD, профессор, г. Варшава, Польша

Ханферьян Р.А. доктор медицинских наук, профессор, г. Москва, Россия

Буске П. MD, профессор, г. Страсбург, Франция

Кампизи К. MD, PhD, профессор, г. Генуя, Италия

Наркевич И.А. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Санкт-Петербург, Россия

Егорова С.Н. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Казань, Россия

Сомасундарам С. MD, Россия / Индия

Ответственный секретарь: Мищенко Е.С., кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

Переводчик: Лебединская Т.М., г. Пятигорск, Россия

Технический редактор: Доценко М.А., г. Пятигорск, Россия

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(сокращенное наименование: ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России).

400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Адрес издательства и редакции: 357532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

Телефон: +7 (8793) 32-44-74. E-mail: pharmjournal@mail.ru

www.pharmpharm.ru

Объединенный каталог. Пресса России. Газеты и журналы. Индекс 94183

Формат А4, тираж 1000 экз. Цена свободная. Дата подписания в печать 22.07.2025; выход в свет 01.08.2025

Журнал «Фармация и фармакология» включен в перечень рецензируемых научных изданий, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и в соответствии с пунктом 5 правил формирования перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (Перечень ВАК), Scopus, Web of Science (ESCI), РИНЦ, eLibrary, ВИНТИ, РГБ, Киберленинка, Соционет, EMBASE, Chemical Abstracts (CAS),

Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich'sWeb, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE, University of Oxford, The British Library, Universitait Gent, Université de Montréal, University of Saskatchewan.

Отпечатано в соответствии с предоставленными материалами в ООО «Бюро новостей»,
355000, Россия, г. Ставрополь, ул. Серова, д. 278А

Scientific and Practical Journal

PHARMACY & PHARMACOLOGY

(ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ)

Frequency of 6 issues per year

Volume XIII, Issue 2, 2025

The mass media registration certificate

ПИ № ФС77–67428 от 13.10.2016

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Editor-in-Chief	
Vladimir I. Petrov	Academician RAS, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Volgograd, Russia
Deputy Editor-in-Chief	
Aleksandr A. Ozerov	Doctor of Sciences (Chemistry), Professor, Volgograd, Russia
Ksenia N. Koryanova	Candidate of Sciences (Pharmacy), Pyatigorsk, Russia
Editorial Board	
Vladimir A. Kurkin	Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Samara, Russia
Ifrat N. Zilfikarov	Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor of RAS, Moscow, Russia
Elena I. Sakanyan	Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Moscow, Russia
Iwona Wawer	PhD, Professor, Warsaw (Poland)
Roman A. Khanfer'yan	Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Moscow, Russia
Pascal Bousquet	MD, PhD, Professor, Strasbourg, France
Campisi Corradino	MD, PhD, Professor, Genoa, Italy
Igor A. Narkevich	Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Saint-Petersburg, Russia
Svetlana N. Egorova	Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Kasan, Russia
Somasundaram Subramanian	MD, Russia/India

Executive Editor: Ekaterina S. Mischenko, Candidate of Sciences (Pharmacy), Pyatigorsk, Russia

Translator: Tatiana M. Lebedinskaya, Pyatigorsk, Russia

Technical editor: Marina A. Dotsenko, Pyatigorsk, Russia

Founder: Volgograd State Medical University. 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

Publisher and editors office address: 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University

Phone number: +7(8793) 32-44-74. E-mail: pharmjournal@mail.ru

www.pharmpharm.ru

Union catalogue: Russian Press / Newspapers and journals. Code 94183

A4 size, 1000 issues circulation. Price free

Journal "Pharmacy & Pharmacology" is recommended International Committee Of Medical Journal Editors and included in Higher Attestation Commission, Scopus, Web of Science (ESCI), Russian citation database, eLibrary, ARISTI (All-Russian Institute of Scientific and Technical Information), RSL (Russian State Library), CyberLeninka, Socionet, EMBASE, Chemical Abstracts (CAS), Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich'sWeb, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE, University of Oxford, The British Library, Universitait Gent, Université de Montréal, University of Saskatchewan.

Printed in the LLC "Buro novostey" in accord with provided materials. 278A, Serova Str., Stavropol, 355000



© Volgograd State Medical University, 2025

© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University, 2025

© Authors, 2025

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENT

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / RESEARCH ARTICLES

<i>Н.Е. Москалева, П.М. Резванов, В.М. Самойлов, В.Г. Варзиева, С.Н. Басханова, В.В. Тарасов, Е.А. Смолярчук, Д.А. Кудлай, С.А. Апполонова</i> Метаболомное исследование кардиотоксичности лекарственных препаратов на зебрафиш в качестве модельного организма: эндотелиальная и митохондриальная дисфункция, окислительный стресс70	<i>N.E. Moskaleva, P.M. Rezvanov, V.M. Samoylov, V.G. Varzieva, S.N. Baskhanova, V.V. Tarasov, E.A. Smolyarchuk, D.A. Kudlay, S.A. Appolonova</i> Metabolomics in drugs research on zebrafish-based cardiotoxicity models: endothelial and mitochondrial dysfunction, oxidative stress70
<i>Д.В. Куркин, Е.В. Макарова, В.И. Зверева, А.Р. Макарова, Д.А. Бакулин, О.В. Маринчева, Ю.В. Горбунова, Ю.А. Колосов, И.С. Крысанов, К.Н. Корянова, Д.А. Галкина, Н.А. Осадченко, Р.В. Драй, И.Е. Макаренко, А.С. Шувалева</i> Динамика оборота сахароснижающих лекарственных препаратов в розничном сегменте фармацевтического рынка с 2020 по 2024 гг.84	<i>D.V. Kurkin, E.V. Makarova, V.I. Zvereva, A.R. Makarova, D.A. Bakulin, O.V. Marincheva, Yu.V. Gorbunova, Yu.A. Kolosov, I.S. Krysanov, K.N. Koryanova, D.A. Galkina, N.A. Osadchenko, R.V. Drai, I.E. Makarenko, A.S. Shuvaeva</i> Dynamics of turnover of sugar-lowering drugs in the retail segment of the pharmaceutical market from 2020 to 202484
<i>К.Ю. Калитин, О.Ю. Муха, Спасов А.А.</i> Влияние каппа-опиоидного агониста РУ-1205 на локальный полевой потенциал и поведение в модели дискриминации стимула98	<i>K.Y. Kalitin, O.Y. Mukha, A.A. Spasov</i> The effects of kappa opioid agonist RU-1205 on local field potentials and behavior in the discriminative stimulus paradigm98

ОБЗОРЫ / REVIEWS

<i>Е.Р. Немцова, Е.А. Плотникова</i> Современные подходы к онколитической иммуновиротерапии онкологических заболеваний на основе энтеровирусов111	<i>E.R. Nemtsova, E.A. Plotnikova</i> Modern Approaches to Enteroviruses-Based Oncolytic Immune Virotherapy of Malignant Diseases111
<i>Р.Ю. Гаранкина, В.В. Рязанов, Е.А. Максимкина, В.С. Фисенко, А.В. Алехин, В.В. Тарасов, К.А. Чижев, И.Ф. Самощенко, Н.Ю. Бехорашвили, Е.Р. Захарочкина</i> Расфасовка лекарственных препаратов «in bulk» в аптечной организации: проблемы и решения128	<i>R.Yu. Garankina, V.V. Ryazhenov, E.A. Maksimkina, V.S. Fisenko, A.V. Alekhin, V.V. Tarasov, K.A. Chizhov, I.F. Samoshchenkova, N.Yu. Behorashvili, E.R. Zakharochkina</i> Problems and Solutions of Pharmaceutical Packaging in Bulk128

УДК 615.9; 577.18/.19; 632.95



Метаболомное исследование кардиотоксичности лекарственных препаратов на зебрафиш в качестве модельного организма: эндотелиальная и митохондриальная дисфункция, окислительный стресс

Н.Е. Москалева¹, П.М. Резванов¹, В.М. Самойлов¹, В.Г. Варзиева¹, С.Н. Басханова¹,
В.В. Тарасов¹, Е.А. Смолярчук¹, Д.А. Кудлай^{1, 2, 3}, С.А. Апполонова¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Россия, 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Россия, 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

³ Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства, Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

E-mail: moskaleva_n_e@staff.sechenov.ru

Получена 03.01.2024

После рецензирования 28.02.2024

Принята к печати 06.03.2024

Цель. Исследовать изменения метаболомного профиля эмбрионов Данио-рерио (зебрафиш) при воздействии лекарственных препаратов с известными рисками кардиотоксичности — ацетаминифена, карбамазепина, сальбутамола, кеторолака, бисопролола и метопролола. Анализ нацелен на выявление изменений в уровне аминокислот (в том числе с разветвлённой цепью — ВСАА), продуктов карнитинового обмена (ацилкарнитинов) и связанных метаболических индексов, отражающих митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс и нарушения сигнального пути оксида азота.

Материалы и методы. Эмбрионы Данио-рерио инкубировали с исследуемыми веществами в градиенте концентраций (0,5–10×NOEC). Проводился количественный целевой метаболомный анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии — tandemной масс-спектрометрии (HPLC–MS/MS) с панелью из 98 метаболитов (аминокислоты, продукты обмена оксида азота, витамины, нуклеозиды и ацилкарнитины). Полученные концентрации метаболитов сравнивали с контролем (0,1% ДМСО). Статистически значимые отклонения выражали как отношение концентрации к контролю в логарифмическом масштабе по основанию 2 ($\log_2 FC$).

Результаты. Выявлены изменения концентраций ключевых метаболитов под влиянием кардиотоксичных лекарственных препаратов. Наблюдалось накопление ВСАА (сумма лейцин, изолейцин, валин; $\log_2 FC \approx 0,5–2,2$; $p < 0,05$) по сравнению с контролем, а также повышение уровня ацилкарнитинов, указывающее на митохондриальную дисфункцию: так, метопролол и бисопролол вызывали увеличение соотношения суммы ацилкарнитинов к свободному карнитину более чем в 4–6 раз ($\log_2 FC = +3,8$ для бисопролола и $-1,27$ для метопролола; $p < 0,01$), а также накопление длинноцепочечных ацилкарнитинов. Отмечены выраженные изменения показателей, связанных с окислительным стрессом: в образцах после воздействия β_1 -блокаторов (бисопролол, метопролол) и кеторолака повышалась концентрация метионин-сульфоксида (на 80–130%, $p < 0,01$) — продукта окисления метионина, и соотношение метионин-сульфоксид/метионин, тогда как при воздействии сальбутамола, напротив, уровень метионин-сульфоксида снижался (-120% , $p < 0,01$), указывая на разнонаправленное влияние на окислительный статус. Нарушения сигнального пути оксида азота отразились в повышении уровня асимметричного диметиларгинина.

Закключение. Каждое из проанализированных соединений вызывало специфический метаболический «отпечаток» в образцах Данио-рерио, отражающий механизмы их кардиотоксичности. Повышение уровня ВСАА и связанных

Для цитирования: Н.Е. Москалева, П.М. Резванов, В.М. Самойлов, В.Г. Варзиева, С.Н. Басханова, В.В. Тарасов, Е.А. Смолярчук, Д.А. Кудлай, С.А. Апполонова. Метаболомное исследование кардиотоксичности лекарственных препаратов на зебрафиш в качестве модельного организма: эндотелиальная и митохондриальная дисфункция, окислительный стресс. *Фармация и фармакология*. 2025;13(2):70-83. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-2-70-83

© Н.Е. Москалева, П.М. Резванов, В.М. Самойлов, В.Г. Варзиева, С.Н. Басханова, В.В. Тарасов, Е.А. Смолярчук, Д.А. Кудлай, С.А. Апполонова, 2025

For citation: N.E. Moskaleva, P.M. Rezvanov, V.M. Samoylov, V.G. Varzieva, S.N. Baskhanova, V.V. Tarasov, E.A. Smolyarchuk, D.A. Kudlay, S.A. Appolonova. Metabolomics in drugs research on zebrafish-based cardiotoxicity models: endothelial and mitochondrial dysfunction, oxidative stress. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(2):70-83. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-2-70-83

показателей указывает на нарушение энергетического обмена миокарда, накопление длинноцепочечных ацилкарнитинов свидетельствует о неполном β -окислении жирных кислот. Рост концентрации ADMA ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией, а увеличение метионин-сульфоксида — с усилением оксидативного стресса.

Ключевые слова: кардиотоксичность; метаболомика; Данио-рерио; зебрафиш; аминокислоты; ацилкарнитины

Список сокращений: КС — кардиотоксичность; ЛС — лекарственное средство; ADMA — асимметричный диметиларгинин; BCAA — сумма аминокислот с разветвлённой цепью (валин+лейцин+изолейцин); ДМСО — диметилсульфоксид; FC (Fold Change) — отношение концентрации в образце к концентрации в контроле; NOEC — концентрация, не оказывающая эффекта; SDMA — симметричный диметиларгинин; GSG — комбинация аминокислот, вовлечённых с синтез глутатиона, глутамат/(серин+глицин); GABR — индекс общей доступности аргинина, аргинин/(цитруллин+орнитин); АФК — активные формы кислорода.

Metabolomics in drugs research on zebrafish-based cardiotoxicity models: endothelial and mitochondrial dysfunction, oxidative stress

N.E. Moskaleva¹, P.M. Rezvanov¹, V.M. Samoylov¹, V.G. Varzieva¹, S.N. Baskhanova¹,
V.V. Tarasov¹, E.A. Smolyarchuk¹, D.A. Kudlay^{1, 2, 3}, S.A. Appolonova¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),

2 Bolshaya Pirogovskaya Str., Bldg 4, Moscow, Russia, 119435

²Lomonosov Moscow State University,

1 Leninskie Gory, Moscow, Russia, 119991

³State Research Center Institute of Immunology,

24 Kashirskoe Hwy, Moscow, 115522, Russia

E-mail: moskaleva_n_e@staff.sechenov.ru

Received 03 Jan 2024

After peer review 28 Feb 2024

Accepted 03 March 2024

The aim. To investigate the metabolic profile of zebrafish embryos when exposed to drugs with known risks of cardiotoxicity, such as acetaminophen, carbamazepine, salbutamol, ketorolac, bisoprolol, and metoprolol. The analysis is aimed at detecting changes in the level of amino acids (including branched chain BCAAs), products of carnitine metabolism (acylcarnitines) and related metabolic indices reflecting mitochondrial dysfunction, oxidative stress and disorders of the nitric oxide signaling pathway.

Materials and methods. Zebrafish embryos were incubated with the test substances in a concentration gradient (0.5–10×NOEC). A quantitative targeted metabolomics analysis was performed using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry (HPLC–MS/MS) with a panel of 98 metabolites (amino acids, nitric oxide metabolism products, vitamins, nucleosides and acylcarnitines). The obtained concentrations of metabolites were compared with the control (0.1% DMSO). Statistically significant deviations were expressed as the ratio of concentration to control on a base 2 logarithmic scale ($\log_2FC$).

Results. Changes in concentrations of metabolites under the influence of cardiotoxic drugs were revealed. There was an accumulation of BCAAs (the sum of leucine, isoleucine, valine; $\log_2FC \approx 0.5–2.2$; $p < 0.05$) compared with the control, as well as an increase in the level of acylcarnitines, indicating mitochondrial dysfunction: for example, metoprolol and bisoprolol caused an increase in the ratio of the sum of acylcarnitines to free carnitine by more than 4–6 times ($\log_2FC = +3.8$ for bisoprolol and -1.27 for metoprolol; $p < 0.01$), as well as accumulation of long-chain acylcarnitines. Pronounced changes in indicators related to oxidative stress were noted: in the samples after exposure to β -1 blockers (bisoprolol, metoprolol) and ketorolac, the concentration of methionine sulfoxide (by 80–130%, $p < 0.01$), the product of methionine oxidation, and the ratio of methionine sulfoxide/methionine increased, whereas when exposed to salbutamol, on the contrary, the level of methionine sulfoxide decreased (-120% , $p < 0.01$), indicating a multidirectional effect on the oxidative status. Violations of the nitric oxide signaling pathway were reflected in an increase in the level of asymmetric dimethylarginine.

Conclusion. Each of the analyzed compounds produced a specific metabolic “imprint” in Zebrafish samples, reflecting the mechanisms of their cardiotoxicity. An increase in BCAA levels and related indicators indicates a violation of myocardial energy metabolism, the accumulation of long-chain acylcarnitines indicates incomplete β -oxidation of fatty acids. An increase in the concentration of ADMA is associated with endothelial dysfunction, and an increase in methionine sulfoxide is associated with increased oxidative stress.

Keywords: cardiotoxicity; metabolomics; zebrafish; zebrafish; amino acids; acylcarnitines.

Abbreviations: CTx — cardiotoxicity; ADMA — asymmetric dimethylarginine; BCAA — the sum of branched-chain amino acids (valine+leucine+isoleucine); DMSO — dimethyl sulfoxide; FC (Fold Change) — the ratio of concentration in the sample to concentration in the control; NOEC — concentration having no effect; SDMA — symmetric dimethylarginine; GSG — a combination of amino acids involved in the synthesis of glutathione, glutamate/(serine+glycine); GABR — arginine total availability index, arginine/(citrulline+ornithine); ROS — reactive oxygen species.

ВВЕДЕНИЕ

Кардиотоксичность (КС) лекарственных средств (ЛС) остаётся значимой проблемой в современной фармакологии и клинической практике, так как является причиной отказа на этапах разработки и отзыва ЛС на стадии постмаркетинга [1]. КС проявляется как результат сложного взаимодействия различных молекулярных механизмов повреждения сердца, таких как окислительный стресс (ОС), митохондриальная (МД) и эндотелиальная дисфункция (ЭД), нарушение функций ионных каналов [2–5].

Метаболомный анализ предоставляет возможность выявления биомаркеров повреждения миокарда. В частности, профили низкомолекулярных метаболитов (аминокислоты, продукты карнитинового обмена и др.) в плазме крови отражают характерные сдвиги в метаболизме при токсическом воздействии [3–5]. Например, повышение уровней разветвлённых аминокислот (ВСАА: лейцин, изолейцин, валин) ассоциировано с нарушением сократимости миокарда [6–8], а накопление длинноцепочечных ацилкарнитинов свидетельствует о нарушениях митохондриального β -окисления и энергетического баланса [9–11]. Повышенная концентрация асимметричного диметиларгинина (ADMA), ингибитора NO-синтазы, коррелирует с нарушением ЭД и прогрессией сердечной недостаточности [12, 13].

Оценка КС ЛС в настоящее время проводится на клеточных системах с использованием кардиомиоцитов и на млекопитающих [14, 15]. Современные методы скрининга *in vitro* обеспечивают высокий уровень пропускной способности, но не отражают сложные взаимодействия, происходящие в целостном организме [15]. Исследования на млекопитающих обладают лучшей прогностической ценностью в отношении клинических результатов, но имеют низкую пропускную способность и высокую стоимость [15], что является причиной поиска других биологических моделей для исследования органотоксичности ЛС.

Зебрафиш (Данио-рерио) демонстрируют высокую степень метаболической консервативности и применяется для оценки токсичности различных соединений благодаря генетической гомологии с млекопитающими, прозрачности эмбрионов и высокой скорости развития [16–18]. Наиболее распространённым методом изучения КС с использованием зебрафиш в качестве модельного организма является выявление изменений сердечного ритма или скорости кровотока эмбрионов после инкубации с исследуемыми ЛС [19].

Морфологические данные интересно было бы дополнить информацией о механизмах токсического действия. Использование Данио-рерио в качестве

биологической модели обеспечивает возможность оценки системных эффектов ЛС в условиях целостного организма [20], позволяет выявить метаболомные маркеры, связанные с механизмами токсического влияния вещества на миокард [20], что может быть использовано для выявления органотоксичности при разработке новых ЛС.

ЦЕЛЮ настоящей работы было выявление специфических метаболомных изменений, возникающих при экспозиции эмбрионов Данио-рерио к различным кардиотоксичным препаратам, и установление связи этих изменений с предполагаемыми механизмами токсичности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Реактивы и материалы

В работе использованы следующие реактивы и химические реагенты: вода деионизированная (18,2 МОм $\times$ см) была получена с использованием системы Millipore-Q (Merck, Дармштадт, Германия), натрия хлорид (NaCl), калия хлорид (KCl), кальция (II) хлорид (CaCl_2), магния сульфат (MgSO_4), метиленовый синий и аскорбиновая кислота (квалификации «ч») (Prime Chemical Group, Москва, Россия); ацетонитрил, метанол, муравьиная кислота «для ВЭЖХ», натрия метабисульфит «reagent grade» (Sigma-Aldrich, США). Для исследования использованы: сальбутамол и биспролола фумарат (British Pharmacopoeia (BP) Reference Standard, EDQM, США), ацетаминофен, кеторолак трометамин, цетиризина гидрохлорид, метопролола тартрат (Pharmaceutical Secondary Standard, Supelco, США), карбамазепин ($\geq 98\%$ (HPLC), Sigma-Aldrich, США).

Среда ЕЗ содержала 5 мМ NaCl, 0,17 мМ KCl, 0,33 мМ CaCl_2 , 0,33 мМ MgSO_4 и 0,001% метиленового синего. Субстанции растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) или воде, а затем разбавляли в среде ЕЗ для получения концентрации для инкубации (конечная концентрация ДМСО составляла 0,1%).

Для количественного анализа использованы стандарты аминокислот и соединений, содержащих аминогруппу (Sigma-Aldrich, Германия) и изотопно-меченые стандарты (Toronto Research Chemicals, Канада). Для анализа ацилкарнитинов использованы внутренние изотопно-меченые стандарты (MassChrom Internal Standard Mix, Chromsystems, Германия).

Проведение исследований на зебрафиш

Данио-рерио дикого типа были получены и содержались в Центре биофармацевтического анализа и метаболомных исследований, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Рыбы принадлежали к одной популяции и были распределены по нерестовым группам случайным образом.

Исследования проводились с автоматически контролируемым 24-часовым циклом (14 — свет, 10 — темнота), а температура была установлена на уровне $26 \pm 2^\circ\text{C}$. Неоплодотворённые яйца и мёртвые эмбрионы были идентифицированы и отделены на 2 сут после оплодотворения, а живые эмбрионы использовались для исследования. Морфологические патологии, такие как пороки развития хвоста, уровни пигментации, форма хорд и сомитов, а также сердцебиение, оценивались с помощью светового микроскопа (Leica DM2000, Германия).

Для исследований использовались эмбрионы Данио-рерио 4 дня после оплодотворения (возраст до 120 часов). Эмбрионы переносили в 12-луночные планшеты (по 20 эмбрионов на один биологический образец в одну лунку). Далее в каждую лунку добавляли по 5 мл раствора исследуемого препарата в среде ЕЗ без метиленового синего. Концентрации препаратов составляли от $0,5 \times \text{NOEC}$ до $10 \times \text{NOEC}$ (табл. 1), в контрольную группу добавляли 0,1% ДМСО в среде ЕЗ. NOEC определяли в экспериментах по острой токсичности, проведённых в соответствии с ГОСТ 33774-2016 «Методы испытания химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды. Острая токсичность для эмбрионов рыбы». Планшеты инкубировали в течение 4 ч. Для учета вариабельности каждый препарат был исследован в 3 повторных инкубациях. Дизайн исследования приведён на рисунке 1.

Подготовка пробы для ВЭЖХ-МС/МС анализа

После инкубации эмбрионы из каждой лунки (по 20 шт. в образце) переносили в микропробирки объемом 1,5 мл. Водную фазу удаляли и к образцу добавляли 10 мкл 13 мМ водного раствора метабисульфата натрия для предотвращения окисления метаболитов. Затем добавляли 500 мкл холодного метанола со смесью внутренних стандартов, обрабатывали ультразвуком в ледяной бане в течение 15 мин и центрифугировали (Centrifuge 5418R, Eppendorf AG, Германия) в течение 5 мин при 16 900 *rf* при 4°C . После этого 450 мкл супернатанта выпаривали досуха. Остаток восстанавливали 100 мкл метанола, разбавляли 100 мкл деионизированной воды, центрифугировали в течение 10 мин при 14 000 об/мин на той же центрифуге и анализировали методом ВЭЖХ-МС/МС.

ВЭЖХ-МС/МС анализ

ВЭЖХ-МС/МС анализ проводился с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографической системы Agilent 1290 Infinity II, с масс-спектрометрическим детектором Agilent 6470A (Agilent Technologies, США). Хроматографическое разделение выполнялось с помощью аналитической

колонки Acquity UPLC BEH C18 (2,1×50 мм, 1,7 мкм) от Waters Corporation, США при 40°C . Подвижная фаза состояла из 0,1% водного раствора муравьиной кислоты (А) и 0,1% раствора муравьиной кислоты в ацетонитриле (В), подаваемых в программе градиентного элюирования со скоростью потока 0,5 мл/мин. Общее время анализа составило 5,0 мин. Образцы вводились в объёме 5 мкл.

Масс-спектрометрический анализ проводился в режиме мониторинга множественных реакций после электрораспылительной ионизации. Параметры масс-спектрометрии были следующими: напряжение капилляра — 3500 Вт, температура газа — 300°C , скорость потока газа — 11 л/мин. Параметры, специфичные для соединений (фрагментор, энергия столкновения) и оптимизированные для лучшего отклика каждого аналита, опубликованы в работе M.V. Kozhevnikova и соавт. [9]. Обработка исходных данных производилась с помощью программного обеспечения MassHunter (Agilent Technologies, США).

Статистический анализ

Количественный анализ соединений, содержащих аминокислоты, проводился методом внутреннего стандарта в соответствии с калибровочной кривой. Для построения калибровочной кривой использовали программное обеспечение MassHunter (Agilent Technologies, США). Концентрации ацилкарнитинов в образцах определялись путем расчета отношения площадей пиков ацилкарнитинов и их внутренних стандартов (полуколичественный метод) при помощи программного обеспечения MassHunter (Agilent Technologies, США).

Данные из 3 повторных экспериментов были ранжированы и усреднены. Для оценки нормальности распределения данных использовался тест Шапиро–Уилка. В случае нарушения нормальности в одной из групп для сравнения концентраций между контрольной и тестовыми группами применялся непараметрический критерий Манна–Уитни. При отсутствии отклонений от нормальности применялся *t*-тест Уэлча. Значения при $p < 0,05$ считались значимыми. Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения STATISTICA версии 10.0 (США).

Для выявления тенденции изменений метаболомного профиля рассчитывали отношение концентрации метаболита в тестовом образце к контролю (Fold Change), и выражали в логарифмическом масштабе по основанию 2 ($\log_2 FC$) [21].

Также рассчитывали соотношения метаболитов [22–24]: GSG индекс — комбинация аминокислот, вовлечённых в синтез глутатиона — глутамат/ (серин+глицин); BCAA — сумма аминокислот с разветвлённой цепью — валин+лейцин+изолейцин;

GABR — индекс общей доступности аргинина — аргинин/(цитруллин+орнитин); индекс Фишера — отношение суммы аминокислот с разветвлённой цепью к сумме ароматических аминокислот.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Одной из основных проблем в использовании Данио-рерио в качестве биологической модели при метаболомных исследованиях остаётся высокая биологическая изменчивость, которая может усложнить интерпретацию результатов и снизить воспроизводимость [25]. Использование строго определённой стадии развития, стандартизация рациона и времени кормления снижает метаболические колебания [25]. Объединение 20 эмбрионов в один биологический образец нивелирует вариабельность, особенно на ранних стадиях развития [25]. Более воспроизводимые результаты получаются также, если интерпретировать отношения концентраций метаболитов в группах воздействия по сравнению с контролем.

В таблице 2 представлены изменения концентрации метаболомных маркеров (для максимальной концентрации $10 \times \text{NOEC}$), характерные для различных механизмов КС, которые наблюдались под влиянием исследуемых веществ. В отрицательном контроле (цетиризин) существенных сдвигов метаболитов не наблюдалось, значения *log2FC* близки к нулю ($p > 0,05$ для всех), что подтверждает отсутствие кардиотоксического эффекта у данного соединения. Напротив, кардиотоксичные вещества вызывали значимые изменения ряда маркеров. На основании полученных данных можно выделить характерные паттерны метаболомных изменений. Так, ацетаминофен (в максимальной дозе $\approx 10 \times \text{NOEC}$) привёл к умеренному повышению суммарных ВСАА и соотношения ADMA/аргинин. Карбамазепин вызвал наиболее выраженное повышение ADMA (*log2FC* $\approx 2,94$) и индекса (ADMA/аргинин) — эти сдвиги свидетельствуют о нарушении пути синтеза оксида азота (NO) и ЭД под действием карбамазепина. Сальбутамол (β_2 -адреномиметик) напротив, резко снижал уровень L-аргинина ($-1,832$) и ADMA ($-1,409$), но с повышением индекса ADMA/аргинин. Для сальбутамол также характерен самый высокий рост ВСАА (*log2FC* $\approx 1,38$) при снижении ацетилкарнитина (C2) и свободного карнитина (C0), что указывает на усиление катаболизма углеводов и потребление карнитина. Кеторолак (НПВС) продемонстрировал наиболее значимое накопление ВСАА (*log2FC* $\approx 2,18$, $p = 0,001$), что может свидетельствовать о развивающемся энергетическом дисбалансе и осмотическом стрессе в кардиомиоцитах. Биспролол и метопролол (селективные β_1 -адреноблокаторы) вызывали схожие метаболические сдвиги, характерные

для состояния угнетения сердечной функции: умеренный рост ВСАА ($\approx +0,59$ и $+0,89$), значительное повышение ADMA ($+1,32$ и $+0,61$) на фоне снижения L-аргинина ($-1,25$ и $-1,14$) — признаки ЭД и снижения синтеза NO.

На рисунках 2–5 показана дозозависимая динамика изменения концентрации некоторых маркеров. Например, для ВСАА (Рис. 2) видно, что кардиотоксичные вещества привели к нарастающему (с дозой) увеличению суммарной концентрации. Особенно заметен рост ВСАА при воздействии кеторолака и сальбутамол — их кривые резко возрастали, достигая 3–4-кратного превышения контроля при максимальных концентрациях препаратов. Отношение ADMA/аргинин (Рис. 3) также отличалось: для карбамазепина отношение ADMA/аргинин было пропорционально дозе (индикатор подавления NO-синтазы), тогда как для кеторолака и сальбутамол отношение резко повышалось при добавлении минимального количества препарата ($0,5 \times \text{NOEC}$), а далее уже не менялось. Отношение метионин-сульфоксид/метионин (Рис. 4) оставалось неизменным при действии цетиризина и сальбутамол (последний даже несколько понизил его), однако возрастало при увеличении концентрации β_1 -адреноблокаторов и кеторолака — отражая усиление окислительного стресса в сердечной ткани. Наконец, отношение $(\text{C16} + \text{C18})/\text{C0}$ (Рис. 5) — показатель накопления длинноцепочечных ацилкарнитинов — практически не менялось под действием ацетаминофена, карбамазепина и сальбутамол, но резко увеличивалось для биспролола и метопролола при переходе к высоким концентрациям. Эти графические зависимости дополняют статистические данные таблицы, подтверждая наличие характерных метаболических «отпечатков» у разных механизмов КС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Метаболомный профиль Данио-рерио менялся после действия кардиотоксических ЛС, имитируя метаболические последствия для сердца у млекопитающих. Согласно литературным данным, повышение уровня концентрации ВСАА в плазме крови человека ассоциировано с ухудшением сократимости миокарда и ухудшением прогноза при сердечной недостаточности [9], а накопление длинноцепочечных ацилкарнитинов коррелирует с риском развития аритмий и неблагоприятными исходами при кардиомиопатиях [26]. Этим данным соответствуют также полученные нами результаты: препараты, известные способностью вызывать энергетическую недостаточность миокарда (кеторолак, β -блокаторы) [27], вызывали наибольший рост уровня ВСАА и ацилкарнитинов,

отражающий торможение цикла трикарбоновых кислот и β -окисления жирных кислот в сердечной ткани. Вероятным механизмом являлась перегрузка митохондрий жирными кислотами при одновременном угнетении их окисления — в случае β -блокаторов за счет снижения потребности в АТФ на фоне брадикардии и уменьшения коронарного кровотока, в случае кеторолака — вследствие угнетения биогенеза митохондрий при хроническом воспалении. Такой дисбаланс приводил к накоплению длинноцепочечных ацилкарнитинтов, которые способны нарушить работу ионных каналов и провоцировать аритмогенные эффекты [11].

Другим важным фактором КС является ЭД вследствие нарушения NO-сигнальной системы [8, 9]. Мы наблюдали значительное повышение уровня ADMA (ингибитора NO-синтазы) под влиянием ряда ЛС — особенно карбамазепина и β -блокаторов. Известно, что ADMA конкурентно вытесняет L-аргинин из активного центра эндотелиальной NO-синтазы, снижая продукцию NO и вызывая вазоконстрикцию и ишемию тканей [12]. Повышение концентрации ADMA в плазме считается фактором риска ЭД и сердечно-сосудистых нарушений [12]. В наших исследованиях рост ADMA сопровождался увеличением индекса ADMA/аргинин и снижением уровня L-аргинина (например, при метопрололе), что указывает на возможное истощение NO-зависимой вазодилатации.

Сальбутамол снижал концентрацию ADMA, вероятно, стимулируя синтез NO (адреналин и β_2 -агонисты повышают активность eNOS [28, 29]). Однако при этом наблюдалось резкое падение уровня L-аргинина, что в совокупности приводило к дисбалансу ADMA/аргинин. Тем не менее, у сальбутамола повышался уровень цитруллина (побочного продукта eNOS), что может свидетельствовать об активации NO-синтеза; снижение же аргинина, вероятно, связано с перераспределением его в другие пути (например, орнитинный цикл или синтез креатина). В целом, полученные данные показывают, что различные механизмы (увеличение ADMA, дефицит L-аргинина или их комбинация) вносят вклад в уменьшение биодоступности NO при действии токсичных доз ЛС, что потенциально ведёт к ухудшению перфузии миокарда и повышает его уязвимость к ишемии и аритмиям [12].

Нарушения азотистого обмена аминокислот под влиянием токсикантов проявились также в накоплении ароматических аминокислот — фенилаланина, тирозина, триптофана — практически при всех воздействиях. Повышение уровня фенилаланина и снижение отношения тирозин/фенилаланин типично для состояний сердечной

недостаточности и может свидетельствовать о снижении активности фенилаланингидроксилазы в печени (например, при гипоксии) [30]. Отношение тирозин/фенилаланин существенно возросло при воздействии β -блокаторов, что можно интерпретировать как усиленную конверсию фенилаланина в тирозин *in situ* или повышенный распад катехоламинов (образующих тирозин) при длительной β -блокаде. В любом случае накопление фенилаланина — маркер дисфункции печени или почек — возможно, отражает системное действие препаратов на весь организм даже при короткой экспозиции. Аналогично, повышение триптофана может быть связано с угнетением его метаболизма по кинурениновому пути, что нередко наблюдается при стрессорных воздействиях и воспалении.

ОС признан ключевым звеном КС многих ЛС [31], и в данном исследовании он наблюдался при воздействии β -блокаторов — значительное накопление метионин-сульфоксида указывает на повышенное образование активных форм кислорода (АФК) и окисление метионина. Это согласуется с клиническими данными, в которых сказано, что передозировка селективных β_1 -адреноблокаторов приводит к кардиогенному шоку с ишемией тканей, провоцируя выброс свободных радикалов и окисление липидов [27]. Ацетаминофен генерирует реактивные метаболиты в печени [32, 33]; в сердце же его про-оксидантный эффект проявился слабо (отмечалась лишь тенденция к снижению уровня метионин-сульфоксида), возможно, за счет компенсаторной активации антиоксидантных ферментов. Неожиданным оказалось снижение маркеров окисления при сальбутамоле — этот феномен может объясняться тем, что острое β -адренергическое воздействие активирует защитные пути (например, приток Ca^{2+} способен стимулировать синтез NO, обладающего антиоксидантными свойствами, а также включать экспрессию NRF2-зависимых генов антиоксидантной защиты). Более вероятно, что при сальбутамоле просто не возникает столь выраженного ОС, поскольку повышенный кровоток и метаболизм в условиях β -стимуляции не дают накапливаться восстановленным эквивалентам (поддерживая высокий уровень NAD^+/NADH). В свою очередь, кеторолак умеренно повысил концентрацию метионин-сульфоксида и таурина, что согласуется с данными о нефропатиях и кардиопатиях, вызываемых НПВП через образование АФК и истощение клеточных антиоксидантов [34].

В таблице 3 приведена сравнительная оценка вклада каждого из исследованных препаратов в развитие ключевых механизмов кардиотоксичности — МД, ОС и нарушения NO-сигнального пути.

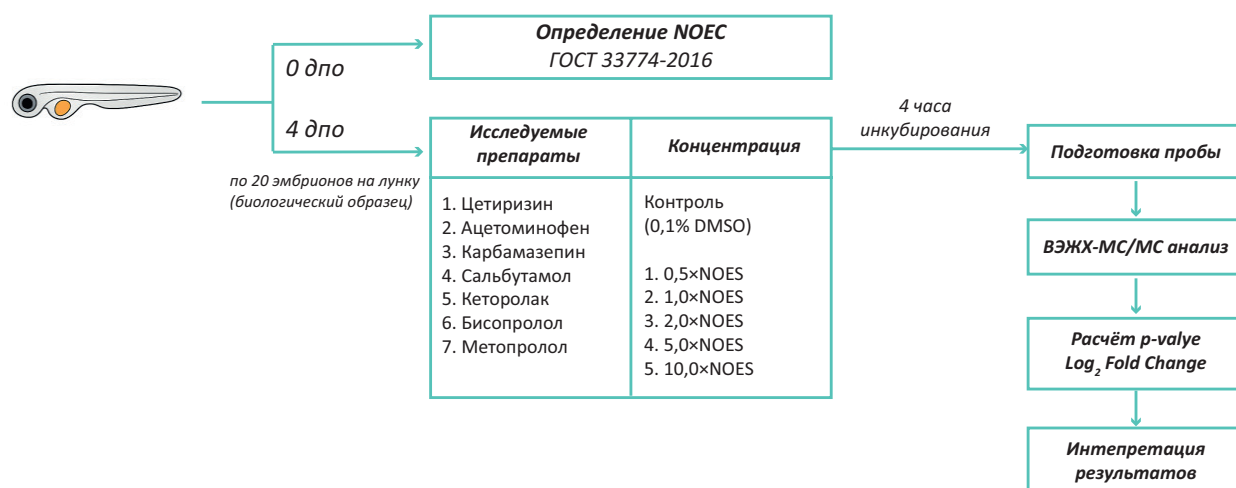


Рисунок 1 – Дизайн исследования

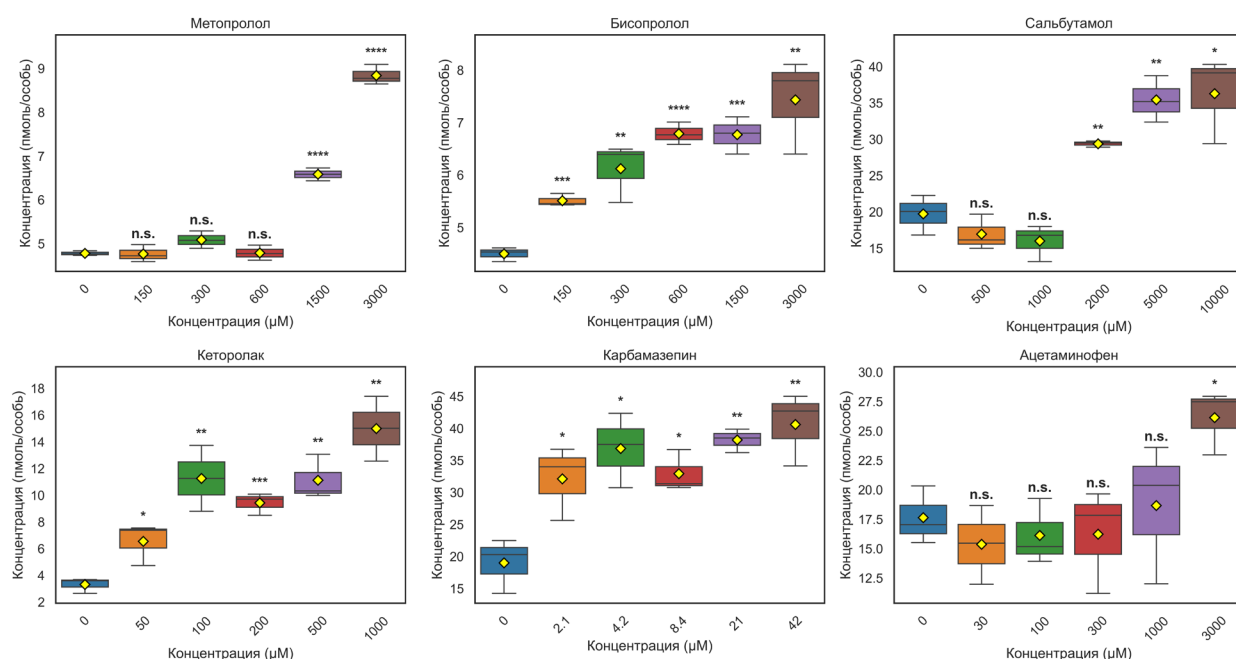


Рисунок 2 – Зависимость изменения уровня ВСАА (пмоль/особь) в эмбрионах Данио-рерио от концентрации исследуемых препаратов (μM).

Примечание: желтым ромбом отмечено медианное значение, n.s. — $p > 0,05$, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$, **** — $p < 0,0001$.

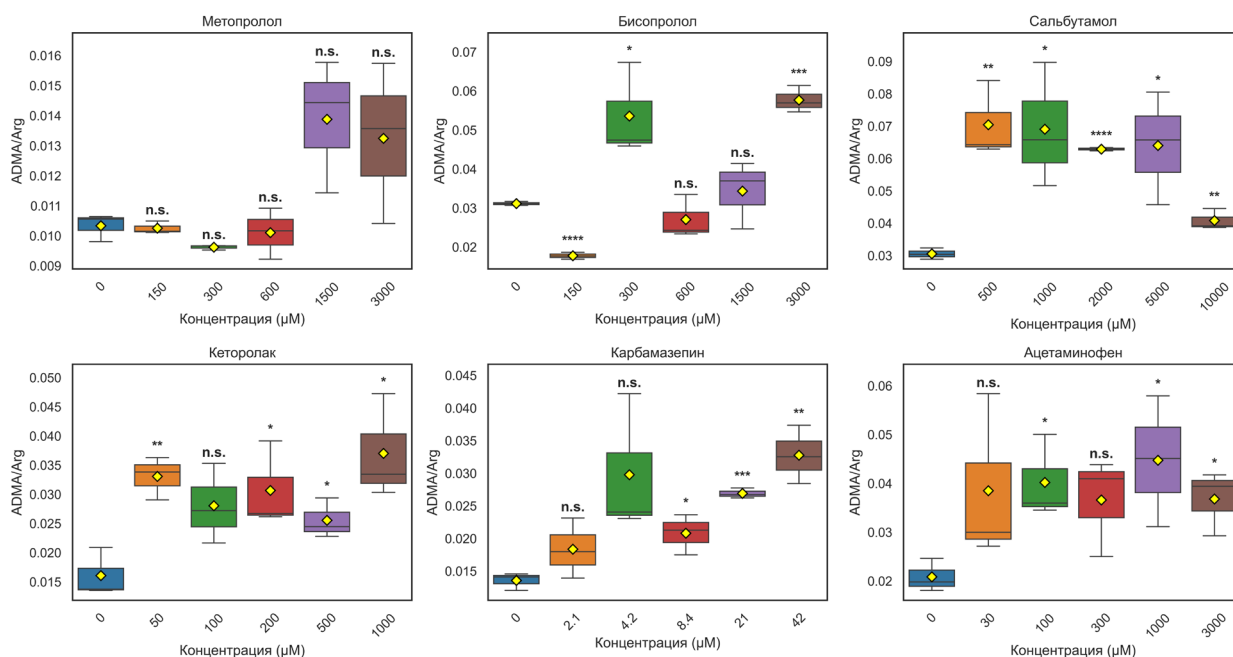


Рисунок 3 – Зависимость отношения концентраций ADMA/аргинин у эмбрионов Данио-рерио от концентрации исследуемых препаратов (μM).

Примечание: желтым ромбом отмечено медианное значение, n.s. — $p > 0,05$, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$, **** — $p < 0,0001$.

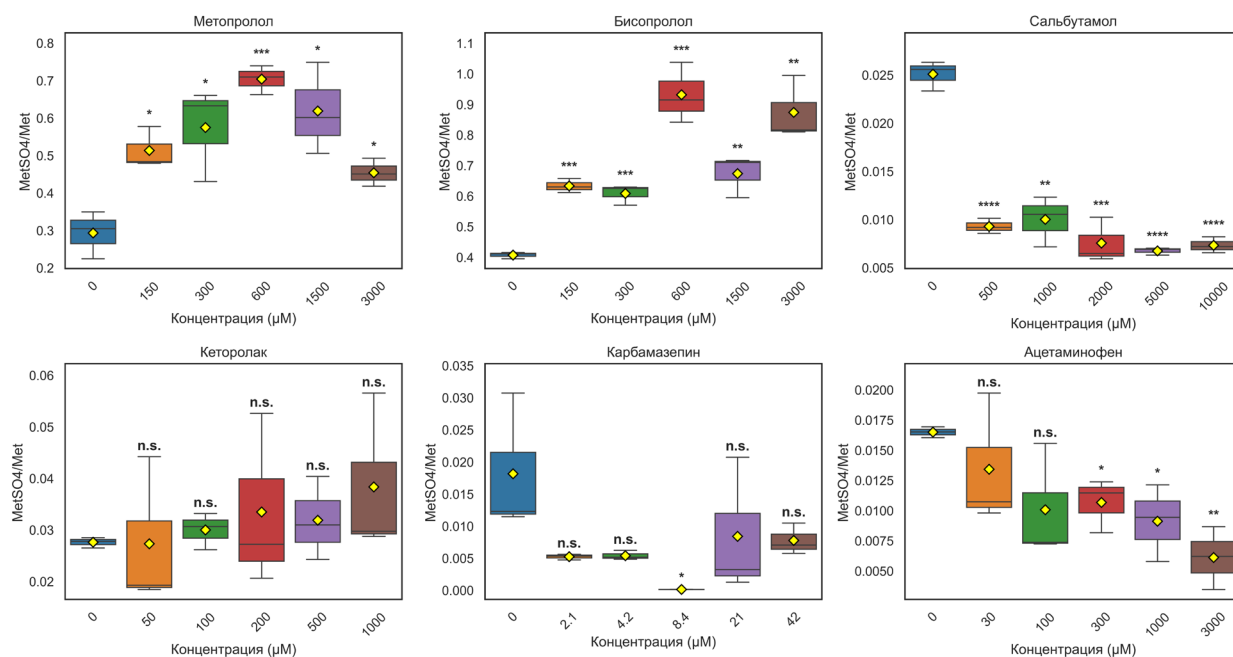


Рисунок 4 – Зависимость отношения концентраций метионин-сульфоксид (MetSO₄)/метионин в эмбрионах Данио-рерио от концентрации исследуемых препаратов (μM).

Примечание: желтым ромбом отмечено медианное значение, n.s. — $p > 0,05$, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$, **** — $p < 0,0001$.

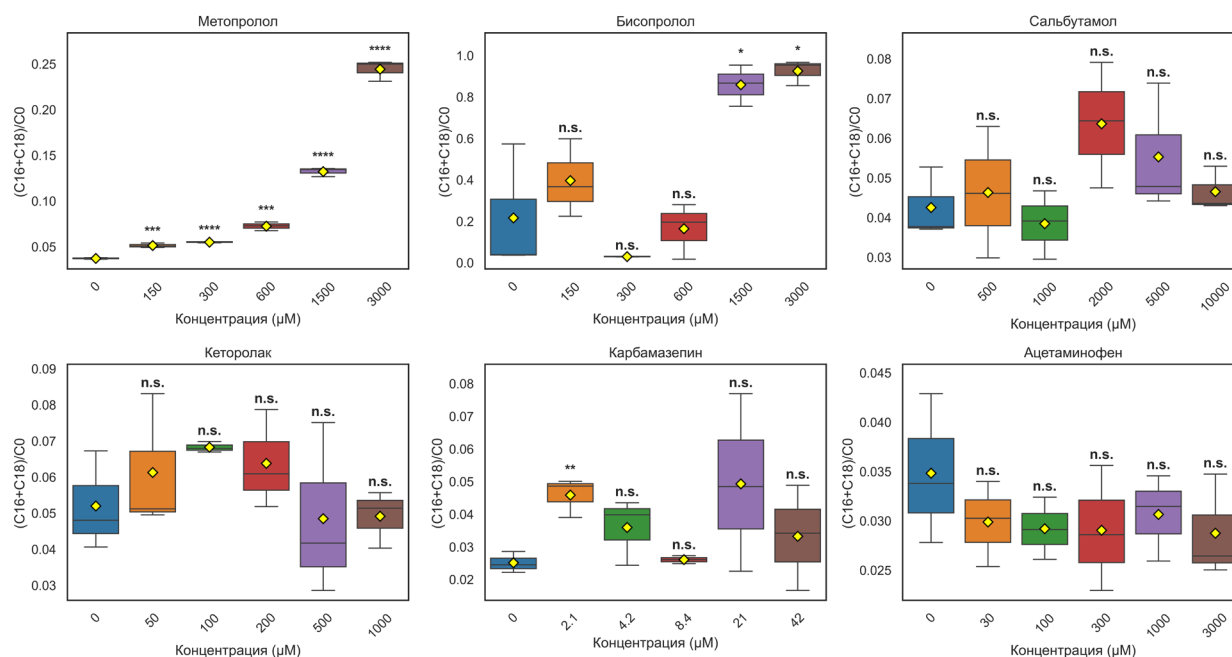


Рисунок 5 – Зависимость отношения концентраций $(C16+C18)/C0$ в эмбрионах Данио-рерио от концентрации исследуемых препаратов (μM).

Примечание: Желтым ромбом отмечено медианное значение, n.s. — $p > 0,05$, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$, **** — $p < 0,0001$.

Таблица 1 – Исследуемые вещества

Исследуемые вещества	Основные мишени / механизм действия	Основное проявление кардиотоксичности ¹	НОЕС, μM	Концентрации, μM
Ацетаминофен	Ингибитор ЦОГ-1/2	Внезапная сердечная смерть (при передозировке)	300	150, 300, 600, 1500, 3000
Карбамазепин	Блокатор Na-каналов, усиление ГАМК-ергической передачи	Нарушения ритма сердца	4,2	2,1, 4,2, 8,4, 21, 42
Кеторолак трометамин	Ингибитор ЦОГ-2	Сердечная недостаточность (хронически)	100	50, 100, 200, 500, 1000
Метопролол (тарtrat)	β1-адреноблокатор	Острый инфаркт миокарда (передозировка)	300	150, 300, 600, 1500, 3000
Бисопролол (фумарат)	β1-адреноблокатор	Сердечная недостаточность (в высоких дозах)	300	150, 300, 600, 1500, 3000
Сальбутамол	β2-адреномиметик	Тахикардия (при передозировке)	1000	500, 1000, 2000, 5000, 10000
Цетиризина гидрохлорид	Блокатор H1-гистаминовых рецепторов	Нет кардиотоксичности	5	2,5, 5, 10, 25, 50

Примечание: ЦОГ — циклооксигеназа; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота

¹ FDA's Adverse Event Reporting System (FAERS). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/fdas-adverse-event-reporting-system-faers>

Таблица 2 – Значения $\log_2 FC$ для измеряемых метаболитов (экспериментальная группа vs контроль) под влиянием разных соединений, при инкубировании в концентрации $10 \times NOEC$

Метаболит / Индекс	Цетиризин	Ацетаминофен	Карбамазепин	Сальбутамол	Кеторолак	Бисопролол	Метопролол
Аминокислоты с разветвлённой цепью (BCAA)							
BCAA (лейцин+ изолейцин + валин)	–0,233 (0,080)	0,568 (0,016)	1,096 (0,006)	1,379 (0,001)	2,181 (0,001)	0,590 (<0,001)	0,887 (<0,001)
Σ (лейцин+изолейцин)	–0,047 (0,732)	0,615 (0,030)	1,359 (0,001)	1,113 (0,005)	2,522 (0,003)	0,450 (0,002)	0,885 (<0,001)
изолейцин	–0,216 (0,068)	0,521 (0,063)	0,753 (0,291)	1,694 (<0,001)	1,900 (0,012)	0,717 (0,001)	0,889 (<0,001)
Эндотелиальная дисфункция, NO–путь							
Индекс Фишера	–0,182 (0,080)	–0,428 (0,021)	–0,061 (0,841)	1,164 (0,006)	1,048 (0,013)	–0,868 (0,003)	–0,060 (0,145)
ADMA	–0,264 (0,255)	0,892 (0,061)	2,943 (<0,001)	–1,409 (<0,001)	–0,002 (0,996)	1,318 (0,008)	0,608 (0,037)
ADMA/аргинин	0,280 (0,076)	0,821 (0,021)	1,273 (0,002)	0,418 (0,009)	1,204 (0,022)	0,141 (0,560)	0,357 (0,138)
Аргинин	0,013 (0,913)	–0,246 (0,499)	1,637 (0,003)	–1,832 (<0,01)	–1,25 (0,012)	1,190 (<0,01)	–1,137 (<0,01)
Цитруллин/аргинин	0,529 (0,029)	0,144 (0,533)	–0,937 (<0,001)	1,655 (0,003)	1,245 (0,024)	–0,929 (0,263)	0,313 (0,597)
Гомоаргинин/ADMA	0,214 (0,599)	–0,803 (0,018)	–0,878 (0,058)	–0,390 (0,032)	–0,518 (0,339)	–0,279 (0,297)	–0,514 (0,048)
Гомоаргинин/SDMA	0,575 (0,161)	0,284 (0,381)	1,405 (0,150)	–0,390 (0,018)	–0,371 (0,380)	0,974 (0,003)	–0,037 (0,615)
Гомоаргинин	–0,090 (0,820)	–0,252 (0,473)	1,191 (0,002)	–1,809 (0,001)	0,549 (0,020)	0,977 (0,001)	0,060 (0,388)
SDMA	–0,648 (0,013)	0,559 (0,058)	1,032 (0,249)	–1,422 (0,007)	–0,150 (0,565)	0,007 (0,828)	0,097 (<0,001)
GABR	0,006 (0,952)	–0,260 (0,281)	0,780 (<0,001)	–1,345 (0,001)	–0,823 (0,068)	1,256 (<0,001)	0,578 (0,010)
Окислительный стресс							
Метионин	–0,842 (0,012)	0,500 (0,023)	0,825 (0,270)	0,207 (–0,202)	0,556 (0,165)	–0,017 (0,856)	0,759 (<0,001)
Метионин–сульфоксид	–1,205 (0,001)	–0,877 (0,055)	–0,279 (0,403)	–1,579 (<0,001)	0,927 (0,006)	0,700 (<0,001)	1,389 (0,001)
Метионин–сульфоксид /метионин	–0,352 (0,102)	–1,434 (0,002)	0,011 (0,963)	–1,776 (<0,001)	0,474 (0,304)	0,727 (0,003)	0,631 (0,019)
Глутамин	–0,998 (0,005)	–0,661 (0,035)	0,280 (0,418)	–0,733 (0,005)	0,038 (0,897)	1,502 (0,003)	–0,875 (0,001)
Глутамат	–0,441 (0,028)	–0,674 (0,037)	0,011 (0,963)	–0,733 (0,005)	0,277 (0,453)	1,829 (0,016)	–0,815 (0,002)
Глутамин/глутамат	–0,569 (0,044)	–0,027 (0,922)	0,213 (0,386)	–1,662 (0,003)	–0,192 (0,423)	–0,176 (0,666)	–0,060 (0,158)
GSG	–0,433 (0,222)	–0,055 (0,466)	–0,233 (0,542)	1,448 (0,007)	0,251 (0,013)	1,109 (0,043)	0,834 (0,025)
Таурин	0,094 (0,475)	–0,321 (0,124)	0,017 (0,930)	–0,339 (0,224)	0,644 (0,016)	0,056 (0,657)	0,693 (0,002)
Митохондриальная дисфункция							
C0	0,454 (0,241)	–0,735 (0,01)	0,080 (0,329)	0,442 (0,081)	–0,394 (0,203)	–1,243 (<0,01)	–1,866 (<0,01)
C2	1,267 (0,049)	–0,607 (0,064)	1,258 (0,004)	0,322 (0,226)	0,429 (0,030)	1,366 (0,133)	1,901 (<0,001)
(C2+C3)/C0	1,009 (0,015)	–0,501 (0,090)	1,205 (0,001)	0,060 (0,830)	0,735 (0,007)	1,603 (0,076)	2,394 (<0,001)
C2/C0	1,510 (0,108)	–0,748 (0,051)	1,347 (0,016)	0,623 (0,059)	–0,003 (0,992)	1,154 (0,215)	1,304 (<0,001)
(C16+C18)/C0	0,164 (0,420)	0,826 (0,021)	1,438 (0,056)	0,327 (0,014)	0,282 (0,122)	3,809 (0,009)	1,268 (<0,01)
Обмен липидов							
C18:1/C18	0,454 (0,241)	–0,735 (0,01)	0,080 (0,329)	0,442 (0,081)	–0,394 (0,203)	–1,243 (<0,01)	–1,866 (<0,001)
(C16+C18:1)/C2	1,267 (0,049)	–0,607 (0,064)	1,258 (0,004)	0,322 (0,226)	0,429 (0,030)	1,366 (0,133)	1,901 (<0,001)
C16/C0	1,009 (0,015)	–0,501 (0,090)	1,205 (0,001)	0,060 (0,830)	0,735 (0,007)	1,603 (0,076)	2,394 (<0,001)
C18:1/C0	1,510 (0,108)	–0,748 (0,051)	1,347 (0,016)	0,623 (0,059)	–0,003 (0,992)	1,154 (0,215)	1,304 (<0,001)
Σ (ацилкарнитины)/C0	0,164 (0,420)	0,826 (0,021)	1,438 (0,056)	–0,327 (0,014)	–0,282 (0,122)	3,809 (0,009)	–1,268 (<0,01)
C3/C2	0,637 (0,067)	0,372 (0,062)	0,115 (0,781)	0,263 (0,233)	–0,188 (0,344)	–0,463 (0,063)	0,355 (<0,001)
C4/C2	0,243 (0,290)	–0,020 (0,958)	0,348 (0,228)	0,221 (0,160)	–0,871 (0,002)	–0,625 (0,008)	3,594 (<0,001)
C8/C10	–0,595 (0,082)	–0,414 (0,075)	0,190 (0,684)	0,493 (0,139)	0,248 (0,423)	0,552 (0,373)	–1,881 (0,331)
Σ (C2–C5)	–0,446 (0,007)	–0,022 (0,879)	0,381 (0,058)	–0,406 (0,043)	–0,001 (0,997)	1,367 (0,008)	1,095 (<0,001)
Σ (C6–C12)	–0,295 (0,011)	–1,731 (0,001)	0,295 (0,435)	0,138 (0,070)	–0,023 (0,873)	0,023 (0,876)	–0,120 (0,085)
Σ (C14–C18)	0,066 (0,247)	–0,937 (0,005)	0,523 (0,029)	0,488 (<0,001)	0,137 (0,345)	–0,352 (0,001)	1,547 (<0,001)
Ароматические аминокислоты							
Фенилаланин	–0,031 (0,633)	1,115 (<0,01)	1,157 (<0,01)	0,027 (0,887)	1,129 (<0,01)	0,559 (<0,01)	0,617 (<0,01)
Треонин	–0,501 (0,011)	0,043 (0,816)	–0,161 (0,232)	–0,546 (0,022)	–0,050 (0,855)	1,128 (<0,01)	2,561 (<0,01)
Триптофан	–0,520 (0,047)	0,695 (0,015)	0,454 (0,623)	0,104 (0,443)	0,877 (0,026)	1,684 (<0,01)	1,032 (<0,001)
Тирозин	0,302 (0,120)	1,078 (0,021)	1,306 (<0,01)	0,429 (0,033)	1,287 (<0,01)	2,312 (<0,01)	1,364 (<0,01)
Тирозин/фенилаланин (Tyr/Phe)	0,340 (0,170)	0,025 (0,715)	–0,025 (0,963)	0,149 (0,502)	0,105 (0,750)	1,758 (0,001)	0,738 (0,006)

Примечание: Данные представлены в виде $\log_2 FC$ (p-value). Жирным выделены изменения с $|\log_2 FC| > 1$ при $p < 0,01$. C0 — карнитин; C2 — ацетилкарнитин; C3 — пропионилкарнитин; C4 — бутирилкарнитин; C5 — изовалерилкарнитин; C6 — гексаноилкарнитин; C8 — октаноилкарнитин; C10 — деканоилкарнитин; C12 — додеканоилкарнитин; C14 — тетрадеканоилкарнитин; C16 — гексадеканоилкарнитин; C18 — стеариолкарнитин; C18:1 — линалеилкарнитин.

**Таблица 3 – Относительный вклад исследуемых препаратов по трем критериям
 (митохондриальная дисфункция, оксидативный стресс, нарушение NO-сигнального пути)**

Вещество	Митохондриальная дисфункция	Оксидативный стресс	Нарушение NO-сигнального пути
Цетиризин	–	–	–
Ацетаминофен	+	–	+
Карбамазепин	+	–	+++
Сальбутамол	+	–	++
Кеторолак	+++	++	++
Бисопролол	+++	+++	+++
Метопролол	+++	+++	+++

Примечание: «+++» — максимальный, «++» — сильный, «+» — умеренный, «–» — отсутствие вклада.

Как видно из таблицы 3, наиболее значимая дисфункция митохондрий наблюдалась при действии β 1-адреноблокаторов (бисопролол, метопролол) и кеторолака — эти препараты вызывали максимальное накопление ацилкарнитинов и связанных с ними показателей. В отношении ОС лидируют те же β 1-адреноблокаторы (значительное повышение метионин-сульфоксида), несколько меньший вклад вносит кеторолак, тогда как ацетаминофен и сальбутамол практически не вызывали прооксидантных эффектов. Нарушение NO-сигнального пути наиболее выражено у карбамазепина (максимальное повышение ADMA) и β 1-адреноблокаторов (значительное повышение ADMA при одновременном снижении аргинина); кеторолак, ацетаминофен и сальбутамол оказали умеренное влияние на этот путь. Таким образом, системный метаболомный анализ выявил комплекс взаимосвязанных механизмов КС у эмбрионов зебрафиш после воздействия препаратов. Накопление ADMA и ацилкарнитинов в сердечной ткани отражает энергетический дисбаланс.

Адекватность модели

Использование эмбрионов зебрафиш для оценки кардиометаболических эффектов ЛС оправдано высокой консервативностью основных метаболических и сигнальных путей у рыб и млекопитающих. Несмотря на некоторые количественные различия (например, интенсивность окислительного метаболизма у эмбрионов рыб ниже, чем в сердце взрослых млекопитающих), качественные сдвиги в метаболомном профиле под воздействием токсикантов демонстрируют хорошую воспроизводимость закономерностей, известных у высших организмов. Наши данные согласуются с результатами других исследований. Так, ранее кардиотоксические эффекты связывали с повышением уровня BCAA и ароматических аминокислот, связанных с метаболической перегрузкой сердца [9, 35], а также с накоплением длинных ацилкарнитинов как предвестника развития дисфункции миокарда [36, 37]. Важно подчеркнуть, что зебрафиш как экспериментальная модель позволяет отслеживать эти изменения на ранних стадиях, еще до появления необратимых

морфологических нарушений, что открывает возможность их использования в скрининге кардиотоксичности новых соединений.

Ограничения исследования

К ограничениям данного исследования можно отнести относительно короткое время экспозиции (4 ч), что имитирует острые эффекты, но не отражает возможные компенсаторно-приспособительные реакции при длительном воздействии. Например, при хроническом введении β -адреноблокаторов организм млекопитающих адаптируется за счет увеличения плотности β -рецепторов, улучшения коронарного кровотока, что смягчает метаболические сдвиги — у рыб аналогичные механизмы также могут снижать токсичность. Кроме того, использованные нами концентрации препаратов (до $10 \times \text{NOEC}$) достаточно высоки для выявления сублетальных эффектов; в реальной клинической ситуации такие дозы соответствуют передозировкам. Однако именно в условиях передозировки проявляются механизмы токсичности «в чистом виде», что и требовалось продемонстрировать. Кроме того, мы не учитывали гендерные различия и влияние гормонального фона (эмбрионы до половой дифференцировки).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что метаболомика эмбрионов Данио-рерио отразила эффекты кардиотоксичных препаратов, выявляя специфические изменения метаболических биомаркеров. В частности, для препаратов с риском аритмии (сальбутамол, карбамазепин) характерно накопление BCAA и дисбаланс NO/ADMA; для кардиодепрессантов (селективных β 1-адреноблокаторов) — выраженная МД с накоплением ацилкарнитинов и ОС; для нестероидных противовоспалительных препаратов (кеторолак) — сочетание умеренно выраженных энергетических и окислительных сдвигов. При этом ацетаминофен вызвал лишь незначительные метаболические изменения, а контрольный антигистаминный препарат цетиризин не влиял на рассматриваемые параметры, что подтверждает отсутствие кардиотоксичности в данной модели.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания № 124031100079-6. Тема НИОКР (ПНИЭР): «Разработка цифровых моделей прогнозирования органотоксичности лекарственных средств на основе данных метаболомного анализа с использованием альтернативной биологической модели».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Е. Москалева — проведение экспериментальной части работы, статистическая обработка полученных результатов, подготовка предварительного варианта рукописи; В.М. Самойлов — проведение экспериментальной части работы, обзор литературных источников по теме исследования; П.М. Резванов — проведение экспериментальной части работ, статистическая обработка полученных результатов; В.Г. Варзиева — проведение экспериментальной части работы; С.Н. Басханова — статистическая обработка полученных результатов; В.В. Тарасов — утверждение окончательного варианта рукописи; Е.А. Смолярчук — анализ литературных данных по теме исследования и результатов, полученных в работе; Д.А. Кудлай — анализ результатов работы с их интерпретацией и выводами, утверждение окончательного варианта рукописи; С.А. Апполонова — разработка концепции исследования, утверждение окончательного варианта рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства 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. Onakpoya I.J., Heneghan C.J., Aronson J.K. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature // *BMC Medicine*. – 2016. – Vol. 14. – P. 10. DOI: 10.1186/s12916-016-0553-2
2. Ferdinandy P., Baczkó I., Bencsik P., Giricz Z., Görbe A., Pacher P., Varga Z.V., Varró A., Schulz R. Definition of hidden drug cardiotoxicity: paradigm change in cardiac safety testing and its clinical implications // *Eur Heart J*. – 2018. – Vol. 40, No. 22. – P. 1771–1777. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy365
3. Ussher J.R., Elmariah S., Gerszten R.E., Dyck J.R.B. The Emerging Role of Metabolomics in the Diagnosis and Prognosis of Cardiovascular Disease // *J Am College Cardiol*. – 2016. – Vol. 68, No. 25. – P. 2850–2870. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.972
4. Singh A., Bakhtyar M., Jun S.R., Boerma M., Lan R.S., Su L.J., Makhoul S., Hsu P.C. A narrative review of metabolomics approaches in identifying biomarkers of doxorubicin-induced cardiotoxicity // *Metabolomics*. – 2025. – Vol. 21. – P. 68. DOI: 10.1007/s11306-025-02258-8
5. Rhee E.P., Gerszten R.E. Metabolomics and Cardiovascular Biomarker Discovery // *Clin Chem*. – 2011. – Vol. 58, No. 1. – P. 139–147. DOI: 10.1373/clinchem.2011.169573
6. Holeček M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements // *Nutrition & Metabolism*. – 2018. – Vol. 15. – P. 33. DOI: 10.1186/s12986-018-0271-1.
7. Gao C., Hou L. Branched chain amino acids metabolism in heart failure // *Front Nutrition*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1279066. DOI: 10.3389/fnut.2023.1279066
8. Kozhevnikova M.V., Belenkov Y.N., Shestakova K.M., Ageev A.A., Markin P.A., Kakotkina A.V., Korobkova E.O., Moskaleva N.E., Kuznetsov I.V., Khabarova N.V., Kukharens A.V., Appolonova S.A. Metabolomic profiling in heart failure as a new tool for diagnosis and phenotyping // *Sci Rep*. – 2025. – Vol. 15. – P. 11849. DOI: 10.1038/s41598-025-95553-2
9. Kozhevnikova M.V., Kakotkina A.V., Korobkova E.O., Kuznetsov I.V., Shestakova K.M., Moskaleva N.E., Appolonova S.A., Belenkov Y.N. Metabolomic Panel for the Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *Int J Mol Sci*. – 2025. – Vol. 26. – P. 2102. DOI: 10.3390/ijms26052102
10. Aitken-Buck H.M., Krause J., Zeller T., Jones P.P., Lamberts R.R. Long-Chain Acylcarnitines and Cardiac Excitation-Contraction Coupling: Links to Arrhythmias // *Front Physiology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 577856. DOI: 10.3389/fphys.2020.577856
11. Kukharens A., Brito A., Kozhevnikova M.V., Moskaleva N., Markin P.A., Bochkareva N., Korobkova E.O., Belenkov Y.N., Privalova E.V., Larcova E.V., Ariani A., La Frano M.R., Appolonova S.A. Relationship between the plasma acylcarnitine profile and cardiometabolic risk factors in adults diagnosed with cardiovascular diseases // *Clin Chim Acta*. – 2020. – Vol. 507. – P. 250–256. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.035
12. Sibal L., Agarwal S.C., Home P.D., Boger R.H. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease // *Cur Cardiology Rev*. – 2010. – Vol. 6, No. 2. – P. 82–90. DOI: 10.2174/157340310791162659
13. Markin P.A., Ponomarenko E.A., Romashova Y.A., Pleshakova T.O., Ivanov S.V., Bedredinov F.N., Konstantinov S.L., Nizov A.A., Koledinskii A.G., Girivenko A.I., Shestakova K.M., Markin P.A., Moskaleva N.E., Kozhevnikova M.V., Chefranov Zh.Yu., Appolonova S.A. A novel preliminary metabolomic panel for IHD diagnostics and pathogenesis // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14. – P. 2651. DOI: 10.1038/s41598-024-53215-9
14. Brito-Martins M., Harding S.E., Ali N.N. beta(1)- and beta(2)-adrenoceptor responses in cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells: comparison with failing and non-failing adult human heart // *Br J Pharmacol*. – 2008. – Vol. 153, No. 4. – P. 751–759. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707619
15. Asnani A., Moslehi J.J., Adhikari B.B., Baik A.H., Beyer A.M., de Boer R.A., Ghigo A., Grumbach I.M., Jain S., Zhu H.; American Heart Association Council on Basic Cardiovascular

- Sciences; Cardio-Oncology Science Subcommittee of Council on Genomic and Precision Medicine and Council on Clinical Cardiology; Council on Peripheral Vascular Disease; and Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Preclinical Models of Cancer Therapy-Associated Cardiovascular Toxicity: A Scientific Statement From the American Heart Association // *Circ Res.* – 2021. – Vol. 129, No. 1. – P. e21–e34. DOI: 10.1161/RES.0000000000000473
16. Wang W., Gao X., Liu L., Guo S., Duan J.A., Xiao P. Zebrafish as a Vertebrate Model for High-Throughput Drug Toxicity Screening: Mechanisms, Novel Techniques, and Future Perspectives // *J Pharm Analysis.* – 2025. – P. 101195. DOI: 10.1016/j.jpha.2025.101195
 17. Markin P.A., Brito A., Moskaleva N.E., Tagliaro F., La Frano M.R., Savitskii M.V., Appolonova S.A. Short- and long-term exposures of the synthetic cannabinoid 5F-APINAC induce metabolomic alterations associated with neurotransmitter systems and embryotoxicity confirmed by teratogenicity in zebrafish // *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* – 2021. – Vol. 243. – P. 109000. DOI: 10.1016/j.cbpc.2021.109000
 18. Markin P.A., Brito A., Moskaleva N.E., Tagliaro F., Tarasov V.V., La Frano M.R., Savitskii M.V., Appolonova S.A. Short- and medium-term exposures of diazepam induce metabolomic alterations associated with the serotonergic, dopaminergic, adrenergic and aspartic acid neurotransmitter systems in zebrafish (*Danio rerio*) embryos/larvae // *Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics.* – 2021. – Vol. 38. – P. 100816. DOI: 10.1016/j.cbd.2021.100816
 19. Dyballa S., Miñana R., Rubio-Brotons M., Cornet C., Pederzani T., Escaramis G., Garcia-Serna R., Mestres J., Terriente J. Comparison of Zebrafish Larvae and hiPSC Cardiomyocytes for Predicting Drug-Induced Cardiotoxicity in Humans // *Toxicol Sci.* – 2019. – Vol. 171, No. 2. – P. 283–295. DOI: 10.1093/toxsci/kfz165
 20. Zakaria Z.Z., Benslimane F.M., Nasrallah G.K., Shurbaji S., Younes N.N., Mraiche F., Da'as S.I., Yalcin H.C. Using Zebrafish for Investigating the Molecular Mechanisms of Drug-Induced Cardiotoxicity // *BioMed Res Int.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 1642684. DOI: 10.1155/2018/1642684
 21. Tusher V.G., Tibshirani R., Chu G. Significance analysis of microarrays applied to the ionizing radiation response // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2001. – Vol. 98, No. 9. – P. 5116–5121. – DOI: 10.1073/pnas.091062498
 22. Morris C.R., Hamilton-Reeves J., Martindale R.G., Sarav M., Ochoa Gautier J.B. Acquired amino acid deficiencies: a focus on arginine and glutamine // *Nutr Clin Pract.* – 2017. – Vol. 32, Suppl. 1. – P. 30S–47S.
 23. Rees C.A., Rostad C.A., Mantus G., Anderson E.J., Chahroudi A., Jaggi P., Wrammert J., Ochoa J.B., Ochoa A., Basu R.K., Heilman S., Harris F., Lapp S.A., Hussaini L., Vos M.B., Brown L.A., Morris C.R. Altered amino acid profile in patients with SARS-CoV-2 infection // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2021. – Vol. 118, No. 25. – P. e2101708118.
 24. Masoodi M., Gastaldelli A., Hyötyläinen T., Arretxe E., Alonso C., Gaggini M., Brosnan J., Anstee Q.M., Millet O., Ortiz P., Mato J.M., Dufour J.F., Orešič M. Metabolomics and lipidomics in NAFLD: biomarkers and non-invasive diagnostic tests // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – Vol. 18, No. 12. – P. 835–856. DOI: 10.1038/s41575-021-00502-9
 25. Leonetti S., Herzog R.I., Caprio S., Santoro N., Tricò D. Glutamate–serine–glycine index: a novel potential biomarker in pediatric non-alcoholic fatty liver disease // *Children.* – 2020. – Vol. 7, No. 12. – P. 270.
 26. Da Silva K.M., Iturrospe E., Bars C., Knapen D., Van Cruchten S., Covaci A., Van Nuijs A.L.N. Mass spectrometry-based zebrafish toxicometabolomics: a review of analytical and data quality challenges // *Metabolites.* – 2021. – Vol. 11, No. 9. – P. 635. DOI: 10.3390/metabo11090635
 27. Moskaleva N.E., Shestakova K.M., Kukharencov A.V., Markin P.A., Kozhevnikova M.V., Korobkova E.O., Brito A., Baskhanova S.N., Mesonzhnik N.V., Belenkov Y.N., Pyatigorskaya N.V., Tobolkina E., Rudaz S., Appolonova S.A. Target Metabolome Profiling-Based Machine Learning as a Diagnostic Approach for Cardiovascular Diseases in Adults // *Metabolites.* – 2022. – Vol. 12, No. 12. – P. 1185. DOI: 10.3390/metabo12121185
 28. Drygała S., Radzikowski M., Maciejczyk M. β -blockers and metabolic modulation: unraveling the complex interplay with glucose metabolism, inflammation and oxidative stress // *Front Pharmacol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1489657. DOI: 10.3389/fphar.2024.1489657
 29. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function // *European Heart Journal.* – 2012. – Vol. 33, No. 7. – P. 829–837. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr30
 30. Adding L.C., Agvald P., Artlich A., Persson M.G., Gustafsson L.E. Beta-adrenoceptor agonist stimulation of pulmonary nitric oxide production in the rabbit // *Br J Pharmacol.* – 1999. – Vol. 126, No. 3. – P. 833–839. – DOI: 10.1038/sj.bjp.0702369
 31. Cheng M.L., Wang C.H., Shiao M.S., Liu M.H., Huang Y.Y., Huang C.Y., Mao C.T., Lin J.F., Ho H.Y., Yang N.I. Metabolic disturbances identified in plasma are associated with outcomes in patients with heart failure: diagnostic and prognostic value of metabolomics // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 65, No. 15. – P. 1509–1520. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.018
 32. Sabbatino F., Conti V., Liguori L., Polcaro G., Corbi G., Manzo V., Tortora V., Carlomagno C., Vecchione C., Filippelli A., Pepe S. Molecules and mechanisms to overcome oxidative stress inducing cardiovascular disease in cancer patients // *Life.* – 2021. – Vol. 11, No. 2. – P. 105. DOI: 10.3390/life11020105
 33. Ramachandran A., Duan L., Akakpo J.Y., Jaeschke H. Mitochondrial dysfunction as a mechanism of drug-induced hepatotoxicity: current understanding and future perspectives // *J Clin Translat Res.* – 2018. – Vol. 4, No. 1. – P. 75–100. DOI: 10.18053/jctres.04.201801.005
 34. Bashir S., Morgan W.A. Inhibition of mitochondrial function: An alternative explanation for the antipyretic and hypothermic actions of acetaminophen // *Life Sci.* – 2023. – Vol. 312. – P. 121194. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.121194
 35. Hosohata K. Role of Oxidative Stress in Drug-Induced Kidney Injury // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17, No. 11. – P. 1826. DOI: 10.3390/ijms17111826.
 36. Fine K.S., Wilkins J.T., Sawicki K.T. Circulating branched chain amino acids and cardiometabolic disease // *J Am Heart Association.* – 2024. – Vol. 13. – P. e031617. DOI: 10.1161/JAHA.123.031617
 37. Truby L.K., Regan J.A., Giamberardino S.N., Ilkayeva O., Bain J., Newgard C.B., O'Connor C.M., Felker G.M., Kraus W.E., McGarrah R.W., Shah S.H. Circulating long chain acylcarnitines and outcomes in diabetic heart failure: an HF-ACTION clinical trial substudy // *Cardiovasc Diabetol.* – 2021. – Vol. 20, No. 1. – P. 161. DOI: 10.1186/s12933-021-01353-z

АВТОРЫ

Москалева Наталья Евгеньевна — кандидат биологических наук, заместитель руководителя Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0002-7309-8913. E-mail: moskaleva_n_e@staff.sechenov.ru

Резванов Павел Марсельевич — аспирант, младший научный сотрудник лаборатории биоинформатики и фармакологического моделирования Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0009-0006-8806-6902. E-mail: rezvanov_p_m@staff.sechenov.ru

Самойлов Виктор Михайлович — студент 5 курса факультета медицинской биохимии, лаборант Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0009-0009-5460-011X. E-mail: vmSamoilov@gmail.com

Варзиева Валерия Георгиевна — младший научный сотрудник Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0002-9067-8717. E-mail: varzieva_v_g@staff.sechenov.ru

Басханова Сабина Набийбуллаевна — научный сотрудник Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0001-8716-1672. E-mail: baskhanova_s_n@staff.sechenov.ru

Тарасов Вадим Владимирович — доктор фармацевтических наук, директор Института трансляционной медицины и биотехнологии, проректор по научно-технологическому развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0002-9394-7994. E-mail: tarasov_v_v_2@staff.sechenov.ru

Смолярчук Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-2615-7167. E-mail: smolyarchuk_e_a@staff.sechenov.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); заместитель декана по научно-технологическому развитию факультета биоинженерии и биоинформатики, старший научный сотрудник факультета биоинженерии и биоинформатики ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии»» ФМБА России; член-корреспондент РАН. ORCID ID: 0000-0003-1878-4467. E-mail: kudlay_d_a@staff.sechenov.ru

Апполонова Светлана Александровна — кандидат химических наук, руководитель Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0002-9032-1558. E-mail: appolonova_s_a@staff.sechenov.ru

УДК 615.273:615.1:616.379-008.64



Динамика оборота сахароснижающих лекарственных препаратов в розничном сегменте фармацевтического рынка с 2020 по 2024 гг.

Д.В. Куркин¹, Е.В. Макарова¹, В.И. Зверева¹, А.Р. Макарова¹, Д.А. Бакулин¹,
О.В. Маринчева¹, Ю.В. Горбунова¹, Ю.А. Колосов¹, И.С. Крысанов¹, К.Н. Корянова^{3,4},
Д.А. Галкина¹, Н.А. Осадченко¹, Р.В. Драй², И.Е. Макаренко^{1,2}, А.С. Шуваева^{1,5}

¹ Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская д. 4

² Закрытое акционерное общество «Фарм-Холдинг», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34-А

³ 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

⁴ 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

⁵ Общество с ограниченной ответственностью «Герофарм», Россия, 191119, г. Санкт-Петербург, ул. Звенигородская, д. 9

E-mail: strannik986@mail.ru

Получена 03.01.2024

После рецензирования 28.02.2024

Принята к печати 06.03.2024

Значительная доля пациентов с сахарным диабетом приобретает сахароснижающие препараты (ССП) самостоятельно в розничных аптечных сетях, и формируемые ими рыночные тренды представляют собой актуальную область для исследования.

Цель. Изучить оборот гипогликемических препаратов, включая инсулины, в коммерческом секторе фармацевтического рынка Российской Федерации (РФ) за 2020–2024 гг.

Материалы и методы. Данные, представленные в настоящей статье, основаны на периодическом розничном аудите, проводимом биотехнологической компанией IQVIA. Охватываемый период составил 5 лет (2020–2024 гг.). Сбор данных охватил 33 613 коммерческие аптечные организации (АО) на территории всех субъектов РФ (около 43% АО).

Результаты. В период с 2020 по 2023 гг. выявлен относительно стабильный рост объёма закупок ССП, с небольшими колебаниями, тогда как в 2024 году фиксируется значительный скачок потребления, как в количественном (упаковки), так и в стоимостном (рубли) выражении. За весь период наблюдения общий объём закупок ССП и инсулина в розничном сегменте рынка увеличился более чем в 1,2 раза — с 41,98 млн. упаковок в 2020 году до 51,70 млн. в 2024 году. При этом совокупный бюджет закупок (по оптовым ценам) вырос более чем в 2 раза — с 19,40 до 41,57 млрд руб. Средняя цена за упаковку также значительно возросла — с 462 руб. в 2020 году до 923 руб. в 2024 году, увеличившись в 1,7 раза, что отражает существенную инфляцию в коммерческом фармацевтическом секторе. В целом на российском фармацевтическом рынке представлены все варианты современных инновационных гипогликемических лекарственных препаратов (ингибиторы дипептидилпептидазы-4 [ИДПП4], ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [ИНГЛТ2], агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 [арГПП-1]), которые

Для цитирования: Д.В. Куркин, Е.В. Макарова, В.И. Зверева, А.Р. Макарова, Д.А. Бакулин, О.В. Маринчева, Ю.В. Горбунова, Ю.А. Колосов, И.С. Крысанов, К.Н. Корянова, Д.А. Галкина, Н.А. Осадченко, Р.В. Драй, И.Е. Макаренко, А.С. Шуваева. Динамика оборота сахароснижающих лекарственных препаратов в розничном сегменте фармацевтического рынка с 2020 по 2024 гг. *Фармация и фармакология*. 2025;13(2):84-97. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-2-84-97

© Д.В. Куркин, Е.В. Макарова, В.И. Зверева, А.Р. Макарова, Д.А. Бакулин, О.В. Маринчева, Ю.В. Горбунова, Ю.А. Колосов, И.С. Крысанов, К.Н. Корянова, Д.А. Галкина, Н.А. Осадченко, Р.В. Драй, И.Е. Макаренко, А.С. Шуваева, 2025

For citation: D.V. Kurkin, E.V. Makarova, V.I. Zvereva, A.R. Makarova, D.A. Bakulin, O.V. Marincheva, Yu.V. Gorbunova, Yu.A. Kolosov, I.S. Krysanov, K.N. Koryanova, D.A. Galkina, N.A. Osadchenko, R.V. Drai, I.E. Makarenko, A.S. Shuvaeva. Dynamics of turnover of sugar-lowering drugs in the retail segment of the pharmaceutical market from 2020 to 2024. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(2):84-97. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-2-84-97

согласно общим тенденциям, демонстрируют стабильное увеличение оборота. Существенную долю рынка до настоящего времени занимали более старые и менее эффективные препараты сульфонилмочевины и их комбинации с метформином. Наибольший рост в количественном (в 11 раз) и стоимостном (в 5 раз) выражении показала группа арГПП-1, главным образом благодаря выходу на рынок российских аналогов семаглутида. Государственные меры и инвестиции в отношении импортозамещения привели к значительному увеличению в закупках доли отечественных препаратов. Несмотря на положительную динамику отечественного производства, импортозамещение в сегменте ССП не достигло полного успеха и составляет менее половины оборота гипогликемических лекарственных средств.

Заключение. Выявлен рост потребления ССП в розничном сегменте РФ за 2020–2024 гг., особенно за счёт инновационных препаратов арГПП-1 и ИНГЛТ2. Несмотря на сохранение лидирующих позиций метформина, структура потребления смещается в сторону более дорогостоящих схем. Увеличение совокупного бюджета закупок и средней цены упаковки подчёркивает необходимость расширения программ льготного обеспечения. Импортозамещение заметно выросло за обозначенный период, однако доля отечественных препаратов всё ещё составляет менее половины оборота.

Ключевые слова: сахарный диабет; сахароснижающие препараты; гипогликемические средства; фармакоэпидемиологический анализ; инсулин

Список сокращений: АО — аптечная организация; арГПП-1 — агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1; АТХ — анатомо-терапевтическо-химическая система классификации; ГИЧИ — генно-инженерный человеческий инсулин; иДПП-4 — ингибитор дипептидилпептидазы-4; ИНГЛТ2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; ЛП — лекарственный препарат; ЛС — лекарственное средство; СД — сахарный диабет; ССП — сахароснижающие препараты; ФО — федеральный округ; МНН — международное непатентованное наименование; ТН — торговое наименование; ADA — Американская ассоциация диабета; IDF — Международная диабетическая федерация.

Dynamics of turnover of sugar-lowering drugs in the retail segment of the pharmaceutical market from 2020 to 2024

D.V. Kurkin¹, E.V. Makarova¹, V.I. Zvereva¹, A.R. Makarova¹, D.A. Bakulin¹,
O.V. Marincheva¹, Yu.V. Gorbunova¹, Yu.A. Kolosov¹, I.S. Krysanov¹, K.N. Koryanova^{3,4},
D.A. Galkina¹, N.A. Osadchenko¹, R.V. Drai², I.E. Makarenko^{1,2}, A.S. Shuvaeva^{1,5}

¹ Lakin Scientific and Educational Institute of Pharmacy of Russian University of Medicine,
4 Dolgorukovskaya Str., Moscow, Russia, 127006

² Pharm-Holding,

34-A Svyazi Str., Strelina village, St. Petersburg, Russia, 198515

³ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,
11 Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,
2/1 Barrikadnaya str., Bldg 1, Moscow, Russia, 125993

⁵ Geropharm,

9 Zvenigorodskaya Str., St. Petersburg, Russia, 191119

E-mail: strannik986@mail.ru

Received 03 Jan 2024

After peer review 28 Feb 2024

Accepted 03 March 2024

A significant part of patients with diabetes purchase sugar-lowering drugs (SLDs) on their own in retail pharmacy chains, and the market trends they generate represent an urgent area for this study.

The aim. To study the turnover of hypoglycemic drugs, including insulins, in the commercial sector of the pharmaceutical market of the Russian Federation (RF) for 2020–2024.

Materials and methods. The data presented in this article is based on a periodic retail audit conducted by the biotech company IQVIA. The period of 5 years (2020–2024) was covered. Data collection covered 33,613 commercial pharmacies in all regions of the RF (about 43% of pharmacies).

Results. In the period from 2020 to 2023, a relatively stable increase in the volume of SLDs purchases was revealed, with small fluctuations, while in 2024 a significant leap in consumption was recorded, both in quantitative (packages) and in value (rubles) terms. During the entire monitoring period, the total volume of SLDs and insulin purchases in the retail market segment increased by more than 1.2 times, from 41.98 million packages in 2020 to 51.70 million in 2024. At the same time, the total procurement budget (at wholesale prices) increased by more than 2 times — from 19.40 to 41.57 billion rubles. The average price per package has also increased significantly, from 462 rubles in 2020 to 923 rubles in 2024, an increase of 1.7 times, reflecting significant inflation in the commercial pharmaceutical sector. In general, the Russian pharmaceutical market offers all variants of modern innovative hypoglycemic drugs (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors [iDPP4], sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors [iSGLT2], glucagon-like peptide-1 receptor agonists [arGPP-1]), which, according to general trends, demonstrate a steady increase in turnover. Older and less effective sulfonylureas and their combinations with metformin still occupy a significant market share. arGPP-1 group showed the greatest growth in quantity (11 times) and value (5 times), mainly due to the entry of Russian semaglutide analogues into the market. Government measures and investments in import substitution have led to a significant increase in the share of Russian drugs in purchases. Despite the positive dynamics of

Russian production, import substitution in the SLDs segment has not achieved complete success and accounts for less than half of the turnover of hypoglycemic drugs.

Conclusion. The growth of SLDs consumption in the retail segment of the RF in 2020–2024 has been revealed, especially due to the innovative drugs arGPP-1 and iNGLT2. Despite maintaining the leading position of metformin, the consumption structure is shifting towards more expensive schemes. The increase in the total procurement budget and the average package price highlights the need to expand preferential security programs. Import substitution has increased significantly over the indicated period, however, the share of domestic drugs is still less than half of the turnover.

Keywords: diabetes; sugar-lowering drugs; hypoglycemic agents; pharmacoepidemiology; insulin

Abbreviations: arGPP-1 — glucagon-like peptide-1 receptor agonists; ATC — Anatomical Therapeutic Chemical classification; GEHI — genetically engineered human insulin; iDPP-4 — dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; iSGLT2 — sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors; DM — diabetes mellitus; SLDs — sugar-lowering drugs, FD — federal district; INN — international nonproprietary name; TN — trade name; ADA — American Diabetes Association; IDF — International Diabetes Federation.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1 и 2 типа (СД1 и СД2) остаётся серьёзной глобальной проблемой во всем мире, включая Российскую Федерацию (РФ). Согласно данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF)¹, в 2025 году общее число взрослых в возрасте 20–79 лет, страдающих СД (включая диагностированные и недиагностированные случаи), с 537 млн (в 2021 году) увеличилось до 589 млн. (11,1% данной возрастной группы). Ожидается, что к 2050 году это значение достигнет 852,5 млн. человек [1–3]. По состоянию на 1 января 2024 года в РФ на диспансерном учёте состояло 5 547 879 пациентов с СД, из них 5 168 374 — с СД2, 288 020 — взрослые с СД1, и 61 318 — дети с СД1 в возрасте до 18 лет [4]. Важным фактором, способствующим росту заболеваемости СД2, является глобальная эпидемия ожирения. Это подчёркивает необходимость совершенствования диагностики и регуляции углеводного обмена, поскольку значительная часть нарушений остаётся невыявленной [5].

Высокая распространённость СД определяет потребность населения в сахароснижающих препаратах (ССП). Современная фармакотерапия СД2 охватывает широкий спектр лекарственных средств (ЛС), различающихся по механизму действия и разновидности лекарственной формы. Это даёт возможность врачам подбирать индивидуальные, персонализированные схемы лечения, в том числе используя рациональные комбинации [6–8]. Однако на практике доступность современных ЛС часто ограничена.

Пациенты с СД в РФ относятся к категории граждан, имеющих право на льготное лекарственное обеспечение. Среди ЛС в государственных закупках присутствуют и инновационные гипогликемические ЛС, тем не менее, их доля ограничена, а сама

система инертна и отстаёт от актуальных клинических рекомендаций. Кроме того, она не учитывает объективной картины и не покрывает реальной потребности пациентов [9–11]. В условиях санкций нередко происходят случаи прерывания цепей поставок и дефицита ССП, возникает потребность в принудительном лицензировании импортных ЛС [12–14].

Значительная часть граждан вынуждена приобретать гипогликемические ЛС за свой счёт в аптечных организациях (АО), что подчёркивает актуальность анализа структуры и объёмов оборота ССП в коммерческом фармацевтическом секторе.

ЦЕЛЬ. Изучить оборот гипогликемических лекарственных препаратов, включая препараты инсулина, в коммерческом секторе фармацевтического рынка РФ за период с 2020 по 2024 гг. Для реализации поставленной цели работы авторами сформулированы следующие задачи:

1. На основании данных, полученных от коммерческих АО, проанализировать: количество закупленных ССП в разрезе отдельных групп и наименований; бюджет, выделенный на закупку этих препаратов; средневзвешенные цены на упаковку ЛП;
2. Изучить динамику вышеуказанных показателей за 5 лет (2020–2024 гг.);
3. Выделить основные тенденции оборота ССП в рамках фармацевтических групп и отдельных наименований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании ретроспективных данных проведён анализ оборота ССП в розничном сегменте фармацевтического рынка за 5 лет (2020–2024 гг.).

Исходные данные получены и переданы для исследования компанией IQVIA от крупных аптечных сетей и несетевых АО, расположенных во всех территориальных субъектах РФ (95 257 АО по всей России; табл. 1) в рамках проекта розничного аудита коммерческих аптек. Источник данных — база данных «IQVIA Sell-In Monthly & Quarterly Universe

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 11th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2025. 184 p. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025>

and panel. Розничный сектор». Классификационная группа — АТХ. Выбранные условия — АТС3:А10А. Дата выгрузки 25.03.2025. Период — с 01 января 2020 по 31 декабря 2024 гг.

Проанализирована информация о количестве закупленных упаковок ЛП (шт.), общий бюджет закупленных ЛП по наименованиям (руб.) и средневзвешенные цены на отдельные ЛП (руб.).

В ходе исследования приводили анатомо-терапевтическо-химическую (АТХ) классификацию ЛП.

Репрезентативность и сопоставимость данных исследования обеспечены единообразной методологией сбора, применяемой одним аналитическим агентством. Стоит отметить, что в ходе аудита достигнуто высокое покрытие розничных АО в субъектах, в среднем 43% (см. табл. 1). Пятилетний период анализа данных выбран как оптимальный для оценки динамики продаж и степени востребованности новых препаратов.

Статистический анализ

Первичные данные были обработаны с помощью пакета MS Office, а именно Microsoft Office Excel 2023 (Microsoft Corp., США) и представлены в виде среднеарифметических значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведенного исследования динамики розничного оборота ССП и ЛП инсулина в России за пятилетний период, выявлены изменения в объеме закупок, общем бюджете и средней стоимости упаковки для различных фармакологических групп.

В период с 2020 по 2024 гг. наблюдали относительно стабильный рост бюджета закупок, с небольшими колебаниями, тогда как в 2024 году фиксировали значительный скачок более чем в 1,5 раза по сравнению с предыдущими годами. За весь период наблюдения общий объем закупок ССП и ЛП инсулина увеличился более чем в 1,2 раза — с 41,98 млн упаковок в 2020 до 51,70 млн в 2024 году. При этом совокупный бюджет закупок вырос с 19,40 до 41,57 млрд руб., что соответствует росту более чем в 2 раза. Средняя цена за упаковку также значительно возросла — с 462 в 2020 году до 804 руб. в 2024 году, увеличившись в 1,7 раза, что указывает на выраженное инфляционное давление в коммерческом сегменте фармацевтического рынка. В таблице 2 представлена динамика розничного оборота ССП и ЛП инсулина в России за пятилетний период с 2020 по 2024 год.

Препараты инсулина

За исследуемый период оборот ЛП инсулина значительно увеличился в количественном

выражении с 1,23 млн в 2020 году до 1,43 млн в 2024 году (увеличение на 16%). Наряду с этим значительно вырос общий бюджет закупок с 1,38 до 2,22 млрд руб. (рост на 61%), а средняя цена за упаковку выросла с 1 127,36 до 1 557,56 руб. (рост на 38%).

Анализ отдельных подгрупп ЛП инсулина показал, что в 2020 году большую долю по количеству упаковок занимали генно-инженерные человеческие инсулины (ГИЧИ) — 807 820 упаковок по сравнению с аналоговыми инсулинами (420 097 упаковок). Меньшая стоимость препаратов ГИЧИ позволяет значительно сократить бюджет (419 444 250 руб. против 964 850 483 руб. соответственно). В 2024 году на фоне роста оборота обеих групп ЛП отмечена тенденция к уравниванию количеств закупаемых ГИЧИ и аналоговых инсулинов в количественном выражении (676 818 и 751 399 упаковок, соответственно; Рис. 1) — при этом 83% бюджета приходилось на дженерики.

Установлено, что стоимость одной упаковки ГИЧИ и аналоговых инсулинов сопоставимо растут. При изучении отдельных международных непатентованных наименований (МНН) можно предположить, что цена остаётся стабильной благодаря политике импортозамещения, так как обнаружено существенное увеличение доли отечественных ЛП.

В подгруппе аналоговых инсулинов самыми дорогими препаратами на 2024 г. стали ЛП с МНН инсулин деглудек (ТН: Тресиба®, производитель: Ново Нордиск А/С, Дания, ООО «Ново Нордиск», Россия) и его комбинация с инсулином аспарт (ТН: Райзодег®, производитель: Ново Нордиск А/С, Дания, ООО «Ново Нордиск», Россия); инсулин гларгин в дозировке 300 МЕ/мл (ТН: Туджео Солостар®, производитель: АО «Санофи Восток», Россия) и его комбинация с ликсенатидом (ТН: Соликва Солостар®, производитель: Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия, АО «Санофи Восток», Россия). При этом наибольшее количество упаковок закуплено ЛП с МНН: инсулин аспарт (ТН: Новорапид Флекспен®, производитель: ООО «Ново Нордиск», Россия) и инсулин детемир (ТН: Левемир Флекспен®, производитель: Ново Нордиск Продакшнс Фармасьютика до Бразил Ltda., Бразилия, ООО «Ново Нордиск», Россия); инсулин гларгин в дозировке 100 МЕ/мл (ТН: Лантус Солостар®, производитель: АО «Санофи Восток», Россия), инсулин лизпро (ТН: Хумалог®, производитель: Лилли Франс, Франция). Среди ГИЧИ самыми дорогими препаратами на 2024 г. стали ЛП с МНН: инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] (ТН: Ринсулин® Р, производитель: ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и инсулин двухфазный [человеческий генно-инженерный] (ТН: Ринсулин Микс 30/70, производитель: ООО «ГЕРОФАРМ», Россия). Наибольшее количество

упаковок закуплено ЛП с МНН: инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный] (ТН: Протафан® НМ Пенфилл, производитель: Ново Нордиск Продукао Фармасьютика до Бразил Ltda., Бразилия и ТН: Биосулин® Н, производитель: ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия) и инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] (ТН: Актрапид® НМ, производитель: Ново Нордиск Продукао Фармасьютика до Бразил Ltda., Бразилия и ТН: Биосулин® Р, производитель: ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия).

Глиптины

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4) в виде монопрепаратов закупались в возрастающих объёмах — с 2,45 млн. упаковок в 2020 году до 4,66 млн. в 2024 году (рост на 90%). Бюджет закупок вырос с 2,33 до 4,01 млрд руб. (рост на 72%), а средняя цена за упаковку снизилась с 952,79 до 879,11 руб. (снижение на 7,7%). Закупки проводятся, учитывая следующие МНН: алоглиптин, эвоглиптин, гозоглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин.

На протяжении всего исследуемого периода наибольшим спросом пользуется оригинальный препарат вилдаглиптина (ТН: Галвус®, производитель: ООО «Новартис Нева», Россия), кроме того, высокую долю закупок занимают препарат с МНН алоглиптин (ТН: Випидия®, производитель: Такеда Айлэнд Лимитед, Ирландия, ООО «Хемофарм», Россия) и дженерик ЛП с МНН ситаглиптин (ТН: Асиглия®, производитель: АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения). Наиболее высокая стоимость за упаковку была отмечена у оригинальных иДПП-4 с МНН: линаглиптин (ТН: Тражента®, производитель: Вест-Ворд Колумбус Инк., США, Драгенофарм Апотекер Пюшль ГмбХ, Германия), и ЛП с МНН саксаглиптин (ТН: Онглиза®, производитель: АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП, США).

Агонисты глюкагоноподобного пептида 1 типа (арГПП-1)

Выявлен значительный рост оборота ЛП группы арГПП-1. Количество закупок увеличилось в 10,3 раза — с 0,20 млн. упаковок в 2020 году до 2,06 млн. в 2024 году. Общий бюджет закупок вырос более чем в 5,2 раза — с 2,30 до 11,90 млрд руб. Средняя цена за упаковку уменьшилась с 11 731,94 до 5 766,36 руб., что свидетельствует о значительном увеличении доли дженериков в этой группе.

Среди МНН следует отметить ЛП с МНН: дулаглутид (ТН: Трулисити®, производитель: Илай Лилли энд Компани, США, Илай Лилли Италия С.п.А., Италия), экзенатид (ТН: Баета® и Баета® Лонг, производитель: Бакстер Фармасьютикал Солюшнс ЭлЭлСи, США, ТН: Энестия Бельджиум Эн-Ви, Бельгия),

лираглутид (ТН: Виктоза®, производитель: Ново Нордиск А/С, Дания, ТН: Саксенда®, производитель: Ново Нордиск А/С, Дания и дженерик ТН: Энлигрия®, производитель: ООО «Завод Медсинтез», Россия), семаглутид (ТН: Оземпик®, производитель: Ново Нордиск А/С, Дания и ТН: Ребелсас®, производитель: Ново Нордиск А/С, Дания), а также дженерики (ТН: Семавик®, производитель: ООО «ГЕРОФАРМ», Россия и ТН: Квинсента®, производитель: ООО «Завод Медсинтез», Россия).

Группа арГПП-1 относится к наиболее дорогостоящим и наиболее высокотехнологичным ЛП для лечения СД2. Стоит отметить, что на фоне выхода на рынок в 2023 году отечественных дженериков семаглутида, стоимость которых более чем в 2 раза ниже оригинального ЛП, отмечается заметное и стремительное увеличение объёмов их закупки. Если в 2023 году закуплено только 8 484 упаковок дженериков (розничный сектор фармацевтического рынка), то в 2024 году их количество составило 1 941 733 упаковки, бюджет вырос с 0,41 до 9,90 млрд руб. (в оптовых ценах). Отметим, что ввиду широкого применения ЛП с МНН семаглутид пациентами с ожирением и избыточной массой тела интерпретировать эти данные стоит с осторожностью.

Глифлозины

Обнаружено увеличение оборота ЛП из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2), для которых, как и для арГПП-1, копятся данные клинических исследований об их выраженных плейотропных эффектах [15]. Количество закупок иНГЛТ2 возросло с 0,95 млн упаковок в 2020 году до 4,24 млн в 2024 году (увеличение в 4,5 раза). Бюджет закупок увеличился с 2,30 до 11,33 млрд руб. (в оптовых ценах, рост в 4,9 раза), а средняя цена упаковки выросла с 2 425,00 до 2 670,93 руб. (увеличение на 10%). Среди МНН представлены только оригинальные молекулы: канаглифлозин (ТН: Инвокана®, производитель: Янссен-Силаг С.п.А., Италия), дапаглифлозин (ТН: Форсига®, производитель: ООО «АстраЗенека Индастриз», Россия), эмпаглифлозин (ТН: Джардинс®, производитель: Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия), эртуглифлозин (ТН: Стиглатра®, производитель: Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия), ипраглифлозина (ТН: Суглат®, производитель: Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды, Астеллас Фарма Инк., Япония).

Существенные изменения в ценах на ЛП группы иНГЛТ2 не зафиксированы. Самый дорогой ЛП с ТН: Джардинс® (производитель: Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия). При этом по количеству закупок стабильно лидирует ЛП с ТН Форсига® (производитель: ООО «АстраЗенека Индастриз», Россия).

Производные сульфонилмочевины

Производные сульфонилмочевины являются относительно старой группой ЛС, применение которых связано с риском возникновения нежелательных явлений [16, 17]. Тем не менее, умеренное увеличение оборота наблюдается и в этой группе. Количество закупленных упаковок ЛП данной группы выросло с 12,31 млн упаковок в 2020 году до 12,37 млн упаковок в 2024 году. Общий бюджет закупок значительно не изменился и составил 2,84 млрд руб. как в 2020, так и в 2024 году (в оптовых ценах), а средняя цена за упаковку изменилась не существенно — 230,81 и 229,72 руб. в 2020 и 2024 году соответственно.

Среди МНН представлены: глибенкламид, гликлазид, глимепирид, в меньшей степени — гликвидон. У всех ЛП этой группы есть значительное количество дженериков, в том числе отечественных. ЛП отличает невысокая стоимость, за исключением оригинальных ЛП глимепирида (ТН: Амарил®, производитель: Санофи С.Р.Л., Италия) и гликвидона (ТН: Глюренорм®, производитель: Берингер Ингельхайм Эллас Сингл Мембер С.А., Греция). По количеству закупленных упаковок лидирует ЛП с МНН гликлазид (ТН: Диабетон МВ®, производитель: ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия) и ТН: Гликлазид МВ®, производитель: ООО «Озон Фарм», Россия).

Метформин и его комбинации с другими ССП

Монопрепараты метформина остаются наиболее широко назначаемыми при СД2. Кроме того, многочисленные плейотропные свойства метформина и спектр его назначений постепенно расширяется за пределы сахароснижающего эффекта [18]. За период исследования, количество закупок в количественном выражении увеличилось с 20,68 млн. упаковок в 2020 году до 23,73 млн. упаковок в 2024 году (рост на 15%). Общий бюджет закупок вырос с 5,31 до 5,52 млрд руб. (в оптовых ценах, рост на 4%), а средняя цена за упаковку

снизилась с 256,67 до 232,52 руб., что свидетельствует о стабильности цен на ЛП с МНН метформин. Самая высокая цена за упаковку зарегистрирована для оригинального метформина (ТН: Глюкофаж® и Глюкофаж® Лонг, производитель: Мерк Хелскеа КГАА, Германия, ООО «Нанолек», Россия). При этом именно эти ЛП лидируют в количественном выражении в структуре закупок ЛП с вышеуказанным МНН. На рынке представлены производители метформина, среди которых наиболее известные отечественные производители: ООО «Фармасинтез-Тюмень», ООО «Озон Фарм», ООО «Авексима Сибирь», АО «Биохимик», ПАО «Биосинтез», ОАО «Марбиофарм», АО «Рафарма», ЗАО «Канонфарма продакшн», АО «АКРИХИН», АО «АЛСИ Фарма», НАО «Северная звезда», так и иностранные: Мерк Хелскеа КГАА (Германия), ОАО «БЗМП» (Республика Беларусь), Тева Фармасьютикал Воркс Прайвэт Лимитед Компани (Венгрия), Санофи Индия Лимитед (Индия). Как базовый ССП метформин используется в большом количестве комбинированных гипогликемических ЛС. Так, метформин в комбинации с идПП4 показывает небольшое снижение объема закупки в количественном выражении и небольшое увеличение в объеме закупок — с 1,07 млн. упаковок на 1,72 млрд руб. в 2020 году и 1,03 млн упаковок на 1,79 млрд руб. (оптовые цены) в 2024 году, что указывает на увеличение стоимости упаковки ЛП этой группы.

Среди МНН зарегистрированы комбинации метформина с алоглиптином (ТН: Випдомет®, Такеда Айлэнд Лимитед, Ирландия, ООО «Хемофарм», Россия), саксаглиптином (ТН: Комбоглиз® Пролонг, производитель: АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП, США), ситаглиптином (ТН: Асиглия Мет®, производитель: АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения; ТН: Велметия®, производитель: ЗАО «БЕРЛИН-ФАРМА», Россия; ТН: Глиптозан Плюс®, производитель: ООО «Гротекс», Россия; ТН: Форсиглекс®, производитель: Фармацевтический

Таблица 1 – Данные о количестве и доле аптечных организаций в субъекте федерации, включённых в анализ

Наименование федерального округа	Всего АО в субъекте, шт.	АО, принявшие участие в исследовании, шт.	Доля АО, %
Центральный ФО	17 241	7 200	42%
г. Москва	5 267	3 065	58%
Северо-Западный ФО	4 828	2 054	43%
г. Санкт-Петербург	2 505	1 497	60%
Южный ФО включая СКФО	13 258	4 698	35%
Приволжский ФО	16 074	6 910	43%
Уральский ФО	6 470	3 148	49%
Сибирский ФО	8 826	3 466	39%
Дальневосточный ФО	3 964	1 575	40%
Итого:	78 433	33 613	43%

Примечание: ФО — федеральный округ; АО — аптечная организация.

**Таблица 2 – Динамика оборота основных групп сахароснижающих препаратов
в розничном секторе фармацевтического рынка за 2020–2024 гг.**

Годы	2020	2021	2022	2023	2024
Все ССП, в том числе препараты инсулина					
Закуплено упаковок (шт.)	41 983 620	44 092 338	46 606 690	46 452 922	51 703 809
Общий бюджет (руб., оптовые цены)	19 399 373 986,66	21 575 658 001,09	27 015 257 500,25	25 496 318 883,57	41 565 371 355
Цена за упаковку (руб., оптовые цены)	462,07	489,35	579,64	548,86	804
Инсулины					
Закуплено упаковок (шт.)	1 227 917	1 213 068	1 527 706	1 282 095	1 428 217
Общий бюджет (руб., оптовые цены)	1 384 304 733,14	1 423 936 878,49	2 057 003 760,68	1 775 871 765,01	2 224 530 834,92
Цена за упаковку (руб., оптовые цены)	1 127,36	1 173,83	1 346,47	1 385,1	1 557,56
иДПП4 (глиптины)					
Закуплено упаковок (шт.)	2 445 705	2 803 887	3 211 027	3 584 223	4 655 476
Общий бюджет (руб., оптовые цены)	2 330 243 158,94	2 628 006 414,58	3 079 503 746,92	3 280 956 644,31	4 092 691 843,
Цена за упаковку (руб., оптовые цены)	952,79	937,27	959,04	915,39	879,11
арГПП-1					
Закуплено упаковок (шт.)	195 933	370 570	630 597	170 268	2 064 523
Общий бюджет (руб., оптовые цены)	2 298 674 359,95	3 306 719 107,73	6 079 632 584,45	2 130 251 215,79	11 904 776 932
Цена за упаковку (руб., оптовые цены)	11 731,94	8 923,33	9 641,07	12 511,17	5 766,36
иНГЛТ2 (глифлозины)					
Закуплено упаковок (шт.)	948 178	1 346 277	1 930 851	2 846 658	4 241 580
Общий бюджет (руб., оптовые цены)	2 299 796 632,77	3 167 490 854,00	4 777 290 026,99	7 218 593 997,40	11 328 945 678,92
Цена за упаковку (руб., оптовые цены)	2 425,49	2 352,78	2 474,19	2 535,81	2 670,93
Сульфонилмочевина					
Закуплено упаковок (шт.)	12 306 257	12 580 594	12 613 142	12 279 617	12 372 406
Общий бюджет (руб., оптовые цены)	2 840 385 182,58	2 607 827 913,07	2 713 904 977,01	2 603 542 377,05	2 842 238 539,74
Цена за упаковку (руб., оптовые цены)	230,81	207,29	215,16	212,02	229,72
Метформин (монопрепараты)					
Закуплено упаковок (шт.)	20 675 298	21 840 725	23 042 793	22 871 633	23 734 275
Общий бюджет (руб., оптовые цены)	5 306 793 180,00	5 379 580 277,70	4 979 623 537,18	4 963 045 484,13	5 518 641 395,36
Цена за упаковку (руб., оптовые цены)	256,67	246,31	216,10	217,00	232,52
Метформин+иДПП4					
Закуплено упаковок (шт.)	1 071 421	1 205 614	1 195 155	1 210 329	1 028 425
Общий бюджет (руб., оптовые цены)	1 719 096 182,76	1 841 016 497,35	1 916 666 004,09	1 949 071 449,41	1 788 161 670,71
Цена за упаковку (руб., оптовые цены)	1 604,50	1 527,04	1 603,70	1 610,36	1 738,74
Метформин + иНГЛТ2					
Закуплено упаковок (шт.)	78 646	126 104	163 055	195 530	240 374
Общий бюджет (руб., оптовые цены)	212 852 776,79	347 603 865,15	494 669 209,18	626 600 101,21	778 116 415,33
Цена за упаковку (руб., оптовые цены)	2 706,47	2 756,49	3 033,76	3 204,62	3 237,101
Метформин+сульфонилмочевина					
Закуплено упаковок (шт.)	2 928 318	2 517 229	2 161 929	1 767 018	1 573 278
Общий бюджет (руб., оптовые цены)	985 339 508,09	853 480 931,40	855 044 745,64	724 262 736,02	702 344 128,84
Цена за упаковку (руб., оптовые цены)	336,49	339,06	395,50	409,88	446,42
Прочие ССП (репаглинид)					
Закуплено упаковок (шт.)	105 947	86 520	99 248	119 763	185 021
Общий бюджет (руб., оптовые цены)	21 888 271,64	20 149 707,81	23 080 289,19	33 646 962,94	68 832 682,91
Цена за упаковку (руб., оптовые цены)	206,60	232,89	232,55	280,95	372,03

Примечание: арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного транспорта 2 типа; ССП — сахароснижающие препараты; ТН — торговое наименование.

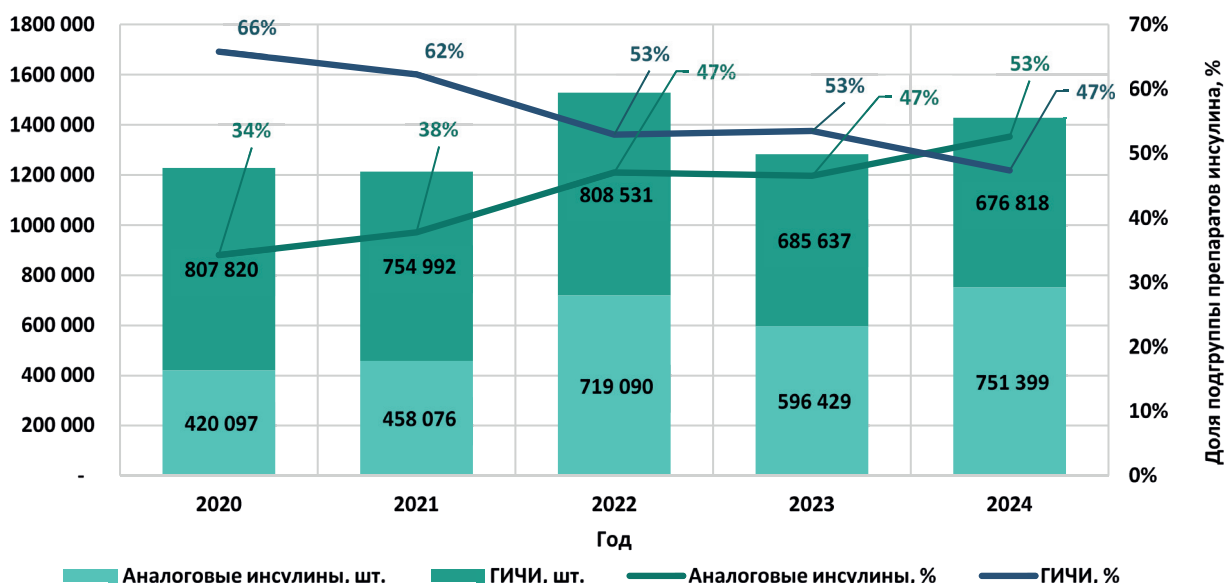


Рисунок 1 – Динамика реализации препаратов инсулинов в розничном сегменте рынка в количественном выражении за период с 2020 по 2024 гг.
 Примечание: ГИЧИ – генно-инженерные человеческие инсулины.

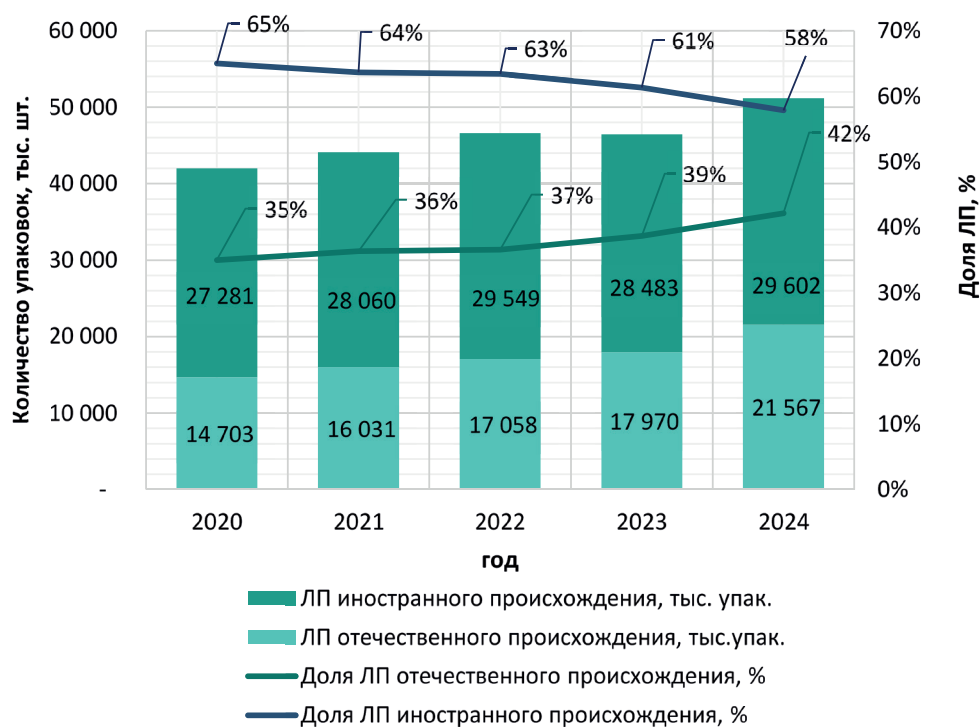


Рисунок 2 – Динамика объёмов закупки сахароснижающих препаратов и препаратов инсулина в разрезе страны происхождения в количественном выражении за период с 2020 по 2024 гг.
 Примечание: ЛП — лекарственный препарат.

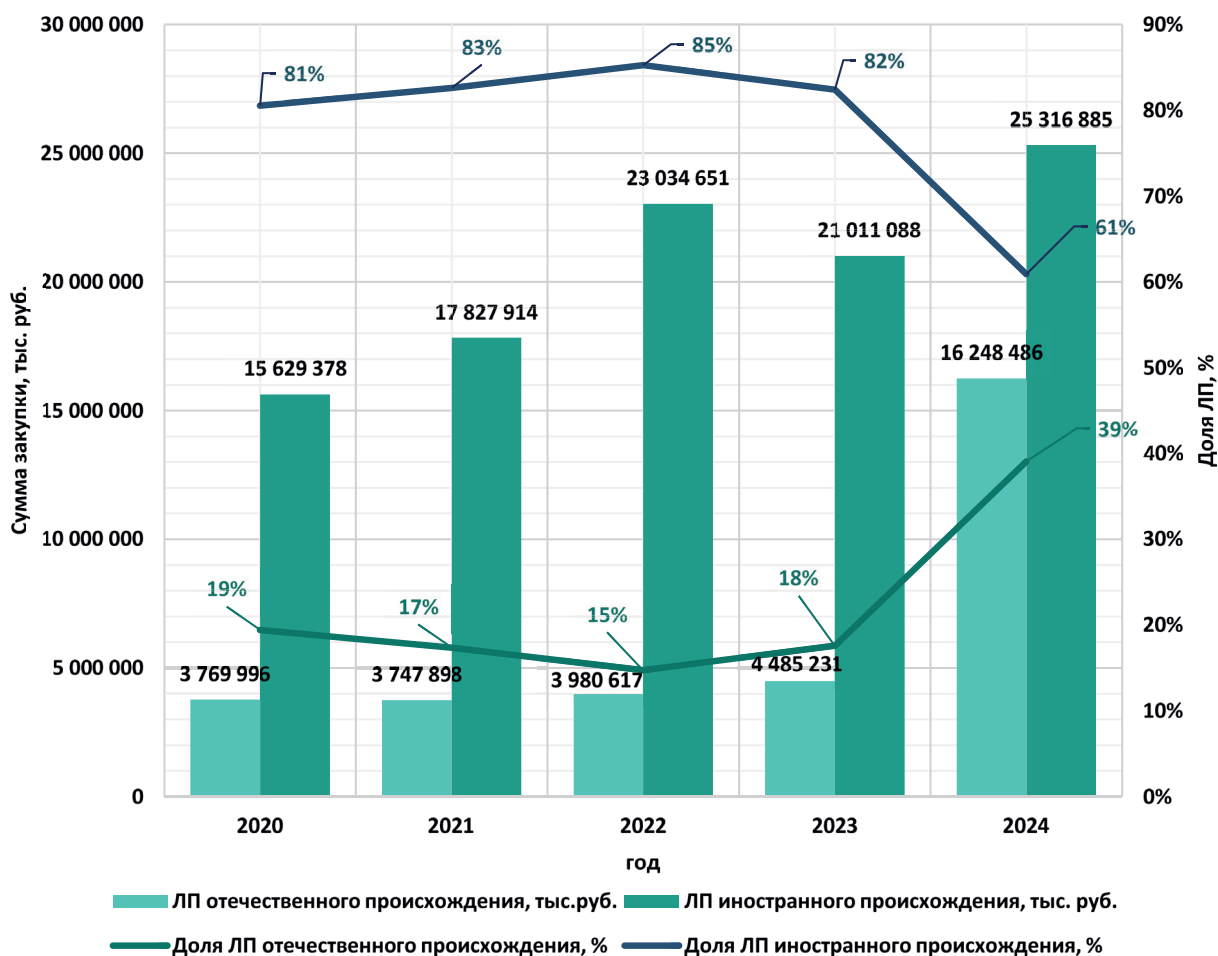


Рисунок 3 – Динамика объемов закупки сахароснижающих препаратов и препаратов инсулина в разрезе страны происхождения в стоимостном выражении за период с 2020 по 2024 гг.

Примечание: ЛП — лекарственный препарат.

завод «ПОЛЬФАРМА» АО, Польша) и вилдаглиптином (ТН: Глипвило Мет®, производитель: АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения; ТН: Галвус Мет®, производитель: ООО «Новартис Нева», Россия, ТН: Агарт Мет®, производитель: Гедеон Рихтер Румыния А.О., Румыния). Наиболее востребованным в этой группе препаратов является ЛП с ТН Галвус Мет® (производитель: ООО «Новартис Нева», Россия).

Группа ЛП комбинации метформин+иНГЛТ2, а именно метформин+дапаглифлозин (ТН: Сигдуо Лонг®, производитель: АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП, США), метформин+эмпаглифлозин (ТН: Синджарди®, производитель: Берингер Ингельхайм Эллас Сингл Мембер С.А., Греция) занимает совсем небольшую долю рынка. Закупки ЛП этой группы значительно увеличились с 78,65 тыс. упаковок в 2020 году до 240,37 тыс. в 2024 году (увеличение в 3 раза). Общий бюджет закупок увеличился с 212,85 до 778,12 млн руб. (в оптовых ценах; рост в 3,7 раз), а средняя цена за упаковку выросла с 2 706,47 до 3 237,10 руб.

Комбинированные ЛП, содержащие метформин и сульфонилмочевину, используются и сегодня, но

их доля на рынке падает. Закупки уменьшились с 2,93 млн упаковок в 2020 году до 1,57 млн в 2024 году (снижение на 46%), а бюджет закупок упал с 985,34 до 702,34 млн руб. (оптовые цены, снижение на 29%). Существуют комбинации метформина с глимепиридом (ТН: Амарил® М, производитель: Хэндок Инк, Корея; ТН: Глидика М®, производитель: ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия), гликлазидом (ТН: Глимекомб®, производитель: АО «АКРИХИН», Россия) и глибенкламидом (ТН: Глюкованс®, производитель: Мерк Сантэ С.а.С., Франция; ТН: ГлибOMET®, производитель: ЗАО «Берлин-Фарма», Россия; ТН: Глюконорм, производитель: М.Дж. Биофарм Pvt. Ltd, Индия, ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия; российские дженерики вышеуказанных комбинаций ЛС ТН: Глибенфаж®, производитель: ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия; ТН: Глибенфор®, производитель: ПАО «Биосинтез», Россия и другие. Наиболее высокой ценой за упаковку среди этой группы отличается ЛП с ТН: Амарил® М (производитель: Хэндок Инк, Республика Корея), а наибольший объем закупок в количественном выражении приходится на ЛП с ТН:

Глибомет® (производитель: ЗАО «Берлин-Фарма», Россия).

Прочие гипогликемические средства

Прочие ССП в коммерческом секторе фармацевтического рынка представлены ЛП с МНН репаглинид (ТН: Иглинид®, производитель: ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия; ТН: Диаглинид®, производитель: АО «АКРИХИН», Россия; ЛП с ТН: Субетта® (производитель: ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», Россия), сочетание пиоглитазона с алоглиптином (ТН: Инкресинк®, производитель: Такеда Айлэнд Лимитед, Ирландия). Оборота ЛП этой группы характеризуется значительным ростом как в количественном, так и в стоимостном выражении. В целом, закупки выросли с 105,95 тыс. упаковок в 2020 году до 185,02 тыс. в 2024 году (рост на 74%), а общий бюджет закупки данной группы ЛП увеличился с 21,89 до 68,82 млн руб. (рост на 75%). Средняя цена за упаковку также значительно увеличилась — с 206,60 до 372,03 руб.

Соотношение отечественных и зарубежных производителей

Кроме изучения динамики оборота ССП и ЛП инсулина по отдельным группам, авторы сочли важным провести сравнительный анализ закупок ЛП отечественного происхождения (включая производителей с полным циклом создания ЛП и тех, у которых производство расположено в РФ, но субстанция иностранного происхождения) и иностранных производителей. Установлено, что в период с 2020 по 2024 гг. объёмы закупки ЛП зарубежных производителей в количественном и стоимостном выражении доминируют, составляя более половины объёма. При этом доля ЛП отечественного происхождения, включая компании с полным производственным циклом и тех, у кого производство расположено в РФ, но субстанция произведена за пределами России, увеличилась с 35% в 2020 г. до 42% в 2024. Доля ССП и ЛП инсулина, произведённых по полному циклу, в количественном выражении увеличилась с 3,6 до 11% (Рис. 3).

За тот же период значительно выросли и бюджетные затраты на отечественные ЛП — с 3,8 млрд руб. в 2020 году и 16,2 млрд руб. в 2024 г. Несмотря на это, их доля в общей сумме закупок, включая компании с полным производственным циклом и с субстанцией иностранного происхождения, осталась ниже зарубежных производителей, увеличившись с 19 до 39% (Рис. 4). Доля ЛП полного цикла в денежном выражении выросла с 1,2% в 2020 году до 16% в 2024 году.

Таким образом, закупки отечественных ЛП (включая компании с полным производственным циклом и тех, у кого производство расположено в РФ, но субстанция иностранного происхождения)

выросли почти в 1,5 раза по количеству упаковок и в 4,3 раза по объёму бюджета. Несмотря на положительную динамику в росте отечественного сегмента, доля зарубежных производителей остаётся высокой.

Результаты анализа оборота ССП и ЛП инсулина в розничном секторе за период с 2020 по 2024 гг. позволяют сделать ряд ключевых выводов относительно текущих тенденций в фармакотерапии СД в России и их соответствия как национальным, так и международным клиническим рекомендациям.

Сравнительное изучение структуры потребления гипогликемических препаратов с актуальными клиническими рекомендациями показывает существенные изменения в стратегии ведения пациентов с СД1 и СД2. Согласно Российским рекомендациям Эндокринологического научного центра, в качестве препаратов первой линии у пациентов с СД2 предпочтение следует отдавать метформину, а при наличии дополнительных показаний — иНГЛТ2 и аргПП-1 [6]. При этом в Международных рекомендациях (American Diabetes Association, ADA) значительное внимание уделяется персонализированному подходу, где выбор ЛП зависит от наличия сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек и факторов риска гипогликемии [19].

Анализ динамики продаж вышеуказанной группы ЛП указывает на продолжение тренда к постепенному отказу от ЛП с высоким риском гипогликемии (МНН: сульфонилмочевина) в пользу более современных классов [20]. За 2020–2024 гг. объём закупок иНГЛТ2 увеличился в 4,5 раза в количественном и в 4,9 раз в стоимостном выражении, а ЛП группы аргПП-1 — в 10,5 раз в количественном и в 5,2 раза в стоимостном выражении, что свидетельствует о более широком применении этих классов в клинической практике. Такой рост соответствует актуальным мировым стандартам лечения, в которых эти ЛП считаются предпочтительными для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Тем не менее, несмотря на общую тенденцию к использованию ЛП, разработанных в последние два десятилетия, ЛП с МНН метформин остаются наиболее востребованными, что в свою очередь полностью соответствует отечественным и зарубежным (ADA) рекомендациям [6, 19], в которых он обозначен «основой» первой линии. Его доля в общем объёме закупок сохраняется на высоком уровне, а потребление увеличилось на 15% в количественном выражении за 5 лет. Одним из наиболее заметных трендов является существенное увеличение общего объёма закупок, который вырос в 2 раза — с 19,40 млрд руб. в 2020 году до 41,57 млрд руб. в 2024 году. Это обусловлено как увеличением общего объёма потребления, так и изменением структуры потребления в пользу более дорогостоящих ЛП.

Наибольший вклад в прирост закупок внесли ЛП групп ИНГЛТ2 и аргПП-1, которые являются одними из самых дорогостоящих ЛП. Средняя цена упаковки ЛП группы аргПП-1 уменьшилась с 11 731,94 до 5 766,36 руб., а для ЛП группы ИНГЛТ2, наоборот, увеличилась с 2 425,00 до 2 670,93 руб. Цена на ЛП классических МНН (например, МНН метформин) оставалась относительно стабильной.

Среди факторов, влияющих на увеличение затрат на ССП и ЛП инсулина, можно выделить:

- увеличение числа пациентов с СД2 [1, 4]: согласно эпидемиологическим данным, заболеваемость СД в России продолжает расти, что увеличивает потребность в ССП;
- смещение клинических предпочтений в пользу современных ЛП [15]: включение ЛС аргПП-1 и ИНГЛТ2 в структуру государственных закупок и более широкое их применение в практике врачей;
- повышение стоимости упаковки ЛП: новые классы ЛС остаются существенно дороже традиционных ССП, что увеличивает долю затрат в бюджете [20, 21]. Расширение коммерческого сегмента: несмотря на включение новых препаратов в программы госзакупок, значительное число пациентов продолжает приобретать их самостоятельно, что отражается в росте затрат / выручки розничного сектора.

Таким образом, анализ структуры потребления гипогликемических ЛП подтверждает адаптацию клинической практики к современным рекомендациям, однако остаются проблемы с доступностью дорогостоящих ЛП, что требует оптимизации механизмов льготного лекарственного обеспечения.

Полученные данные демонстрируют резкий рост потребления ССП и ЛП инсулина в России, особенно в сегменте современных гипогликемических ЛС. Синтетические ЛП групп аргПП-1 и ИНГЛТ2 демонстрируют наибольший прирост по объемам закупок как в стоимостном, так и в количественном выражении, что указывает на изменение клинических протоколов в пользу более инновационных методов лечения. Метформин остаётся ведущим ЛП в терапии СД2, однако его доля в общем обороте снижается относительно комбинированных схем лечения.

Значительное увеличение среднего бюджета закупок свидетельствует о росте затрат на лечение СД, что может быть связано как с распространением заболевания, так и с изменениями структуры фармакотерапии. Высокие темпы роста бюджетов на инновационные ЛС подчёркивают необходимость расширения государственных программ финансирования для обеспечения их доступности пациентам.

Государственные меры и инвестиции в отношении импортозамещения привели к значительному увеличению закупок ЛП отечественного происхождения [22–25]. Несмотря на положительную динамику отечественного производства, импортозамещение в сегменте ССП не достигло полного успеха. В 2020–2024 гг. доля иностранных производителей остаётся стабильно высокой как в количественном, так и в стоимостном выражении. Таким образом, для дальнейшего укрепления позиций отечественных производителей необходимы дополнительные меры государственной поддержки, инвестиции в производство и разработку новых ЛП, а также стимулирование потребителей к переходу на отечественную продукцию.

Ограничения исследования

Наше исследование охватывает значительную часть объёма розничных продаж гипогликемических ЛС в России, однако не охватывает весь рынок ЛП этой группы. Следует учитывать, что информация о закупках ЛП является динамической, подвержена изменениям и может быть сложной для точного сбора и анализа. Расчёты выполнены в оптовых ценах, то есть в ценах покупки ЛП АО. Полученные результаты можно считать достоверными, так как абсолютное большинство рассматриваемых ЛП входят в Перечень Жизненно Необходимых и Важнейших лекарственных препаратов, следовательно, розничные наценки на них строго ограничены и контролируются государством. Определённые вариации в представленных данных возможны в связи с указанными аспектами. Настоящий анализ направлен на выявление ключевых тенденций и общих направлений развития рынка, но не претендует на исчерпывающую полноту или абсолютную точность всех количественных показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В период с 2020 по 2024 гг. наблюдается относительно стабильный рост объёма закупок ССП и ЛП инсулина, с небольшими колебаниями, тогда как в 2024 году фиксируется значительный скачок потребления, как в количественном, так и в стоимостном выражении. За весь период наблюдения общий объём закупок ССП и ЛП инсулина увеличился более чем в 1,2 раза — с 41,98 млн упаковок в 2020 году до 51,70 млн в 2024 году. При этом совокупный бюджет закупок вырос с 19,40 до 41,57 млрд руб., что соответствует росту в 2 раза. Средняя цена за упаковку также значительно возросла — с 462 руб. в 2020 году до 804 руб. в 2024 году, увеличившись в 1,7 раза, что отражает существенную инфляцию в коммерческом секторе фармацевтического рынка.

В целом, на Российском фармацевтическом

рынке представлены все варианты современных инновационных гипогликемических ЛС (группы иДПП4, инГЛТ2, аргПП-1), которые, согласно общим тенденциям, демонстрируют стабильное увеличение оборота. Существенную долю рынка до настоящего времени занимают более старые и менее эффективные ЛП производных сульфонилмочевины и их комбинации с метформином. Наибольший рост в количественном и стоимостном выражении закупок показала группа аргПП-1 (в 10,3 и 5,2 раза,

соответственно), главным образом благодаря выходу на рынок российских дженериков ЛП с МНН семаглутид. Государственные меры и инвестиции в отношении импортозамещения привели к значительному увеличению закупок ЛП отечественного происхождения. Несмотря на положительную динамику российского производства, импортозамещение в сегменте ССП не достигло полного успеха и составляет менее половины оборота гипогликемических ЛС.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность фармацевтической компании ООО «Герофарм» за предоставление данных для анализа.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.В. Куркин — идея и планирование структуры работы, оформление графического материала, редактирование и утверждение финальной версии рукописи; Е.В. Макарова — написание черновика рукописи; В.И. Зверева, Н.А. Осадченко, А.Р. Макарова, Д.А. Бакулин, О.В. Маринчева, Ю.В. Горбунова, Крысанов И.С., К.Н. Корянова, Д.А. Галкина — сбор материала; Ю.А. Колосов — редактирование финальной версии рукописи; Р.В. Драй, И.Е. Макаренко, А.С. Шуваева — консультации по узкоспециализированным вопросам, утверждение финальной версии рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B., Stein C., Basit A., Chan J.C.N., Mbanya J.C., Pavkov M.E., Ramachandran A., Wild S.H., James S., Herman W.H., Zhang P., Bommer C., Kuo S., Boyko E.J., Magliano D.J. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2022. – Vol. 183. – P. 109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Erratum in: *Diabetes Res Clin Pract.* – 2023. – Vol. 204. – P. 110945. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.110945
2. Hossain M.J., Al-Mamun M., Islam M.R. Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused // *Health Sci Rep.* – 2024. – Vol. 7, No. 3. – P. e2004. DOI: 10.1002/hsr2.2004
3. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 // *Lancet.* – 2023. – Vol. 402, No. 10408. – P. 1132. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02044-5
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Кутакова Д.В., Мокрышева Н.Г. Эпидемиология и ключевые клинко-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения // *Сахарный диабет.* – 2025. – Т. 28, № 1. – С. 4–17. DOI: 10.14341/DM13292
5. Тарасова И.В. Эпидемия ожирения в России и мире: обзор текущей ситуации и перспективы регулирования // Государственное управление. Электронный вестник. – 2024. – № 102. – С. 222–233. DOI: 10.55959/MSU2070-1381-102-2024-222-233.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Артемова Е.В., Бардюгов П.С., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Бурмкулова Ф.Ф., Викулова О.К., Волеводз Н.Н., Галстян Г.Р., Гомова И.С., Григорян О.Р., Джемилова З.Н., Ибрагимова Л.И., Калашников В.Ю., Кононенко И.В., Кураева Т.Л., Лаптев Д.Н., Липатов Д.В., Мельникова О.Г., Михина М.С., Мичурова М.С., Мотовилин О.Г., Никонова Т.В., Роживанов Р.В., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Тиселько А.В., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Шестакова Е.А., Ярек-Мартынова И.Я., Ярославцева М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск // *Сахарный диабет.* – 2023. – Т. 26, № S2. – С. 1–157. DOI: 10.14341/DM13042
7. Galindo R.J., Trujillo J.M., Low Wang C.C., McCoy R.G. Advances in the management of type 2 diabetes in

- adults // *BMJ Med.* – 2023. – Vol. 2, No. 1. – P. e000372. DOI: 10.1136/bmjmed-2022-000372
8. Riad J., Abdelmalek F., Ivers N., Tadrous M. Trends in diabetes medication prescribing from 2018 to 2021: A cross-sectional analysis // *PLoS One.* – 2024. – Vol. 19, No. 8. – P. e0307451. DOI: 10.1371/journal.pone.0307451
 9. Самойлова А.В., Вовк Е.Г., Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Гаврилина Н.И. Льготное лекарственное обеспечение больных сахарным диабетом в Российской Федерации // *Вестник Росздравнадзора.* – 2024. – № 5. – С. 31–36. EDN: FPEANW
 10. Меньшикова Л.И., Ендовицкая Ю.В., Агеев С.М., Гезей Н.Ф., Шкерская Н.Ю. Проблемы реализации права пациентов с сахарным диабетом на льготное лекарственное обеспечение // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* – 2022. – № 3. – С. 628–641. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-3-628-641
 11. Косякова Н.В. Организационно-экономическая оценка льготного лекарственного обеспечения пациентов, страдающих сахарным диабетом: региональные особенности // *Фармакоэкономика: теория и практика.* – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 13–16. DOI: 10.30809/phe.2.2022.3
 12. Масленникова С.С., Масленников А.А., Васильева Е.В. Принудительное лицензирование зарубежных лекарственных препаратов как механизм обеспечения национальной безопасности России в условиях санкционного давления // *Экономика безопасности.* – 2024. – Т. 7, № 12. – С. 3143–3170. DOI: 10.18334/ecsec.7.12.122427
 13. Доржиева В.В. Фармацевтическая промышленность: последствия влияния международных санкций и результаты перезагрузки на технологическую независимость // *Экономика, предпринимательство и право.* – 2023. – Т. 13, № 12. – С. 5595–5604. DOI: 10.18334/erpp.13.12.120006
 14. Гусев А.Б., Юревич М.А. Фармацевтический суверенитет России: проблемы и пути достижения // *Terra Economicus.* – 2023. – Т. 21, № 3. – С. 17–31. DOI: 10.18522/2073-6606-2023-21-3-17-31
 15. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю., Зилов А.В., Маркова Т.Н., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Халимов Ю.Ш., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Резолюция совета экспертов по актуальным вопросам применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 в терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет.* – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 211–214. DOI: 10.14341/DM13034
 16. Lee T.T.L., Hui J.M.H., Lee Y.H.A., Satti D.I., Shum Y.K.L., Kiu P.T.H., Wai A.K.C., Liu T., Wong W.T., Chan J.S.K., Cheung B.M.Y., Wong I.C.K., Cheng S.H., Tse G. Sulfonylurea Is Associated With Higher Risks of Ventricular Arrhythmia or Sudden Cardiac Death Compared With Metformin: A Population-Based Cohort Study // *J Am Heart Assoc.* – 2022. – Vol. 11, No. 18. – P. e026289. DOI: 10.1161/JAHA.122.026289
 17. Li Y., Hu Y., Ley S.H., Rajpathak S., Hu F.B. Sulfonylurea use and incident cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes: prospective cohort study among women // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol. 37, No. 11. – P. 3106–3113. DOI: 10.2337/dc14-1306
 18. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Овчинникова М.А., Иванова И.А., Кузьменко К.В. Метформин — активатор АМФ-зависимой протеинкиназы. Известные и новые механизмы действия // *Сахарный диабет.* – 2023. – Т. 26, № 6. – С. 585–595. DOI: 10.14341/DM13044
 19. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2025 // *Diabetes Care.* – 2025. – Vol. 48(1 Suppl 1). – P. S6–S13. DOI: 10.2337/dc25-SREV
 20. Куркин Д.В., Макарова Е.В., Крысанов И.С., Бакулин Д.А., Робертус А.И., Иванова О.В., Колосов Ю.А., Кудрин Р.А. Характеристики закупок сахароснижающих лекарственных средств в коммерческом секторе в динамике за 2016–2020 гг. // *Проблемы Эндокринологии.* – 2023. – Т. 69, № 4. – С. 50–60. DOI: 10.14341/probl13200
 21. Крылова О.В., Литвинова Т.М., Денисова М.Н., Маркова Т.М. Фармакоэкономический анализ схем лечения сахарного диабета в амбулаторных условиях // *Ремедиум.* – 2022. – Т. 26, № 2. – С. 147–154. DOI: 10.32687/1561-5936-2022-26-2-147-154
 22. Джоробаева М.А. Роль импортозамещения в развитии российского фармацевтического рынка // *Экономика: Вчера, Сегодня, Завтра.* – 2024. – Т. 14, № 3-1. – С. 196–205. EDN: NNZIOR
 23. Журавлев А.А. Экспертная оценка эффективности политики импортозамещения в фармацевтической отрасли // *Социология.* – 2024. – № 7. – С. 43–47. EDN: IEQEBC
 24. Ковалева И.П., Велижанина А.И. Актуальные аспекты импортозамещения: российский и зарубежный опыт // *Вестник Академии Знаний.* 2024. – № 2 (61). – С. 209–215. EDN: WHOLVZ
 25. Тимаков И.В. Фармацевтический рынок РФ в процессе импортозамещения // *Вестник Алтайской Академии Экономики и Права.* – 2022. – № 12-1. – С. 146–151. DOI: 10.17513/vaael.2631

АВТОРЫ

Куркин Денис Владимирович – доктор фармацевтических наук, доцент, директор Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1116-3425. E-mail: strannik986@mail.ru

Макарова Екатерина Владимировна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет

медицины» Минздрава России; ORCID ID: 0000-0003-3767-8475. E-mail: rue-royal@inbox.ru

Зверева Валентина Игоревна – кандидат фармацевтических наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией разработки и внедрения инновационных лекарственных средств, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5274-3736. E-mail: valentinca1988@mail.ru

Макарова Анастасия Руслановна – научный сотрудник, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID ID: 0009-0001-5116-2240. E-mail: agliulova34@gmail.com

Бакулин Дмитрий Александрович – кандидат медицинских наук, руководитель Межкафедрального научно-образовательного центра фармации, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4694-3066. E-mail: mbfdoc@gmail.com

Маринчева Ольга Викторовна – кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4333-322X. E-mail: ovivanova134@mail.ru

Горбунова Юлия Васильевна – кандидат фармацевтических наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией фармации, фармакологии, фармакогнозии, фармацевтической технологии и химии, Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6416-0500. E-mail: yvgorbunova@yandex.ru

Колосов Юрий Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по учебной работе Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1506-2565. E-mail: tronk79@gmail.com

Крысанов Иван Сергеевич – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий лабораторией оценки технологий здравоохранения и клинико-экономической экспертизы, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет

медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-3541-1120. E-mail: krysanov-ivan@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

Галкина Дарья Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармации, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0270-2888. E-mail: skretti@hotmail.com

Осадченко Назар Андреевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; ORCID ID: 0000-0002-7398-2186. E-mail: n.a.osadchenko@gmail.com

Драй Роман Васильевич – кандидат медицинских наук, директор ЗАО «Фарм-Холдинг». ORCID ID: 0000-0003-4594-6097. E-mail: roman.drai@geropharm.com

Макаренко Игорь Евгеньевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; руководитель медицинского департамента ЗАО «Фарм-Холдинг». ORCID ID: 0000-0003-2308-0608. E-mail: Igor.Makarenko@geropharm.com

Шуваева Анна Сергеевна – менеджер по взаимодействию с органами государственной власти и доступу на рынок ООО «Герофарм»; младший научный сотрудник, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6586-7148. E-mail: annaxo@mail.ru

УДК 615.212.7



Влияние каппа-опиоидного агониста РУ-1205 на локальный полевой потенциал и поведение в модели дискриминации стимула

К.Ю. Калитин^{1,2}, О.Ю. Муха^{1,2}, Спасов А.А.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

² Научный центр инновационных лекарственных средств федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
400087, Россия, г. Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39

E-mail: olay.myha14@gmail.com

Получена 03.01.2024

После рецензирования 28.02.2024

Принята к печати 06.03.2024

Каппа-опиоидные рецепторы играют ключевую роль в регуляции физиологических и психических процессов. Было показано, что производное бензимидазола РУ-1205, специфический агонист каппа-опиоидных рецепторов, модулирует активность нейронов, однако комплексное воздействие соединения РУ-1205 на нейрональную активность остается недостаточно изученным.

Цель. Поиск и интерпретация изменений локального полевого потенциала, а также оценка поведения в модели дискриминации стимула под влиянием каппа-опиоидного агониста РУ-1205.

Материалы и методы. Крысам (260–280 г) имплантировали корковые (F — фронтальные, О — окципитальные, Р — париетальные), а также глубокие электроды в зону медиальной префронтальной коры (mPFC), гиппокампа (Hipp), прилежащего ядра (NAc), вентральной области покрышки (VTA) и миндалины (Amy). Проводился спектральный и когерентный анализ LFP-сигналов, полученных после введения соединения РУ-1205 (350 мкг/5 мкл интрацеребровентрикулярно). Использовалась модель дискриминации стимула, чтобы оценить сходство соединения РУ-1205 с селективным агонистом каппа-опиоидных рецепторов U-50488 и ингибитором MAPK p38 SB203580 (в том числе в комбинации с блокатором опиоидных рецепторов налоксоном).

Результаты. Зафиксированы изменения: повышение мощности в диапазоне тета-частот (4–8 Гц) на отведениях F, Р и mPFC, снижение мощности в диапазоне дельта-частот (0,5–4 Гц) сигналов с О и Hipp отведений, а также подавление гамма-активности (30–50 Гц) на отведениях F и mPFC ($p < 0,05$). После введения РУ-1205 наблюдалось снижение когерентности между парами электродов: Р–О, Р–F, F–О и mPFC–Hipp ($p < 0,05$). Отсутствие p38-ингибирующей активности РУ-1205 и его сходство с U-50488 подтверждено в модели дискриминации стимула.

Заключение. Установлено, что по сравнению с селективным каппа-опиоидным агонистом U-50488 соединение РУ-1205 вызывает менее выраженные изменения LFP-активности без электрофизиологических и поведенческих признаков активации бета-аррестинового пути. Совокупность данных свидетельствует о принадлежности соединения РУ-1205 к функционально селективным агонистам каппа-опиоидных рецепторов.

Ключевые слова: каппа-опиоидные рецепторы; РУ-1205; электрофизиология; биоэлектрическая активность мозга; спектральный анализ; когерентный анализ; модель дискриминации стимула; дискриминация лекарственных средств
Список сокращений: ЦНС — центральная нервная система; ACSF — искусственная спинномозговая жидкость; BLA — базолатеральная миндалина; dHPC — дорсальный гиппокамп; Hipp — гиппокамп; LFP — локальный полевой потенциал; NAc — прилежащее ядро; p38 MAPK — p38 митоген-активируемая протеинкиназа; PrL — прелимбическая кора; VTA — вентральная область покрышки.

Для цитирования: К.Ю. Калитин, О.Ю. Муха, А.А. Спасов. Влияние каппа-опиоидного агониста РУ-1205 на локальный полевой потенциал и поведение в модели дискриминации стимула. *Фармация и фармакология*. 2025;13(2):98–110. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-2-98-110

© К.Ю. Калитин, О.Ю. Муха, А.А. Спасов, 2025

For citation: K.Y. Kalitin, O.Y. Mukha, A.A. Spasov. The effects of kappa opioid agonist RU-1205 on local field potentials and behavior in the discriminative stimulus paradigm. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(2):98–110. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-2-98-110

The effects of kappa opioid agonist RU-1205 on local field potentials and behavior in the discriminative stimulus paradigm

K.Y. Kalitin^{1,2}, O.Y. Mukha^{1,2}, A.A. Spasov^{1,2}

¹ Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

² Scientific Center for Innovative Drugs, 39, Novorossiyskaya Str., Volgograd, Russia, 400087

E-mail: olay.myha14@gmail.com

Received 03 Jan 2024

After peer review 28 Feb 2024

Accepted 03 March 2024

Kappa opioid receptors play a pivotal role in regulating both physiological and cognitive processes. RU-1205, a benzimidazole derivative acting as a specific kappa opioid receptor agonist, has demonstrated the capacity to modulate neuronal activity. However, the nuanced effects of RU-1205 on neuronal activity remain incompletely understood.

The aim of the study was to identify and elucidate the effects of the kappa opioid agonist RU-1205 on local field potentials and behavior in the discriminative stimulus paradigm.

Materials and methods. The experiments were conducted in male rats weighing 260–280 g. The animals were surgically implanted with cortical electrodes (F — frontal, O — occipital, P — parietal) as well as deep electrodes in specific brain regions, including the medial prefrontal cortex (mPFC), hippocampus (Hipp), nucleus accumbens (NAc), ventral tegmental area (VTA) and amygdala (Amy). LFP signals were obtained and analyzed after the administration of the compound RU-1205 (350 µg/5 µl intracerebroventricular injections) using spectral and coherence analysis methods. Drug discrimination paradigm was employed to evaluate the similarity of the compound RU-1205 to the selective kappa opioid receptor agonist U-50488 and the p38 MAPK inhibitor SB203580 (including in combination with the opioid receptor blocker naloxone).

Results. Electrophysiological changes observed include an increase in power of theta frequencies (4–8 Hz) in frontal (F), parietal (P), and medial prefrontal cortex (mPFC) leads, along with a reduced power of delta frequencies (0.5–4 Hz) in occipital (O) and hippocampal (Hipp) leads, and a suppression of gamma activity (30–50 Hz) in frontal (F) and medial prefrontal cortex (mPFC) leads, all with statistical significance ($p < 0.05$). Post-administration of RU-1205 resulted in a decreased coherence between pairs of electrodes: P–O, P–F, F–O, and mPFC–Hipp (all $p < 0.05$). It was found that the compound RU-1205 is similar to U-50488 and does not exhibit p38 inhibitory activity in the discriminative stimulus paradigm.

Conclusion. Compared to the selective kappa-opioid agonist U-50488, the compound RU-1205 induces less significant changes in LFP activity without electrophysiological and behavioral signs of beta-arrestin pathway activation. The overall data suggest that RU-1205 is a functionally selective agonist of kappa-opioid receptors.

Keywords: kappa opioid receptors; RU-1205; electrophysiology; brain bioelectrical activity; spectral analysis; coherence analysis; discriminative stimulus paradigm; drug discrimination

Abbreviations: CNS — central nervous system; ACSF — artificial cerebrospinal fluid; BLA — basolateral amygdala; dHPC — dorsal hippocampus; Hipp — hippocampus; LFP — local field potential; NAc — nucleus accumbens; p38 MAPK — p38 mitogen-activated protein kinase; PrL — prelimbic cortex; VTA — ventral tegmental area.

ВВЕДЕНИЕ

Каппа-опиоидные рецепторы играют ключевую роль в регулировании различных физиологических и психологических процессов, включая восприятия боли, реакцию на стресс и изменение настроения [1]. Ранее нами было показано, что производное бензимидазола РУ-1205, специфический агонист каппа-опиоидных рецепторов, модулирует активность нейронов [2, 3], однако комплексное воздействие соединения РУ-1205 на нейрональную активность остается недостаточно изученным.

Локальные полевые потенциалы (local field potentials, LFP) отражают коллективную электрическую активность крупных популяций нейронов и являются предметом пристального и всестороннего изучения в электрофизиологии и нейробиологии [4]. Анализ LFP-сигналов предоставляет ценную информацию для понимания нейропсихотропного действия фармацевтических препаратов и экспериментальных

веществ. При этом использование внутримозговых электродов позволяет изучать локальные изменения биоэлектрической активности нейронов в целевых зонах мозга. Кроме того, когерентный анализ может быть использован для изучения функциональной связности между различными областями мозга, позволяя более детально исследовать взаимодействия между различными частотными компонентами сигнала и выявлять сложные зависимости, которые могут быть упущены на этапе спектрального анализа [5].

В ряде исследований показано выраженное влияние каппа-опиоидных агонистов на биоэлектрическую активность мозга. После назначения сальвинорина-А на электроэнцефалограмме отмечалось увеличение мощности дельта-волн (1,3–3,5 Гц) и гамма-волн (35–40 Гц), сопровождающееся снижением мощности альфа-волн (7,5–13 Гц) [6]. В исследовании

с использованием экстракта *Salvia divinorum* выявили электрокортикографические изменения, проявляющиеся увеличением спектральной плотности мощности сигналов с фронтальных отведений и уменьшением мощности сигналов с окципитальных отведений [7]. Каппа-опиоидные агонисты энадолин и соединение PD117302 вызывали дозозависимый сдвиг мощности ЭЭГ, особенно в диапазоне частот от 4 до 8 Гц. Изменения устранялись норбиалторфиминном, подтверждая роль каппа-опиоидных рецепторов в развитии наблюдаемых эффектов [8].

Можно выделить ряд областей, включая кору головного мозга, гиппокамп, прилежащее ядро, вентральную область покрышки и миндалину, ассоциированных с анальгетическим и аверсивными эффектами каппа-опиоидных агонистов [9]. В этих зонах мозга каппа-опиоидные рецепторы представлены наиболее обильно [10], поэтому они были выбраны для исследования.

Агонист каппа-опиоидных рецепторов RU-1205 привлекает внимание благодаря уникальному фармакологическому профилю. Соединение не проявляет аверсивных эффектов, как было установлено в тесте предпочтения места, а также не вызывает развитие толерантности при хроническом введении, что отличает его от типичных каппа-опиоидных агонистов [11, 12]. Для объяснения этих свойств была выдвинута гипотеза о наличии мультитаргетной активности: действие соединения RU-1205 может быть связано с активацией каппа-опиоидных рецепторов, а также дополнительным эффектом, направленным на ингибирование MAP-киназы p38. Основанием для этого послужили ранее проведенные эксперименты, в которых было установлено, что аверсивные эффекты каппа-опиоидных агонистов могут быть полностью устранены после введения ингибитора p38 SB203580 [13]. Также было установлено, что соединение RU-1205 способно подавлять аверсивные эффекты каппа-опиоидного агониста U-50488 [11]. Предположение о наличии p38-ингибирующей активности может быть проверено с помощью анализа дискриминативных стимульных свойств. Этот метод широко применяется в психофармакологии и поведенческой науке для изучения влияния различных химических веществ на восприятие и когнитивные функции живых организмов. Метод основывается на принципе, что животные или люди могут быть обучены различать два или более стимулов, включая эффекты различных фармакологических агентов.

Целью данного исследования – оценка влияния соединения RU-1205 на LFP-активность в зонах коры головного мозга, гиппокампа, медиальной префронтальной коры, миндалины, прилежащего ядра и вентральной области покрышки, а также

выявление признаков MAPK p38-ингибирующей активности у соединения RU-1205 по способности крыс дифференцировать его эффекты и эффекты ингибитора p38 SB203580. Результаты данного исследования могут дать новое представление о действии соединения RU-1205.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование состояло из двух ключевых этапов. На первом этапе изучали локальный полевой потенциал после интрацеребровентрикулярного введения соединения RU-1205, затем проводили анализ спектральных и когерентных характеристик полученных сигналов. На втором этапе выполнялся анализ дискриминационных стимулирующих свойств соединения RU-1205.

Исследуемые соединения

В исследовании использовали соединение 9-(2-морфолиноэтил)-2-(4-фторфенил)имидазо[1,2-а]бензимидазол – RU-1205), синтезированное в НИИ физической и органической химии Южного федерального университета (Патент РФ № 2413512 С1, степень чистоты не менее 99,46%), соединение U-50488 (Sigma Aldrich, США), соединение SB203580 (Sigma Aldrich, США).

Продолжительность исследования и условия проведения

Исследование проводилось в период с июля 2023 года по сентябрь 2023 года. Все экспериментальные процедуры выполнялись в условиях лаборатории электрофизиологических исследований Научного центра инновационных лекарственных средств ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Этическая экспертиза

Эксперименты на животных проводились в соответствии с Директивой европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, принципам надлежащей лабораторной практики (GLP) (ГОСТ 33044-2014, 2021), а также руководящих принципов ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments). Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (Регистрационный номер IRB00005839 IORG0004900, справка №2022/096 от 21.01.2022).

Животные

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах-самцах (n=41) весом 260–280 г. Животных

содержали в стандартных условиях вивария при 12-часовом световом цикле, диапазон температур составлял $22 \pm 2^\circ\text{C}$, относительная влажность воздуха 40–50 %, со свободным доступом к пище и воде.

Оперативные вмешательства

На фоне 2% изофлюранового наркоза (Laboratories Karizoo, S.A., Испания), с использованием системы ингаляционной анестезии для грызунов (Gas Anesthesia System-21100, Ugo Basile, Италия), в правое полушарие головного мозга имплантировали электроды из нержавеющей стали диаметром 0.1 мм, изолированные по всей длине за исключением дистальной части, в соответствии со стереотаксическими координатами относительно брегмы:

Корковые электроды: F — переднезадняя ось (AP)=0.00, медиолатеральная ось (ML)=+2,00; P — AP=-4,08; ML=+2,00; O — AP=-7,08; ML=+2,00.

Глубокие электроды: prelimбическая кора (PrL) — AP=+2,7 мм, ML=+0,8 мм, дорсовентральная (DV)=3,8 мм; базолатеральная миндалина (BLA) — AP=-2,8 мм; ML=+5-5,3 мм; DV=8,8 мм; гиппокамп (Hipp) — AP=-4,9 мм; ML=+4,8 мм; DV=6,0 мм; вентральная область покрышки (VTA) — AP=-5,2 мм; ML=+1,0 мм; DV=8.6 мм; прилежащее ядро (NAc) — AP=+1,8 мм; ML=+1,6 мм; DV=7,3 мм.

Для выполнения интрацеребровентрикулярных инъекций проводилась имплантация направляющей канюли из нержавеющей стали 21 калибра в левый боковой желудочек головного мозга по стереотаксическим координатам относительно брегмы: AP=-0,6 мм, ML=-1,6 мм, DV=4,0 мм. Электроды и канюля фиксировались на черепе самотвердеющей пластмассой (Протакрил-М, Украина) и двумя винтами из нержавеющей стали.

После операции животные содержались в индивидуальных клетках, восстановительный период составлял 7 дней.

Регистрация сигнала

Для проведения электрофизиологических экспериментов животные были разделены на две группы (n=16): 1) первой группе интрацеребровентрикулярно (i.c.v.), вводили 5 мкл искусственной спинномозговой жидкости (ACSF) (n=8); 2) второй группе вводили соединение РУ-1205 в дозе 350 мкг/5 мкл i.c.v. (n=8), что эквивалентно ЭД₅₀ внутривенно, полученной в экспериментах по изучению анальгетической активности. Регистрация LFP проводилась с использованием лабораторного электроэнцефалографа NVX-36 (МКС, Россия). LFP активность регистрировалась в монополярном монтаже с общим усредненным референтом, частота дискретизации 500 Гц. Животным интрацеребровентрикулярно вводили исследуемое вещество или ACSF, спустя 30 минут проводили регистрацию LFP на протяжении 10 минут.

Спектральный анализ

Для фильтрации сигнала был применен базовый FIR-фильтр с полосой пропускания от 0,5 до 50 Гц. Далее, для удаления мышечных артефактов, использовали метод независимых компонент. Спектральный анализ был выполнен методом прямого дискретного преобразования Фурье для следующих диапазонов частот: дельта 0,5–4 Гц, тета 4–8 Гц, альфа 8–12 Гц, бета 12–30 Гц и гамма 30–50 Гц. Анализ проводился средствами Python (v.3.11.3) с помощью пакета MNE Python v.1.6.1¹.

Когерентный анализ

В качестве меры для количественной оценки фазовой синхронизации в частотном домене рассчитывался коэффициент когерентности (magnitude squared coherence) [14] между LFP-сигналами (эпохи продолжительностью 1 секунда) для всех парных комбинаций электродов с использованием функции 'mscohere' (параметры: window=1 с, noverlap, nfft=500, fs=500) в MATLAB (R2023b; MathWorks Inc., United States) individual license. Анализ проводился для тета-частотного диапазона (4–8 Гц). Для нормализации данных и проведения параметрических статистических тестов ко всем коэффициентам корреляции применялось z-преобразование Фишера.

Анализ дискриминативных стимульных свойств соединения РУ-1205

Модель дискриминации стимула используется для изучения эффектов и механизма действия лекарственных средств [15–17]. Закрепление условной реакции может выполняться пищевым стимулом, однако время обучения в этом случае составляет 4–7 недель. Для ускорения развития условного рефлекса использовалась техника электростимуляции вентральной области покрышки, что позволило существенно сократить время обучения.

В эксперименте с изучением дискриминативных стимульных свойств соединения РУ-1205 интактным крысам (n=25) имплантировали стимулирующий электрод из нержавеющей стали (0,1 мм) в вентральную область покрышки в соответствии со стереотаксическими координатами относительно брегмы: AP = -5,2 мм, ML = +1,0 мм, DV = -8,6 мм.

На этапе предварительной подготовки животных помещали в камеру с одним доступным рычагом: правым или левым (рис. 1). За 10 минут до начала обучения животным вводили либо исследуемое вещество: 1) РУ-1205 в дозе 350 мкг/5 мкл i.c.v. (n=9); 2) комбинацию РУ-1205 350 мкг и налоксона 200 мкг в 5 мкл ACSF i.c.v. (n=8); 3) комбинацию SB203580 1 мкг и налоксона 200 мкг в 5 мкл

¹ Zenodo. MNE-Python (v1.6.1). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://zenodo.org/records/10519948>

ACSF i.c.v. ($n=8$); либо контрольный раствор ACSF (5 мкл)/налоксон (200 мкг). Налоксон был использован при обучении третьей группы (SB203580+налоксон) с целью подтверждения того, что данный препарат не оказывает влияния на способность дискриминации МАРК р38-ингибирующей активности. Также при введении соединения РУ-1205 группе, обученной распознавать SB203580, есть вероятность получения ложнонегативного результата за счет каппа-опиоидного компонента действия, который может оказывать влияние на способность дискриминации. У половины животных из группы нажатие на левый рычаг подкреплялось, если был введен контрольный раствор, а на правый при введении исследуемого соединения, у второй половины, наоборот, нажатие на правый рычаг подкреплялось при введении исследуемого вещества, а на левый при введении контрольного раствора.

В случае нажатия на рычаг животным подавался электрический стимул (24 двухфазных импульса 60 Гц, продолжительностью 2 мс с фиксированным соотношением оперантных действий к стимулам 1:1) в зону подкрепления при помощи изолированного стимулятора (A-M Systems MODEL 4100, США). Силу тока подбирали индивидуально в пределах 80–150 мкА, ниже уровня, который вызывал непроизвольные движения, поведение избегания или голосовые реакции. Далее на протяжении 3–4 дней фиксированное соотношение постепенно доводилось до 10.

На этапе обучения дискриминации, как и на подготовительном этапе, начинали с фиксированного соотношения 1 и доводили до 10. Каждый сеанс длился 20 минут, животным были доступны правый и левый рычаг одновременно, при этом в случае нажатия неверного рычага счетчик обнулялся, и животным было необходимо заново совершить 10 оперантных действий для получения подкрепления. Введение ACSF/наллоксона или исследуемых веществ были случайным образом разбиты на три недельных сессии (табл. 1).

Когда эффективность распознавания составляла 80% или выше по крайней мере в 8 из 10 последовательных тренировок, животное допускалось до этапа тестирования [16].

На этапе тестирования проводились тесты на замещение в возрастающих дозах, поскольку дискриминативные стимульные свойства соединений изменяются в зависимости от концентрации и невозможно подобрать эквивалентные по субъективно-воспринимаемому эффекту дозы различных веществ. Первой группе животных вводили соединение РУ-1205 в дозах 3,5 мкг, 35 мкг или 350 мкг интрацеребровентрикулярно за 10 минут до начала. Впоследствии этим животным были проведены тесты на замещение с использованием селективного каппа опиоидного агониста – соединения U-50488 (1 мкг, 10 мкг,

100 мкг i.c.v.) и ингибитора р38 МАРК – соединения SB203580 (0,01 мкг, 0,1 мкг, 1 мкг i.c.v.), чтобы оценить генерализацию эффекта (то есть, отождествление эффектов нового вещества и вещества, которое вводилось при тренировке).

Третьей группе на этапе тестирования за 15 минут до начала также вводили налоксон (200 мкг i.c.v.), а за 10 минут соединение SB203580 (0,01 мкг, 0,1 мкг, 1 мкг i.c.v.). После этим животным были проведены тесты на замещение комбинацией РУ-1205+налоксон (3,5 мкг, 35 мкг и 350 мкг/200 мкг i.c.v.). Тестирование проводилось два раза в неделю. Между испытаниями животные проходили контрольные тестирования с ACSF/наллоксоном или тренировочной дозой исследуемого соединения. Для каждой тренировочной дозы соединения рассчитывали среднее количество сеансов обучения ($\pm$ SD), а также строилась кривая «доза-эффект», отражающая процент нажатия на рычаг, ассоциированный с веществом. Основные этапы эксперимента представлены на рисунке 2.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов проводили с использованием программы Graphpad Prism 10.1 (Dotmatics, США). Перед применением параметрических методов выборки были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные спектрального и когерентного анализа представлены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm$ SEM). Результаты исследования дискриминативных стимульных свойств представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm$ SD), выраженное в процентах нажатий на рычаг, ассоциированный с веществом. Для сравнения двух независимых групп при анализе LFP-сигналов применяли непарный t-критерий Стьюдента. Статистическую оценку кривых «доза-эффект» проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа для повторных измерений с последующим апостериорным тестом Даннета. Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе анализа спектральных характеристик LFP сигнала были выявлены статистически значимые изменения под воздействием соединения РУ-1205 (350 мкг i.c.v.) в сравнении с контролем ($p=0,05$). В частности, отмечается увеличение мощности в тета-диапазоне и снижение в гамма-диапазоне для фронтального коркового отведения (рис. 3а). В париетальном корковом отведении также выявлено увеличение мощности в тета-диапазоне (рис. 3б). Одновременно с этим, в окципитальном корковом отведении наблюдается снижение мощности сигнала в дельта-диапазоне (рис. 3с).

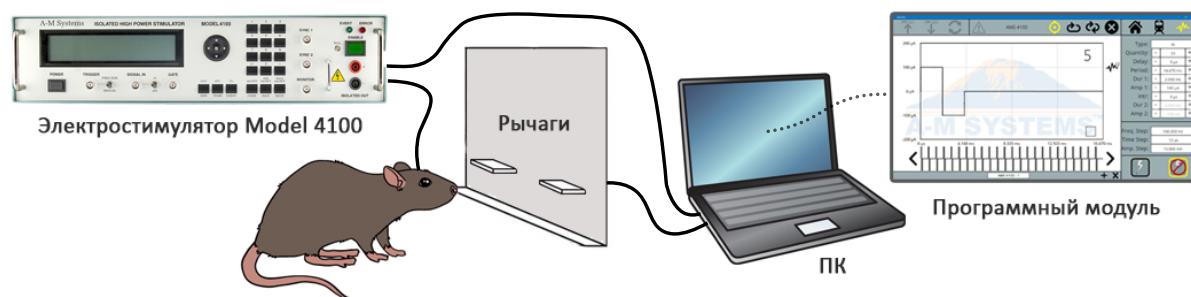


Рисунок 1 – Оперантная установка с двумя рычагами, электростимулятором и персональным компьютером для исследований нейроактивных веществ в модели дискриминации стимулов.

Таблица 1. Схема введения ACSF (5 мкл), налоксона (200 мкг) и исследуемых соединений на этапе обучения дискриминации.

Группа	Первая неделя	Вторая неделя	Третья неделя
1 РУ-1205 (350 мкг i.c.v., n=9)	P-A-P-P-P-A-A	A-P-P-A-P-A-A	A-P-P-P-A-A-P
2 РУ-1205+налоксон (350 мкг/200 мкг i.c.v., n=8)	Рн-Н-Рн-Н-Н-Рн-Рн	Н-Рн-Рн-Н-Н-Рн-Рн	Рн-Н-Н-Рн-Рн-Рн-Н
3 SB203580+налоксон (1 мкг/200 мкг i.c.v., n=8)	Sh-Н-Sh-Н-Н-Н-Sh	Н-Sh-Н-Sh-Н-Н-Sh	Sh-Н-Sh-Н-Sh-Н-Н

Примечание: А — ACSF; Н — налоксон; Р — РУ-1205; Рн — РУ-1205+налоксон; Sh — SB203580+налоксон.

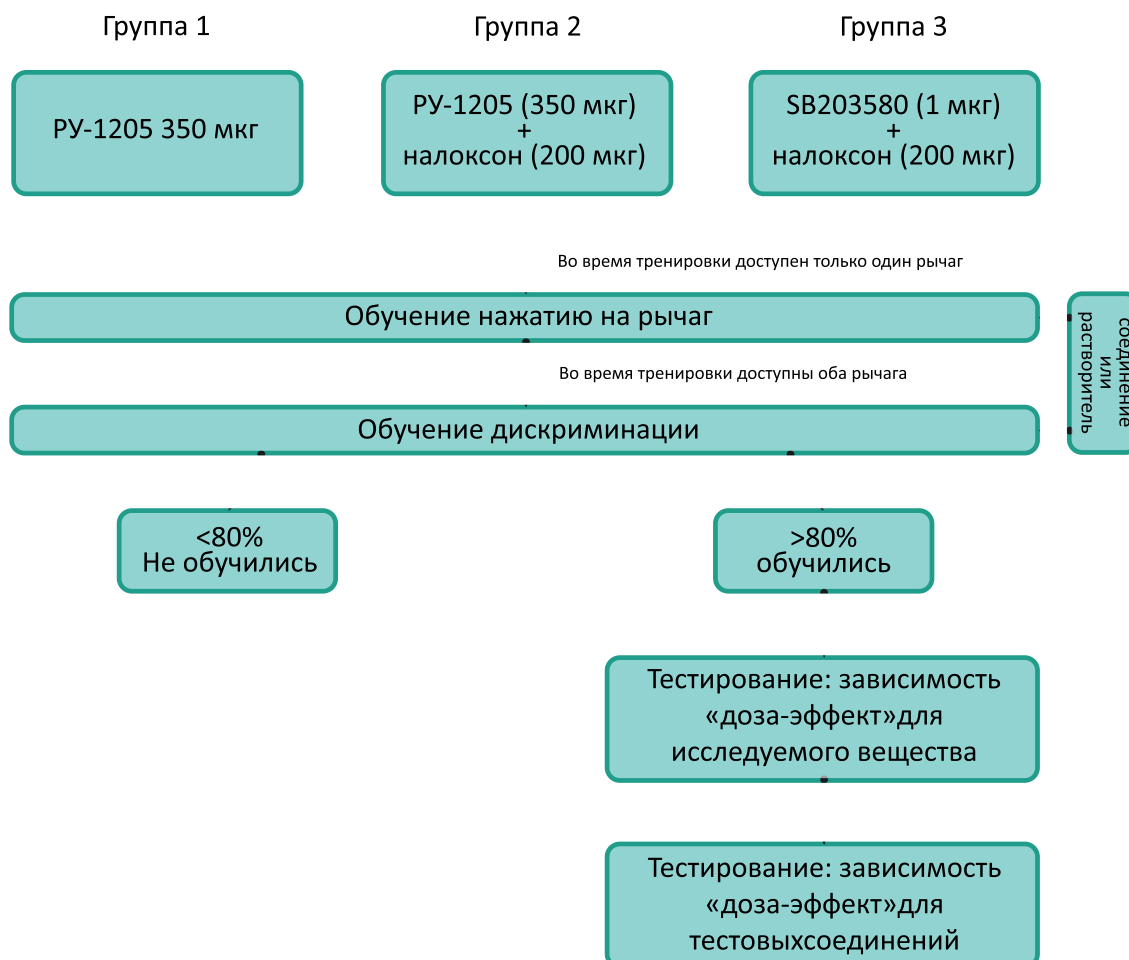


Рисунок 2 – Схема эксперимента по изучению дискриминативных стимульных свойств исследуемых соединений, включающая этапы тренировки и тестирования.

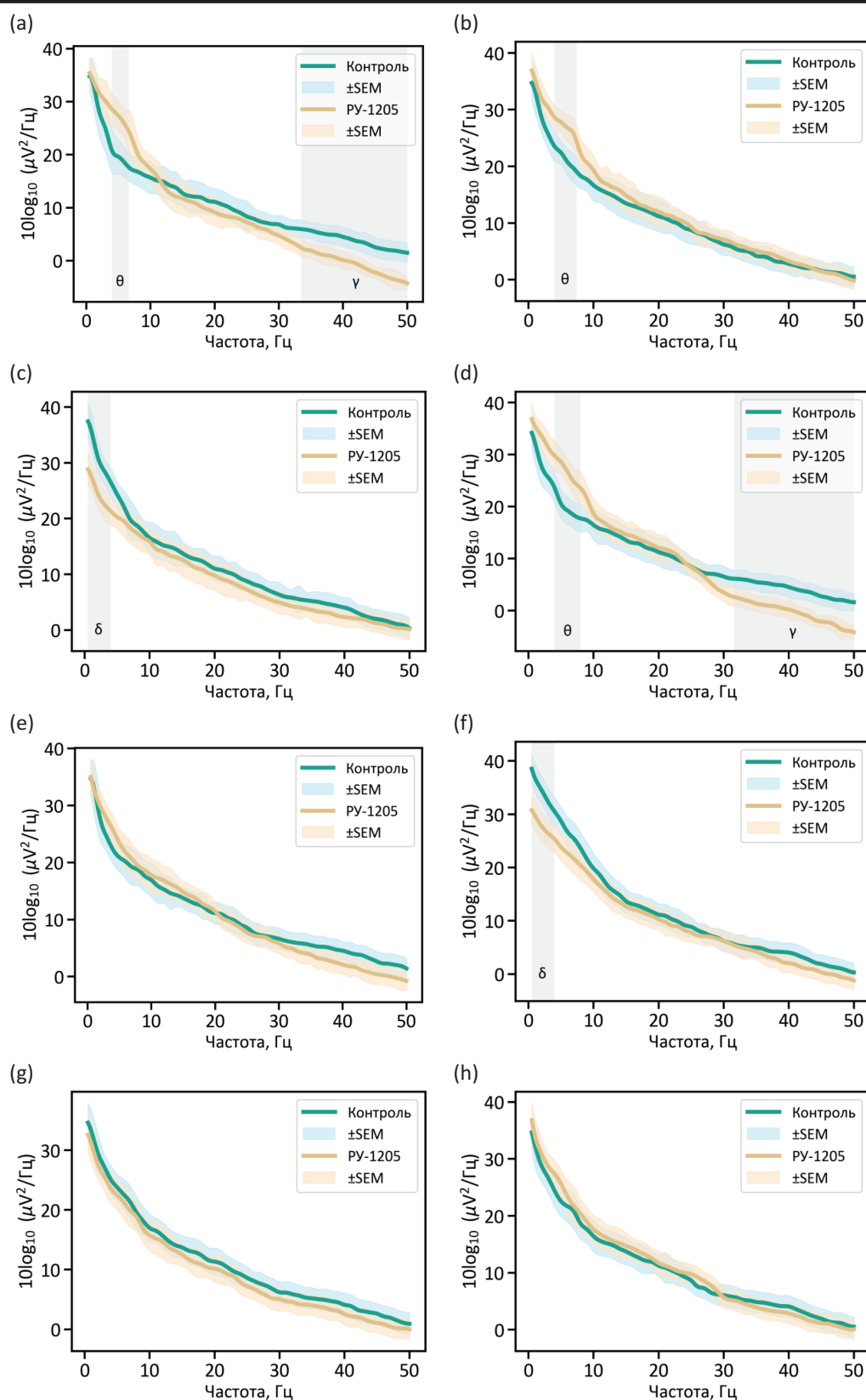


Рисунок 3 – Спектральная плотность мощности колебаний LFP-сигналов после введения соединения РУ-1205 (350 мкг, i.s.v.).

Примечание: (a) — фронтальное отведение (F); (b) — парietoальное отведение (P); (c) — окципитальное отведение (O); (d) — медиальная префронтальная кора (mPFC); (e) — миндалина (Amy); (f) — гиппокамп (Hipp); (g) — прилежащее ядро (NAc); (h) — вентральная область покрышки (VTA). На каждом графике отображены значения $mean \pm SEM$ для спектральной плотности мощности, серым цветом отмечены частотные диапазоны, где наблюдались статистически значимые отклонения показателей мощности относительно контроля ($p < 0,05$).

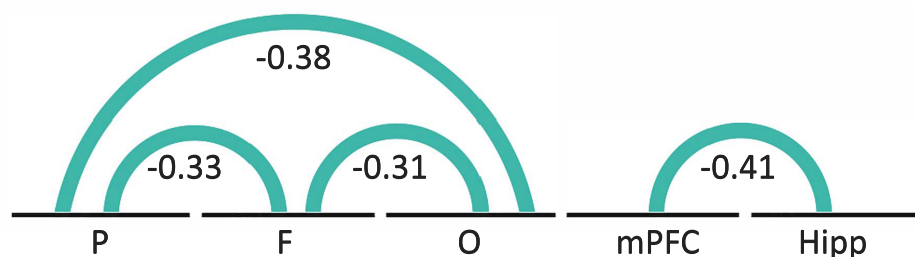


Рисунок 4 – Влияние соединения РУ-1205 на когерентность между LFP-сигналами в тета-диапазоне.

Примечание: На диаграмме отмечены связи (коэффициенты когерентности после z-преобразования Фишера), которые статистически значительно изменились после введения соединения РУ-1205 (350 мкг i.c.v.) по сравнению с контролем ($p < 0,05$). F – фронтальное отведение; P – теменное отведение; O – затылочное отведение; mPFC – медиальная префронтальная кора; Hipp – гиппокамп.

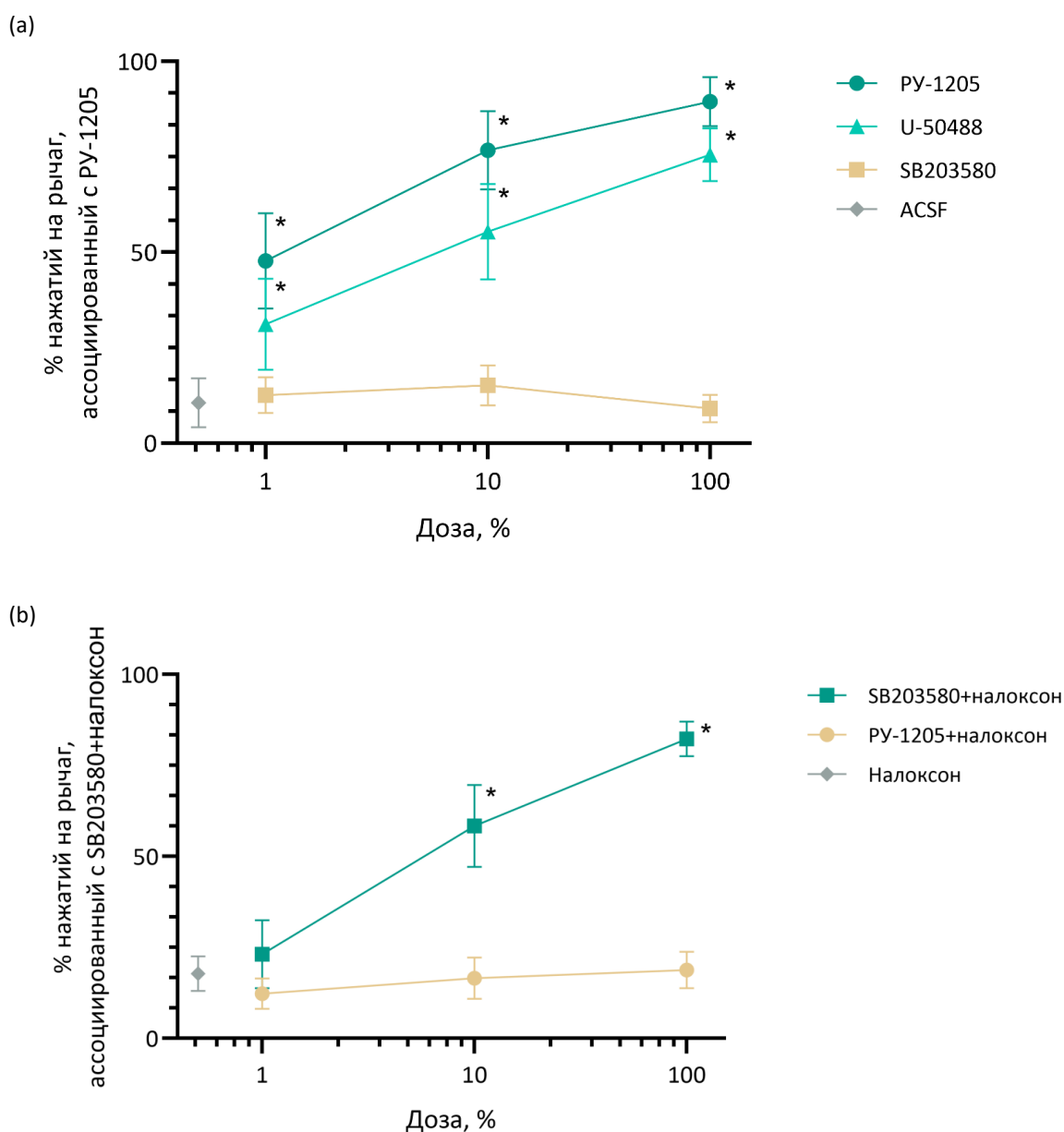


Рисунок 5 – Влияние исследуемых соединений на процент нажатий на верный рычаг в парадигме дискриминации стимула.

Примечание: (a) — реакция крыс на соединения РУ-1205, U-50488 и SB203580 после обучения различать РУ-1205 в дозе 350 мкг i.c.v.; (b) — реакция крыс на комбинации SB203580+наллоксон и РУ-1205+наллоксон, после обучения различать SB203580+наллоксон (1 мкг/200 мкг i.c.v.). Максимальные дозы каждого из тестовых веществ были взяты за 100%.

Данные представлены в виде mean±SD, * — $p < 0,05$ при сравнении с контрольным раствором.

Соединение РУ-1205 приводило к увеличению мощности тета-частотного компонента в медиальной префронтальной коре и подавлению гамма-колебаний (рис. 3d). Также отмечалось уменьшение мощности колебаний в дельта-диапазоне в области гиппокампа. При этом в зоне миндалины, прилежащего ядра и вентральной области покрышки статистически значимых изменений не было установлено (рис. 3f).

Далее проводилась оценка когерентности в тета-диапазоне частот для всех отведений. Соединение РУ-1205 снижало показатель когерентности для четырех пар электродов. Изменения, статистически значимо отличающиеся от контроля ($p < 0,05$), представлены на рис. 4.

Все крысы из первой группы обучились процедуре дискриминации за $18 \pm 3,0$ сеансов. В процессе анализа дискриминативных свойств соединения РУ-1205 на этапе тестирования был достигнут дискриминирующий эффект $89,44\%$ ($\pm 6,45$, SD), введение РУ-1205 дозозависимо увеличивало процент нажатий на активную педаль ($F_{2,060,16,48} = 208,1$, $p < 0,0001$). Соединение U-50488 частично замещало РУ-1205, крысы успешно распознавали соединение U-50488 с уровнем генерализации до $75,56\%$ ($\pm 6,95$, SD) при дозе 100 мкг, $55,34\%$ ($\pm 12,52$, SD) при дозе 10 мкг и $31,11\%$ ($\pm 11,89$, SD) для дозы 1 мкг ($F_{2,221,17,77} = 201,7$, $p < 0,0001$) (рис. 5a).

Вторая группа животных за время обучения не достигла уровня дискриминации, превышающего порог.

Третья группа обучилась отличать соединение SB203580 в присутствии налоксона за $17,5 \pm 3,29$ дней. Достигнутый уровень дискриминации превысил 80% порог ($F_{2,105,14,74} = 245,7$, $p < 0,0001$), однако, эффект минимальной дозы ($0,01$ мкг) статистически значимо не отличался от контроля. В тесте на замещение соединение РУ-1205 в присутствии налоксона статистически значимо не изменяло процент нажатий на рычаг, ассоциированный с SB203580+налоксон, что говорит об отсутствии у соединения РУ-1205 дополнительной МАРК р38-ингибирующей активности (рис. 5b).

ОБСУЖДЕНИЕ

Воздействие каппа-опиоидных агонистов на электроэнцефалографическую активность подробно изучено в исследованиях на животных и людях. Данный класс веществ вызывает ряд специфических изменений корковой активности, среди которых можно выделить характерное повышение мощности сигнала в диапазоне $4-8$ Гц (усиление тета-активности) [8]. Фармако-ЭЭГ профиль сбалансированного каппа-опиоидного агониста U-50488 укладывается в картину депримирующего воздействия на ЦНС [18]. При изучении эффектов

соединения U-50488 на LFP-активность статистически значимые изменения выявлены в отведениях от прилежащего ядра (NAc) и вентральной области покрышки (VTA) – отделов системы внутреннего подкрепления, а также базо-латерального комплекса ядер миндалевидного тела (Amy), связанного с развитием аверсивных реакций и депрессии. Локализация и характер наблюдаемых изменений согласуется со спектральными коррелятами аверсивных эффектов. Тета-частота в префронтальной коре и областях лимбической системы (миндалевидном теле, гиппокампе) тесно связана со страхом и поведением избегания. Отмечается, что в периоды проявления страха подавляется гамма-активность в миндалине [19, 20], а также увеличивается мощность тета-частоты в системе mPFC-BLA [21]. Стресс может усиливать тета-волны в дорсальном гиппокампе (dHPC), BLA и миндалевидном теле, а также гамма-частоты в dHPC, BLA и инфраламбическом отделе медиальной префронтальной коры (IL) [22]. Исследования показали, что у людей с депрессией наблюдаются аномальные паттерны LFP в NAc [23]. На животных моделях тревоги в NAc наблюдалось увеличение мощности в диапазоне тета-частот ($4-12$ Гц) [24]. Исходя из этого, можно полагать, что ранее неизученные эффекты вещества РУ-1205 могут быть выявлены путем анализа изменений биоэлектрической активности мозга.

Соединение РУ-1205 не вызывало значимых изменений LFP-сигналов в NAc, VTA [25] и Amy [26], что согласуется с данными об отсутствии у него дисфорических и депримирующих свойств в исследованиях *in vivo* [11, 27]. Отклонения спектральных характеристик сигналов с отведений F, P, mPFC и Hipp в группе животных, получавших соединение РУ-1205 корреспондируют с отклонениями, которые фиксировались после введения U-50488. Некоторые из этих изменений потенциально могут рассматриваться в качестве LFP-маркеров аналгетических эффектов изученных каппа-опиоидных агонистов. Например, сообщается, что гамма-волны ЭЭГ сопряжены с процессом ноцицепции, наблюдается существенное усиление гамма-активности на фоне действующего болевого стимула [28]. Также получены данные, что облегчение хронической боли сопровождается увеличением мощности тета-частот по фронто-медиальным отведениям в ЭЭГ исследованиях на людях [29].

Следующим этапом настоящего исследования явилось изучение когерентности — меры синхронности между двумя LFP-сигналами. В ранее выполненных экспериментах после введения U-50488 наблюдались выраженные изменения фазовой синхронизации [18]. Установлено снижение когерентности между сигналами с корковых электродов, а также префронтальной коры,

гиппокампа, прилежащего ядра и вентральной области покрышки (подобные эффекты выявляются при депрессии и когнитивных нарушениях, наблюдаются при использовании опиоидных анальгетиков), при этом установлен рост коннективности с областью миндалевидного тела (характерный признак аверсивного действия и проявления стрессовой реакции) [18]. Известно, что миндалевидное тело и гиппокамп участвуют в восприятии боли и формировании негативного настроения [30]. В состоянии страха наблюдается синхронизация тета-колебаний базолатеральной миндалины, гиппокампа и медиальной префронтальной коры, что, как полагают, лежит в основе реакции на аверсивные стимулы [19]. Likhtik и соавторы также пришли к выводу, что синхронизация mPFC и BLA является ключевым фактором анксиогенеза [21]. Примечательно, что морфин ослаблял тета-активность и усиливал гамма-активность в NAc, а также повышал значения когерентности между NAc и VTA [31, 32], при этом для соединения U-50488 получены противоположные эффекты [18]. Следовательно, перечисленные изменения синхронизации могут представлять собой электрофизиологические признаки эйфорического-дисфорического действия веществ.

Соединение RU-1205 не вызывало полного спектра эффектов, подобного U-50488, при этом приводило лишь к изменениям кортикальной коннективности, а также снижало когерентность между префронтальной корой и гиппокампом. Полученные результаты могут быть связаны как с анальгетическим действием соединения RU-1205, так и с потенциальными когнитивными нарушениями. Так, было показано, что нарушение гиппокампально-префронтальной коннективности приводит к ухудшению рабочей памяти [33], что согласуется с наличием подобного побочного эффекта у каппа-опиоидных агонистов [34]. Для соединения RU-1205 не установлено электрофизиологических признаков аверсивного действия. При этом показано, что механизм развития аверсивных реакций (депрессия, седация, дисфория и др.) каппа-опиоидных агонистов связан с передачей внутриклеточного сигнала по бета-аррестинному пути и активацией p38 MAP-киназы. Профиль активности соединения RU-1205 может объясняться функциональной активностью (то есть, лиганд-зависимой селективностью в отношении внутриклеточных путей передачи сигнала) [35, 36], либо двойной активностью (активация каппа-опиоидных рецепторов и блокирование MAPK p38). Для проверки наличия p38-ингибирующей активности у соединения RU-1205 была использована парадигма дискриминации стимула.

Полученные результаты позволили заключить, что соединение RU-1205 не обладает значительным

сходством с фармакологическим действием вещества SB203580, при этом имеет высокую степень сродства с веществом U-50488. Животные не способны дифференцировать эффекты соединения RU-1205 в присутствии налоксона, из чего можно заключить, что изучаемое вещество не проявляет субъективно-воспринимаемой опытным животным внетаргетной активности.

Электрофизиологический подход представляет собой ценный инструмент для понимания того, как вещества с опиоидной активностью влияют на рецепторный сигналинг и такие физиологические процессы как боль, дыхание, развитие зависимости и другие [37]. Gillis и соавторы провели глубокий сравнительный анализ лигандов рецепторов, ассоциированных с G-белком, придя к выводу, что фармакологические свойства молекул со смещенным агонизмом определяются не только степенью дисбаланса в активации пострецепторных каскадов, но и иными факторами [38]. Некоторые эффекты смещенных агонистов лучше объясняются не данными биохимических тестов, а в большей мере зависят от рецепторной эффективности лигандов. Birdsong и соавторы также подчеркивают важность применения различных подходов (и особенно электрофизиологического) в изучении функциональной селективности [37]. Наше исследование было ограничено поиском изменений, которые не являются прямыми индикаторами активности вторичных мессенджеров. Однако этот недостаток компенсируется большей универсальностью, поскольку применяемый подход позволяет косвенно оценивать разнообразные биохимические процессы, которые находят отражение в функциональной активности мозга и поведении.

Ограничения исследования

Настоящая работа характеризуется рядом методологических ограничений. Эксперименты выполнены на взрослых самцах крыс, что может ограничивать экстраполяцию полученных данных на самок. Регистрация биоэлектрической активности проводилась спустя фиксированный 30-минутный интервал после однократного внутримозгового введения RU-1205, без отслеживания более ранних и поздних временных точек. Спектральный анализ осуществлялся в стандартном электроэнцефалографическом диапазоне до 50 Гц, не учитывая высокочастотные компоненты, потенциально информативные для оценки синаптической активности. Исследование сосредоточено на ограниченном наборе кортикальных и лимбических структур и не охватывает второстепенные области, участвующие в опиоидном сигналинге. Интрацеребровентрикулярный путь введения обеспечивает прямое воздействие на

мозг и позволяет получить более контролируемые экспериментальные условия, хотя имеет меньшую клиническую релевантность, что следует учитывать при интерпретации полученных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами было установлено, что по сравнению с селективным капта-опиоидным агонистом U-50488 соединение РУ-1205 вызывает менее выраженные изменения LFP-активности без признаков активации бета-

аррестинового пути и развития аверсивных эффектов, которые могут быть зафиксированы в форме ряда электрофизиологических паттернов. Электрофизиологические эффекты соединения РУ-1205 ограничивались корковыми отведениями, гиппокампом и префронтальной корой. Отсутствие поведенческих признаков р38-ингибирующей активности соединения РУ-1205 подтверждено в модели дискриминации стимула, что свидетельствует об актуальности изучения функциональной селективности или смещенного агонизма в дальнейших исследованиях.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поиска литературы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). К.Ю. Калитин – постановка задач, анализ научной и методической литературы, обработка данных, написание и редактирование статьи; О.Ю. Муха – сбор данных, обработка данных, написание, редактирование и оформление текста рукописи; А.А. Спасов – критический пересмотр черновика рукописи с внесением замечаний интеллектуального содержания, финальное утверждение рукописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Cahill C.M., Taylor A.M., Cook C., Ong E., Morón J.A., Evans C.J. Does the kappa opioid receptor system contribute to pain aversion? // *Frontiers in pharmacology*. – 2014. – Vol. 5. – P. 253. DOI: 10.3389/fphar.2014.00253
2. Калитин К.Ю., Гречко О.Ю., Спасов А.А., Сухов А.Г., Анисимова В.А., Матухно А.Е. ГАМКергический механизм противосудорожного эффекта соединения РУ-1205 // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2017. – Т. 164, № 11. – С. 582–588.
3. Калитин К.Ю., Спасов А.А., Гречко О.Ю., Сухов А.Г., Вислобоков А.И., Анисимова В.А., Матухно А.Е. Противосудорожная и мембранотропная активность соединения РУ-1205 // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2017. – Т. 80, № 9. – С. 28–34. DOI: 10.30906/0869-2092-2017-80-9-28-34
4. van Wijk B.C.M., de Bie R.M.A., Beudel M. A systematic review of local field potential physiомarkers in Parkinson's disease: from clinical correlations to adaptive deep brain stimulation algorithms // *Journal of neurology*. – 2023. – Vol. 270, No. 2. – P. 1162–1177. DOI: 10.1007/s00415-022-11388-1
5. Мельникова Т.С., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Динамика межполушарных связей симметричных корковых зон по данным когерентного анализа ЭЭГ у фармакорезистентных больных депрессивными расстройствами при лечении транскраниальной магнитной стимуляцией // *Современная терапия психических расстройств*. – 2019. – № 2. – С. 2–8. DOI: 10.21265/PSYPH.2019.73.85.001
6. Ona G., Sampedro F., Romero S., Valle M., Camacho V., Migliorelli C., Mañanas M.Á., Antonijuan R.M., Puentes M., Coimbra J., Ballester M.R., Garrido M., Riba J. The Kappa Opioid Receptor and the Sleep of Reason: Cortico-Subcortical Imbalance Following Salvinorin-A // *The international journal of neuropsychopharmacology*. – 2022. – Vol. 25, No. 1. – P. 54–63. DOI: 10.1093/ijnp/pyab063
7. Simón-Arceo K., González-Trujano M.E., Coffeen U., Fernández-Mas R., Mercado F., Almanza A., Contreras B., Jaimes O., Pellicer F. Neuropathic and inflammatory antinociceptive effects and electrocortical changes produced by Salvia divinorum in rats // *Journal of ethnopharmacology*. – 2017. – Vol. 206. – P. 115–124. DOI: 10.1016/j.jep.2017.05.016
8. Tortella F.C., Rose J., Robles L., Moreton J.E., Hughes J., Hunter J.C. EEG spectral analysis of the neuroprotective kappa opioids enadoline and PD117302 // *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. – 1997. – Vol. 282, No. 1. – P. 286–293.
9. Cahill C.M., Taylor A.M., Cook C., Ong E., Morón J.A., Evans C.J. Does the kappa opioid receptor system contribute to pain aversion? // *Frontiers in pharmacology*. – 2014. – Vol. 5. – P. 253. DOI: 10.3389/fphar.2014.00253
10. Crowley N.A., Kash T.L. Kappa opioid receptor signaling in the brain: Circuitry and implications for treatment // *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. – 2015. – Vol. 62. – P. 51–60. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.01.001
11. Spasov A.A., Zvartau E.E., Grechko O.Y., Eliseeva N.V., Semenova Y.V., Dravolina O.A., Vasiliev P.M., Anisimova V.A. Study of aversive and p38 mapk-inhibitory properties

- of kappa-agonist with analgesic activity – compound RU-1205 // *Research Results in Pharmacology*. – 2020. – Vol. 6, No. 3 – P. 59–65. DOI: 10.3897/rrpharmacology.6.54558
12. Гречко О.Ю., Спасов А.А., Калитин К.Ю., Жуковская О.Н., Анисимова В.А. Судорожный порог, феномен «отдачи» и развитие толерантности к противосудорожному эффекту соединения РУ-1205 и диазепама // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2016. – Т. 79, № 12. – С. 3–6. DOI: 10.30906/0869-2092-2016-79-12-3-6
 13. Zan G.Y., Wang Q., Wang Y.J., Chen J.C., Wu X., Yang C.H., Chai J.R., Li M., Liu Y., Hu X.W., Shu X.H., Liu J.G. p38 mitogen-activated protein kinase activation in amygdala mediates kappa opioid receptor agonist U50,488H-induced conditioned place aversion // *Neuroscience*. – 2016. – Vol. 320. – P. 122–128. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.01.052
 14. Храмов А.Е., Фролов Н.С., Максименко В.А., Куркин С.А., Казанцев В.Б., Писарчик А.Н. Функциональные сети головного мозга: от восстановления связей до динамической интеграции // *Успехи физических наук*. – 2021. – Т. 191, № 6. – С. 614–650. DOI: 10.3367/UFNe.2020.06.038807
 15. Colpaert F.C. Drug Discrimination: Methods of Manipulation, Measurement, and Analysis. In: Bozarth, M.A. (eds) *Methods of Assessing the Reinforcing Properties of Abused Drugs*. Springer, New York, NY. – 1987. DOI: 10.1007/978-1-4612-4812-5_17
 16. Lee J.Y., Choi M.J., Choe E.S., Lee Y.J., Seo J.W., Yoon S.S. Differential discriminative-stimulus effects of cigarette smoke condensate and nicotine in nicotine-discriminating rats // *Behavioural Brain Research*. – 2016. – Vol. 306. – P. 197–201. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.03.029
 17. Manvich D.F., Webster K.A., Foster S.L., Farrell M.S., Ritchie J.C., Porter J.H., Weinshenker D. The DREADD agonist clozapine N-oxide (CNO) is reverse-metabolized to clozapine and produces clozapine-like interoceptive stimulus effects in rats and mice // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8, No. 1. – P. 3840. DOI: 10.1038/s41598-018-22116-z
 18. Kalitin K.Y., Spasov A.A., Mukha O.Y. Aversion-related effects of kappa-opioid agonist U-50488 on neural activity and functional connectivity between amygdala, ventral tegmental area, prefrontal cortex, hippocampus, and nucleus accumbens // *Research Results in Pharmacology*. – 2023. – Vol. 9, No. 4. – P. 21–29. DOI: 10.18413/rrpharmacology.9.10051
 19. Stujenske J.M., Likhtik E., Topiwala M.A., Gordon J.A. Fear and safety engage competing patterns of theta-gamma coupling in the basolateral amygdala // *Neuron*. – 2014. – Vol. 83, No. 4. – P. 919–933. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.07.026
 20. Courtin J., Karalis N., Gonzalez-Campo C., Wurtz H., Herry C. Persistence of amygdala gamma oscillations during extinction learning predicts spontaneous fear recovery // *Neurobiology of learning and memory*. – 2014. – Vol. 113. – P. 82–89. DOI: 10.1016/j.nlm.2013.09.015
 21. Likhtik E., Stujenske J.M., Topiwala M.A., Harris A.Z., Gordon J.A. Prefrontal entrainment of amygdala activity signals safety in learned fear and innate anxiety – *Nature neuroscience*. – 2014. – Vol. 17, No. 1. – P. 106–113. DOI: 10.1038/nn.3582
 22. Merino E., Raya-Salom D., Teruel-Martí V., Adell A., Cervera-Ferri A., Martínez-Ricós J. Effects of Acute Stress on the Oscillatory Activity of the Hippocampus-Amygdala-Prefrontal Cortex Network // *Neuroscience*. – 2021. – Vol. 476. – P. 72–89. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2021.09.009
 23. Zhou H., Zhu J., Jia J., Xiang W., Peng H., Zhang Y., Liu B., Mu Y., Lu Y. The antidepressant effect of nucleus accumbens deep brain stimulation is mediated by parvalbumin-positive interneurons in the dorsal dentate gyrus // *Neurobiology of stress*. – 2022. – Vol. 21. – P. 100492. DOI: 10.1016/j.ynstr.2022.100492
 24. Okonogi T., Sasaki T. Theta-Range Oscillations in Stress-Induced Mental Disorders as an Oscillotherapeutic Target // *Frontiers in behavioral neuroscience*. – 2021. – Vol. 15. – P. 698753. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.698753
 25. Ploski J.E., Vaidya V.A. The neurocircuitry of posttraumatic stress disorder and major depression: Insights into overlapping and distinct circuit dysfunction—A tribute to Ron Duman // *Biological Psychiatry*. – 2021. – Vol. 90, No. 2. – P. 109–117. DOI: 10.1016/j.biopsych.2021.04.009
 26. Drevets W.C. Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2003. – Vol. 985, No. 1. – P. 420–444. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb07098.x
 27. Voruganti L.P., Awad A.G. Is neuroleptic dysphoria a variant of drug-induced extrapyramidal side effects? // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 2004. – Vol. 49, No. 5. – P. 285–289. DOI: 10.1177/070674370404900502
 28. Wang J., Li D., Li X., Liu F.Y., Xing G.G., Cai J., Wan Y. Phase-amplitude coupling between θ and γ oscillations during nociception in rat electroencephalography // *Neuroscience letters*. – 2011. – Vol. 499, No. 2. – P. 84–87. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.05.037
 29. Rustamov N., Wilson E.A., Fogarty A.E., Crock L.W., Leuthardt E.C., Haroutounian S. Relief of chronic pain associated with increase in midline frontal theta power // *Pain reports*. – 2022. – Vol. 7, No. 6. – P. e1040. DOI: 10.1097/PR9.0000000000001040
 30. Xiao Z., Martinez E., Kulkarni P.M., Zhang Q., Hou Q., Rosenberg D., Talay R., Shalot L., Zhou H., Wang J., Chen Z.S. Cortical Pain Processing in the Rat Anterior Cingulate Cortex and Primary Somatosensory Cortex // *Frontiers in cellular neuroscience*. – 2019. – Vol. 13. – P. 165. DOI: 10.3389/fncel.2019.00165
 31. Reakkamnuan C., Cheaha D., Kumarnsit E. Nucleus accumbens local field potential power spectrums, phase-amplitude couplings and coherences following morphine treatment // *Acta neurobiologiae experimentalis*. – 2017. – Vol. 77, No. 3. – P. 214–224. DOI: 10.21307/ane-2017-055
 32. Ahmadi Soleimani S.M., Mohamadi M A H M.H., Raoufy M.R., Azizi H., Nasehi M., Zarrindast M.R. Acute morphine administration alters the power of local field potentials in mesolimbic pathway of freely moving rats: Involvement of dopamine receptors // *Neuroscience letters*. – 2018. – Vol. 686. – P. 168–174. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.09.016
 33. Wang G.W., Cai J.X. Disconnection of the hippocampal-prefrontal cortical circuits impairs spatial working memory performance in rats // *Behavioural brain research*. – 2006. – Vol. 175, No. 2. – P. 329–336. DOI: 10.1016/j.bbr.2006.09.002
 34. McDaniel K.L., Mundy W.R., Tilson H.A. Microinjection of dynorphin into the hippocampus impairs spatial learning in rats // *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. – 1990. – Vol. 35, No. 2. – P. 429–435. DOI: 10.1016/0091-3057(90)90180-p

35. Smith J.S., Lefkowitz R.J., Rajagopal S. Biased signalling: from simple switches to allosteric microprocessors // Nature reviews. Drug discovery. – 2018. – Vol. 17, No. 4. – P. 243–260. DOI: 10.1038/nrd.2017.229
36. Калитин К.Ю., Муха О.Ю., Спасов А.А. Электрофизиологическое исследование каппа-опиоидного анальгетика РУ-1205 с применением методов машинного обучения // Фармация и фармакология. – 2023. Т. 11, № 5. С. 432–442. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-5-432-442
37. Birdsong W.T., Williams J.T. Recent progress in opioid research from an electrophysiological perspective // Molecular pharmacology. – 2020. – Vol. 98, No. 4. – P. 401–409. DOI: 10.1124/mol.119.119040
38. Gillis A., Gondin A.B., Kliewer A., Sanchez J., Lim H.D., Alamein C., Manandhar P., Santiago M., Fritzwanker S., Schmiedel F., Katte T.A. Low intrinsic efficacy for G protein activation can explain the improved side effect profiles of new opioid agonists // Science Signaling. – 2020. – Vol. 13, No. 625. – P. eaaz3140. DOI: 10.1126/scisignal.aaz3140

АВТОРЫ

Калитин Константин Юрьевич – кандидат медицинских наук; доцент кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; старший научный сотрудник лаборатории метаболитных лекарственных средств НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0079-853X. E-mail: kkonst8@ya.ru

Муха Ольга Юрьевна – соискатель кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; младший научный сотрудник лаборатории метаболитных лекарственных

средств НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0429-905X. E-mail: olay.myha14@gmail.com

Спасов Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН; заведующий кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; руководитель отдела фармакологии и биоинформатики НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7185-4826. E-mail: aaspasov@volgmed.ru

УДК 578.247



Современные подходы к онколитической иммуновиротерапии онкологических заболеваний на основе энтеровирусов

Е.Р. Немцова, Е.А. Плотникова

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена –
филиал федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
125284, Россия, г. Москва, 2-ой Боткинский пр., д. 3.

E-mail: nemtz@yandex.ru

Получена 03.01.2024

После рецензирования 28.02.2024

Принята к печати 06.03.2024

Цель. Представить обзор современных подходов к онколитической вироиммунотерапии онкологических заболеваний с применением энтеровирусов по данным мировой научной литературы.

Материалы и методы. Для сбора и анализа сведений использованы электронные базы данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, библиотечная база данных (eLibrary.ru) и другие доступные ресурсы. Поиск проведён по публикациям за 1990–2024 гг. по ключевым словам: «онколитическая виротерапия», «онколитические вирусы», «энтеровирусы», «poliovirus», «coxsackievirus», «echovirus», «доклинические исследования», «клинические испытания».

Результаты. Представлены данные о свойствах онколитических вирусов дикого типа и геномодифицированных вирусов, на которых основан выбор вируса для разработки лекарственного препарата, и о механизмах их действия. Они включают прямое цитолитическое действие, обусловленное внутриклеточным размножением вируса; активацию противоопухолевого иммунитета организма — реципиента вируса за счет презентации опухоль-ассоциированных антигенов дендритным клеткам с последующим их созреванием, презентацией антигенов Т-лимфоцитам и активацией цитотоксических лимфоцитов; модуляцию опухолевого микроокружения в результате иммуностимуляции и перехода «холодной» опухоли и окружающей ткани в «горячее» состояние. Отмечено, что наиболее выраженный терапевтический эффект наблюдается в отношении иммуночувствительных опухолей, что коррелирует с механизмом действия онколитических вирусов. Клинические испытания лекарственных препаратов пока не привели к прорывным результатам по терапевтическому действию, но показали синергизм по эффективности с другими видами консервативной терапии. По результатам доклинических и клинических исследований, энтеровирусы проявляют благоприятный профиль токсичности. Оценены факторы, снижающие эффективность виротерапии: недостаточно целенаправленное попадание вируса в опухолевые клетки, неактивный эндоцитоз и размножение с последующим распространением в организме; предсуществующий в организме иммунитет против конкретного вируса и индукция выработки антител к нему в процессе виротерапии; отсутствие чувствительности самой опухоли и ее микроокружения к вирусу.

Заключение. Онколитическая виротерапия на основе энтеровирусов перспективна, но эффективность ее необходимо повышать, опираясь на механизмы действия.

Ключевые слова: онколитическая виротерапия; онколитические вирусы; энтеровирусы; poliovirus; coxsackievirus; echovirus; доклинические; клинические испытания

Список сокращений: АПК — антиген-презентирующие клетки; ДК — дендритные клетки; CAR-T — химерный антигенный рецептор Т лимфоцитов; CD — кластер дифференцировки; CXADR — Коксаки-аденовирусный рецептор; DAMPs — молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями; ECM — внеклеточный матрикс; HSV — вирус простого герпеса; IFN — интерферон; IL — интерлейкин; MDSC — миелоидные супрессорные клетки; NOAEL — уровень отсутствия наблюдаемых побочных эффектов; ТКИД — тяжёлый комбинированный иммунодефицит; PAMPs — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны; TCID₅₀ — инфекционная доза тканевой культуры; TME — опухолевое микроокружение; TNF — фактор некроза опухолей; ЗНО — злокачественное новообразование; КИ — клинических испытаний; ГКГС — главный комплекс гистосовместимости; ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1.

Для цитирования: Е.Р. Немцова, Е.А. Плотникова. Современные подходы к онколитической иммуновиротерапии онкологических заболеваний на основе энтеровирусов. *Фармация и фармакология*. 2025;13(2):111-127. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-2-111-127

© Е.Р. Немцова, Е.А. Плотникова, 2025

For citation: E.R. Nemtsova, E.A. Plotnikova. Modern Approaches to Enteroviruses-Based Oncolytic Immune Virotherapy of Malignant Diseases. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(2):111-127. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-2-111-127

Modern Approaches to Enteroviruses-Based Oncolytic Immune Virotherapy of Malignant Diseases

E.R. Nemtsova, E.A. Plotnikova

Moscow Hertsen Research Institute of Oncology –
branch of the National Medical Research Radiology Center,
3, 2nd Botkinskiy Psge, Moscow, Russia, 1125284

E-mail: nemtz@yandex.ru

Received 03 Jan 2024

After peer review 28 Feb 2024

Accepted 03 March 2024

The aim. The review presents the analysis of publications on modern approaches to oncolytic viral immunotherapy of malignant diseases which is predominantly based on usage of enteroviruses.

Materials and methods. Electronic data bases — PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, eLibrary, and other accessible datasets were used for gathering and analyzing appropriate publications for the following keywords: oncolytic virotherapy, oncolytic viruses, enteroviruses, *poliovirus*, *coxsackievirus*, *echovirus*, preclinical and clinical trials. The research included the time interval from 1990 till 2024.

Results. The data present the properties of wild type and gen modified viruses — the supposed basis for development of the drugs, as well as their action mechanisms. The described mechanisms include direct cytolysis caused by the intracellular reproduction of the virus, activation of antitumor immunity of the host body (viral recipient) due to presentation of the tumor-associated antigens from the damaged cells to dendritic cells for their further maturation, presentation of these antigens to T-lymphocytes and activation of cytotoxic lymphocytes, modulation of tumor microenvironment due to immunostimulation, and transition of “cold” tumor and its environment into “hot” state. It has been noticed that the most pronounced therapeutic efficacy is observed in immunosensitive tumors. This observation correlates with the action mechanism of the oncolytic viruses. Clinical trials of viral drugs still have not led to superior results in therapeutic efficacy but they have demonstrated the synergistic efficacy with other methods of conservative therapy. According to the results of preclinical and clinical trials, enteroviruses demonstrate a favorable toxic profile. Factors which reduce the efficacy of virotherapy were evaluated. They include non-targeted and non-specific absorption of viruses by tumor cells, weak endocytosis and reproduction followed by distribution in the body, preexisting immunity against the concrete viruses and induction of antiviral antibody expression during viral therapy, and lack of sensitivity of the tumor and its microenvironment to the virus.

Conclusion. Enterovirus-based oncolytic therapy is a promising therapeutic option but its efficacy needs to be enhanced using mechanisms of its therapeutic impact.

Keywords: oncolytic virotherapy, oncolytic viruses, enteroviruses, *poliovirus*, *coxsackievirus*, *echovirus*, preclinical and clinical trials

Abbreviations: APCs — antigen-presenting cells; DCs — dendritic cells; CAR-T — chimeric antigen receptor; CD — cluster of differentiation; CXADR — coxsackie-adenovirus receptor; DAMPs — damage associated molecular patterns; EM — extracellular matrix HSV — herpes simplex virus; IFN — интерферон; IL — интерлейкин; MDSC — myeloid-derived suppressor cells; NOAEL — no-observed-adverse-effect level; NOD-SCID — non-obese diabetic / severe combined immunodeficiency; PAMPs — pathogen associated molecular patterns; TCID₅₀ — Tissue Culture Infectious Dose; TME — tumor microenvironment; TNF — tumor necrosis factor; MN — malignant neoplasm; CTs — clinical trials; MHC — major histocompatibility complex; ICAM-1 — intercellular adhesion molecule 1.

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания остаются одной из основных причин смерти во всем мире, несмотря на очевидный прогресс в развитии методов лечения как хирургических, так и консервативных [1, 2]. Известно, что опухолевые клетки используют различные механизмы, позволяющие им успешно сопротивляться действию химио- и таргетных препаратов, а главное подавлять иммунную систему организма, несущего опухоль [3–5].

Оценивая современный уровень представления об онкологических процессах, необходимо признать, что одним из главных достижений XXI века является понимание того, что злокачественное новообразование (ЗНО) состоит не только из

малигнизированных клеток, но и представляет собой обширную динамическую сеть, состоящую из связанных между собой трансформированных и нетрансформированных клеток и растворимых медиаторов, которые формируют опухолевое микроокружение (TME, tumor microenvironment) [6]. TME образует нишу для развития опухоли и аккумуляции метастатических клеток за счет внеклеточного матрикса (ECM, extracellular matrix), поддерживает жизнеспособность опухолевых стволовых клеток, обеспечивает функционирование проканцерогенных сигнальных систем медиаторов, а также создает барьер, который препятствует проникновению эндогенных и экзогенных противоопухолевых агентов к опухолевому очагу.

Из этого следует, что противоопухолевая терапия должна быть нацелена не только на малигнизированные клетки, но и оказывать комплексное воздействие на ТМЕ.

В последние десятилетия активно развивается онколитическая противоопухолевая виротерапия, терапевтическое действие которой обусловлено различными механизмами, воздействующими на разнообразные компоненты злокачественного процесса [7, 8]. Природные вирусы, обладающие онколитическим потенциалом, не только избирательно уничтожают опухолевые клетки за счет прямого повреждения их структуры, но воздействуют также на разнообразные элементы ТМЕ, таким образом параллельно вызывая как гибель клеток, так и пролонгированную активацию иммунных реакций.

Поэтому в последнее время лечение с применением вирусов с онколитическим потенциалом получило название онколитической иммунотерапии, а сами вирусы признаны иммунотерапевтическими агентами [9, 10].

Изначально, на ранних этапах виротерапии, когда в качестве терапевтического агента использовали только живые вирусы дикого типа, результаты были неоднозначными и неубедительными. Развитие технологий генного редактирования и понимание важной роли ТМЕ возродили интерес к онколитической виротерапии. В настоящее время существует большой арсенал как природных, так и генетически модифицированных вирусов, на основе которых разрабатывают препараты для онколитической иммунотерапии, многие из которых достигли различных стадий клинических испытаний (КИ), а 4 из них — зарегистрированы как лекарственные препараты для лечения различных ЗНО [11, 12]. Показана их эффективность для лечения больных меланомой, глиомой, плоскоклеточным раком органов головы-шеи. Однако выявлено, что монотерапия виропрепаратом не позволяет добиться излечения и даже в большинстве случаев существенного лечебного эффекта, более эффективной является комбинированная терапия, включающая лучевую или химиотерапию, а также ингибиторы контрольных иммунных точек или CAR-T-клеточную терапию. Поэтому более 100 КИ для изучения этого подхода были инициированы, проводятся или недавно завершены в различных странах мира. В России в настоящее время отсутствуют препараты на основе онколитических вирусов для лечения больных с ЗНО, что обуславливает актуальность разработки и регистрации российских оригинальных препаратов.

Цель. Представить обзор современных подходов к онколитической вириммунотерапии онкологических заболеваний на основе энтеровирусов по данным мировой научной литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для сбора и анализа сведений использовали электронные базы данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, библиотечную базу данных (eLibrary), Clinicaltrials.gov, и другие доступные ресурсы. Поиск в базах данных производился по публикациям за 1990–2024 гг. по таким ключевым словам, как «онколитические вирусы», «энтеровирусы», «poliovirus», «coxsackie virus», «echovirus», «доклинические исследования», «клинические испытания».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор онколитического вируса

При выборе вируса — предполагаемой основы противоопухолевой онколитической препарата — важно предварительно глубоко изучить его биологию и генетику, чтобы принять обоснованное решение о возможности применения его в виде вируса дикого типа или о необходимости модификации генома для достижения наибольшей безопасности и эффективности.

Идеальный онколитический вирус для противоопухолевой виротерапии должен обладать следующими свойствами:

- реплицироваться и продуцировать активное потомство после аккумуляции в малигнизированных клетках;
- проявлять литическую активность в инфицированных опухолевых клетках, при разрушении которых в межклеточное пространство высвобождается потомство вируса;
- быть иммуногенным, то есть обладать способностью вызывать иммунный ответ;
- не приводить к развитию хронического или инфекционного заболевания;
- не интегрировать в геном человека;
- быть безопасным для различных популяций людей;
- быть доступным для генетической модификации, с целью усиления иммуногенности или стимуляции направленного противоопухолевого действия.

Начиная с возникновения противоопухолевой вириммунотерапии и ранних КИ, разработка препаратов ведётся с использованием различных ДНК и РНК вирусов как дикого типа, так и генетически модифицированных.

Используемые онколитические ДНК-вирусы включают: аденовирус, вирус простого герпеса 1 типа, парвовирус, поксвирус (вирус коровьей оспы и вирус миксомы) [13, 14].

Используемые онколитические РНК-вирусы включают: вирус Коксаки, сенекавирус, вирус Мараба, вирус кори, вирус болезни Ньюкасла, везикуловирус Индианы, вирус лихорадки Синдбис, полиовирус типа 1–3 [15].

Преимуществом ДНК-вирусов, несомненно, является стабильность генома и возможность включения больших трансгенов без потери вирусной инфекционности и способности к репликации. Достоинством РНК-вирусов является отсутствие интеграции в геном реципиента, их более высокая иммуногенность в ряде случаев. Однако к недостаткам можно отнести меньшую ёмкость генома, чем у ДНК-вирусов, что обуславливает меньшую величину трансгена, который можно включить.

Важным вопросом при выборе оптимального вируса для онколитической терапии является его тропность к опухолевым клеткам. Рекомбинантные вирусы конструируют таким образом, чтобы усилить их способность к взаимодействию и проникновению именно в опухолевые, а не в нормальные клетки.

Тропность онколитических вирусов дикого типа к опухолевым клеткам зависит от многих факторов, одним из которых является наличие рецепторов на поверхности опухолевой клетки, обеспечивающих прочное связывание вируса с клеткой и, в ряде случаев, эндоцитоз вируса. Так, молекулы CD46, CD155, $\alpha 2\beta 1$, CD55, CXADR (Коксаки-аденовирусный рецептор) нередко бывают гиперэкспрессированы на опухолевых клетках различного гистогенеза, и обеспечивают связывание вируса кори, поливируса, эховируса, аденовируса, вируса Коксаки [16–19]. Другие молекулы, которые способствуют росту опухоли и прогрессированию злокачественного процесса, также могут служить рецепторами для различных онколитических вирусов [20, 21]. Однако надо отметить, что не на всех опухолевых клетках рецепторы присутствуют в необходимом количестве, поэтому в ряде случаев вирусы не могут эффективно связываться и, соответственно, проникать в них. Более того, молекулы, рецепторные для вирусов, экспрессируются, как правило, не только на опухолевых клетках, но и на нормальных, хотя и менее интенсивно, поэтому трудно ожидать, что рецепторное взаимодействие вирусов дикого типа с опухолевыми клетками будет сугубо избирательным в отношении нормальных клеток.

Значимое влияние оказывает также метаболический статус клеток и способность вируса преодолеть противовирусные иммунные реакции и сигнальные пути внутри опухолевых клеток, самостоятельно или с помощью вспомогательных стимулов [22–24]. Рак является комплексным, гетерогенным заболеванием со множеством генетических мутаций, которые опосредуют разнообразные изменения в антивирусных сигнальных путях, тем самым создавая прекрасные возможности для репликации вирусов. Так, клетки в процессе трансформации нередко приносят в жертву отдельные элементы своей системы врождённой противовирусной защиты, например, обусловленной

цитокинами — интерферонами (IFNs) I и II типа или фактором некроза опухолей (TNF) [25].

Наряду с возможностью инфицировать опухолевые, а не нормальные клетки, которую обеспечивает в опухолевых клетках дефектный IFN-сигнальный каскад, существует еще ряд путей врождённой противовирусной защиты, которые помогают нормальным клеткам распознать и блокировать репликацию вирусов, и которые являются ключевыми для способности онколитических вирусов селективно инфицировать опухолевые клетки, и затем размножаться в них. Например, опухоль-специфические абберации в генах *RAS*, *TP53*, *RB1*, *PTEN*, *EGFR*, *WNT*, *BCL-2* и других родственных генах обеспечивают предрасположенность опухолевых клеток к вирусной инфекции [21, 22, 26].

Принципиальным преимуществом генетического редактирования или инжиниринга является возможность генетически модифицировать природные вирусы, рационально удаляя гены, ответственные за вирулентность, вводя опухоль-специфические промоторы или последовательности — мишени для микроРНК с целью усиления экспрессии вирусных генов селективно только в опухолевых клетках. Так же наоборот, возможно поместить критические для вирусов гены под контроль микроРНК, слабо экспрессированных в опухолевых клетках. Тогда вирусы не реплицируются в нормальных клетках, в которых, в свою очередь, нормально экспрессированные микроРНК препятствуют высокой продукции критических для репликации вирусных генов. Методы генной инженерии позволяют конструировать вирусы, которые способны к инфицированию только клеток с аномальным содержанием некоторых генов. Для обеспечения селективного инфицирования могут быть использованы также белки вирусной оболочки, которые должны быть модифицированы с учётом обеспечения взаимодействия только с определёнными рецепторами, специфичными для опухолевых клеток [27].

Еще одним способом усиления специфичности виро-терапии является использование антител, способных направить онколитический вирус к опухолевым клеткам [27]. В результате модифицированные вирусы приобретают способность специфически поражать именно опухолевые клетки, не затрагивая нормальные, что обеспечивает высокую селективность противоопухолевой виро-терапии [28].

Механизмы действия онколитической противоопухолевой вироиммунотерапии

Онколитические вирусы оказывают комплексное противоопухолевое действие, главными компонентами которого являются внутриклеточная репликация вируса, разрушение клеток путём

индукции различных механизмов гибели (апоптоза, некроза / некроптоза, пироптоза, аутофагии), выход иммуногенных компонентов из повреждённых клеток и стимуляция врождённого и адаптивного противоопухолевого иммунитета. Способ гибели опухолевых клеток зависит от характеристик онколитического вируса и вида опухоли, поскольку в клетках могут экспрессироваться гены, которые ингибируют / стимулируют апоптоз, некроптоз или аутофагию [12]. С помощью генно-инженерного подхода могут быть получены вирусы, индуцирующие определённый вид клеточной гибели, в результате чего повышается иммуногенность виротерапии.

Однако в настоящее время уже стало понятно, что после связывания с опухолевыми клетками и аккумуляции в них, онколитические вирусы способны использовать различные механизмы, чтобы повредить инфицированные клетки, которые могут зависеть или не зависеть от активности репликации в них вируса. Предполагают, что онколитические вирусы проявляют противоопухолевую активность, используя следующие механизмы: во-первых, вирус может селективно реплицироваться в опухолевых клетках, вызывая прямой цитолитический эффект (онколизис) [28]. Точный механизм онколизиса под действием вирусов до конца не изучен, но уже определено, что он может существенно варьировать от вируса к вирусу, а также от типа опухолевых клеток-мишеней. Во-вторых, могут возникать не прямые эффекты клеточной гибели (например, апоптозо-подобные или некрозо-подобные) в инфицированных, неинфицированных и эндотелиальных клетках внутриопухолевых сосудов, что приводит к ослаблению ангиогенеза. В-третьих, происходит активация системного противоопухолевого и противовирусного иммунитета и привлечение активированных иммунокомпетентных клеток в ТМЕ [29–31]. В целом, необходимо отметить, что все механизмы значительно варьируют для разных вирусов и зависят от взаимодействия между онколитическим вирусом, ТМЕ и иммунной системой реципиента, то есть организма-опухоленосителя [32, 33]. Однако опухолевые клетки, инфицированные онколитическим вирусом, как правило, погибают в результате активизации путей клеточной гибели или вирус-индуцированного нарушения их целостности.

К настоящему моменту доказано, что ТМЕ является сетью элементов с изменёнными метаболическими путями (стромальных и иммунных клеток, кровеносных сосудов, экстрацеллюлярного матрикса), которые активно способствуют пролиферации и метастазированию злокачественных клеток благодаря действию местных цитокинов, хемокинов и сигнальных внутриклеточных сетей. При этом опухоли, в большинстве случаев,

классифицируются как иммунологически «холодные» структуры вследствие низкого уровня опухолевых антигенов и инфильтрирующих опухоль супрессорных иммунных клеток и сигнальных молекул. [8, 30].

Благодаря своей способности разрушать иммуносупрессивное ТМЕ и создавать иммунологически «горячее» окружение, которое способствует развитию длительного опухолевоспецифического иммунитета, обеспечивающего возможность «наблюдения против рецидива», онколитические вирусы являются новым мощным видом иммунотерапевтического воздействия [11, 34–36].

Важной характеристикой онколитической терапии является ее способность индуцировать иммуногенную гибель клеток (апоптоз, некроз / некроптоз, пироптоз), в результате которой происходит выброс молекулярных структур, характеризующих разрушение клеток (DAMPs — молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями: кальретикулина, белков теплового шока, АТФ, мочевой кислоты и других), наряду с патоген-ассоциированными молекулярными структурами (PAMPs — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны: двухцепочечной ДНК, двухцепочечной и одноцепочечной РНК, гликопротеинами, липопротеинами и мембранными компонентами вирусов), цитокинами (IFN- γ , IFN- α , TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12) и опухоль-ассоциированными антигенами [37]. Эти компоненты действуют как сигналы опасности, которые инициируют иммунный ответ на инфицирование вирусом, сначала местный — активацию инфильтрации дендритными клетками (ДК) и их созревание, а затем системный адаптивный противоопухолевый иммунитет, что составляет второй эффективный компонент вироиммунотерапии.

Дендритные клетки редко присутствуют в опухолях, но являются мощными специализированными антиген-презентирующими клетками (АПК), которые осуществляют связь между системами врождённого и адаптивного иммунитета [38]. Незрелые ДК способны легко мигрировать, тогда как зрелые активируют Т-лимфоциты, экспрессируя специфические молекулы связывания Т-лимфоцитов и костимуляторные молекулы. Регуляция популяции ДК в ТМЕ чрезвычайно важна для обеспечения эффективного противоопухолевого иммунитета. Онколитические вирусы способны не только индуцировать выход в циркуляцию новых опухолевых антигенов и, соответственно, презентацию их ДК, но также подготавливать ТМЕ для облегчения инфильтрации и созревания ДК и активации Т-лимфоцитов. Более того, повышение экспрессии цитокинов в ТМЕ после инфицирования онколитическим вирусом стимулирует инфильтрацию

TME CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами и их активацию. Повышение экспрессии противоопухолевых цитокинов в TME оказывает выраженное действие в отношении опухолевых клеток и многих компонентов TME: иммунных клеток, сосудистой сети, опухоль-ассоциированных фибробластов, метаболических процессов и экстрацеллюлярного матрикса. В результате наблюдается активация врождённого и адаптивного противоопухолевого иммунных ответов и длительная супрессия опухоли.

Однако несмотря на то, что изучение механизма действия онколитических вирусов доказало их активное двухкомпонентное влияние на развитие опухолевых структур и опухолевый процесс в целом, клиническое применение одного из зарегистрированных препаратов — Oncorine (H101; (E1B/E3 deficient adenovirus)) показало, что виротерапия с использованием только индивидуального онколитического вируса недостаточно эффективна. Поэтому исследования последних лет сосредоточены на создании рекомбинантных онколитических вирусов, усиленных генами, продуцирующими дополнительные иммунные компоненты — цитокины и хемокины, или снабжённых моноклональными антителами, способствующими их таргетированию к опухолевым клеткам [39–41].

Этот подход способен с помощью онколитического вируса обеспечить доставку цитокинов и хемокинов в TME, локализовать иммунные реакции вблизи опухолевого очага и снизить токсические эффекты воздействия. Более того, самовоспроизводство онколитических вирусов за счет репликации в клетках опухоли обуславливает постоянную продукцию цитокинов, кодированных в геноме рекомбинантного вируса [41].

Использование рекомбинантных вирусов со вставками генов цитокинов показало, что после интратуморального введения они оказывают существенно более выраженный абскопальный эффект (регрессия отдалённых метастазов), чем аналогичные вирусы дикого типа, не продуцирующие цитокины, а только стимулирующие их экспрессию вследствие лизиса опухолевых клеток [39–41].

Серьёзным вкладом в противоопухолевое действие онколитических вирусов является их влияние на популяции M1 и M2 макрофагов, присутствующие в TME. Макрофаги характеризуются высокой пластичностью, что реализуется в континууме перехода из состояния M1 в состояние M2 популяции этих клеток в TME. Известно, что присутствие M2 макрофагов в опухоли является прогностическим показателем низкой выживаемости при многих злокачественных процессах. Было показано, что онколитическая виротерапия вызывает реполяризацию иммуносупрессивных внутриопухолевых макрофагов M2 до макрофагов

M1 фенотипа, которые экспрессируют провоспалительные цитокины и хемокины, например, IFN γ , CXCL10, IL-6, IL-2, IL-12, IL-21, усиливающие противоопухолевое действие иммунных компонентов TME [42]. То есть, онколитическая виротерапия является эффективным механизмом контроля соотношения M1 / M2 в TME [43]. Более того, например, при оценке механизма действия геномодифицированного HSV1716 показано, что при инфицировании происходит не только стимуляция поляризации макрофагов в M1 фенотип, но макрофаги обеспечивают амплификацию вируса, захватывая его, реплицируя и элиминируя потомство в TME, таким образом способствуя онколитическому эффекту лечения [44].

Натуральные киллеры (NK-клетки) играют важную роль в борьбе с ЗНО, выполняя как прямые цитотоксические функции, так и ремоделируя TME. Дендритные клетки продуцируют цитокины (IFN-1, IL-12 и IL-18), которые усиливают цитотоксичность NK-клеток в TME. Другие сигнальные медиаторы — IL-15 и IL-21, продуцируемые миелоидными клетками, — также способствуют увеличению их эффективности. Онколитическая виротерапия опосредованно, за счет стимуляции продукции хемокинов и цитокинов, способствует активации NK-клеток [45, 46]. Получены данные, свидетельствующие о том, что вирусы изменяют на опухолевых клетках экспрессию активирующих и ингибирующих лигандов NK клеток, включая главный комплекс гистосовместимости 1 класса (ГКГС-1) [9].

Одним из факторов, играющих важную роль в формировании иммуносупрессивного характера TME, является популяция высоко супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC — миелоидные супрессорные клетки), которая существенно увеличивается в процессе прогрессирования опухоли. Эти клетки не только способствуют отсутствию ответа опухоли на иммунное воздействие, но стимулируют опухолевую инвазию, включая различные неиммунологические механизмы. Более того, доказано, что MDSC уменьшают эффективность современных методов противоопухолевой терапии — химио-, лучевой и иммунотерапии [47]. Влияние онколитических вирусов на эти клетки неоднозначно: показана как аккумуляция MDSC в TME после инфицирования, так и ремоделирование этой популяции в сторону фенотипа, разрушающего опухоли за счет усиления продукции окиси азота (NO) этими клетками [48]. Эффективность онколитических вирусов в отношении другой популяции иммунокомпетентных клеток в TME, проявляющей выраженную иммуносупрессивную активность, а именно в отношении Т-регуляторных клеток (Т-клетки), также в настоящее время не установлена [49].

Несмотря на то, что было выявлено

много механизмов, при помощи которых онколитические вирусы дикого типа разрушают или подавляют рост опухолевых клеток, на практике оказалось, что эффективность вирусной монотерапии весьма ограничена. Это обусловлено несколькими причинами. Во-первых, при введении онколитических вирусов системно (внутривенно, внутриартериально) в действие могут вступать противовирусные нейтрализующие антитела: либо предсуществующие благодаря ранее происходившим контактам организма с соответствующим вирусом, либо образовавшиеся в ответ на терапию. Они способны предотвратить внутриклеточное размножение вирусов и лизис опухолевых клеток [50, 51]. Во-вторых, механизмы противовирусной резистентности, которые включают активацию комплемента, противовирусные цитокины и макрофаги, могут способствовать быстрому выведению онколитических вирусов [52, 53]. Эти противовирусные иммунные реакции могут являться серьёзным препятствием, снижающим эффективность онковиротерапии. Однако к настоящему моменту все многообразие воздействий иммунных процессов *pro* и *contra* онколитических вирусов до конца неизвестно, и существует вероятность, что супрессирующее влияние на вирусы может быть преодолено за счет их местного и абскопального эффектов.

В-третьих, экстрацеллюлярный матрикс, фиброз, некроз и интерстициальное гидростатическое давление могут формировать непреодолимый физический барьер для связывания онколитического вируса с клеточными рецепторами [50, 54], что обусловит резкое снижение эндоцитоза вируса и, соответственно, его репликации, амплификации и противоопухолевой эффективности.

Понимание всех особенностей онколитической вироиммунотерапии с применением природных вирусов дикого типа привело к необходимости получения модифицированных вирусов путем направленного изменения их свойств за счет внедрения генов, ответственных за продукцию целевых белков. В результате геномодификации можно добиться изменения различных характеристик вирусов — их тропизма к опухолевым клеткам, селективности связывания с определёнными рецепторами, экспрессии цитокинов и хемокинов, рекрутирующих и повышающих противоопухолевую активность иммунокомпетентных клеток в ТМЕ. Однако геномодифицированные вирусы имеют свои недостатки: экспрессия трансгена или модификация вируса с целью повышения селективности может обусловить снижение его пригодности для терапии за счет уменьшения способности вируса к репликации и его онколитической активности; экспрессия трансгенов может предотвратить участие вируса в значимых иммунных реакциях, которые важны

для реализации противоопухолевого эффекта [55]. Поэтому представляется оправданным создание комплексных препаратов, включающих несколько вирусов как дикого типа, так и рекомбинантных.

В итоге свойства непатогенных онколитических вирусов — поражать опухолевые клетки, используя различные механизмы: прямой цитоллизис, привлечение иммунокомпетентных клеток, активацию противоопухолевых иммунных реакций, модуляцию ТМЕ, метаболизма и специфических сигнальных путей в опухолевых клетках, антиангиогенное действие — привлекли внимание исследователей к созданию лекарственных средств для противоопухолевой вироиммунотерапии [10].

Доклинические исследования безопасности и эффективности онколитических энтеровирусов

Консервативное лечение больных со ЗНО нередко сопровождается тяжёлыми побочными реакциями, поэтому при разработке новых препаратов серьёзное внимание должно уделяться оценке их безопасности и переносимости еще на этапе доклинических исследований, обязательных для регистрации оригинальных лекарственных средств. Доклиническое изучение токсического действия различных онколитических вирусов на экспериментальных животных, результаты которого представлены в научной литературе, свидетельствуют о приемлемом профиле токсичности онколитических вирусов и перспективности дальнейшего совершенствования противоопухолевой вироиммунотерапии [56].

Как уже было сказано ранее, в настоящее время арсенал онколитических вирусов, перспективных для противоопухолевой терапии весьма обширен и включает вирусы различной природы — ДНК- и РНК-вирусы. Понимание природы и биологии вирусов принципиально для планирования объема исследований безопасности виротерапии, поскольку известно, что в отличие от РНК-вирусов, ДНК-вирусы способны интегрировать в геном организма-реципиента, что может привести к серьёзным нежелательным последствиям. Поэтому только РНК-вирусы могут быть использованы в виде дикого типа для создания лекарственного средства, а ДНК-вирусы необходимо модифицировать, заменяя гены, способствующие интеграции, на трансгены, продуцирующие «полезные» белки, например, цитокины или хемокины.

РНК-вирусы семейства *Picornaviridae* рода *Enterovirus* привлекли внимание исследователей и на основе некоторых из них к настоящему времени в различных странах уже разработаны и испытаны лекарственные препараты.

ECHO 7 является активной фармацевтической субстанцией препарата Rigmir (Latvia, 2004) — первого

официального препарата для онколитической виротерапии больных меланомой, для местного воздействия на кожные и подкожные метастазы меланомы и для профилактики или лечения рецидива меланомы после радикального хирургического вмешательства [57]. Препарат применяли в дозе 2 мл с концентрацией $\geq 10^6$ TCID₅₀ (инфекционная доза тканевой культуры).

Первоначально цитолитический эффект Rignir был показан на опухолевых клетках человека различных линий: FM-9 (меланома), RD (рабдомиосаркома), AGS (аденокарцинома желудка), A549 (карцинома легкого), HPAF II (карцинома поджелудочной железы), MSC (мезенхимальные стволовые клетки из костного мозга человека), линии увеальной меланомы — MP41, Mel-202, 92-1 [58, 59].

Исследование токсичности препарата Rignir у крыс Han-Wistar было проведено в соответствии с требованиями Good Laboratory Practice (GLP) при многократном введении в течение 4 нед. с последующим 4-недельным периодом наблюдения. Введение проводили в 3 дозах — 2×10^6 , 1×10^7 и 2×10^7 TCID₅₀ в дни: 1–3, 8–10, 15–17 и 22–24. Не было отмечено гибели и нежелательных клинических явлений. Масса тела, офтальмоскопия, клинические патологические параметры, анализы и масса органов оставались без изменения за исключением небольшого увеличения содержания эозинофилов в крови, которое нормализовалось в течение периода наблюдения. Rignir присутствовал в образцах плазмы крови в течение 48 ч после введения, так же как в образцах селезенки. Но в образцах селезенки 2 животных, получивших наивысшую дозу, Rignir детектировался и на 29 сут наблюдения. То есть, можно заключить, что у интактных животных Rignir попадает в селезенку, что вполне оправдано с учетом иммунокомпетентности этого органа и отмеченного увеличения эозинофилов, отражающего влияние препарата на иммунную систему [60].

Определена также небольшая инфильтрация клетками в области введения препарата, характеризующая слабо выраженное воспаление, подтвержденное увеличением количества лимфоцитов в регионарных лимфатических узлах. Большинство побочных эффектов было обратимым, только повышенная лимфоцитарная клеточность сохранялась на протяжении всего срока наблюдения. Наибольшая протестированная доза препарата — 2×10^7 TCID₅₀ явилась NOAEL (уровень отсутствия наблюдаемых побочных эффектов), то есть максимальной дозой, не вызывающей обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье животных [60].

В целом, сделан вывод о хорошей переносимости препарата Rignir, что доказывает благоприятный профиль токсичности ECHO 7 у животных. В дальнейшем он был подтвержден в КИ у человека,

а также при применении препарата после его регистрации [60].

Энтеровирус Коксаки A21 (CVA21) дикого типа является активной фармацевтической субстанцией препарата CAVATAK (Viralytics Ltd., Австралия). Он связывается с опухолевыми клетками преимущественно через ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1) или рецептор CXADR [61, 62]. Первоначально литический эффект CVA21 был отмечен в отношении клеточных линий меланомы человека, далее исследования были расширены с использованием клеточных линий и ксенографтов множественной миеломы, опухолей молочной железы, простаты, лёгкого, не мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [61, 62].

Исследования в системе *in vivo* на ксенографтах показали способность вируса распространяться в организме животных. ТКИД (тяжёлый комбинированный иммунодефицит) мыши с ксенографтами меланомы получили одну дозу CAVATAK (10^3 или 10^5 TCID₅₀) с использованием различных путей введения: внутриопухолевого, внутривенного и внутрибрюшинного. Во всех случаях было отмечено эффективное распределение вируса и ингибирование роста ксенографта меланомы ME4405. Онколизис наблюдался даже в опухолях, расположенных далеко от места введения препарата. Более того, тот факт, что в сыворотке крови концентрация вируса достигла титров 10^5 – 10^6 TCID₅₀, свидетельствует об эффективной репликации вируса [63].

На модели аденокарциномы предстательной железы человека PC-3 у иммунодефицитных мышей SCID-BALB/c было исследовано сочетание CVA21 с DAFv и ECHO-1 в равных дозах $7,5 \times 10^5$, $1,8 \times 10^7$ и $7,5 \times 10^5$ TCID₅₀ соответственно. На другой модели аденокарциномы предстательной железы человека — LNCaP мышам внутривенно вводили различные дозы ECHO-1 (10^7 , 10^5 и 10^3 TCID₅₀). CVA21 и CVA21-DAFv в высоких титрах детектировались в сыворотке крови мышей до момента эвтаназии (35 сут после введения), тогда как титр ECHO-1 существенно снижался уже через 1 нед. [56].

У мышей SCID с ксенографтами рака молочной железы и множественной миеломы, инфицированных CVA21 в дозе 10^7 TCID₅₀ путём внутривенной инъекции, выявлено побочное действие вируса — наблюдался паралич задних конечностей и миозит различной степени выраженности [64], но таких побочных реакций не было отмечено у иммунокомпетентных пациентов [65]. В процессе эксперимента в сыворотке мышей концентрация вируса находилась на уровне 10^5 – 10^7 TCID₅₀. У некоторых мышей наблюдалась виремия. Возможно, что это обусловлено именно иммунодефицитом у животных и, соответственно, неспособностью бороться с вирусной нагрузкой, или репликацией вируса в мышечной ткани, что нередко наблюдается у иммунодефицитных мышей [64].

Рекомбинантный *полиовирус* 3 (Sabin) привлёк внимание исследователей перспективой своего применения для лечения наиболее злокачественной опухоли мозга — глиобластомы [66]. Однако *полиовирус* 3 (Sabin) обладает рядом особенностей, обуславливающих его нейротоксичность, и, соответственно, в связи с чем его безопасность и переносимость должна быть тщательно оценена. В норме у человека эффективная репликация *poliovirus* ограничивается двумя областями (структурами) — гастроинтестинальным трактом с лимфатическими компонентами, ассоциированными с ним, и моторными нейронами медуллярных областей спинного мозга [67]. Эти области размножения *полиовируса* совпадают с локализацией клеток с максимальной экспрессией CD155 — основного рецептора, который связывается с *полиовирусом* и обеспечивает его аккумуляцию в клетках. Размножение *полиовируса* в гастроинтестинальном тракте не приводит к энтеропатологии и, как правило, клинически неактивно. Однако тропизм вируса к моторным нейронам является причиной паралитического полиомиелита, то есть буквально патогномоничной подписью *полиовируса*, и, естественно, вызывает серьезные опасения в плане его биобезопасности [66].

Таким образом, клинически безопасные, но репликационно компетентные *полиовирус*, должны быть полностью лишены своего нейровирулентного потенциала. В идеале, характеристики безопасности онколитического *полиовируса* должны соответствовать следующим требованиям: вирус должен сохранять способность к размножению в опухолевых клетках, быть лишенным нейровирулентных свойств, присущих ему, и генотип аттенуированного по нейровирулентному действию вируса должен сохранять стабильность длительное время.

Секвенирование генома нейроаттенуированных штаммов *полиовируса* (Sabin), полученных длительной селекцией, выявило, что главным механизмом безопасности всех 3 типов штаммов *полиовируса* (Sabin) являются одноточковые мутации в критической зоне проникновения рибосом (IRES), а генетическая реверсия этих мутаций к последовательности дикого типа приводит к возврату нейровирулентности [68]. Это привело к созданию рекомбинантных *полиовирусов*, одним из которых является самый изученный к настоящему времени PVSRIPO, содержащий IRES человеческого *риновируса* 2 типа [69]. Действительно, замена IRES в *полиовирусе* 1 типа привела к выраженному снижению вирулентного действия на нейроны, что обусловило отсутствие развития полиомиелита, менингита и энцефаломиелита при внутрицеребральном введении аттенуированного рекомбинантного вируса приматам старого мира, которые служат стандартной моделью ВОЗ для оценки

этих инфекционных заболеваний [70]. Подобные осложнения не наблюдались и у пациентов на I фазе КИ [67].

Для реализации онколитического потенциала рекомбинантного *полиовируса* чрезвычайно важным является высокая экспрессия CD155 на опухолевых клетках различного гистогенеза, поскольку именно этот белок является основным рецептором *полиовируса*, благодаря прочному связыванию с которым вирус попадает в опухолевые клетки [71, 72]. Недавно было выявлено, что CD155 служит иммунной контрольной точкой вследствие своей способности с высокой аффинностью связываться с Т-клеточным иммунорецептором на NK- и Т-клетках. Хотя физиологические функции CD155 не вполне ясны, они могут включать модуляцию иммунного ответа [73, 74].

Известно, что *энтеровирусы*, к которым принадлежит *полиовирус*, инициируют развитие выраженного противовирусного ответа, обусловленного врождённой системой INF. Вероятно, именно это является главным фактором иммуногенного механизма PVSRIPO [75]. Кроме того, инфицирование вирусом вызывает целый спектр острых воспалительных реакций, которые ведут к существенной инвазии иммунокомпетентными клетками TME. События, происходящие после инфицирования, напоминают развитие классического ответа на воспаление, вызванное патогеном, и крайне важны в контексте противоопухолевой иммунотерапии [76, 77].

Наиболее эффективный путь введения PVSRIPO для максимальной реализации его влияния на противоопухолевую иммунную систему — внутриопухолевый [76]. Системное введение рекомбинантного *полиовируса*, также как и других онколитических вирусов, приводит к необходимости преодоления вирусом различных препятствий для того, чтобы достигнуть опухоли: гематоэнцефалический барьер, циркулирующие в сыворотке нейтрализующие антитела, система комплемента. Более того, при системном введении довольно трудно обеспечить таргетирование к опухолевым образованиям, их TME и, соответственно, аккумуляцию вируса в целевых структурах в необходимой концентрации [76].

В России в Институте молекулярной биологии им. Энгельгардта РАН совместно с ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России разработан оригинальный комплексный препарат ЭнтероМикс на основе 4 активных фармацевтических субстанций — вирусов семейства *Picornaviridae* рода *Enterovirus*, безопасность и эффективность которого изучена в доклинических исследованиях на животных. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения препарата в КИ.

Клинические испытания и применение лекарственных препаратов на основе онколитических вирусов

К настоящему моменту в мире зарегистрированы всего 4 препарата на основе различных онколитических вирусов, среди которых есть вирусы дикого типа (*Enteroviruses*) и геномодифицированные вирусы (*аденовирус*, HSV) [12].

Первый препарат на основе немодифицированного *Picornaviridae* (*ECHO 7*) — Riggvir был зарегистрирован в Латвии в 2004 году для лечения меланомы, затем в Грузии, Армении и Узбекистане [57, 78]. Но широкого распространения в последующие годы он не получил из-за недостаточной терапевтической эффективности. Следующим был препарат на основе генно-инженерного *аденовируса* с делецией гена E1B — Oncorine (H101) [79]. Он был одобрен в Китае в 2005 году для лечения плоскоклеточного рака органов головы-шеи и пищевода. Однако его эффективность тоже невысока, поскольку она, в основном, обусловлена онколизисом, а не активной стимуляцией противовирусного иммунитета [54]. Третьим был генно-инженерный аттенуированный HSV 1 типа с трансгеном *GM-CSF* (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) — Talimogene Laherparepvec (T-VEC, Imlygic), который был последовательно одобрен в 2015 г. в США и Европе, затем в Австралии и Израиле для местного лечения нерезектабельной меланомы кожи, подкожных и лимфатических очагов у больных с рецидивирующей меланомой после хирургического удаления первичной опухоли [80–83]. И, наконец, еще один модифицированный HSV I типа — Delytact (*teserpaturev/G47Δ*) был зарегистрирован в 2021 году в Японии как препарат для лечения опухолей мозга, в частности, глиобластомы [84–86]. У больных с остаточной опухолью или рецидивом глиобластомы на фоне виروиммунотерапии было отмечено увеличение выживаемости и благоприятный профиль токсичности препарата, но эти результаты сугубо предварительные, а регистрация препарата пока временная и имеет условный статус.

Таким образом, к настоящему моменту прочное место в арсенале терапевтических противоопухолевых средств занимает лишь препарат Talimogene Laherparepvec (T-VEC, Imlygic).

Интересно, однако, отметить, что в геном *HSV-1* препарата Delytact не было включено ни одного трансгена. В связи с этим возникает вопрос: необходима ли модификация генома путем трансгенеза для улучшения терапевтического эффекта? Также, поскольку было показано, что *GM-CSF* может стимулировать MDSCs [87], и, соответственно, уменьшать врожденный и адаптивный противоопухолевые ответы в ЗНО

различного генеза при введении вируса с геном этого цитокина, возникает еще один вопрос: целесообразно ли вводить ген *GM-CSF* в геном *HSV-1*, как это сделано для препарата Talimogene Laherparepvec?

На эти вопросы и на многие другие, касающиеся рационального дизайна онколитических вирусных препаратов, дозировок, режимов их применения, как в индивидуальном виде, так и в сочетании с другими консервативными методами противоопухолевой терапии, безопасности и эффективности, по-видимому, ответят результаты КИ, количество которых растет в последние годы в геометрической прогрессии, и уже значительно превышает три сотни.

В настоящее время более половины КИ проводится по I фазе, четверть — по II фазе и не более 5% — по III фазе [54]. Конечно, КИ виротерапии как индивидуального метода лечения более важны и интересны, чем сочетанные методы, но, к сожалению, пока ее эффективность оставляет желать лучшего, хотя профиль безопасности у большинства вирусов благоприятный.

В 2019 году были опубликованы данные по лечению препаратом T-VEC: в КИ были включены 436 больных меланомой, рандомизированных в две группы: 1 группа — 295 больных получили лечение T-VEC и 2 группа — 141 больной получили *GM-CSF*. Различия, выявленные при сравнительной статистической обработке данных, весьма разительные: объективный ответ составил 31,5% (1 г) и 6,4% (2 г); полный ответ — 16,9% (1 г) и 0,7% (2 г), 88,5% больных с полным ответом из 1 группы были живы при 5-летней оценке результатов [83].

Результаты других клинических исследований T-VEC у больных меланомой также были обнадеживающими [81, 88]. Более того, онколитическая вироиммунотерапия с использованием энтеровирусов у больных распространенной меланомой также была весьма эффективна. I фаза КИ *вируса Коксаки V937* (CVA21) привела к 12-месячной выживаемости без прогрессирования в 32,9% случаев и к 75,4% общей выживаемости на этот срок наблюдения [89]. I фаза КИ PVSRIPO у аналогичных больных привела к похожим результатам [90].

Тот факт, что меланома одна из наиболее чувствительных к иммунотерапии опухолей, именно в отношении нее получены неплохие результаты онколитической виротерапии, косвенно свидетельствует об инициации противоопухолевых иммунных процессов при введении вирусов. В обзоре D. Lin и соавт. [54] также отмечено, что более иммуногенные опухоли лучше поддаются лечению, чем образования, не реагирующие на иммунные воздействия.

Несколько клинических исследований посвящено применению онколитических вирусов при лечении больных злокачественными глиомами, среди которых наиболее перспективными лекарственными средствами являются G47Δ и G207 (HSV-1) [86, 91, 92]. Исследование II фазы G47Δ при резидуальной или рецидивирующей глиобластоме показало, что 1-годичная выживаемость больных составила 84,2%, а медиана общей выживаемости — 20,2 мес. после начала лечения. Интересно отметить, что G47Δ и G207 не были модифицированы путем включения экзогенных генов в геном вирусов.

КИ I фазы рекомбинантного непатогенного вируса PVSRIPO, проведенное у 61 больного со злокачественной глиомой IV стадии [93], показало, что при интратуморальном введении и эскалации дозы от 10^8 TCID₅₀ до 10^{10} TCID₅₀ ни в одном случае не проявил нейровирулентного потенциала — полиомиелит, менингит и энцефаломиелит не выявлены ни у одного больного.

Препарат вызвал только в одном случае дозолимитирующий токсический эффект: при максимальной дозе 10^{10} TCID₅₀ сразу после удаления катетера было отмечено кровоизлияние, которое после удаления гематомы не привело к серьезным осложнениям, и больной прожил 57 мес. Сравнение выживаемости больных, пролеченных онколитическим вирусом, и больных из группы исторического контроля показало, что в опытной группе выживаемость вышла на плато к 24 мес., достигнув 21%, и сохранялась на этом уровне до 36 месяцев, тогда как в группе контроля она составила 14% к 24 мес. и снизилась до 4% к 36 мес.

Помимо уже описанных КИ, к настоящему моменту иницированы многие исследования различных онколитических вирусов для лечения больных солидными новообразованиями, некоторые из которых достигли уже III фазы.

В таблице 1 представлены КИ энтеровирусов, которые проходят в настоящее время [94].

Таблица 1 – Клинические испытания онколитических вирусов семейства Picornaviridae рода Enterovirus

Онколитический вирус	Тип вируса	Фаза испытаний, NCT номер, состояние	Монотерапия/ сочетание	Пути введения в исследованиях
PVSRIPO	<i>Picornavirus</i> <i>Poliovirus</i> <i>Lerapolturev</i>	I	Монотерапия	внутриопухолевое
		NCT01491893 (активное, нет набора больных)		
		NCT03564782 (набор больных)		
		NCT03043391 (активное, нет набора больных)		
		NCT03712358 (II фаза активное, нет набора больных)		
		NCT02986178 (активное, нет набора больных)		
CVA21	<i>Picornavirus</i> <i>Coxsackievirus</i> CAVATAK® Gebasaxturev	NCT04479241 (набор больных)		
			Пембролизумаб	внутриопухолевое
		I/II	Монотерапия/ Комбинация	Внутривенное Внутриопухолевое Внутрипузырное
		NCT04303169 (набор больных)	Пембролизумаб	Внутриопухолевое
		NCT04521621 (набор больных)	Пембролизумаб	Внутриопухолевое
		NCT04152863 (активное, нет набора больных)	Пембролизумаб	Внутриопухолевое
		NCT02824965 (активное, нет набора больных)	–	Внутривенное
		NCT00235482 (завершено)	–	Внутриопухолевое
		NCT00438009 (завершено)	–	Внутриопухолевое
		NCT01227551 (завершено)	–	Внутриопухолевое
		NCT01636882 (завершено)	–	Внутриопухолевое
		NCT02307149 (завершено)	Ипилимумаб	Внутриопухолевое
		NCT02565992 (завершено)	Пембролизумаб	Внутриопухолевое
		NCT02043665 (завершено)	–	Внутривенное
		NCT03408587 (завершено)	Ипилимумаб	Внутривенное
		NCT00636558 (завершено)	–	Внутривенное
		NCT02316171 (завершено)	Митомицин С	Внутрипузырное

Однако к настоящему моменту полученные результаты представлены в научной медицинской литературе только для 5 исследований энтеровирусов: NCT01491893 (PVSRIPO) [94], NCT03712358 (PVSRIPO) [90], NCT01636882 (вирус Коксаки А-21, препарат ранее носил название CAVATAK®, в последних исследованиях — Gebasaxturev) [89], NCT03408587 (coxsackievirus А-21) [95] и NCT02316171 (coxsackievirus А-21) [61].

Все исследования проводились по I фазе и, соответственно, первичной точкой являлась оценка безопасности применения препаратов на основе онколитических вирусов.

Большинство исследователей для всех использованных вирусов, не только семейства *Picornaviridae*, рода *Enteroviridae*, сообщают, что наиболее часто в качестве нежелательных явлений наблюдаются озноб, лихорадка, тошнота, гриппоподобный синдром, слабость и боль в месте инъекции. Отмечают, что в целом профиль безопасности более приемлемый, чем для любых других иммунотерапевтических лекарственных средств.

Таким образом, онколитические энтеровирусы проявляют благоприятный профиль токсичности, как при доклинических исследованиях у животных, так и в клинических испытаниях, проведенных к настоящему времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние два десятилетия онколитические вирусы привлекают пристальное внимание онкологов, поскольку многочисленные доклинические исследования на культивируемых опухолевых клетках показали их высокую цитотоксическую активность, а последующий переход к оценке противоопухолевого действия наиболее активных вирусов на моделях опухолей человека у иммунодефицитных животных подтвердил целесообразность разработки лекарственных средств на основе отобранных вирусов.

К настоящему моменту четыре препарата для онколитической виротерапии зарегистрированы в различных странах, а еще несколько достигли III стадии клинических испытаний. Проведенные исследования привели к получению обнадеживающих результатов, поскольку показали эффективность вироиммунотерапии у больных с некоторыми видами злокачественных процессов, не поддающихся традиционным методам лечения, а также благоприятный профиль токсичности разработанных препаратов.

Оценка механизма действия онколитических вирусов дикого типа позволила охарактеризовать несколько главных аспектов, на которых основана их терапевтическая эффективность. Это прямое

цитолитическое действие, обусловленное внутриклеточным размножением вируса; активация противоопухолевого иммунитета организма — реципиента вируса за счет презентации опухолеассоциированных антигенов из разрушенных клеток антиген-презентирующим дендритным клеткам с последующим их созревaniem, презентацией антигенов Т-лимфоцитам и активацией цитотоксических лимфоцитов; модуляция опухолевого микроокружения в результате иммуностимуляции и перехода «холодной» опухоли и окружающей ткани в «горячее» состояние. Помимо этого вирусы оказывают антиангиогенное действие, а в опухолевых клетках под влиянием инфицирования вирусом происходит перестройка сигнальных путей и изменяется клеточный метаболизм.

Большим преимуществом вирусов является возможность их генетической модификации, которая позволяет в значительной степени менять их свойства, удаляя гены, ответственные за вирулентность, внедряя гены, кодирующие функционально активные белки, которые в свою очередь способны усилить таргетирование вирусов к опухолевым клеткам, стимулировать иммунные реакции, модифицировать ТМЕ.

Однако, несмотря на очевидный прогресс в вироиммунотерапии, всё-таки остается еще много моментов в их дизайне, разработке и применении, которые пока не вполне удовлетворяют специалистов различных профилей. Они обусловлены, прежде всего, биологией организма человека как реципиента вируса и биологией самих вирусов.

Существуют определенные барьеры, которые значительно снижают эффективность виротерапии. Прежде всего, это недостаточно целенаправленное попадание вируса в опухолевые клетки, эндоцитоз и размножение с последующим распространением в организме. Предсуществующий в организме иммунитет против конкретного вируса и индукция выработки антител к нему в процессе виротерапии, обусловленные индивидуальными свойствами организма пациента, также снижает поражение опухоли. Важную роль играет, конечно, и наличие или отсутствие чувствительности самой опухоли и ее микроокружения к вирусу. Отмечено, что наиболее выраженный терапевтический эффект наблюдается в отношении иммуночувствительных опухолей, что коррелирует с механизмом действия онколитических вирусов.

Очевидно, что эффективность вироиммунотерапии находится в прямой зависимости от баланса, который возникает между противоопухолевым иммунитетом, индуцированным в организме-опухоленосителе при инфицировании вирусом, и противовирусным иммунитетом этого

организма, однако в настоящее время не ясны биологические механизмы, влияющие на этот баланс, а, соответственно, не ясны и пути воздействия для его улучшения.

Поэтому ученые всего мира активно ищут пути повышения эффективности противоопухолевого

действия онколитической виротерапии и разрабатывают все новые и новые препараты, стремясь улучшить их терапевтические свойства, а также испытывают разнообразные схемы сочетанного применения вирусов и других методов консервативной терапии.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках Соглашения с Министерством науки и высшего образования Российской Федерации № 075-15-2019-1660 от 31.10.2019 о предоставлении из федерального бюджета гранта в форме субсидии на осуществление государственной поддержки создания и развития центра геномных исследований мирового уровня «Центр высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы свидетельствуют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Е.Р. Немцова – разработка концепции, поиск и анализ источников, интерпретация полученных данных, написание финального варианта статьи, окончательное утверждение версии для публикации; Е.А. Плотникова - поиск и анализ источников, интерпретация полученных данных, написание макета статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71, No. 3. – P. 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2025. – 275 с. ISBN 978-5-85502-309-1
3. Yi M., Li T., Niu M., Mei Q., Zhao B., Chu Q., Dai Z., Wu K. Exploiting innate immunity for cancer immunotherapy // *Molecular Cancer.* – 2023. – Vol. 22, No. 1. – P. 187–242. DOI: 10.1186/s12943-023-01885-w
4. Chen D.S., Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer–Immunity Cycle // *Immunity.* – 2013. – Vol. 39, No. 1. – P. 1–10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012
5. Wang W., Liu S., Dai P., Yang N., Wang Y., Giese RA., Merghoub T., Wolchok J., Deng L. Elucidating mechanisms of antitumor immunity mediated by live oncolytic vaccinia and heat-inactivated vaccinia // *J Immunother Cancer.* – 2021. – Vol. 9, No. 9. – P. e002569. DOI: 10.1136/jitc-2021-002569
6. Kamil F., Rowe J.H. How does the tumor microenvironment play a role in hepatobiliary tumors? // *J Gastrointest Oncol.* – 2018. – Vol. 9, No. 1. – P. 180–195. DOI: 10.21037/jgo.201706.09
7. Ylä-Pelto J., Tripathi L., Susi P. Therapeutic use of native and recombinant enteroviruses // *Viruses.* – 2016. – Vol. 8, No. 3. – P. 57–72. DOI: 10.3390/v8030057
8. Bejarano L., Jordão M.J.C., Joyce J.A. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment // *Cancer Discov.* – 2021. – Vol. 11, No. 4. – P. 933–959. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1808
9. Wang L., Chard Dunmall L.S., Cheng Z., Wang Y. Remodeling the tumor microenvironment by oncolytic viruses: beyond oncolysis of tumor cells for cancer treatment // *J Immunother Cancer.* – 2022. – Vol. 10, No. 5. – P. e004167. DOI: 10.1136/jitc-2021-004167
10. Volovat S.R., Scripcariu D.V., Vasilache I.A., Stolniceanu C.R., Volovat C., Augustin I.G., Volovat C.C., Ostafe M.R., Andreea-Voichița S.G., Bejusa-Vieru T., Lungulescu C.V., Sur D., Boboc D. Oncolytic Virotherapy: A New Paradigm in Cancer Immunotherapy // *Int J Mol Sci.* 2024. – Vol. 25, No. 2. – P. 1180. DOI: 10.3390/ijms25021180
11. Hemminki O., Dos Santos J.M., Hemminki A. Oncolytic viruses for cancer immunotherapy // *J Hematol Oncol.* – 2020. – Vol. 13, No. 1. – P. 84. DOI: 10.1186/s13045-020-00922-1
12. Rahman M.M., McFadden G. Oncolytic viruses: Newest Frontier for Cancer Immunotherapy // *Cancers.* – 2021. – Vol. 13, No. 21. – P. 5452. DOI: 10.3390/cancers13215452
13. Harrington K., Freeman D.J., Kelly B., Harper J., Soria J.C. Optimizing oncolytic virotherapy in cancer treatment // *Nat Rev Drug Discov.* – 2019. – Vol. 18, No. 9. – P. 689–706. DOI: 10.1038/s41573-019-0029-0
14. Lawler S.E., Speranza M.C., Cho C.F., Chiocca E.A. Oncolytic viruses in cancer treatment: a Review // *JAMA Oncol.* – 2017. – Vol. 3, No. 6. – P. 841849. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.2064
15. Zainutdinov S.S., Kochneva G.V., Netesov S.V., Chumakov P.M., Matveeva O.V. Directed evolution as a tool for the selection of oncolytic RNA viruses with desired phenotypes // *Oncolytic Virotherapy.* – 2019. – Vol. 8. – P. 9–26. DOI: 10.2147/OV.S176523. eCollection 2019

16. Engeland C.E., Ungerechts G. Measles virus as an oncolytic immunotherapy // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13, No. 3. – P. 544. DOI: 10.3390/cancers13030544
17. Lin L.T., Richardson C.D. The host cell receptors for measles virus and their interaction with the viral hemagglutinin (H) protein // *Viruses*. – 2016. – Vol. 8, No. 9. – P. 250. DOI: 10.3390/v8090250
18. He Y., Mueller S., Chipman P.R., Bator C.M., Peng X., Bowman V.D., Mukhopadhyay S., Wimmer E., Kuhn R.J., Rossmann M.G. Complexes of poliovirus serotypes with their common cellular receptor, CD155 // *J Virol*. – 2003. – Vol. 77, No. 8. – P. 4827–4835. DOI: 10.1128/jvi.77.8.4827-4835.2003
19. Bergelson J.M., Shepley M.P., Chan B.M., Hemler M.E., Finberg R.W. Identification of the integrin VLA-2 as a receptor for echovirus 1 // *Science*. – 1992. – Vol. 255, No. 5052. – P. 1718–1720. DOI: 10.1126/science.1553561
20. Rahman M.M., McFadden G. Oncolytic virotherapy with Myxoma virus // *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9, No. 1. – P. 171. DOI: 10.3390/jcm9010171
21. Rahman M.M., McFadden G. Myxoma virus-encoded host range protein M029: a multifunctional antagonist targeting multiple host antiviral and innate immune pathways // *Vaccines*. – 2020. – Vol. 8, No. 2. – P. 244. DOI: 10.3390/vaccines8020244
22. Matveeva O.V., Chumakov P.M. Defects in interferon pathways as potential biomarkers of sensitivity to oncolytic viruses // *Rev Med Virol*. – 2018. – Vol. 28. – P. e2008. DOI: 10.1002/rmv.2008
23. Cai J., Zhu W., Lin Y., Hu J., Liu X., Xu W., Liu Y., Hu C., He S., Gong S., Yan G., Liang J. Lonidamine potentiates the oncolytic efficiency of M1 virus independent of hexokinase 2 but via inhibition of antiviral immunity // *Cancer Cell Int*. – 2020. – Vol. 20, No. 1. – P. 532. DOI: 10.1186/s12935-020-01598-w
24. Garant K.A., Shmulevitz M., Pan I., Daigle R.M., Ahn D.G., Gujar S.A., Lee P.W.K. Oncolytic reovirus induces intracellular redistribution of RAS to promote apoptosis and progeny virus release // *Oncogene*. – 2016. – Vol. 35, No. 6. – P. 771–782. DOI: 10.1038/ncr.2015.136
25. Pol J.G., Workenhe S.T., Konda P., Gujar S., Kroemer G. Cytokines in oncolytic virotherapy // *Cytokine Growth Factor Rev*. – 2020. – Vol. 56:4–27. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.10.007
26. Borrego-Diaz E., Mathew R., Hawkinson D., Esfandyari T., Liu Z., Lee P.W., Farassati F. Pro-oncogenic cell signaling machinery as a target for oncolytic viruses // *Curr Pharm Biotechnol*. – 2012. – Vol. 13, No. 9. – P. 1742–1749. DOI: 10.2174/138920112800958788
27. Conner J., Braidwood L., Brown S.M. A strategy for systemic delivery of the oncolytic herpes virus HSV1716: redirected tropism by antibody-binding sites incorporated on the virion surface as a glycoprotein D fusion protein // *Gene Ther*. – 2008. – Vol. 15, No. 24. – P. 1579–1592. DOI: 10.1038/gt.2008.121
28. Howells A., Marelli G., Lemoine N.R., Wang Y. Oncolytic viruses – interaction of virus and tumor cells in the battle to eliminate cancer // *Front Oncol*. – 2017. – Vol. 7. – P. 195. DOI: 10.3389/fonc.2017.00195
29. Seegers S.L., Frasier C., Greene S., Nesmelova I.V., Grdzlishvili V.Z. Experimental evolution generates novel oncolytic vesicular stomatitis viruses with improved replication in virus-resistant pancreatic cancer cells // *J Virol*. – 2020. – Vol. 94, No. 3. – P. e01643-19. DOI: 10.1128/JVI.01643-19
30. Uche I.K., Kousoulas K.G., Rider P.J.F. The effect of Herpes Simplex Virus-Type-1 (HSV-1) Oncolytic Immunotherapy on the Tumor Microenvironment // *Viruses*. – 2021. – Vol. 13, No. 7. – P. 1200. DOI: 10.3390/v13071200
31. Boagni D.A., Ravirala D., Zhang S.X. Current strategies in engaging oncolytic viruses with antitumor immunity // *Mol Ther Oncolytics*. – 2021. – Vol. 22. – P. 98–113. DOI: 10.1016/j.omto.2021.05.002
32. Imre G. Cell death signaling in virus infection // *Cell Signal*. – 2020. – Vol. 76:109772. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109772
33. Rex D.A.B., Prasad T.S.K., Kandasamy R.K. Revisiting Regulated Cell Death Responses in Viral Infections // *Int. J. Mol. Sci*. – 2022. – Vol. 23. – P. 7023. DOI: 10.3390/ijms23137023
34. Ahmed J., Chard L.S., Yuan M., Wang J., Howells A., Li Y., Li H., Zhang Z., Lu S., Gao D., Wang P., Chu Y., Al Yaghchi C., Schwartz J., Alusi G., Lemoine N., Wang Y. A new oncolytic V vaccinia virus augments antitumor immune responses to prevent tumor recurrence and metastasis after surgery // *J Immunother Cancer*. – 2020. – Vol. 8, No. 1. – P. e000415. DOI: 10.1136/jitc-2019-000415
35. Prestwich R.J., Harrington K.J., Pandha H.S., Vile R., Melcher A.A., Errington F. Oncolytic viruses: a novel form of immunotherapy // *Expert Rev Anticancer Ther*. – 2008. – Vol. 8, No. 10. – P. 1581–1588. DOI: 10.1586/14737140.8.10.1581
36. Malka D., Lièvre A., André T., Taieb J., Ducreux M., Bibeau F. Immune scores in colorectal cancer: where are we? // *Eur J Cancer*. – 2020. – Vol. 140. – P. 105–118. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.08.024
37. Guo Z.S., Liu Z., Bartlett D.L. Oncolytic immunotherapy: dying the right way is a key to eliciting potent antitumor immunity // *Front Oncol*. – 2014. – Vol. 4. – P. 74. DOI: 10.3389/fonc.2014.00074
38. Laoui D., Keirssse J., Morias Y., Van Overmeire E., Geeraerts X., Elkrim Y., Kiss M., Bolli E., Lahmar Q., Sichien D., Serneels J., Scott C.L., Boon L., De Baetselier P., Mazzone M., Williams M., Van Ginderachter J.A. The tumor microenvironment harbors ontogenically distinct dendritic cell populations with opposing effects on tumor immunity // *Nat Commun*. – 2016. – Vol. 7. – P. 13720. DOI: 10.1038/ncomms13720
39. Nguyen H.M., Guz-Montgomery K., Saha D. Oncolytic virus encoding a master pro-inflammatory cytokine 12 in cancer immunotherapy // *Cells*. – 2020. – Vol. 9. – P. 400. DOI: 10.3390/cells9020400
40. Ghouse S.M., Nguyen H.M., Bommarreddy P.K., Guz-Montgomery K., Saha D. Oncolytic herpes simplex virus encoding IL12 controls triple-negative breast cancer growth and metastasis // *Front Oncol*. – 2020. – Vol. 10. – P. 384. DOI: 10.3389/fonc.2020.00384
41. Yang M., Giehl E., Feng C., Feist M., Chen H., Dai E., Liu Z., Ma C., Ravindranathan R., Bartlett D.L., Lu B., Guo Z.S. IL-36γ-armed oncolytic virus exerts superior efficacy through induction of potent adaptive antitumor immunity // *Cancer Immunol Immunother*. – 2021. – Vol. 70, No. 9. – P. 2467–2481. DOI: 10.1007/s00262-021-02860-4
42. Jayasingam S.D., Citartan M., Thang T.H., Mat Zin A.A., Ang K.C., Ch'ng E.S. Evaluating the polarization of tumor-associated macrophages into M1 and M2 phenotypes

- in human cancer tissue: Technicalities and challenges in routine clinical practice // *Front Oncol.* – 2020. – Vol. 9. – P. 1512. DOI: 10.3389/fonc.2019.01512
43. Kumar V., Giacomantonio M.A., Gujar S. Role of myeloid cells in oncolytic reovirus-based cancer therapy // *Viruses.* – 2021. – Vol. 13, No. 4. – P. 654. DOI: 10.3390/v13040654
 44. Kwan A., Winder N., Atkinson E., Al-Janabi H., Allen R.J., Hughes R., Moamin M., Louie R., Evans D., Hutchinson M., Capper D., Cox K., Handley J., Wilshaw A., Kim T., Tazzyman S.J., Srivastava S., Ottewell P., Vadakekolathu J., Pockley G., Lewis C.E., Brown J.E., Danson S.J., Conner J., Muthana M. Macrophages mediate the antitumor effects of the oncolytic virus HSV1716 in mammary tumors // *Mol Cancer Ther.* – 2021. – Vol. 20, No. 3. – P. 589–601. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0748
 45. El-Sherbiny Y.M., Holmes T.D., Wetherill L.F., Black E.V., Wilson E.B., Phillips S.L., Scott G.B., Adair R.A., Dave R., Scott K.J., Morgan R.S., Coffey M., Toogood G.J., Melcher A.A., Cook G.P. Controlled infection with a therapeutic virus defines the activation kinetics of human natural killer cells *in vivo* // *Clin Exp Immunol.* – 2015. – Vol. 180, No. 1. – P. 98–107. DOI: 10.1111/cei.12562
 46. Chouljenko D.V., Ding J., Lee I.F., Murad Y.M., Bu X., Liu G., Delwar Z., Sun Y., Yu S., Samudio I., Zhao R., Jia W.G. Induction of durable antitumor response by a novel oncolytic herpesvirus expressing multiple immunomodulatory transgenes // *Biomedicines.* – 2020. – Vol. 8, No. 11. – P. 484. DOI: 10.3390/biomedicines8110484
 47. Li K., Shi H., Zhang B., Ou X., Ma Q., Chen Y., Shu P., Li D., Wang Y. Myeloid-derived suppressor cells as immunosuppressive regulators and therapeutic targets in cancer // *Signal Transduct Target Ther.* – 2021. – Vol. 6, No. 1. – P. 362. DOI: 10.1038/s41392-021-00670-9
 48. Katayama Y., Tachibana M., Kurisu N., Oya Y., Terasawa Y., Goda H., Kobiyama K., Ishii K.J., Akira S., Mizuguchi H., Sakurai F. Oncolytic reovirus inhibits immunosuppressive activity of myeloid-derived suppressor cells in a TLR3-dependent manner // *J Immunol.* – 2018. – Vol. 200, No. 8. – P. 2987–2999. DOI: 10.4049/jimmunol.1700435
 49. Nguyen T.T., Shin D.H., Sohoni S., Singh S.K., Rivera-Molina Y., Jiang H., Fan X., Gumin J., Lang F.F., Alvarez-Breckenridge C., Godoy-Vitorino F., Zhu L., Zheng W.J., Zhai L., Ladomersky E., Lauing K.L., Alonso M.M., Wainwright D.A., Gomez-Manzano C., Fueyo J. Reshaping the tumor microenvironment with oncolytic viruses, positive regulation of the immune synapse, and blockade of the immunosuppressive oncometabolic circuitry // *J Immunother Cancer.* – 2022. – Vol. 10, No. 7. – P. e004935. DOI: 10.1136/jitc-2022-004935
 50. Ferguson M.S., Lemoine N.R., Wang Y. Systemic delivery of oncolytic viruses: hopes and hurdles // *Adv Virol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 805629. DOI: 10.1155/2012/805629
 51. Chen L., Zuo M., Zhou Q., Wang Y. Oncolytic virotherapy in cancer treatment: challenges and optimization prospects // *Front Immunol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1308890. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1308890
 52. Kurokawa C., Iankov I.D., Anderson S.K., Aderca I., Leontovich A.A., Maurer M.J., Oberg A.L., Schroeder M.A., Giannini C., Greiner S.M., Becker M.A., Thompson E.A., Haluska P., Jentoft M.E., Parney I.F., Weroha S.J., Jen J., Sarkaria J.N., Galanis E. Constitutive interferon pathway activation in tumors as an efficacy determinant following oncolytic virotherapy // *J Natl Cancer Inst.* – 2018. – Vol. 110, No. 10. – P. 1123–1132. DOI: 10.1093/jnci/djy033
 53. Ebrahimi S., Ghorbani E., Khazaei M., Avan A., Ryzhikov M., Azadmanesh K., Hassanian S.M. Interferon-mediated tumor resistance to oncolytic virotherapy // *J Cell Biochem.* – 2017. – Vol. 118. – P. 1994–1999. DOI: 10.1002/jcb.25917
 54. Lin D., Shen Y., Liang T.L. Oncolytic virotherapy: basic principles, recent advances and future directions // *Signal Transduction and Targeted Therapy.* – 2023. – Vol. 8, No. 1. – P. 156. DOI: 10.1038/s41392-023-01407-6
 55. Meyers D.E., Wang A.A., Thirukkumaran C.M., Morris D.G. Current immunotherapeutic strategies to enhance oncolytic virotherapy // *Front Oncol.* – 2017. – Vol. 7. – P. 114. DOI: 10.3389/fonc.2017.00114
 56. Rasa A., Alberts P. Oncolytic virus preclinical toxicology studies // *J Appl Toxicol.* – 2023. – Vol. 43, No. 5. – P. 620–648. DOI: 10.1002/jat.4408
 57. Alberts P., Tilgase A., Rasa A., Bandere K., Venskus D. The advent of oncolytic virotherapy in oncology: The Rigvir® story. *Eur J Pharmacol.* 2018. – Vol. 837. – P. 117–226. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.08.042
 58. Tilgase A., Patetko L., Bläke I., Ramata-Stunda A., Boroduškis M., Alberts P. Effect of the oncolytic ECHO-7 virus Rigvir® on the viability of cell lines of human origin *in vitro* // *J Cancer.* – 2018. – Vol. 9, No. 6. – P. 1033–1049. DOI: 10.7150/jca.23242
 59. Tilgase A., Grīne L., Bläke I., Boroduškis M., Rasa A., Alberts P. Effect of oncolytic ECHO-7 virus strain Rigvir on uveal melanoma cell lines // *BMC research Notes.* – 2020. – Vol. 13, No. 1. – P. 222–222. DOI: 10.1186/s13104-020-05068-4
 60. Piwoni K., Jaekel G., Rasa A., Alberts P. 4-Week repeated dose rat GLP toxicity study of oncolytic ECHO-7 virus Rigvir administered intramuscularly with a 4-week recovery period // *Toxicol Rep.* – 2021. – Vol. 8. – P. 230–238. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.01.009
 61. Annels N.E., Mansfield D., Arif M., Ballesteros-Merino C., Simpson G.R., Denyer M., Sandhu S.S., Melcher A.A., Harrington K.J., Davies B., Au G., Grose M., Bagwan I., Fox B., Vile R., Mostafid H., Shafren D., Pandha H.S. Phase I trial of an ICAM-1-targeted immunotherapeutic-coxsackievirus A21 (CVA21) as an oncolytic agent against non-muscle-invasive bladder cancer // *Clin Cancer Res.* – 2019. – Vol. 25, No. 19. – P. 5818–5831. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4022
 62. Hamid O., Ismail R., Puzanov I. Intratumoral immunotherapy-update 2019 // *The Oncologist.* – 2020. – Vol. 25, No. 3. – P. e423–e438. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0438
 63. Au G.G., Lindberg A.M., Barry R.D., Shafren D.R. Oncolysis of vascular malignant human melanoma tumors by Coxsackievirus A21 // *Int J Oncol.* – 2005. – Vol. 26, No. 6. – P. 1471–1476. DOI: 10.3892/ijo.26.6.1471
 64. Skelding K.A., Barry R.D., Shafren D.R. Systemic targeting of metastatic human breast tumor xenografts by Coxsackievirus A21. *Breast Cancer Research and Treatment.* – 2009. – Vol. 113, No. 1. – P. 21–30. DOI: 10.1007/s10549-008-9899-2
 65. Bradley S., Jakes A.D., Harrington K., Pandha H., Melcher A., Errington-Mais F. Application of coxsackievirus A21 in oncology // *Oncolytic Virotherapy.* – 2014. – Vol. 3. – P. 47–55. DOI: 10.2147/OV.S56322
 66. Dighe O.R., Korde P., Bisen Y.T., Iratwar S., Kesharwani A.,

- Vardhan S., Singh A. Emerging recombinant oncolytic poliovirus therapies against malignant glioma: A Review // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, No. 1. – P. e34028. DOI: 10.7759/cureus.34028
67. Gromeier M., Nair S.K. Recombinant poliovirus for cancer immunotherapy // *Annu Rev Med*. – 2018. – Vol. 69. – P. 289–299. DOI: 10.1146/annurev-med-050715-104655
 68. Georgescu MM., Balanant J., Macadam A., Otelea D., Combiescu M., Combiescu AA., Crainic R., Delpeyroux F. Evolution of the Sabin type I poliovirus in humans: characterization of strains isolated from patients with vaccine-associated paralytic poliomyelitis // *J Virol*. – 1997. – Vol. 71, No. 10. – P. 7758–7768. DOI: 10.1128/JVI.71.10.7758-7768.1997
 69. Gromeier M., Alexander L., Wimmer E. Internal ribosomal entry site substitution eliminates neurovirulence in intergeneric poliovirus recombinants // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1996. – Vol. 93, No. 6. – P. 2370–2375. DOI: 10.1073/pnas.93.6.2370
 70. Dobrikova E.Y., Goetz C., Walters R.W., Lawson S.K., Peggins J.O., Muszynski K., Ruppel S., Poole K., Giardina S.L., Vela E.M., Estep J.E., Gromeier M. Attenuation of neurovirulence, biodistribution, and shedding of poliovirus:rhinovirus chimera after intrathalamic inoculation in *Macaca fascicularis* // *J Virol*. – 2012. – Vol. 86, No. 5. – P. 2750–2759. DOI: 10.1128/JVI.06427-11
 71. Chandramohan V., Bryant J.D., Piao H., Keir S.T., Lipp E.S., Lefavre M., Perkinson K., Bigner D.D., Gromeier M., McLendon RE. Validation and immunohistochemistry assay for detection of CD155, the poliovirus receptor in malignant gliomas // *Arch Pathol Lab Med*. – 2017. – Vol. 141, No. 12. – P. 1697–1704. DOI: 10.5858/arpa.2016-0580-OA
 72. Paolini R., Molfetta R. CD155 and Its Receptors as Targets for Cancer Therapy // *Int J Mol Sci*. – 2023. – Vol. 24, No. 16. – P. 12958. DOI: 10.3390/ijms241612958
 73. Blake S.J., Stannard K., Liu J., Allen S., Yong M.C., Mittal D., Aguilera A.R., Miles J.J., Lutzky V.P., de Andrade L.F., Martinet L., Colonna M., Takeda K., Kühnel F., Gurlevik E., Bernhardt G., Teng M.W., Smyth M.J. Suppression of metastases using a new lymphocyte checkpoint target for cancer immunotherapy // *Cancer Discov*. – 2016. – Vol. 6, No. 4. – P. 446–459. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0944
 74. Dougall W.C., Kurtulus S., Smyth M.J., Anderson A.C. TIGIT and CD96: new checkpoint receptor targets for cancer immunotherapy // *Immunol Rev*. – 2017. – Vol. 276, No. 1. – P. 112–120. DOI: 10.1111/imr.12518
 75. Brown M.C., Gromeier M. Cytotoxic and immunogenic mechanisms of recombinant oncolytic poliovirus // *Curr Opin Viro*. – 2015. – Vol. 13. – P. 81–85. DOI: 10.1016/j.coviro.2015.05.007
 76. Holl E.K., Brown M.C., Boczkowski D., McNamara M.A., George D.J., Bigner D.D., Gromeier M., Nair S.K. Recombinant oncolytic poliovirus, PVSRIPO, has potent cytotoxic and innate inflammatory effects, mediating therapy in human breast and prostate cancer xenograft models // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, No. 48. – P. 79828–79841. DOI: 10.18632/oncotarget.12975
 77. Varela M.L., Comba A., Faisal S.M., Argento A., Franson A., Barissi M.N., Sachdev S., Castro M.G., Lowenstein P.R. Gene therapy for high grade glioma: The clinical experience // *Expert Opin Biol Ther*. – 2023. – Vol. 23, No. 2. – P. 145–161. DOI: 10.1080/14712598.2022.2157718
 78. Čěma I., Kleina R., Doniņa S., Isajevs S., Zablocka T., Rasa A., Alberts P. Stage IIA Skin Melanoma Treatment With ECHO-7 Oncolytic Virus Rigvir // *Perm J*. – 2022. – Vol. 26, No. 3. – P. 139–144. DOI: 10.7812/TPP/21.232
 79. Wei D., Xu J., Liu X.Y., Chen Z.N., Bian H. Fighting cancer with viruses: oncolytic virus therapy in China // *Hum Gene Ther*. – 2018. – Vol. 29, No. 2. – P. 151–159. DOI: 10.1089/hum.2017.212
 80. Raman S.S., Hecht J.R., Chan E. Talimogene laherparepvec: Review of its mechanism of action and clinical efficacy and safety // *Immunotherapy*. – 2019. – Vol. 11, No. 8. – P. 705–723. DOI: 10.2217/imt-2019-0033
 81. Malvey J., Samoylenko I., Schadendorf D., Gutzmer R., Grob J.J., Sacco J.J. Talimogene laherparepvec upregulates immune-cell populations in non-injected lesions: findings from a phase II, multicenter, open-label study in patients with stage IIIB-IVM1c melanoma // *J Immunother Cancer*. – 2021. – Vol. 9, No. 3. – P. e001621. DOI: 10.1136/jitc-2020-001621
 82. Andtbacka R.H.I., Amatruda T., Nemunaitis J., Zager J.S., Walker J., Chesney J.A., Liu K., Hsu C.P., Pickett C.A., Mehnert J.M. Biodistribution, shedding, and transmissibility of the oncolytic virus talimogene laherparepvec in patients with melanoma // *EBioMedicine*. – 2019. – Vol. 47. – P. 89–97. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.07.066
 83. Andtbacka R.H.I., Collichio F., Harrington K.J., Middleton M.R., Downey G., Öhring K., Kaufman L. Final analyses of OPTiM: a randomized phase III trial of Talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in unresectable stage III-IV melanoma // *J Immunother Cancer*. – 2019. – Vol. 7, No. 1. – P. 145. DOI: 10.1186/s40425-019-0623-z
 84. Sugawara K., Iwai M., Ito H., Tanaka M., Seto Y., Todo T. Oncolytic herpes virus G47Δ works synergistically with CTLA-4 inhibition via dynamic intratumoral immune modulation // *Mol Ther Oncolytics*. – 2021. – Vol. 22. – P. 129–142. DOI: 10.1016/j.omto.2021.05.004
 85. Todo T., Ino Y., Ohtsu H., Shibahara J., Tanaka M. A phase I/II study of triple-mutated oncolytic herpes virus G47Δ in patients with progressive glioblastoma // *Nat Commun*. – 2022. – Vol. 13, No. 1. – P. 4119. DOI: 10.1038/s41467-022-31262-y
 86. Todo T., Ito H., Ino Y., Ohtsu H., Ota Y., Shibahara J., Tanaka M. Intratumoral oncolytic herpes virus G47Δ for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial // *Nat Med*. – 2022. – Vol. 28, No. 8. – P. 1630–1639. DOI: 10.1038/s41591-022-01897-x
 87. Tamadaho R.S.E., Hoerauf A., Layland L.E. Immunomodulatory effects of myeloid-derived suppressor cells in diseases: role in cancer and infections // *Immunobiology*. – 2018. – Vol. 223, No. 4–5. – P. 432–442. DOI: 10.1016/j.imbio.2017.07.001
 88. Yamazaki N., Ise T., Kiyohara Y., Koga H., Kojima T., Takenouchi T., Yokota K., Namikawa K., Yi M., Keegan A., Fukushima S. A phase I study of the safety and efficacy of talimogene laherparepvec in Japanese patients with advanced melanoma // *Cancer Sci*. – 2022. – Vol. 113, No. 8. – P. 2798–2806. DOI: 10.1111/cas.15450
 89. Andtbacka R.H.I., Curti B., Daniels G.A., Hallmeyer S., Whitman E.D., Lutzky J., Spitler L.E., Zhou K., Bommareddy P.K., Grose M., Wang M., Wu C.,

- Kaufman H.L. Clinical responses of oncolytic coxsackievirus A21(V937) in patients with unresectable melanoma // J Clin Oncol. – 2021. – Vol. 39, No. 34. – P. 3829–3838. DOI: 10.1200/JCO.20.03246
90. Beasley G.M., Nair S.K., Farrow N.E., Landa K., Selim M., Wiggs C.A., Jung S.H., Bigner D.D., True Kelly A., Gromeier M., Salama A.K. Phase I trial of intratumoral PVSRIPO in patients with unresectable, treatment-refractory melanoma // J Immunother Cancer. – 2021. – Vol. 9, No. 4. – P. e002203. DOI: 10.1136/jitc-2020-002203
 91. Fares J., Ahmed AU., Ulasov I.V., Sonabend A.M., Miska J., Lee-Chang C., Balyasnikova I.V., Chandler J.P., Portnow J., Tate M.C., Kumthekar P., Lukas R.V., Grimm S.A., Adams A.K., Hébert C.D., Strong T.V., Amidei C., Arrieta V.A., Zannikou M., Horbinski C., Zhang H., Burdett K.B., Curiel D.T., Sachdev S., Aboody K.S., Stupp R., Lesniak M.S. Neural stem cell delivery of an oncolytic adenovirus in newly diagnosed malignant glioma: a first-in-human, phase I, dose-escalation trial // Lancet Oncol. – 2021. – Vol. 22, No. 8. – P. 1103–1114. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00245-X
 92. Friedman G.K., Johnston J.M., Bag A.K., Bernstock J.D., Li R., Aban I., Kachurak K., Nan L., Kang K.D., Totsch S., Schlappi C., Martin AM., Pastakia D., McNall-Knapp R., Farouk Sait S., Khakoo Y., Karajannis M.A., Woodling K., Palmer J.D., Osorio D.S., Leonard J., Abdelbaki M.S., Madan-Swain A., Atkinson T.P., Whitley R.J., Fiveash J.B., Markert J.M., Gillespie G.Y. Oncolytic HSV-1 G207 immunovirotherapy for pediatric high-grade gliomas // N Engl J Med. – 2021. – Vol. 384, No. 17. – P. 1613–1622. DOI: 10.1056/NEJMoa2024947
 93. Desjardins A., Gromeier M., Herndon J.E. 2nd, Beaubier N., Bolognesi D.P., Friedman A.H., Friedman H.S., McSherry F., Muscat A.M., Nair S., Peters K.B., Randazzo D., Sampson J.H., Vlahovic G., Harrison W.T., McLendon R.E., Ashley D., Bigner D.D. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 379, No. 2. – P. 150–161. DOI: 10.1056/NEJMoa1716435
 94. Lauer U.M., Beil J. Oncolytic viruses: challenges and considerations in an evolving clinical landscape // Future Oncology. – 2022. – Vol. 18, No. 24. – P. 2713–2732. DOI: 10.2217/fon-2022-0440
 95. Lutzky J., Sullivan R., Cohen J.V., Ren Y., Li A., Haq R. Phase 1b study of intravenous coxsackievirus A21(V937) and ipilimumab for patients with metastatic uveal melanoma // J Cancer Res Clin Oncol. – 2023. – Vol. 149, No. 9. – P. 6059–6066. DOI: 10.1007/s00432-022-04510-3
 96. Olivet M.M., Brown M.C., Reitman Z.J., Ashley D.M., Grant G.A., Yang Y., Markert J.M. Clinical Applications of Immunotherapy for Recurrent Glioblastoma in Adults // Cancers. – 2023. – Vol. 15, No. 15. – P. 3901. DOI: 10.3390/cancers15153901

АВТОРЫ

Немцова Елена Романовна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-3579-1733. E-mail: nemtz@yandex.ru

Плотникова Екатерина Александровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6898-2931. E-mail: plotnikovaekaterina62@gmail.com

УДК 615.014



Расфасовка лекарственных препаратов «in bulk» в аптечной организации: проблемы и решения

Р.Ю. Гаранкина¹, В.В. Ряженков¹, Е.А. Максимкина¹, В.С. Фисенко², А.В. Алехин^{3,4},
В.В. Тарасов¹, К.А. Чижов¹, И.Ф. Самощенко⁵, Н.Ю. Бехорашвили¹, Е.Р. Захарочкина¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Министерство здравоохранения Российской Федерации, Россия, 127994, ГСП-4, г. Москва, Рахмановский пер, д. 3

³ Общество с ограниченной ответственностью «УК Фармаклон Групп», Россия, 123610, г. Москва, Краснопресненская набережная, д. 12, офис 1542В

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (Национальный исследовательский университет)», Россия, 105005, г. Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, с. 1

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Россия, 302026, г. Орел, ул. Комсомольская д. 95

E-mail: rimma-garankina@yandex.ru

Получена 03.01.2024

После рецензирования 28.02.2024

Принята к печати 06.03.2024

На сегодняшний день фармацевтическая деятельность в части изготовления лекарственных препаратов (ЛП) в аптечной организации (АО), внутриаптечной фасовки зарегистрированных ЛП в России и странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС), является одной из приоритетных задач регуляторных органов с целью улучшения лекарственного обеспечения.

Цель. Изучить современное состояние правового регулирования обращения лекарственных препаратов «in bulk» и возможность их расфасовки в аптечной организации.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач использована методология системного анализа в области лекарственного обеспечения, контент-анализ нормативных документов, регулирующих сферу обращения лекарственных средств (ЛС). Нормативной базой исследования выступали законодательные и подзаконные акты, регулирующие сферу обращения ЛС Российской Федерации и общего рынка ЛС ЕАЭС. Поиск нормативных правовых актов осуществлялся в Справочнике правовой системы «КонсультантПлюс». В ходе исследования применялся комплекс научных методов: системный, логический, структурный и сравнительный.

Результаты. В статье рассматриваются вопросы правового регулирования обращения ЛП «in bulk» на фармацевтическом рынке. Изучено современное состояние законодательной нормативной базы и определены проблемы соответствия современным требованиям ЛП «in bulk» в АО. Также в работе уделено внимание общей проблеме соответствия современным требованиям к упаковке для ЛП, изготовленных в АО. Рассмотрена возможность введения нового понятия «Аптечная упаковка» в Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Рассмотрены сложившиеся в мировой практике подходы к регулированию вопросов, связанных с расфасовкой ЛП «in bulk» в АО. По результатам исследования определены возможности и предложены пути совершенствования механизмов государственного регулирования.

Заключение. Расфасовка ЛП «in bulk» позволит повысить эффективность индивидуальной лекарственной терапии, оптимизировать и снизить издержки обращения средств бюджета, АО и граждан.

Ключевые слова: изготовление лекарственных препаратов; экстенпорльные лекарственные препараты; лекарственные препараты «in bulk»; расфасовка; аптечная организация; лекарственное обеспечение; упаковка лекарственных препаратов.

Для цитирования: Р.Ю. Гаранкина, В.В. Ряженков, Е.А. Максимкина, В.С. Фисенко, А.В. Алехин, В.В. Тарасов, К.А. Чижов, И.Ф. Самощенко, Н.Ю. Бехорашвили, Е.Р. Захарочкина. Расфасовка лекарственных препаратов «in bulk» в аптечной организации: проблемы и решения. *Фармация и фармакология*. 2025;13(2):98-110. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-2-98-110

© Р.Ю. Гаранкина, В.В. Ряженков, Е.А. Максимкина, В.С. Фисенко, А.В. Алехин, В.В. Тарасов, К.А. Чижов, И.Ф. Самощенко, Н.Ю. Бехорашвили, Е.Р. Захарочкина, 2025

For citation: R.Yu. Garankina, V.V. Ryazhenov, E.A. Maksimkina, V.S. Fisenko, A.V. Alekhin, V.V. Tarasov, K.A. Chizhov, I.F. Samoshchenkova, N.Yu. Behorashvili, E.R. Zakharochkina. Problems and Solutions of Pharmaceutical Packaging in Bulk. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(2):98-110. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-2-98-110

Список сокращений: ЛП — лекарственный препарат; АО — аптечная организация; ЕАЭС — Евразийский экономический союз; ЛС — лекарственное средство; ГРЛС — Государственный реестр лекарственных средств; ОФС — общая фармакопейная статья; ГФ — Государственная фармакопея; ЕЭК — Евразийская экономическая комиссия; ИС МДЛП — информационная система мониторинга движения лекарственных препаратов; ЭЛП — экстермпоральные лекарственные препараты; РПО — рецептурно-производственный отдел; ОЭЗ — особая экономическая зона.

Problems and Solutions of Pharmaceutical Packaging in Bulk

R.Yu. Garankina¹, V.V. Ryazhenov¹, E.A. Maksimkina¹, V.S. Fisenko², A.V. Alekhin^{3,4},
V.V. Tarasov¹, K.A. Chizhov¹, I.F. Samoshchenkova⁵, N.Yu. Behorashvili¹, E.R. Zakharochkina¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8 Trubetskaya Str., bldg 2, Moscow, Russia, 119991

² Ministry of Health of the Russian Federation,

3 Rakhmanovsky Ln., Moscow, GSP-4, Russia, 127994,

³ Farmaklon Group,

12 Krasnopresnenskaya Emb., office 1542B, Moscow, Russia, 123610

⁴ Moscow State Technical University (National Research University)"

5 2nd Baumanskaya Str., Moscow, 105005, Russia

⁵ Oryol State University named after I.S. Turgenev,

95 Komsomolskaya Str., Orel, Russia, 302026

E-mail: rimma-garankina@yandex.ru

Received 03 Jan 2024

After peer review 28 Feb 2024

Accepted 03 March 2024

To date, pharmaceutical activities in the manufacture of medicines in a pharmacy, intra-pharmacy packaging of registered medicines in Russia and the countries of the Eurasian Economic Union (EAEU), is one of the priorities of regulatory authorities in order to improve drug supply.

The aim. To study the current state of legal regulation of the circulation of medicines "in bulk" and the possibility of their packaging in a pharmacy.

Materials and methods. To solve the tasks set, the methodology of system analysis in the field of drug provision, content analysis of documents regulating the sphere of circulation of drugs was used. The regulatory framework of the study was the legislative and by-laws regulating the sphere of circulation of medicines of the Russian Federation and the common market of the EAEU. The search for regulatory legal acts was carried out in the Directory of the legal system "ConsultantPlus". In the course of the research, a set of scientific methods was used such a systematic, logical, structural and comparative.

Results. The article consider the issues of legal regulation of the circulation of medicines "in bulk" in the pharmaceutical market. The current state of the legislative and regulatory framework has been studied and the problems of legal regulation of packaging of medicines "in bulk" in pharmacies have been identified. The article also focuses on the general problem of compliance with modern packaging requirements for medicines compounded in pharmacy. The possibility of introducing a new concept of "Pharmacy packaging" into Federal Law No. 61-FZ dated April 12, 2010 "On the circulation of medicines" is considered. The approaches developed in world practice to the regulation of issues related to the packaging of drugs "in bulk" in pharmacy are considered. Based on the results of the study, the possibilities have been identified and ways to improve the mechanisms of state regulation have been proposed.

Conclusion. Packaging of medicines "in bulk" will increase the effectiveness of individual drug therapy, optimize and reduce the cost of circulation of budget funds, pharmacies and citizens.

Keywords: drugs manufacturing; extemporaneous drugs; "in bulk" medicines; packaging; pharmacy; drug supply; drug packaging.

Abbreviations: EAEU — Eurasian Economic Union; SRMs — State Register of Medicines; GM — general monograph; SPh — State Pharmacopoeia; EEC — Eurasian Economic Commission; IS MMM — Information System for Monitoring the Movement of Medicines; EDs — extemporaneous drugs; PPD — prescription and production department; SEZ — special economic zone.

ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование доступности лекарственной помощи является ключевой задачей регулирующих органов в вопросе исполнения конституционных обязательств лекарственного обеспечения населения¹ [1–3].

¹ Ст. 41 Конституции Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993 г. с изменениями, одобренными в ходе общероссийского голосования 01.07.2020 г.).

С сентября 2023 года в Российской Федерации вступили в силу изменения, закреплённые Федеральным законом от 05.12.2022 г. № 502-ФЗ² в ст. 56 Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ³ по изготовлению и отпуску ЛП в

² Федеральный закон от 05.12.2022 г. № 502-ФЗ «О внесении изменений в ст. 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств».

³ Федеральный закон от 10.04. 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

аптечной организации (АО). В ч. 2 данной статьи внесено весомое законодательное дополнение, разрешающее при изготовлении ЛП для медицинского применения в АО использовать ЛП, включённые в Государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения (ГРЛС). Последующее совершенствование данной законодательной нормы определено изменениями, внесёнными Федеральным законом от 30.01.2024 г. № 1-ФЗ⁴, с установлением возможности использовать при изготовлении как зарегистрированные по национальной системе ЛП, так и зарегистрированные на общем рынке лекарственных средств (ЛС) ЕАЭС и, соответственно, включённые в единый реестр ЕАЭС⁵. Указанная новелла значительно расширяет возможности использования ЛП, находящихся в обращении на общем рынке ЕАЭС, что определяет особую актуальность санкционных ограничений в современных условиях.

Общая фармакопейная статья (ОФС) ОФС.1.1.0004. Отбор проб⁶ Государственной фармакопеи (ГФ) Российской Федерации XV издания определяет понятие «нерасфасованная продукция (ангро)» — как лекарственное средство в крупной фасовке, в том числе в установленной лекарственной форме, прошедшее все стадии технологического процесса, кроме упаковки, и предназначенное для последующей расфасовки или производства ЛП.

Следовательно, в соответствии с новой редакцией ст. 56 Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ, АО имеют право при изготовлении ЛП использовать лекарственные средства «in bulk» и заниматься их расфасовкой.

По результатам исследования, нами предложено введение нового понятия «Аптечная упаковка» в законодательную базу сферы обращения ЛС, рассмотрены пути решения по возникающим актуальным вопросам [4–6].

Для своевременной организации лекарственного обеспечения требуется комплексный системный подход нормативного правового регулирования, обеспечивающий порядок ее оказания [7–9]. Расфасовка ЛП «in bulk» послужит одним из факторов для повышения персонализированной медицины и ценностно-ориентированной лекарственной помощи населению страны [10–12].

⁴ Федеральный закон от 30.01.2024 г. № 1-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и статьи 1 и 4 Федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»».

⁵ Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. Портал общих информационных ресурсов и открытых данных. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>

⁶ ОФС.1.1.0004. Общая фармакопейная статья. Отбор проб. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/otbor-prob/>

ЦЕЛЬ. Изучить современное состояние нормативного правового регулирования лекарственных препаратов «in bulk» и возможность их расфасовки в аптечной организации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве правовой базы исследования были выбраны законодательные и нормативные акты Российской Федерации в сфере здравоохранения и обращения ЛС, методология системного анализа в области лекарственного обеспечения, организация закупок ЛП с использованием эмпирических, теоретических и количественных инструментов. Эмпирическая база собрана с официального сайта Минздрава России, ФКУ «ФЦПиЛО» Минздрава России, Справочной правовой системы «КонсультантПлюс» на договорной основе Сеченовского университета.

В качестве информационной базы исследования для сбора и анализа данных использованы результаты научных публикаций, поиск которых авторы проводили в научной электронной библиотеке elibrary.ru и Академии Google. Поиск проводился по следующим ключевым запросам на русском и английском языках: «аптечная организация», «компаундинг», «расфасовка лекарственных препаратов», «экстемпоральное производство», «in bulk», «регулирование обращения лекарственных средств «pharmacy», «compounding», «drugs packaging», «extemporaneous compounding», «regulation of the circulation of medicines. Период анализа составил с января по декабрь 2024 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ зарубежной практики расфасовки «in bulk» выявил, что во многих странах ЛП «in bulk» (преимущественно таблетки и капсулы) поступают в АО в большой таре количеством до 1000 шт. При рецептурном отпуске фармацевтический работник помещает отмеренное количество таблеток или капсул в индивидуальный контейнер, передает покупателю необходимую информацию о ЛП и удостоверяет личной подписью [13–15].

В США ЛП «in bulk» используются при изготовлении лекарственных форм, согласно Перечня нерасфасованных лекарственных веществ 503B⁷, утверждённого Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (U.S. Food and Drug Administration, FDA) [16].

В странах Европы и в России, в настоящее время,

⁷ U.S. Food and Drug Administration. 503B Bulk Drug Substances List. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/503b-bulk-drug-substances-list>

предусмотрен порядок отпуска ЛП во вторичной или первичной упаковке⁸ [17–19].

Регулирование расфасовки КГ «in bulk» является актуальной темой и требует серьезного изучения существующей правовой базы в сфере обращения экстемпоральных лекарственных препаратов (ЭЛП) [20–22], а также внесения возможных дополнений и разработок в нормативные правовые документы. В таблице 1 приведены термины и определения касательно ЛП «in bulk» и нерасфасованной продукции, прописанные в Решении коллегии Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 11.08.2020 г. № 100⁹, на национальном уровне в ОФС.1.1.0004, утвержденной приказом Минздрава России от 20.07.2023 г. № 377¹⁰ и приказе Минпромторга России от 14.06.2013 г. № 916¹¹.

Следовательно действующая терминология указывает на гармонизацию национального определения продукции «in bulk» в соответствии с фармакопейными требованиями общего рынка ЛС ЕАЭС.

Исходя из данных определений, производством ЛП «in bulk» может заниматься один субъект сферы обращения ЛС, — в нерасфасованном виде он может передать его другому субъекту, в т.ч. и АО.

В соответствии с Положением о ввозе на таможенную территорию ЕАЭС ЛС, утвержденным Решением Коллегии Комиссии ЕЭК от 21.04.2015 г. № 30¹² и Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Комиссии ЕЭК от 03.11.2016 г. № 78¹³, ввоз ЛП осуществляется на основании сведений, представленных в реестре зарегистрированных ЛС Союза. По решению Совета ЕЭК, внесены изменения

в форму регистрационного удостоверения позволяющие производителям ЛП указывать в числе фасовок форму «in bulk». Изменение позволяет фармацевтическим компаниям, работающим на территории Союза по неполному циклу производства, ввозить ЛП «in bulk» для их последующей фасовки. Новшество позволяет подтвердить статус лекарственного препарата «in bulk» на таможне и сохранить льготную 10% ставку НДС, что положительно влияет на процесс ценообразования изготавливаемых ЛП в АО.

Сведения о ЛС, зарегистрированных в упаковке «in bulk», размещены в ГРЛС в открытом доступе на сайте Минздрава России¹⁴.

Во исполнение ст. 67 Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ и постановления Правительства РФ от 14.12.2018 г. № 1556¹⁵ для всех субъектов обращения ЛС является обязательным маркировка ЛП и подача сведений в Единую федеральную информационную систему мониторинга движения лекарственных препаратов (ИС МДЛП) от производителя до конечного потребителя [23–25]. В связи с отсутствием потребительской упаковки на ЛП «in bulk», при их ввозе на территорию России, средства идентификации не наносятся. Маркировка осуществляется на производственной площадке компании в процессе стадии упаковки. Также исключением для обращения с соответствующими знаками идентификации, в соответствии с ч. 1 ст. 46 «Маркировка лекарственных препаратов», являются ЛП, изготовленные в АО.

АО, имеющая лицензию на фармацевтическую деятельность, в соответствии с ч. 2 ст. 56 Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ и на основании приказа Минздрава России от 22.05.2023 г. № 249н, имеет право при изготовлении ЛП использовать зарегистрированные готовые ЛП «in bulk». Следовательно, в соответствии с п. 54 гл. IV «Особенности изготовления ЛП из готовых лекарственных препаратов» приказа Минздрава РФ от 22.05.2023 г. № 249н, из ЛП «in bulk» разрешено изготовление порошков по указанному врачом составу изготавливаемого ЛП и вспомогательному веществу (при необходимости) в рецепте или требовании медицинской организации. Не допускается при изготовлении порошков использовать лекарственные формы (таблетки, капсулы) пролонгированного действия и покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Также не допускается использовать готовые ЛП при изготовлении растворов для парентерального введения.

⁸ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.11.2021 г. № 1093н «Об утверждении Правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, медицинскими организациями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими и фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики), расположенными в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации, а также Правил отпуска наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в...»

⁹ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11 августа 2020 г. № 100 «О Фармакопее Евразийского экономического союза»

¹⁰ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20.07.2023 г. № 377 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».

¹¹ Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 14.06.2013 г. № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».

¹² Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 21.04.2015 г. № 30 «О мерах нетарифного регулирования».

¹³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

¹⁴ Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx>

¹⁵ Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 14.06.2013 г. № 916 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики».

Таблица 1 – Термины и определения «лекарственные препараты “in bulk”»

Термин и определение	Нормативный правовой акт
Продукция нерасфасованная («ангро», «in bulk product») — лекарственное средство в крупной фасовке, в том числе в определённой лекарственной форме, прошедшее все стадии технологического процесса, кроме упаковки, и предназначенное для последующей расфасовки или производства лекарственных препаратов.	Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.08.2020 г. № 100 (ред. от 25.10.2022 г.) «О Фармакопее Евразийского экономического союза».
Нерасфасованная продукция («ангро») — лекарственное средство в крупной фасовке, в том числе в определённой лекарственной форме, прошедшее все стадии технологического процесса, кроме упаковки, и предназначенное для последующей расфасовки или производства лекарственных препаратов.	ОФС.1.1.0004. Отбор проб Государственной фармакопее Российской Федерации XV издания.
Нерасфасованная продукция — любая продукция, прошедшая все стадии технологического процесса за исключением потребительской упаковки.	Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 14.06.2013 г. № 916 (ред. от 18.12.2015 г.) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».

С 1 марта 2022 года на основании приказа Минздрава России от 24.11.2021 г. № 1093н¹⁶ допускается при отпуске ЛП нарушение (деление) вторичной (потребительской) упаковки и Минздравом России в соответствующем письме от 18.02.2022 г. № 25-4/И/2-2643¹⁷ приведены необходимые разъяснения по возникающим вопросам, то в случае расфасовки ЛП «in bulk» имеются некоторые важные вопросы для их решения. В связи с этим, является возможным внесение дополнения в п. 54 гл. IV «Особенности изготовления лекарственных препаратов из готовых лекарственных препаратов» приказа Минздрава России от 22.05.2023 г. № 249н в следующей редакции: «...допускается расфасовка лекарственных препаратов в форме «in bulk», в том числе по рецептам врачей и требованиям медицинских организаций».

Таким образом, внесённое дополнение актуализирует решение регуляторных вопросов и требований к соответствующей потребительской упаковке для сохранения эффективности и безопасности расфасованных ЛП и вскрытых упаковок ЛП «in bulk».

Возрождение и развитие изготовления ЛП в АО обуславливает решение актуального вопроса их

потребительской упаковки с учётом современных тенденций [26–28]. Следует отметить, что ЛП «in bulk» и ЛП, изготовленные в АО, являются исключением для внесения их данных в ИС МДЛП, что лишает возможности конечному потребителю проверить подлинность ЛП в онлайн-режиме через приложение государственной маркировки «Честный знак». В связи с этим, наряду с контролем качества ЛП аптечного изготовления [29–31], утверждённых приказом Минздрава России от 22.05.2023 г. № 249н (раздел V), важнейшим фактором их эффективности и безопасности является решение вопроса «правильной» упаковки для всех ЛП, изготовленных в АО. Также необходимо отметить, что первичная упаковка определяет и путь введения ЭЛП в организм пациента, тем самым обеспечивая индивидуальную вариативность оказываемой лекарственной терапии.

В связи с этим, по нашему мнению, возможно введение нового понятия в ст. 4 Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Аптечная упаковка»: «Аптечная упаковка — средство или комплекс средств, обеспечивающих качество лекарственных препаратов изготовленных в аптечной организации, а также обеспечивающих процесс транспортирования, хранения, отпуска и эргономичного применения данных лекарственных препаратов конечным потребителем».

Во исполнение законодательного новшества возможна разработка и утверждение приказа Минздрава России «Об утверждении требований к упаковке и комплектности лекарственных препаратов для медицинского применения, изготовленных в аптечной организации». В документе должны быть учтены требования раздела 2.4.2. «Упаковка» фармакопее ЕАЭС¹⁸, ОФС.1.1.0035. Упаковка

¹⁶ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.11.2021 г. № 1093н «Об утверждении Правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, медицинскими организациями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими и фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики), расположенными в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации, а также Правил отпуска наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в...».

¹⁷ Письмо Министерства здравоохранения РФ от 18.02.2022 г. № 25-4/И/2-2643 «О продаже лекарственных препаратов».

¹⁸ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.08.2020 г. № 100 «О фармакопее Евразийского экономического союза».

лекарственных средств» ГФ Российской Федерации XV издания¹⁹.

В новой ОФС.1.1.0035, утверждённой взамен ОФС.1.1.0025.18²⁰, касательно упаковки аптечных ЛП, прописана информация только о её соответствии правилам изготовления и отпуска ЛП, утверждённым уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Правила изготовления ЛП в АО определяют физико-химические свойствами действующих и вспомогательных веществ ЭЛП в соответствии с положением приказа Минздрава РФ от 22.05.2023 г. № 249н и введённых в действие с 1 сентября 2023 г. ряда новых ОФС, утверждённых приказами Минздрава от 20.07.2023 г. № 377 и от 25.08.2023 г. № 448²¹. Приказ Минздрава России от 22.05.2023 г. № 249н определяет и правила маркировки аптечных ЛП.

Для масштабирования технологического процесса изготовления ЛП первоочерёдной задачей является утверждение прописей ЛП, изготавливаемых в АО. В настоящее время действует сборник унифицированных лекарственных прописей, утверждённый приказом Минздрава СССР от 12.08.1991 г. № 223²². Следовательно, уже более 30 лет не проводился анализ и актуализация экстенпоральной рецептуры. Унификация и утверждение современных лекарственных прописей послужит важным основанием для решения вопроса соответствующей потребительской упаковки для аптечных ЛП и оказания качественной лекарственной помощи.

Для надлежащего выбора упаковочных материалов, системы упаковки / укупорки, включающей укупорочные средства и другие элементы упаковки для конкретного ЛП аптечного изготовления, следует рассмотреть ОФС, введённую в действие 20.05.2024 г., приказом Минздрава России от 06.05.2024 г. № 223²³, «ОФС.1.8.0008. Стабильность и сроки годности лекарственных

препаратов аптечного изготовления»²⁴. В дополнение к требованиям по упаковке, использованию современных упаковочных материалов следует рассмотреть так же ОФС раздела «Упаковка, материалы упаковки и методы их анализа (подраздел 1.1.2)», утверждённого приказом Минздрава России от 20.07.2023 г. № 377.

На сегодняшний день, одной из слабых сторон для фармацевтической промышленности и производственных АО, является зависимость от импортных упаковочных средств для производимых и изготавливаемых ЛП на территории России [32–34]. Государством для поддержки компаний, имеющих локации в особой экономической зоне (ОЭЗ), предоставляются таможенные преференции, налоговые льготы, включая и эффективное администрирование, что безусловно позволяет производителям снижать стоимость выпускаемой продукции и значительно сокращать время для решения организационно-административных вопросов. Так, компания «Технополис “Москва”» (резидент (ОЭЗ) до конца 2024 года планирует открытие современного производственного комплекса по изготовлению упаковочных материалов. Руководство компании обещает обеспечить своей продукцией до 50% потребности от российских фармпроизводителей и выход на фармацевтические рынки стран ЕАЭС. В новой линейке продуктов заявлены тубы для гелей и мазей, фольга для блистеров, инструкции к ЛП, что особо актуально и для аптечного изготовления²⁵. Необходимо отметить, что изготавливаемые ЛП в АО, часто отпускаются в стеклянных баночках и вместимость упаковки может в разы превышать вес самой лекарственной формы. Логичным следствием в условиях политико-экономических санкций [35–37] будет рассмотрение возможности включения производства упаковочных материалов для ЛП в план мероприятий реализации программы «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года» («Фарма – 2030»)»²⁶.

Касательно упаковки расфасованных ЛП «in bulk», по нашему мнению, было бы верным профессиональным решением упаковывать таблетки и капсулы в блистеры, а затем во вторичную упаковку в соответствии с требованиями гл. VII «Правила отпуска и маркировки лекарственных препаратов» приказа Минздрава России от 22.05.2023 г. № 249н. На рынке имеется достаточное количество предложений прессов для

¹⁹ ОФС.1.1.0035. Упаковка лекарственных средств. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/upakovka-lekarstvennykh-sredstv/>

²⁰ ОФС.1.1.0025.18. Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14/1/1-1/upakovka-markirovka-i-transportirovanie-lekarstvennykh-sredstv/>

²¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 25.08.2023 г. № 448 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.07.2023 г. № 377 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».

²² Приказ Министерства здравоохранения СССР от 12 августа 1991 г. № 223 «Об утверждении «Сборника унифицированных лекарственных прописей».

²³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 06.05.2024 г. № 223 «Об утверждении общей фармакопейной статьи и внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.03.2024 г. № 120 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».

²⁴ Там же.

²⁵ В 2024 году Москва сможет обеспечить упаковкой для лекарств пол-России // ФАРММЕДПРОМ. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmmedprom.ru/news/v-2024-godu-moskva-smozhet-obespechit-upakovkoi-dlya-lekarstv-pol-rossii/>

²⁶ Распоряжение Правительства РФ от 07.06.2023 № 1495-р «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года».

приварки блистеров отечественного производства, обладающих невысокой стоимостью и быстрой сменяемостью в процессе переналадки на другой вид блистера²⁷.

Следовательно, соответствующая качественная упаковка, может решить и следующий важный вопрос увеличения сроков годности расфасованных ЛП из лекарственных препаратов «in bulk». В соответствии с приказом Минздрава РФ от 22.05.2023 г. № 249н новая лекарственная форма будет иметь очень короткий срок годности — не более 14 сут., тогда как на изготовленные в АО нестерильные твердые желатиновые капсулы срок годности — 45 сут. Пункт 84 данного приказа разрешает АО устанавливать иные сроки годности на ЭЛП, если они соответствуют ОФС или необходимо будет внести дополнение в п. 83 гл. VI «Сроки годности на изготавливаемые лекарственные препараты». В соответствии ОФС.1.8.0008 — сроки годности ЛП, изготовленных в АО, не могут превышать 90 сут.

Актуальнейшим вопросом при работе с лекарственными препаратами «in bulk», в соответствии с ОФС.1.1.0009²⁸ и ОФС.1.1.1.0017²⁹ является сохранение стабильности и сроков годности ЛП, прочности таблеток на раздавливание во вскрытой упаковке.

Требуется решения и следующий вопрос — всем ли АО будет разрешено работать с ЛП «in bulk» или только при наличии лицензии на фармацевтическую деятельность с правом изготовления ЛП для медицинского применения. Безусловно, равно как и изготовлением порошков и других лекарственных форм из ЛП «in bulk», их расфасовкой по рецептам и требованиям медицинских организаций должны заниматься производственные АО или АО, имеющие в своей структуре рецептурно-производственные отделы (РПО). Необходимо определить управленческие и логистические подходы, направленные на оптимизацию производственных и экономических процессов АО, занимающейся расфасовкой ЛП «in bulk».

Решение данного вопроса представляется нами следующим образом:

1. Необходимо определить главную производственную АО с географическим картированием (город, округ, район);
2. Выделить бюджетные средства для

материально-технического оснащения производственной АО или рецептурно-производственного отдела АО.

АО, занимающаяся изготовлением ЭЛП, вводит в свой функционал соответствующую доставку в АО, аптечные пункты, занимающихся льготным отпуск ЛП и структурные АО больничных учреждений. Доставка ЭЛП организуется с учетом требований ОФС.1.1.0037 «Перевозка лекарственных средств»³⁰ с использованием оборудования и транспортных средств, обеспечивающих соблюдение условий хранения и мер безопасности.

Данное решение послужит гарантией обеспечения качества, эффективности и безопасности ЭЛП, мотивации АО к возрождению РПО, повышению их конкурентоспособности.

АО, занимающаяся изготовлением ЭЛП, в том числе и расфасовкой ЛП «in bulk», должна соблюдать все лицензионные требования; правила изготовления, хранения и отпуска ЛП для медицинского применения; санитарно-гигиенические нормы и требования; правила надлежащей аптечной практики. Фармацевтические специалисты должны соответствовать квалификационным требованиям, иметь сертификат специалиста или свидетельство об аккредитации [38–40]. Перечень основного пула нормативных правовых документов, регулирующий данный вид фармацевтической деятельности, представлен ниже.

1. Федеральный закон от 04.05.2011 г. № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности»;
2. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;
3. Постановление Правительства РФ от 31.03.2022 г. № 547 «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности»;
4. Приказ Минздрава РФ от 22.05.2023 г. № 249н «Правила изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»;
5. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 24.12.2020 г. № 44 «Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг»;

³⁰ ОФС.1.1.0037. Перевозка лекарственных средств. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/perevozka-lekarstvennykh-sredstv/>

²⁷ Аппарат для приварки блистера Upress Adapt. Уникальные технологии. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://u-pack.pro/main-categories/packing-equipment/privarochniy-press-upress-adapt/>

²⁸ ОФС.1.1.0009. Стабильность и сроки годности лекарственных средств. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1-1/stabilnost-i-sroki-godnosti-lekarstvennykh-sredstv/](https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/stabilnost-i-sroki-godnosti-lekarstvennykh-sredstv/)

²⁹ ОФС.1.1.1.0017. Прочность таблеток на раздавливание. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1-1-2/prochnost-tabletok-na-razdavlivanie/>

6. Приказ Минздрава РФ от 31.08.2016 г. № 647н «Об утверждении правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения»;
7. Приказ Минздрава и соцразвития РФ от 23.08.2010 г.;
8. № 706н «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств»;
9. Приказ Минздравсоцразвития России от 23.07.2010 г. № 541н «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения»;
10. Приказ Минздрава РФ от 28.10.2022 г. № 709н «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов».

Обобщённые трудовые функции и трудовые функции по изготовлению ЭЛП прописаны в профессиональных стандартах «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью», «Провизор», «Провизор-аналитик», «Фармацевт».

Для систематизации всего процесса персонализированной лекарственной помощи ЭЛП, в том числе и изготовленными из ЛП «in bulk», необходимо унифицированные и утверждённые прописи ЭЛП включить в клинические рекомендации с погружением их в программы государственных гарантий.

Для анализа актуальности экстермпоральной рецептуры и прогнозных потребностей необходимо воспользоваться данными федерального регистра граждан, имеющих право на обеспечение ЛП за счёт бюджетных ассигнований федерального бюджета и бюджетов субъектов Российской Федерации, утверждённого Постановлением Правительства РФ от 12.10.2020 г. № 1656³¹. Минпромторгу следует изучить предложения по ЛП «in bulk» на фармацевтическом рынке. Заявками на ЛП аптечного изготовления необходимо будет заниматься на региональном и федеральном

³¹ Постановление Правительства РФ от 12.10.2020 г. № 1656 «Об утверждении Правил ведения Федерального регистра граждан, имеющих право на обеспечение лекарственными препаратами, медицинскими изделиями и специализированными продуктами лечебного питания за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета и бюджетов субъектов Российской Федерации».

уровнях. Централизованной закупкой ЛП для орфанных пациентов занимается ФКУ «ФЦПиЛО» Минздрава России [41], соответственно и ЛП «in bulk» для лечения орфанных заболеваний будут в его введении.

Учитывая текущее состояние особенностей регулирования в области изготовления ЛП, целесообразным представляется создание обновленного Перечня унифицированных лекарственных прописей для дополнительного профессионального образования медицинских и фармацевтических работников. В соответствии с разделом II «Система качества изготовления лекарственных препаратов» приказа Минздрава России от 22.05.2023 г. № 249н рекомендуется утверждение на локальном уровне АО СОП «Расфасовка лекарственных препаратов in bulk». Особое внимание необходимо уделить правовым вопросам назначений и применений ЛП «off-label», в том числе и средств «in bulk» [42–44].

Совершенствование государственного регулирования в области обращения ЭЛП, проведение гибкой внутриорганизационной политики с учетом актуальных потребностей на эффективные и безопасные аптечные ЛП [45–47] будет способствовать устойчивому развитию и повышению конкурентоспособности производственных АО [48–50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расфасовка ЛП является перспективным направлением фармацевтической деятельности аптечной организации. Обеспечение изготовления и отпуска ЛП должно базироваться на научно обоснованных методах и инструментах законодательной базы, приводить к сокращению бюджетных ассигнований на лекарственную помощь, быть экономически выгодным для конечного потребителя и производственной АО. Включение расфасованных ЛП «in bulk» в программы государственных гарантий улучшит персонализированное лекарственное обеспечение, в первую очередь, для пациентов с редкими орфанными заболеваниями, в детской популяции и гериатрической практике. Расфасовка ЛП «in bulk» послужит одним из факторов устойчивости сферы обращения аптечных ЛП и адаптации лекарственного обеспечения в условиях новых вызовов и угроз.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Р.Ю. Гаранкина — постановка задач исследования, концепция, сбор и критический анализ научной и нормативных правовых документов, внесение замечаний интеллектуального содержания, написание текста, редактирование и финальное утверждение рукописи; В.В. Ряженов — сбор и анализ научной и методической литературы, критический анализ научной и методической литературы, внесение замечаний

интеллектуального содержания, редактирование статьи; Е.А. Максимкина — сбор и анализ научной и методической литературы, критический анализ научной и методической литературы, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи; В.С. Фисенко — сбор научной и методической литературы, критический анализ научной и нормативных правовых документов, методической литературы, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи; В.А. Алехин — сбор научной и методической литературы, критический анализ научной и методической литературы, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи; В.В. Тарасов — сбор научной и методической литературы, критический анализ научной и методической литературы, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи; К.А. Чижов — сбор и анализ данных, редактирование и оформление статьи; И.Ф. Самощенко — сбор и анализ научной и методической литературы, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи; Н.Ю. Бехорашвили — сбор и анализ научной и методической литературы, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи; Е.Р. Захарочкина — сбор и критический анализ научной литературы и нормативных правовых документов, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи, финальное утверждение рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства 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. Наркевич И.А., Немятых О.Д., Медведева Д.М., Смехова И.Е., Ладутко Ю.М., Стрелков С.В. Организационно-фармацевтические аспекты совершенствования лекарственного обеспечения детей (на примере Санкт-Петербурга) // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2020. – № 1. – С. 31–43. DOI: 10.31549/2542-1174-2020-1-31-43
2. Король Л.А., Егорова С.Н., Кудлай Д.А., Краснюк И.И., Сологова С.С., Король В.А., Смолярчук Е.А., Садковский И.А., Мандрик М.А. Современная экстремальная рецептура в системе гериатрической медицины: текущие возможности и будущие задачи. Обзор литературы // *Терапевтический архив*. – 2022. – Т. 94, № 8. – С. 1020–1027. DOI: 10.26442/00403660.20.22.08.201805
3. Алехин А.В., Эриванцева Т.Н., Ряженев В.В., Лысков Н.Б., Алехина Н.А., Кузнецова М.М. Новая роль экстремального изготовления в регулировании доступа лекарственных препаратов на рынок // *Фармация и фармакология*. – 2023. – Т. 11, № 2. – С. 161–172. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-2-161-172
4. Mackey T.K. Nayyar G. A review of existing and emerging digital technologies to combat the global trade in fake medicines // *Expert Opin Drug Saf*. – 2017. – Vol. 16, No. 5. – P. 587–602. DOI: 10.1080/14740338.2017.1313227
5. Vocolle A.R., Trier L., Bix L., Bush T.R. A method for quantifying key components of the opening process for opening pouch-style packages containing medical devices // *Applied Economics*. – 2019. – Vol. 76. – P. 97–104. DOI: 10.1016/j.apergo.2018.12.010
6. Lorenzini G.C., Mostaghel R., Hellstrom D. Drivers of pharmaceutical packaging innovation: acustomer-supplier relationship case study // *Journal of Business Research*. – 2018. – Vol. 88. – P. 363–370. DOI: 10.1016/j.jbusres.2017.11.030
7. Наркевич И.А., Голант З.М., Юрочкин Д.С., Лешкевич А.А., Эрдни-Гаряев С.Э. Разработка предложений по совершенствованию процессов обращения экстремальных лекарственных препаратов и регулирования рецептурно-производственной деятельности аптекных организаций // *Ремедиум*. – 2021. – Т. 25, № 4. – С. 14–29. DOI: 10.32687/1561-5936-2021-25-4-14-29
8. Киселева Л.Г. Проблемы и перспективы внутриаптечного изготовления лекарственных препаратов // *Ростовский научный вестник*. – 2021. – № 5. – С. 46–48. EDN: CPASWB
9. Тарасова Е.Н., Колков М.А. Использование готовых лекарственных форм при изготовлении экстремальных лекарственных средств // *Сандеровские чтения: Сборник материалов конференции, посвященной памяти выдающегося отечественного ученого в области технологии лекарств Юрия Карловича Сандера, Санкт-Петербург, 27 января 2023 года*. – Санкт-Петербург: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, 2023. – С. 82–86. EDN: IVXLNB
10. Петров А.Ю., Айро И.Н., Бережная Е.С., Кинев М.Ю., Гончарова Ю.М. Проблемы экстремального изготовления лекарственных форм в аптечных организациях как формы персонализированной фармации в Российской Федерации и за рубежом // *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. – 2022. – № 6. – С. 77–84. EDN: JUNZVI
11. Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. Персонализированная медицина – этапы формирования концепции и пути практической ее реализации // *Российский журнал персонализированной медицины*. – 2021. – Т. 1, № 1. – С. 43–58. EDN: FMLQUG
12. Carvalho M., Almeida I.F. The Role of Pharmaceutical Compounding in Promoting Medication Adherence // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2022. – Vol. 15, No. 9. – P. 1091. DOI: 10.3390/ph15091091
13. Мамедов Д.Д., Юрочкин Д.С., Лешкевич А.А., Эрдни-Гаряев С.Э., Голант З.М., Наркевич И.А. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями: опыт североамериканского фармацевтического рынка // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 80–86. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.155
14. Вольская Е.А. Развитие регулирования в сфере обращения лекарственных средств в ЕС и США в 1992–2020 гг. 1. Формирование нормативно-правовой базы фармацевтической деятельности в США. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2023. – Т. 31, № 6. – С. 1426–1432. DOI: 10.32687/0869-866X-2023-31-6-1426-1432
15. MacArthur R.B., Ashworth L.D., Zhan K., Parrish R.H. How Compounding Pharmacies Fill Critical Gaps in

- Pediatric Drug Development Processes: Suggested Regulatory Changes to Meet Future Challenges // Children (Basel). – 2022. – Vol. 9, No. 12. – P. 1885. DOI: 10.3390/children9121885
16. Фисенко В.С., Соломатина Т.В., Фаррахов А.З., Юрочкин Д.С., Мамедов Д.Д., Мальченкова С.С., Голяк Н.С. Современное состояние экстремального изготовления лекарственных средств в Федеративной Республике Германия // Вестник фармации. – 2022. – № 3(97). – С. 44–56. DOI: 10.52540/2074-9457.2022.3.44
 18. Кугач В.В. Аптечное изготовление и контроль качества лекарственных средств за рубежом // Вестник фармации. – 2021. – № 2. – С. 64–79. DOI: 10.52540/2074-9457.2021.2.64
 19. Барина И.В. Регулирование обращения лекарственных средств в зарубежных странах: анализ общих подходов // Современное право. – 2024. – № 6. – С. 75–85. EDN: HAIHRR
 20. Мамедов Д.Д., Юрочкин Д.С., Голант З.М., Фисенко В.С., Алехин А.В., Наркевич И.А. Прошлое, текущее и будущее нормативного правового регулирования аптечного изготовления лекарственных препаратов в Российской Федерации // Фармация и фармакология. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 176–192. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-176-192
 21. Тельнова Е., Загоруйченко А. Фармацевтические субстанции для промышленности и производственных аптек. Проблемы и перспективы решения // Новая аптека. – 2021. – № 5. – С. 34–41. EDN: WWIIPQ
 22. Юрочкин Д.С., Мамедов Д.Д., Эрдни-Гаряев С.Э., Яруткин А.В., Багирова В.Л., Гурьянов П.С., Лудий О., Ли В. Обзор практик нормативного правового регулирования стран БРИКС в сфере изготовления лекарственных препаратов // Фармация и фармакология. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 172–194. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-172-194
 23. Мельникова В.В. Современные аспекты маркировки лекарственных препаратов: организационная модель внедрения маркировки «datamatrix» лекарственного препарата // Менеджер здравоохранения. – 2019. – № 5. – С. 30–34. EDN: RRZXC
 24. Егоров А.В. Проблемы и перспективы использования современных технологий маркировки лекарств для целей борьбы с фармпредупотреблением // Проблемы в российском законодательстве. – 2017. – № 4. – С. 40–43.
 25. Думанчук М. Защита лекарственных средств от фальсификации в ЕС в действии // Фармацевтическая отрасль. – 2019. – № 2 (73). – С. 88–91.
 26. Deconinck E., Andriessen S., Bothy J.L., Courselle P., De Beer J.O. Comparative dissolution study on counterfeit medicines of PDE-5 inhibitors // J Pharm Anal. – 2014. – Vol. 4, No. 4. – P. 250–257. DOI: 10.1016/j.jpha.2014.03.002
 27. Ураков А.Л., Ураков А.Л., Уракова Н.А., Насыров М.Р. Картонная упаковка для лекарств. недостатки и новые технические решения для их устранения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 1-1. – С. 59–63. EDN: RGCCYQ
 28. Авраменко В.В., Рубцова Л.Н., Сорокин В.В., Димов И.Д., Лобода В.Н. Особенности упаковок фармацевтических продуктов // Научный альманах. – 2023. – № 2-2. – С. 28–32. EDN: UFRORA
 29. Шишова Л.И., Яруткин А.В., Багирова В.Л. Современные и перспективные фармакопейные требования к качеству экстремальных лекарственных препаратов: обзор регуляторных подходов // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – Т. 14, № 4. – С. 386–399. DOI: 10.30895/1991-2919-2024-14-4-386-399
 30. Чикина И.В., Онегин С.В., Парфенов А.А., Трубников А.А. Современное экстремальное фармацевтическое производство: проблемы и перспективы // Пациентоориентированная медицина и фармация. – 2024. – Т. 2, № 2. – С. 43–50. DOI: 10.37489/2949-1924-0049
 31. Ali S.N.S., Mobina L., Mehfuza M., Seema P., Ahmed A., Khan G.J. Analytical Method Development and Validation and Forced Degradation Stability-Indicating Studies of Favipiravir by RP-HPLC and UV in Bulk and Pharmaceutical Dosage Form // Journal of Pharmaceutical Research International. – 2021. – Vol. 33, Issue 48B. – P. 254–271. DOI: 10.9734/jpri/2021/v33i48B33283
 32. Гусев А.Б., Юревич М.А. Фармацевтический суверенитет России: проблемы и пути достижения // Terra economicus. – 2023. – № 3. – С. 17–31. DOI: 10.18522/2073-6606-2023-21-3-17-31
 33. Оборин М.С. Проблемы и перспективы импортозамещения в фармацевтической отрасли региона // Научный вестник: финансы, банки, инвестиции. – 2020. – Т. 3, № 52. – С. 185–194. EDN: DERZSE
 34. Раднаева С.Э., Мацкевич И.В., Ухакишинова Е.М. Фармацевтическая отрасль в России: анализ и экономические аспекты развития // Вестник Бурятского государственного университета. Экономика и менеджмент. – 2020. – № 3. – С. 31–40. DOI: 10.18101/2304-4446-2020-3-31-40
 35. Григорян Г.А. Влияние политических и экономических санкций на внешнеэкономическую деятельность Российской Федерации // Право: история, теория, практика: материалы V Международной научной конференции (г. Санкт-Петербург, июль 2017 г.). Санкт-Петербург: Свое издательство, 2017. – С.128–131. EDN: ZBJNFB
 36. Пономаренко Е.В. Политическая экономия и санкции против России: причины и следствия // Международная торговля и торговая политика. – 2022. – Т. 8, № 3 (31). – С. 6–23. DOI: 10.21686/2410-7395-2022-3-7-23
 37. Павлова С.А., Павлов И.Е., Амирасланов И.Д. Экономические санкции как предпосылка развития национальной экономики России // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – № 11(125). – С. 27. DOI: 10.23670/IRJ.2022.125.22
 38. Фисенко В.С., Соломатина Т.В., Фаррахов А.З., Юрочкин Д.С., Мамедов Д.Д., Голант З.М. Анализ условий и выработка путей совершенствования системы подготовки фармацевтических и медицинских работников, направленных на развитие потенциала деятельности производственных аптек в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. – 2023. – № 4. – С. 29–42. EDN: CYOTYR
 39. Тлепина Ш.В. Современные тенденции в правовом регулировании деятельности фармацевтических работников // Вестник Института права Башкирского государственного университета. – 2021. – № 3(11). – С. 78–90. DOI: 10.33184/vest-law-bsu-2021.11.10
 40. Шевченко О.А. К вопросу об особенностях регулирования труда фармацевтических и иных работников // Вестник университета имени О.Е. Кутафина (МГЮА). – 2017. – № 10(38). – С. 129–137. DOI: 10.17803/2311-5998.2017.38.10.129-137

41. Ивахненко О.И., Ряженев В.В., Максимкина Е.А., Фисенко В.С., Савоскин О.В., Кузнецова М.М. Анализ фактических результатов реализации лекарственного обеспечения в рамках программы высокотратных нозологий // Фармация и фармакология. – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 15–31. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-1-15-31
42. Сергеев Ю.Д., Бисюк Ю.В., Вериковский В.А., Голева И.В., Черникова Г.Н. Медико-юридические аспекты назначения лекарственных препаратов вне инструкции по медицинскому применению (off-label) // Медицинское право. – 2021. – № 4. – С. 3–9. EDN: ANYKET
43. Старченко А.А. Риск-ориентированная модель в системе ОМС: проблема применения лекарственных средств «вне инструкции» // Медицинское право. – 2021. – № 5. – С. 30–45. EDN: RCLPYT
44. Кузнецова Е.Ю., Овчинникова П.П., Семенчева А.С. Проблема применения лекарственных препаратов «off-label» в России // Международный научно-исследовательский журнал. – 2020. – № 9(99). – С. 133–138. DOI: 10.23670/IRJ.2020.99.9.022
45. Рябова Е.И., Гусева О.Л., Рябова Е.В. Об актуальности изготовления экстремальных лекарственных форм в аптеке многопрофильного стационара // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 80–82. DOI: 10.30809/solo.1.2021.26
46. Егорова С.Н. Может ли медицинская организация обойтись без экстремальных лекарственных препаратов? // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 42–46. DOI: 10.30809/solo.1.2021.11
47. Гаранкина Р.Ю., Самощенко И.Ф., Захарочкина Е.Р., Кондратова Д.В., Бехорашвили Н.Ю. Орфанные заболевания: регулирование лекарственного обеспечения пациентов в России // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2023. – Т. 25, № 4. – С. 78–90. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-4-38-47
48. Фаррахов А.З. Возрождение производственных аптек как актуальная задача здравоохранения // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – Т. 14, № 4. – С. 380–385. DOI: 10.30895/1991-2919-2024-14-4-380-385
49. Орлова Н.В., Ильенко Л.И. Экстремальное производство лекарственных препаратов – преимущества и перспективы // Медицинский алфавит. – 2023. – № 13. – С. 7–10. DOI: 10.33667/10.33667/2078-5631-2023-13-7-10
50. Ватанская О.А., Жидкова Ю.Ю., Еникеева Р.А. Практическая значимость экстремальной рецептуры в современной фармацевтической практике // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 39, № S3-4. – С. 23–27. EDN: QERILV

АВТОРЫ

Гаранкина Римма Юрьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0003-4312-8672. E-mail: garankina_r_yu@staff.sechenov.ru

Ряженев Василий Вячеславович – доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой регуляторных отношений в области обращения лекарственных препаратов и медицинских изделий ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-1278-5883. E-mail: ryazhenov_v_v_2@staff.sechenov.ru

Максимкина Елена Анатольевна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0003-1802-8928. E-mail: maksimkina.e@mail.ru

Фисенко Виктор Сергеевич – Первый заместитель Министра здравоохранения Российской Федерации, Министерство здравоохранения Российской Федерации. ORCID ID: 0009-0002-0918-737X. E-mail: fisenkovs@minzdrav.gov.ru

Алехин Алексей Викторович – генеральный директор ООО «УК Фармаклон Групп», ассистент кафедры БМТ-3 ФГБОУ ВО МГТУ им. Н.Э. Баумана. ORCID ID: 0009-0003-5882-8994. E-mail: Ava@pharmaclon.ru

Тарасов Вадим Владимирович – доктор фармацевтических наук, профессор, директор

Института трансляционной медицины и биотехнологии, профессор кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-9394-7994. Email: tarasov_v_v@staff.sechenov.ru

Чижов Кирилл Алексеевич – студент Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0009-0008-7757-1609. E-mail: chizhow.kirill2016@yandex.ru

Самощенко Ирина Федоровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева». ORCID ID: 0000-0001-9673-1091. E-mail: samoshchenkova.i@yandex.ru

Бехорашвили Нана Юзовна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0003-3407-1969. E-mail: bekorashvili_n@staff.sechenov.ru

Захарочкина Елена Ревовна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0009-0003-6791-8908. E-mail: zakharochkina_e_r@staff.sechenov.ru

