



2025 Том / Volume XIII

№ 6

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**

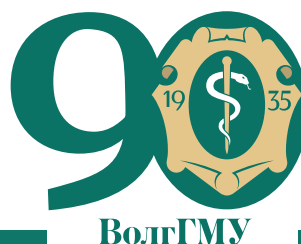
Pharmacology and Clinical
Pharmacology

**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. Подписано в печать 29.11.2025; выход в свет 12.12.2025

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 6, 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

ОБЗОРЫ / REVIEWS

<i>Д.В. Куркин, Н.А. Осадченко, Д.А. Бакулин, Е.И. Морковин, С.А. Воскресенский, Д.В. Мальцев, М.О. Мальцева, Ю.В. Горбунова, О.В. Маринчева, В.И. Зверева, Ю.А. Колосов, Е.В. Павлова, И.С. Крысанов, Д.А. Галкина, А.В. Заборовский, А.В. Стрыгин, К.Н. Корянова, О.А. Ахвердова, Л.Х. Акаева, Л.С. Идрисова, Ж.И. Глушанян, И.Е. Макаренко, Р.В. Драй, А.С. Шуваева, О.В. Шаталова, В.И. Петров</i> Обзор лекарственных средств, одобренных FDA в период с 2012 по 2024 годы.....432	<i>D.V. Kurkin, N.A. Osadchenko, D.A. Bakulin, E.I. Morkovin, S.A. Voskresenskiy, D.V. Maltsev, M.O. Maltseva², Yu.V. Gorbunova¹, O.V. Marincheva, V.I. Zvereva, Yu.A. Kolosov, E.V. Pavlova, I.S. Krysanov, D.A. Galkina, A.V. Zaborovskiy, A.V. Strygin, K.N. Koryanova, O.A. Akhverdova, L.Kh. Akaeva, L.S. Idrisova, Zh.I. Glushanyan, I.E. Makarenko, R.V. Drai, A.S. Shuvaeva, O.V. Shatalova, V.I. Petrov</i> Review of medicines approved by the Food and Drug Administration from 2012 to 2024432
---	--

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / RESEARCH ARTICLES

<i>Ш.П. Абдуллаев, И.В. Буре, М.Н. Шатохин, Ш.П. Абдуллаев, П.О. Бочков, С.Н. Тучкова, К.Б. Мирзаев, О.Б. Лоран, Д.А. Сычев</i> Влияние генетического варианта CYP3A4*22 и уровня экспрессии плазменной микроРНК miR-27b на равновесную концентрацию силодозина и результаты терапии у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: проспективное обсервационное исследование487	<i>Sh.P. Abdullaev, I.V. Bure, M.N. Shatokhin, Sh.P. Abdullaev, P.O. Bochkov, S.N. Tuchkova, K.B. Mirzaev, O.B. Loran, D.A. Sychev</i> Impact of CYP3A4*22 Genetic Variant and Plasma microRNA mir-27b Expression Level on Silodosin Steady-State Concentration and Therapy Outcomes in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia: A Prospective Observational Trial.....487
<i>У.М. Ибрагимова, Н.В. Валуйский, В.Р. Райберг, С.А. Сорокина, К.И. Жукова, Д.К. Дерягин, И.С. Ухоренко, А.А. Григорьева, Д.М. Щевников, В.П. Зайцев, Р.А. Литвинов</i> Синтез и мультимодальная активность 3a,6-эпоксиизоиндола-2(3H)-(карбокс/тио/селен)амидов в моделях реакции гликирования, окислительного стресса и воспаления, ориентация на разработку средств, воздействующих на триггерные механизмы фиброобразования500	<i>U.M. Ibragimova, N.V. Valuysky, V.R. Rayberg, S.A. Sorokina, K.I. Zhukova, D.K. Deryagin, I.S. Ukhorenko, A.A. Grigoryeva, D.M. Shchevnikov, V.P. Zaytsev, R.A. Litvinov</i> Synthesis and multimodal activity of 3a,6-epoxyisoindole-2(3H)-(carbox/thio/seleno)amides in models of glycation, oxidative stress, and inflammation: Toward the development of agents targeting the triggering mechanisms of fibrogenesis500
<i>Р.И. Ягудина, О.Л. Листова</i> Характеристика потребителей сахароснижающих препаратов в рамках льготного лекарственного обеспечения на примере Ставропольского края515	<i>R.I. Yagudina, O.L. Listova</i> Characteristics of consumers of hypoglycemic drugs within the framework of preferential drug provision, using the example of the Stavropol Territory516
<i>П.И. Макаревич, Н.А. Александрович, П.А. Подлесная, Ю.Г. Казашвили, П.А. Белый, К.Я. Заславская, А.В. Таганов, И.Н. Дьякова, Л.И. Щербаклова, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, В.С. Щербаклова</i> Оценка физико-химических свойств и биологической активности лекарственных препаратов на основе тирзепатида529	<i>P.I. Makarevich, N.A. Alexandrushkina, P.A. Podlesnaya, Yu.G. Kazaishvili, P.A. Belyy, K.Ya. Zaslavskaya, A.V. Taganov, I.N. Dyakova, L.I. Shcherbakova, K.N. Koryanova, E.S. Mishchenko, V.S. Shcherbakova</i> Evaluation of Physicochemical Properties and Biological Activity of Tirzepatide-Based Drugs529

УДК: 615.02:615.1/.4



Обзор лекарственных средств, одобренных FDA в период с 2012 по 2024 годы

Д.В. Куркин^{1,2}, Н.А. Осадченко¹, Д.А. Бакулин¹, Е.И. Морковин¹, С.А. Воскресенский²,
Д.В. Мальцев², М.О. Мальцева², Ю.В. Горбунова¹, О.В. Маринчева¹, В.И. Зверева¹,
Ю.А. Колосов¹, Е.В. Павлова¹, И.С. Крысанов¹, Д.А. Галкина¹, А.В. Заборовский¹, А.В. Стрыгин²,
К.Н. Корянова^{3,4}, О.А. Ахвердова³, Л.Х. Акаева³, Л.С. Идрисова³, Ж.И. Глушанян³,
И.Е. Макаренко^{1,5}, Р.В. Драй⁵, А.С. Шуваева¹, О.В. Шаталова², В.И. Петров²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 127473, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

³ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 357500, 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 Закрытое акционерное общество «Фарм-Холдинг», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34-А

E-mail: strannik986@mail.ru

Получена 15.03.2025

После рецензирования 18.08.2025

Принята к печати 20.10.2025

Цель. Описать ключевые характеристики лекарственных препаратов, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), выпущенных фармацевтическими компаниями за период 2012–2024 гг.

Материалы и методы. Анализ произведен по данным из публикаций FDA, относящихся к одобрению лекарственных препаратов за период с 2012 по 2024 год. Препараты систематизировали по году, пути и поводу одобрения, характеру действующего вещества (синтетический, полусинтетический, природный или биологический) и целевому заболеванию (показание к применению) в соответствии с кодами анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ).

Результаты. За анализируемый период FDA одобрило значительное количество лекарственных препаратов, при этом сохранялась стабильная доля малых молекул при значимом тренде роста числа одобренных биологических препаратов (моноклональные антитела, CAR-T, siRNA, генная терапия и др.). Наибольшую долю составили противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы (группа L по АТХ), демонстрирующие устойчивый рост с прогнозируемым ростом в будущем. Стабильно высоким остался интерес к препаратам для лечения метаболических нарушений и заболеваний нервной системы с появлением инновационных терапевтических подходов. Отмечен постепенный рост числа репозиционирования и расширений показаний. Пандемия COVID-19

Для цитирования: Д.В. Куркин, Н.А. Осадченко, Д.А. Бакулин, Е.И. Морковин, С.А. Воскресенский, Д.В. Мальцев, М.О. Мальцева, Ю.В. Горбунова, О.В. Маринчева, В.И. Зверева, Ю.А. Колосов, Е.В. Павлова, И.С. Крысанов, Д.А. Галкина, А.В. Заборовский, А.В. Стрыгин, К.Н. Корянова, О.А. Ахвердова, Л.Х. Акаева, Л.С. Идрисова, Ж.И. Глушанян, И.Е. Макаренко, Р.В. Драй, А.С. Шуваева, О.В. Шаталова, В.И. Петров. Обзор лекарственных средств, одобренных FDA в период с 2012 по 2024 годы. *Фармация и фармакология*. 2025;13(6):432–486. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-6-432-486

© Д.В. Куркин, Н.А. Осадченко, Д.А. Бакулин, Е.И. Морковин, С.А. Воскресенский, Д.В. Мальцев, М.О. Мальцева, Ю.В. Горбунова, О.В. Маринчева, В.И. Зверева, Ю.А. Колосов, Е.В. Павлова, И.С. Крысанов, Д.А. Галкина, А.В. Заборовский, А.В. Стрыгин, К.Н. Корянова, О.А. Ахвердова, Л.Х. Акаева, Л.С. Идрисова, Ж.И. Глушанян, И.Е. Макаренко, Р.В. Драй, А.С. Шуваева, О.В. Шаталова, В.И. Петров, 2025

For citation: D.V. Kurkin, N.A. Osadchenko, D.A. Bakulin, E.I. Morkovin, S.A. Voskresenskiy, D.V. Maltsev, M.O. Maltseva, Yu.V. Gorbunova, O.V. Marincheva, V.I. Zvereva, Yu.A. Kolosov, E.V. Pavlova, I.S. Krysanov, D.A. Galkina, A.V. Zaborovskiy, A.V. Strygin, K.N. Koryanova, O.A. Akhverdova, L.Kh. Akaeva, L.S. Idrisova, Zh.I. Glushanyan, I.E. Makarenko, R.V. Drai, A.S. Shuvaeva, O.V. Shatalova, V.I. Petrov. Review of medicines approved by the Food and Drug Administration from 2012 to 2024. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(6):432–486. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-6-432-486

не оказала существенного влияния на общую структуру одобрений и было одобрено лишь два специфических препарата для лечения COVID-19. Отмечен рост одобрений для орфанных заболеваний и появление инновационных терапевтических подходов: генной терапии, РНК-интерференции, клеточных технологий и биспецифических антител.

Заключение. В период с 2012 по 2024 год в фармацевтической индустрии отмечается фундаментальный сдвиг в сторону биотехнологических методов разработки, персонализированной медицины и таргетной терапии. В течение рассматриваемого периода доля одобрения малых молекул оставалась достаточно стабильной, но можно отметить устойчивый (по сравнению с предыдущими периодами) рост числа одобрений биотехнологических продуктов (моноклональные антитела, генная и РНК-терапия). Наибольший прирост отмечен в классе L (противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы), что отражает фокус внимания глобальных фармацевтических компаний к фундаментальному изучению и открытию возможностей фармакотерапии в области онкологии и иммунитета. Необходимо отметить тренд на разработку лекарственных средств для лечения редких (орфанных) заболеваний. В области терапии метаболических расстройств, за указанный период, одобрены препараты, которые перевернули понимание целого кластера болезней и подходов к терапии, сформировался новый стандарт терапии за счёт ингибиторов SGLT2 и агонистов рецепторов инкретиновой системы, включая молекулы оказывающее мультитаргетное влияние. Пандемия COVID-19 привела к ограниченному числу одобрений лекарственных препаратов для лечения инфекции, благодаря ей приоткрыта «дверца» к разработке вакцин нового поколения, во многом принципиально отличающихся от существующих в настоящее время. Открытие новых средств для борьбы с инфекционными агентами различной природы (бактерии, простейшие, вирусы, грибки и паразиты) также являются одной из приоритетных целей фармацевтических компаний, о чем свидетельствует значительная доля одобрения препаратов с подобным действием. По «поводам регистрации» основная доля приходилась на оригинальные препараты; вклад новых комбинаций и лекарственных форм был максимальным в середине периода и затем снижался. В связи с прекращением действия патентной защиты на многие препараты и накоплений данных об их эффектах в постмаркетинговом периоде можно закономерно отметить постепенный рост числа репозиционирований и расширений показаний.

Ключевые слова: FDA; ATX; таргетная терапия; тенденции лекарственного дизайна; одобренные лекарственные препараты; новые лекарственные препараты

Список сокращений: ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ИДПП4 — ингибитор дипептидилпептидазы 4 типа; ИНГЛТ2 — ингибитор натрий-глюкозного контранспортера 2 типа; ЛГ — лютеинизирующий гормон; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота; НМРЛ — немелкоклеточный рак лёгкого; СД — сахарный диабет; СД1 — сахарный диабет первого типа; СД2 — сахарный диабет второго типа; СМА — спинальная мышечная атрофия; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких; ЦМВ — цитомегаловирус; ЦНС — центральная нервная система; CD — кластер дифференцировки (Cluster of differentiation); CGRP — пептид, связанный с геном кальцитонина; FDA — управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and drug administration); IFN — интерферон; IL — интерлейкин (Interleukin); mAb — моноклональное антитело; siRNA — малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

Review of medicines approved by the Food and Drug Administration from 2012 to 2024

D.V. Kurkin^{1,2}, N.A. Osadchenko¹, D.A. Bakulin¹, E.I. Morkovin¹, S.A. Voskresenskiy²,
 D.V. Maltsev², M.O. Maltseva², Yu.V. Gorbunova¹, O.V. Marincheva¹, V.I. Zvereva¹,
 Yu.A. Kolosov¹, E.V. Pavlova¹, I.S. Krysanov¹, D.A. Galkina¹, A.V. Zaborovskiy¹, A.V. Strygin²,
 K.N. Koryanova^{3,4}, O.A. Akhverdova³, L.Kh. Akaeva³, L.S. Idrisova³, Zh.I. Glushanyan³,
 I.E. Makarenko^{1,5}, R.V. Drai⁵, A.S. Shuvaeva¹, O.V. Shatalova², V.I. Petrov²

¹ Russian University of Medicine,

4 Dolgorukovskaya Str., Moscow, Russia, 127006

² Volgograd State Medical University,

1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400066

³ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,

11 Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,

2/1 Barrikadnaya Str., bldg. 1, Moscow, Russia, 125993

⁵ Pharm-Holding,

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

E-mail: strannik986@mail.ru

The aim. To describe the key characteristics of medical products approved by the Food and Drug Administration (FDA) and released by pharmaceutical companies from 2012 to 2024.

Materials and methods. The analysis is based on data from FDA publications related to the approval of medical products from 2012 to 2024. The products were systematized by year, pathway and reason for approval, nature of the active substance (synthetic, semi-synthetic, natural or biological) and target disease (indication for use) in accordance with the codes of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification.

Results. During the analyzed period, the FDA approved a significant number of medicines, while maintaining a stable proportion of small molecules with a significant upward trend in the number of approved biologicals (monoclonal antibodies, CAR-T, siRNA, gene therapy, etc.). The largest proportion was accounted for by antitumor drugs and immunomodulators (group L according to ATC), demonstrating steady growth with projected growth in the future. Interest in drugs for the treatment of metabolic disorders and diseases of the nervous system remained steadily high, with the emergence of innovative therapeutic approaches. A gradual increase in the number of repositionings and extensions of indications was noted. The COVID-19 pandemic did not have a significant impact on the overall structure of approvals, and only two specific medicines for the treatment of COVID-19 were approved. There has been an increase in approvals for orphan diseases and the emergence of innovative therapeutic approaches: gene therapy, RNA interference, cell technologies, and bispecific antibodies.

Conclusion. In the period from 2012 to 2024, the pharmaceutical industry has seen a fundamental shift towards biotechnological development methods, personalized medicine, and targeted therapy. During the period under review, the proportion of small molecule approvals remained fairly stable, but a steady (compared to previous periods) increase in the number of biotechnology product approvals (monoclonal antibodies, gene and RNA therapy) can be noted. The largest increase was noted in class L (antitumor drugs and immunomodulators), which reflects the focus of global pharmaceutical companies on the fundamental study and discovery of pharmacotherapy opportunities in the oncology and immunity. It is necessary to note the trend towards the development of drugs for the treatment of rare (orphan) diseases. In the field of therapy for metabolic disorders, during the specified period, drugs were approved that revolutionized understanding of an entire cluster of diseases and approaches to therapy, and a new standard of therapy was formed due to SGLT2 inhibitors and agonists of the incretin system receptors, including molecules with a multi-targeted effect. The COVID-19 pandemic led to a limited number of drug approvals for the treatment of this infection but thanks to it, the "door" to the development of new generation vaccines has been opened, which are largely fundamentally different from those currently existing. The discovery of new means to combat infectious agents of various nature (bacteria, protozoa, viruses, fungi, and parasites) is also one of the priority goals of pharmaceutical companies, as evidenced by a significant proportion of approvals of drugs with a similar effect. In terms of "reasons for registration," the main share fell on original drugs; the contribution of new combinations and dosage forms was at its peak in the middle of the period and then decreased. Due to the expiration of patent protection for many drugs and the accumulation of data on their effects in the post-marketing period, a gradual increase in the number of repositionings and extensions of indications can be logically noted.

Keywords: FDA; ATC; targeted therapy; trends in drug design; approved medicines; new medicines

Abbreviations: HSC — hematopoietic stem cells; GIT — gastrointestinal tract; iDPP4 — dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; iSGLT2 — sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; LH — luteinizing hormone; mRNA — messenger ribonucleic acid; NSCLC — non-small cell lung cancer; DM — diabetes mellitus; DM1 — type 1 diabetes mellitus; DM2 — type 2 diabetes mellitus; SMA — spinal muscular atrophy; FSH — follicle-stimulating hormone; COPD — chronic obstructive pulmonary disease; CMV — cytomegalovirus; CNS — central nervous system; CD — cluster of differentiation; CGRP — calcitonin gene-related peptide; FDA — Food and Drug Administration; IFN — interferon; IL — Interleukin; mAb — monoclonal antibody; siRNA — small interfering ribonucleic acid; VEGF — vascular endothelial growth factor.

ВВЕДЕНИЕ

Современная фармакотерапия большинства заболеваний существенно отличается от той, которая существовала несколько десятилетий назад. Знания и понимание болезни, достижения фундаментальных наук все точнее определяют мишень для терапевтического воздействия, позволяя проводить процесс лечения не только эффективно, но и на уровне максимально комфортном для пациента. Разработка оригинальных лекарственных средств удовлетворяет потребности социума, врача и пациента, предлагая новое средство для лечения заболевания, в то время как разработка новой лекарственной формы оригинального препарата, создание воспроизведенного препарата или включение действующего вещества в состав

комбинированного препарата направлено в большей степени на повышение удобства и удовлетворенности пациента [1, 2]. Расширение научных знаний и технических возможностей человека определяет эволюцию фармакотерапии практически каждого известного заболевания. Процессы, составляющие жизненный цикл лекарственного препарата крайне разнообразны, но их объединяют такие характеристики, как инновационность, высокие стандарты качества, стоимость и сложная формальная регламентация [3–5].

Стратегии создания новых лекарственных препаратов за прошедшие несколько десятилетий существенно не изменились, и имеющиеся фармацевтические разработки по-прежнему представлены как оригинальными препаратами,

так и их копиями, различными комбинациями, а также новыми лекарственными формами уже известных действующих веществ, включая те, в отношении которых произошло так называемое репозиционирование, в результате которого была установлена перспективность применения при заболеваниях, отличающихся от первоначальных целей разработки молекулы. Следует отметить, что значительно поменялся качественный уровень разрабатываемых продуктов, поскольку заметна тенденция инвестирования фармацевтических компаний в поиск и удовлетворение потребностей пациентов в части удобства лекарственной терапии [6–8].

Разработка лекарственных препаратов относится к рискованным, длительным и высокочастотным процессам на всех этапах жизненного цикла, поскольку инвестиции в создаваемый продукт не прекращаются практически до полного его ухода с рынка, что, однако случается достаточно редко [9, 10]. Если сосредоточить внимание непосредственно на процессе разработки оригинального лекарственного средства, то его, с некоторыми допущениями, можно разделить на поиск и обоснование мишени для терапевтического воздействия, выбор из ряда соединений наилучшего по способности воздействовать на терапевтическую мишень, оптимизация характеристик выбранного соединения и изучение его фармакодинамических, фармакокинетических и токсикокинетических свойств, выполнение регистрационных исследований, регистрацию и получение пострегистрационных данных [9, 11, 12]. Важно отметить, что временные, трудовые и финансовые затраты наиболее значительны вплоть до регистрации лекарственного препарата, однако сведения, получаемые на пострегистрационном этапе, то есть в период продаж, имеют фундаментальный характер для будущих разработок или модернизации существующих. Именно анализ различных аспектов обращения лекарственных средств позволяет выявить пациентские потребности и запросы общества, что определяет перспективу, указывает направление рынка и маяки успешности реализации новых продуктов для разработчиков [5, 13]. Учитывая, что для разработки оригинального лекарственного средства с каждым годом требуется все возрастающее количество ресурсов и, как правило, оригинальное лекарственное средство в большей мере отвечает критериям потребности врача и общества, для создания воспроизведенных препаратов, новых лекарственных форм, комбинаций, систем доставки и т.д., ресурсов требуется значительно меньше, поскольку эти направления в большей степени ориентированы на потребность пациента [7, 8, 14].

Фармацевтическая промышленность безусловно является важной составляющей экономики государства и наиболее привлекательной в плане инвестиций. Выступая в роли основного бенефициара результатов фундаментальных наук и основным драйвером их прикладной функции, фармация демонстрирует значительный прогресс в области лечения заболеваний, которые ранее считались неизлечимыми. Важно отметить, что современная фармация все больше использует пациентоцентричную парадигму в разработке лекарств, представляя пациенту препараты в новых лекарственных формах, комбинациях, дозах и способах доставки. Доля препаратов, созданных биотехнологическим путем, продолжает увеличиваться. Сегмент лекарственных средств для лечения орфанных заболеваний также постепенно увеличивается [15–17].

Представленные данные вызывают интерес, указывая на тренды в разработке лекарств и демонстрируя возможности современных фармацевтических компаний предлагать порой «революционные» решения ранее нерешаемых задач медико-профилактических служб [18–20].

Глобальная аналитика и мониторинг фармацевтического рынка позволяют определять текущую ситуацию и векторы развития, а также проблемы с текущими разработками или продуктами, что является источником ценной информации для целей здравоохранения, фармацевтического маркетинга и промышленности.

В представленной работе отражена история одобрений Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) лекарственных препаратов, производимых зарубежными фармацевтическими компаниями, включая лидеров фармацевтического рынка.

ЦЕЛЬ. Обозначить и описать ключевые характеристики лекарственных препаратов, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), выпущенных зарубежными фармацевтическими компаниями за период 2012–2024 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные для анализа были собраны из официальных источников, учитывая все лекарственные препараты, одобренные FDA за период с 2012 по 2024 год. Препараты систематизировали по году, пути и поводу одобрения, характеру действующего вещества (синтетический, полусинтетический, природный или биологический) и целевому заболеванию (показание к применению) в соответствии с кодами анатомо-терапевтическо-химической

классификации (АТХ). Выделены следующие пути одобрения: оригинальный лекарственный препарат, воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик), новая лекарственная форма, новая комбинация, новое применение, новый производитель, перерегистрация.

Под термином «Биоаналогичный лекарственный препарат» (биоаналог, биоподобный лекарственный препарат, биосимилар) подразумевали биологический лекарственный препарат, который содержит версию действующего вещества зарегистрированного биологического оригинального (референтного) препарата и для которого продемонстрировано сходство (подобие) на основе сравнительных исследований с референтным препаратом по показателям качества, биологической активности, эффективности и безопасности.

Под термином «Воспроизведенный лекарственный препарат» (дженерик) подразумевали лекарственный препарат, который имеет такой же количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и оригинальный препарат, и биоэквивалентность которого оригинальному лекарственному препарату подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности. Различные соли, эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества признаются одним и тем же действующим веществом, если их безопасность и эффективность существенно не отличаются. Различные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением признаются в рамках исследований биодоступности одной и той же лекарственной формой.

Также к категории «Воспроизведенный препарат» (исключительно в рамках данной статьи, для удобства восприятия информации) условно относили гибридный лекарственный препарат – лекарственный препарат, не подпадающий под определение воспроизведенного лекарственного препарата при невозможности подтверждения его биоэквивалентности с помощью исследований биодоступности, а также в случае, если в данном препарате произошли изменения действующего вещества (веществ), показаний к применению, дозировки, лекарственной формы или пути введения по сравнению с оригинальным препаратом.

Препараты разделяли по сферам применения в соответствии с кодами анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ):

- Код А: Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ;
- Код В: Препараты, влияющие на кроветворение и кровь;

- Код С: Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы;
- Код D: Препараты для лечения заболеваний кожи;
- Код G: Препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны;
- Код H: Гормональные препараты для системного использования (исключая половые гормоны);
- Код J: Противомикробные препараты для системного использования;
- Код L: Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы;
- Код M: Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы;
- Код N: Препараты для лечения заболеваний нервной системы;
- Код P: Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты;
- Код R: Препараты для лечения заболеваний респираторной системы;
- Код S: Препараты для лечения заболеваний органов чувств;
- Код V: Прочие лекарственные препараты.

Данные по назначениям ЛП, а также информация о механизме действия, взяты из опубликованных общих характеристик лекарственных препаратов (ОХЛП), опубликованных на сайте Drugs.com. Для описания ранее зарегистрированных лекарственных препаратов, для которых представлено новое назначение, также использованы отчеты Drugs.com. Поиск литературных данных о фундаментальных исследованиях, касающихся механизмов действия представленных ЛП осуществляли в базах данных PubMed, ResearchGate, Google Академия и elibrary.ru.

Для систематизации данных, расчётов долей и тенденций, а также визуализации полученных результатов использовали программный пакет R: R version 4.5.1 (2025-06-13 ucrt), ggplot2 version 3.5.2, RStudio 2025.05.1 Build 513.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе истории одобрений учитывали общее количество одобрений, одобрения новых молекул, комбинаций, лекарственных форм и/или показаний к применению, а также воспроизведенных препаратов; изменения производителя или перерегистрация учитывали в категории «другое» (не представлена в текстовом описании).

2012

За 2012 год было одобрено 65 препаратов. Среди них было 27 новых оригинальных молекул. Как и во всех остальных годах, кроме 2016 г., самую

большую долю составляли противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы (класс L). Для 14 препаратов одобрение было связано со сменой производителя и для 5 произведена перерегистрация. Зарегистрировано 11 новых комбинаций и 9 новых лекарственных форм. Для 6 лекарственных средств добавлено новое показание. Распределение по классам АТХ и химическому типу представлено на Рисунке 1.

Висмодегиб (Erivedge®) одобрен для лечения метастатической базальноклеточной карциномы или этого заболевания на поздних стадиях. Действует через сигнальный путь Hedgehog: селективно ингибирует белок Smoothened, что подавляет патологическую активацию Hedgehog-сигнала, характерную для некоторых базальноклеточных карцином¹.

Глюкарпидаза (Voraxaze®) — фермент (карбоксипептидаза), который превращает метотрексат в неактивные метаболиты, снижая его плазменную концентрацию. Применяется как средство для лечения передозировки метотрексата, приводящей к почечной недостаточности и последующим снижением его клиренса².

Одобрен сильный опиоидный агонист — фентанил (Subsys) — в форме спрея для сублингвального введения для ускоренной абсорбции. Применяется для купирования эпизодов неукротимой боли у пациентов с опухолями, получающих лечение опиатами и обладающих резистентностью к ним³.

Одобрена талиглукераза-α (Ellelyso®) — рекомбинантная человеческая глюкоцереброзидаза для заместительной ферментной терапии при болезни Гоше. Фермент дополняет недостаточную лизосомальную активность, способствуя расщеплению накопленного глюкозилцерида. Ellelyso® (готовый препарат талиглукеразы-α) производится с использованием растительной клеточной культуры (система экспрессии в клетках моркови) — это первый одобренный FDA препарат, произведённый с применением растительной ProCellEx®-платформы⁴.

Получил одобрение радиофармацевтический препарат, содержащий в качестве действующего вещества флорбеттапир F-18 (Amyvid®). Он используется в позитронно-эмиссионной томографии для визуализации β-амилоида в головном мозге. Диагностическая процедура помогает в оценке наличия плотных амилоидных бляшек, связанных с болезнью Альцгеймера⁵.

Создан гель для местного применения на основе ингенол мебутата (Picato®). Действующее вещество сочетает прямое цитолитическое действие на пораженные кератиноциты и способствует воспалительному ответу в месте поражения, что используется для лечения актинических кератозов⁶.

В 2012 году был разработан пегилированный пептид пегинесатид (Omontys®), являющийся агонистом рецептора эритропоэтина. Препарат на его основе планировали использовать для стимуляции эритропоэза у пациентов с анемией, возникшей на фоне диализа по поводу хронической болезни почек. Примечательно, что несмотря на одобрение, в 2013 году этот препарат был снят с производства и был объявлен отзыв всех вышедших серий, поскольку в исследовании PEARL было выявлено, что препарат уступал референтным (дарбэпоитину) по параметрам безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы.

2013

За 2013 год FDA было одобрено 73 лекарственных препарата, 28 из которых были представлены новыми молекулами (включая 10 молекул биологического происхождения), 11 — новыми комбинациями лекарственных средств; в 15 случаях лекарственные препараты имели новую лекарственную форму или новое показание к применению. Распределение по классам АТХ и химическому типу представлено на Рисунке 2.

Примеры препаратов, получивших одобрение: церитиниб (Zykadia®; препарат для лечения неоперабельного или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого [НМРЛ] с определенной мутацией)⁷, тисагенлеклейсел (Kymriah®; первая генная терапия, одобренная для лечения острых лимфобластных лейкозов у детей и молодых людей)⁸, ниволумаб (Opdivo®; препарат для лечения различных видов рака, включая меланому и рак легкого), дурвалумаб (Imfinzi®; одобрен для лечения рака легкого, в частности, для пациентов с местнораспространенным недоступным для хирургического вмешательства заболеванием)⁹, Entresto® (сакубитрил+валсартан; комбинированный препарат для лечения хронической сердечной недостаточности)¹⁰.

Препарат помалидомида (Pomalyst®) одобрен как новый противоопухолевый агент¹¹. Это производное

¹ Drugs.com. Erivedge. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/erivedge.html>

² Drugs.com. Voraxaze. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/voraxaze.html>

³ Drugs.com. Subsys. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/subsys.html>

⁴ Drugs.com. Ellelyso. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ellelyso.html>

⁵ Drugs.com. Amyvid. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/amyvid.html>

⁶ Drugs.com. Picato Gel. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/picato.html>

⁷ Drugs.com. Zykadia. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/zykadia.html>

⁸ Drugs.com. Kymriah. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/kymriah.html>

⁹ Drugs.com. Imfinzi. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/imfinzi.html>

¹⁰ Drugs.com. Entresto. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/entresto.html>

¹¹ Drugs.com. Pomalyst. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/pomalyst.html>

талидомида¹² — представитель следующего поколения иммуномодуляторов после леналидомида, его особенность заключается в способности ингибировать как опухолевые клетки, так и сосудистые компартменты миеломного рака [21].

Заслуживает отдельного внимания одобрение канаглифлозина (Invokana®), второго, но далеко не последнего, одобренного глифлозина не только для лечения СД2, но и для профилактики его сердечно-сосудистых осложнений¹³.

Риоцигуат (Adempas®) представляет собой первый в классе стимулятор растворимой гуанилатциклазы для лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии и легочной артериальной гипертензии¹⁴. Второй одобренный препарат мацитентан (Opsumit®) для лечения этого же заболевания представляет собой антагонист двух подтипов рецепторов эндотелина А и В¹⁵. Третий препарат для лечения артериальной гипертензии — трепростинил (Orenitram®) — искусственный простагландин вызывающий вазодилатацию в легких¹⁶.

Ингибитор протеазы NS3/4A симепревир (Olysio™)¹⁷ и ингибитор белка NS5В вируса гепатита С софосбувир (Sovaldi)¹⁸ это два первых в классе препарата для лечения гепатита С.

Для лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии одобрен антисмысловый олигонуклеотид второго поколения мипомерсен (Kynamro™)¹⁹, который связывается с информационной РНК, кодирующей аполипопротеин В-100, его формула устойчива к нуклеазам и поэтому его можно вводить пациенту еженедельно [22].

2014

В 2014 году одобрение FDA получили 92 лекарственных препарата, из которых 46 были оригинальными молекулами (включая 15 биологического происхождения), а 15 — новыми комбинациями; в 15 случаях лекарственные препараты имели новую лекарственную форму или новое показание к применению. Препараты траметиниб (Mekinist®) и дабрафениб (Tafinlar®) получили ускоренное одобрение

для комбинированной терапии меланомы²⁰. Примерами одобренных препаратов являлись глатимер ацетат (Соракхон®; одобрение трехразового еженедельного режима дозирования 40 мг/мл для лечения рассеянного склероза)²¹, экаллантид (Kalbitor®; одобрение расширенного применения для лечения наследственного ангионевротического отека у пациентов от 12 лет и старше)²², дабигатрана этексилата мезилат (Pradaxa®; одобрение для лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии)²³, панитумумаб (Vectibix®; одобрение первой линии применения в комбинации с FOLFOX для пациентов с метастатическим колоректальным раком дикого типа KRAS)²⁴, иммуноглобулин человека (Octagam®10%; одобрение для лечения хронической иммунной тромбоцитопенической пурпуры)²⁵, тиотропия бромид (Spiriva® Respimat®; одобрение для поддерживающего лечения ХОБЛ)²⁶, адалимумаб (Humira®; одобрение для лечения болезни Крона у педиатрических пациентов)²⁷, рамукирумаб (Cyramza®; одобрение в комбинации с паклитакселом для лечения аденокарциномы желудка на поздней стадии после предшествующей химиотерапии)²⁸, симепревир (Olysio™; одобрение

²⁰ Drugs.com. GSK Gains Accelerated FDA Approval for Combination Use of Mekinist (trametinib) and Tafinlar (dabrafenib). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/newdrugs/gsk-gains-accelerated-fda-approval-combination-mekinist-trametinib-tafinlar-dabrafenib-4003.html>

²¹ Drugs.com. Copaxone. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/copaxone.html>

²² Drugs.com. FDA Approves Expanded Use of Kalbitor for the Treatment of HAE to Patients 12 Years of Age and Older. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-expanded-kalbitor-hae-patients-12-years-age-older-4029.html>

²³ Drugs.com. FDA Approves Pradaxa for Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-pradaxa-deep-venous-thrombosis-pulmonary-embolism-4030.html>

²⁴ Drugs.com. FDA Approves First-Line Use of Vectibix (panitumumab) Plus FOLFOX for Patients with Wild-Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-first-line-vectibix-panitumumab-plus-folfox-patients-wild-type-kras-metastatic-4558.html>

²⁵ Drugs.com. Octapharma USA Announces FDA Approval of Octagam 10% for the treatment of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/newdrugs/octapharma-usa-announces-fda-approval-octagam-10-chronic-immune-thrombocytopenic-purpura-itp-5601.html>

²⁶ Drugs.com. FDA Approves Spiriva Respimat. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-spiriva-respimat-tiotropium-maintenance-copd-4088.html>

²⁷ Drugs.com. FDA Approves Humira (adalimumab) for the Treatment of Pediatric Patients with Crohn's Disease. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-humira-adalimumab-pediatric-patients-crohn-s-4091.html>

²⁸ Drugs.com. FDA Approves Cyramza (ramucirumab) in Combination with Paclitaxel for Advanced Gastric Cancer after Prior Chemotherapy. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-cyramza-ramucirumab-combination-paclitaxel-advanced-gastric-cancer-after-prior-4106.html>

¹² DrugBank.com. Thalidomide. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01041>

¹³ Drugs.com. Invokana. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/invokana.html>

¹⁴ Drugs.com. Adempas. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/adempas.html>

¹⁵ Drugs.com. Opsumit. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/opsumit.html>

¹⁶ Drugs.com. Orenitram. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/orenitram.html>

¹⁷ Drugs.com. Olysio. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/olysio.html>

¹⁸ Drugs.com. Sovaldi. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/sovaldi.html>

¹⁹ Drugs.com. Kynamro. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/kynamro.html>

в комбинации с софосбувиром для лечения хронического гепатита С 1 генотипа)²⁹.

Глифлозины дапаглифлозин (Farxiga®)³⁰ и эмпаглифлозин (Jardiance®)³¹, а также агонисты ГПП-1 албиглутид (Tanzeum™)³² и дулаглутид (Trulicity®)³³ одобрены для лечения СД2 и сопутствующих патологий (сердечная недостаточность, ХБП или снижение риска ССЗ).

L-трео-дигидроксифенилсерин (L-DOPS, Дросидопа) впервые описан в 1971 году [23], но одобрен для лечения гипотензии только в 2014 (Northera®). Это синтетический предшественник аминокислоты, который действует как пролекарство к нейромедиатору норэпинефрину (норадреналину), действует как неселективный агонист α- и β-адренорецепторов, повышает уровень норэпинефрина в периферической нервной системе³⁴. Для терапии липодистрофии в 2014 году одобрен синтетический аналог лептина – метрелептин (Myalept®), применение которого снижает глюкозу в крови и массу тела³⁵. Дантролен натрия (Ryanodex®) — постсинаптический миорелаксант (ингибирует высвобождение ионов Ca²⁺ из хранилищ саркоплазматического ретикулума путем антагонизма рианодиновых рецепторов), производное гидантоина, но в отличие от фенитоина не проявляет противоэпилептическую активность, одобрен для лечения злокачественной гипертермии³⁶. Для лечения бессонницы одобрен первый антагонист рецепторов орексина (лемборексант (Dayvigo®) [одобрен в 2019 году]³⁷ и даридорексант (Quviviq®) [одобрен в 2022 году]³⁸ — суворексант (Belsomra®) — действует как селективный двойной антагонист рецепторов орексина 1 и 2³⁹.

Для лечения запоров, вызванных опиоидами,

одобрено модифицированное полиэтиленгликолем производное α-налоксола — налоксегол (Movantik®)⁴⁰, которое ингибирует связывание опиоидов с μ-опиоидными рецепторами в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), тем самым препятствуя замедлению пассажа, гипертонусу и повышению реабсорбции жидкости в ЖКТ [24].

Одобен первый в классе препарат для лечения идиопатического фиброза легких — пирфенидон (Esbriet®), который действует, снижая выработку факторов роста и проколлагенов I и II⁴¹.

Для лечения акромегалии (ранее, в 2012 году одобрен для лечения болезни Кушинга) одобрен пасиреотид (Signifor®)⁴² — это аналог соматостатина, у которого в 40 раз выше сродство к соматостатиновому рецептору 5. Ивермектин (Soolantra®) был описан в 1975 году [25], за его открытие Сатоши Омуре (Университет Китасато) и Уильям Кэмпбелл (Merck) в 2015 году получили половину Нобелевской премии. Это вещество широко применяется как противопаразитарное средство, а в 2014 году он был одобрен для лечения розацеа. Препарат связывается с глутаматными-стробированными хлоридными каналами, открывая их увеличивает поток хлорид-ионов, что приводит к гиперполяризации клеточных мембран паразитов в том числе клещей *Demodex folliculorum*⁴³. Препараты группы авермектина стимулируют освобождение γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) из нервных окончаний и повышают сродство ГАМК к сайтам рецептора на постсинаптической мембране мышечных клеток, что блокирует передачу нервного импульса [26].

Лираглутид (Saxenda®) (одобрен в 2010 году) в 2014 году одобрен для применения при ожирении⁴⁴, что с одной стороны является очередным успешным примером адаптации нежелательных эффектов лекарственного средства под медицинские цели, а с другой открывает потенциал для кратного расширения назначений средств с подобными эффектами.

2015

В 2015 году в США было зарегистрировано 99 лекарственных препаратов, в т.ч. 41 оригинальный препарат (включая 21 биологическую молекулу), 20 новых комбинаций, всего 1 воспроизведенный препарат глатимера

²⁹ Drugs.com. FDA Approves Olysio (simeprevir) in Combination with Sofosbuvir for Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-olysio-simeprevir-combination-sofosbuvir-genotype-1-chronic-hepatitis-c-infection-4107.html>

³⁰ Drugs.com. Farxiga. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/farxiga.html>

³¹ Drugs.com. Jardiance. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/jardiance.html>

³² Drugs.com. Tanzeum. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/tanzeum.html>

³³ Drugs.com. Trulicity. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/trulicity.html>

³⁴ Drugs.com. Northera. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/northera.html>

³⁵ Drugs.com. Myalept. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/myalept.html>

³⁶ Drugs.com. FDA Approves Ryanodex. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-ryanodex-malignant-hyperthermia-4058.html>

³⁷ Drugs.com. Dayvigo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/dayvigo.html>

³⁸ Drugs.com. Quviviq. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/quviviq.html>

³⁹ Drugs.com. Belsomra. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/belsomra.html>

⁴⁰ Drugs.com. Movantik. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/movantik.html>

⁴¹ Drugs.com. Esbriet. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/esbriet.html>

⁴² Drugs.com. Signifor. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/signifor.html>

⁴³ Drugs.com. Soolantra. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/soolantra.html>

⁴⁴ Drugs.com. Saxenda. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/saxenda.html>

ацетат (Соракхоне®)⁴⁵ и 1 препарат с новым показанием к применению. В частности, одобрение получили деферазирокс (Jadenu®; новая форма препарата для хелатирования железа, упрощает лечение пациентов с хронической перегрузкой железом)⁴⁶, эзомепразол магния (Nexium® 24HR; безрецептурная версия препарата для лечения кислотного рефлюкса)⁴⁷, леветирацетам (Spritam®; первый 3D-печатный препарат для лечения эпилепсии)⁴⁸, лобелий и ивакафтор (Orkambi®; комбинированный препарат для лечения муковисцидоза)⁴⁹, палбоциклиб (Ibrance®; препарат для лечения рака молочной железы)⁵⁰, церитиниб (Zykadia®; для лечения метастатического НМРЛ)⁵¹, венетоклак (Venclexta®; для лечения хронической лимфоцитарной лейкемии)⁵², элиглустат (Cerdelga®; для лечения болезни Гоше)⁵³, карипразин (Vraylar®; для лечения шизофрении и биполярного расстройства)⁵⁴, ленватиниб (Lenvima®; для лечения рака щитовидной железы)⁵⁵.

История одобрений началась с нового препарата эдоксабан (Savaysa®; антикоагулянт, прямой ингибитор фактора Ха) для профилактики инсульта и системной эмболии⁵⁶. Раствор для заместительной почечной терапии (Phoxillum®) одобрен в качестве средства для проведения диализа⁵⁷.

Синтез элюксадолина (μ- и κ-опиоидных рецепторов агонист и антагонист δ-опиоидных рецепторов в энтеральной нервной системе) был впервые описан в 2006 году, но одобрение на клиническое применение лечения диареи и болей в животе у людей с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи он получил лишь спустя 9 лет (Viberzi®)⁵⁸.

⁴⁵ Drugs.com. Glatopa (injection). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/glatopa-injection.html>

⁴⁶ Drugs.com. Jadenu. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/jadenu.html>

⁴⁷ Drugs.com. Nexium. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/nexium.html>

⁴⁸ Drugs.com. Spritam. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/spritam.html>

⁴⁹ Drugs.com. Orkambi. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/orkambi.html>

⁵⁰ Drugs.com. Ibrance. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/ibrance.html>

⁵¹ Drugs.com. Zykadia. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/zykadia.html>

⁵² Drugs.com. Venclexta. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/venclexta.html>

⁵³ Drugs.com. Cerdelga. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/cerdelga.html>

⁵⁴ Drugs.com. Vraylar. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/vraylar.html>

⁵⁵ Drugs.com. Lenvima. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/lenvima.html>

⁵⁶ Drugs.com. Savaysa. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/savaysa.html>

⁵⁷ Drugs.com. Phoxillum. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/pro/phoxillum.html>

⁵⁸ Drugs.com. Viberzi. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/viberzi.html>

Первый в классе ингибиторов NS5A одобрен в 2015 году — даклатавир (Daklinza®), разработан учеными из Bristol Myers Squibb и показан для лечения гепатита С⁵⁹, также для лечения этого заболевания одобрен препарат Technivie™, состоящий из трёх активных компонентов: омбитасвир [ингибитор NS5A], паритапревир [ацилсульфонамидный ингибитор NS3-4A сериновой протеазы], ритонавир [усиливает эффекты других ингибиторов протеаз]⁶⁰. Отдельного внимания заслуживает одобрение диклофенамида (Keveyis®) для лечения первичного гипокалиемического и гиперкалиемического периодического паралича⁶¹; эффективность препарата в отношении глаукомы была известна с 1958 года [27], а эпилепсии с 1978 [28]. Флибансерин (Addyi®) первоначально разрабатывался как антидепрессант (преимущественно активирует рецепторы 5-HT_{1A} в префронтальной коре, повышает уровни дофамина и норадреналина, снижает уровень серотонина), но был одобрен как лекарственный препарат для лечения женщин в пременопаузе с гипополибидемией⁶².

Как противорвотное средство (при химиотерапии) одобрен селективный антагонист рецептора нейрокина-1 (NK1-рецептора) — ролапитант (Varubi™), первоначально разрабатывался Schering-Plough®, информация об эффектах доступна с 2006 года⁶³.

Карипразин (Vraylar®) — атипичный нейролептик, от компании Gedeon Richter®, который действует как частичный агонист D₃R (высокоселективно), D₂R дофаминовых рецепторов и 5-HT_{1A} серотониновых рецепторов, и как антагонист 5-HT_{2B} и 5-HT_{2A} рецепторов⁶⁴. В 2022 году препарат был одобрен как вспомогательное средство при тяжелом депрессивном расстройстве. Брекспипразол (Rexulti®) одобрен для лечения шизофрении и большого депрессивного расстройства, представляет собой производное арипипразола (Арипипразол лауросил — N-ацилоксиметил пролекарство арипипразола, который вводят внутримышечно один раз в 4–8 недель для лечения шизофрении; одобрен также в 2015 году), как и предыдущий препарат это частичный агонист серотонинового 5-HT_{1A} и дофаминовых D₂R и D₃R рецепторов; дженерик

⁵⁹ Drugs.com. Daklinza. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/daklinza.html>

⁶⁰ Drugs.com. Technivie. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/technivie.html>

⁶¹ Drugs.com. Keveyis. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/keveyis.html>

⁶² Drugs.com. Addyi. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/addyi.html>

⁶³ Drugs.com. Varubi. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/varubi.html>

⁶⁴ Drugs.com. Vraylar. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/vraylar.html>

одобрен в 2022 году а с 2023 его можно применять с целью купирования возбуждения при болезни Альцгеймера⁶⁵.

Олопатадин (Pazeo®) — селективный антагонист рецептора гистамина H1, запатентован в 1986 году, применять в клинике его начали с 1997 года, в 2015 одобрен в качестве офтальмологического раствора при аллергическом конъюнктивите, с 2020 года в США отпускается без рецепта⁶⁶.

Асфотаза α (Strensiq®) — препарат для заместительной ферментной терапии — рекомбинантный гликопротеин, содержащий каталитический домен тканеспецифической щелочной фосфатазы, генетический дефект в котором вызывает гипофосфатазию⁶⁷. Ещё один препарат для заместительной ферментативной терапии в форме раствора для внутривенных инфузий — себелипаза α (Kanuma™) — рекомбинантная лизосомальная кислая липаза⁶⁸.

Одобен антидот сугаммадекс (Bridion®) — первое в классе вещество, селективно связывающее релаксант для снятия нервно-мышечной блокады, вызванной рокурением и векурением при общей анестезии и, в сравнении с другими реверсивными средствами, потенциально оказывающее меньше побочных эффектов⁶⁹.

Лезинурад (Zurampic®) — ингибирует URAT1 (белок, который отвечает за реабсорбцию мочевой кислоты в почках) и OAT4 (связан с гиперурикемией, вызванной мочегонными препаратами)⁷⁰.

Селексиаг (Uptravi®) и его активный метаболит АСТ-333679 воздействуют на рецептор простаглицина в легких, что приводит к вазодилатации артерий, снижению клеточной пролиферации и ингибированию агрегации тромбоцитов; одобрен для терапии легочной гипертензии⁷¹.

Для терапии ВИЧ в 2015 году одобрено 4 новых комбинированных препарата — Evotaz® (атазанавир [ингибитор протеазы ВИЧ] и кобицистат [ингибитор ферментов цитохрома P450])⁷², Prezcoibx® (кобицистат и дарунавир [ингибитор протеазы ВИЧ])⁷³, Dutrebis®

(ламивудин [нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ] и ралтегравир [одобрен с 2007 года; ингибитор интегразы ВИЧ])⁷⁴, Stribild® (кобицистат, элвитегравир [одобрен с 2014 года; ингибитор интегразы ВИЧ], эмтрицитабин [одобрен с 2003 года; синтетический нуклеозидный аналог цитидина, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ] и тенофовир алафенамид [пролекарство тенофовира, нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы])⁷⁵.

В области лечения сахарного диабета в 2015 году одобрены три комбинированных препарата — Glyxambi® (эмпаглифлозин [ИНГЛТ2] и линаглиптин [ИДПП4])⁷⁶, Synjardy® (эмпаглифлозин [ИНГЛТ2] и метформин)⁷⁷, Ryzodeg® 70/30 (инсулин деглудек [длительное действие] и инсулин аспарт [быстрое действие]); два препарата, содержащих инсулин гларгин одобрены в новой лекарственной форме (более концентрированный раствор)⁷⁸; Tresiba® (инсулин деглудек) — базальный инсулин сверхдлительного действия (свыше 24 часов)⁷⁹.

2016

В 2016 году одобрение получило всего 69 лекарственных препаратов, из которых 24 были оригинальными (включая 13 биологических), 13 — новыми комбинациями, 2 — воспроизведенными препаратами, а 18 имели новую лекарственную форму или новое показание к применению. 2016 год — единственный в изучаемом периоде, в котором препараты класса L были не преобладающей группой: в этом году было зарегистрировано также 13 противомикробных препаратов системного действия (класс J).

В частности, одобрение получили нусинерсен (Spinraza®; для лечения спинальной мышечной атрофии у детей и взрослых)⁸⁰, рукапариб (Rubraca®; для лечения определенного типа рака яичников у женщин)⁸¹, крисаборол (Eucrisa®; для лечения легкой и умеренной экземы [атопического дерматита] у пациентов старше 2 лет)⁸², безолутоксумаб (Zinplava®; для снижения риска

⁶⁵ Drugs.com. Rexulti. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/rexulti.html>

⁶⁶ Drugs.com. Pazeo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/pazeo.html>

⁶⁷ Drugs.com. Strensiq. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/strensiq.html>

⁶⁸ Drugs.com. Kanuma. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/kanuma.html>

⁶⁹ Drugs.com. Bridion. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/bridion.html>

⁷⁰ Drugs.com. Zurampic. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/zurampic.html>

⁷¹ Drugs.com. Uptravi. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/uptravi.html>

⁷² Drugs.com. Evotaz. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/evotaz.html>

⁷³ Drugs.com. Prezcoibx. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/prezcoibx.html>

⁷⁴ Drugs.com. Dutrebis. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/history/dutrebis.html>

⁷⁵ Drugs.com. Stribild. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/stribild.html>

⁷⁶ Drugs.com. Glyxambi. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/glyxambi.html>

⁷⁷ Drugs.com. Synjardy. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/synjardy.html>

⁷⁸ Drugs.com. Ryzodeg FlexTouch Pen. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ryzodeg-70-30.html>

⁷⁹ Drugs.com. Tresiba. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/tresiba.html>

⁸⁰ Drugs.com. Spinraza. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/spinraza.html>

⁸¹ Drugs.com. Rubraca. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/rubraca.html>

⁸² Drugs.com. Eucrisa. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/eucrisa.html>

рецидива инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, у пациентов старше 18 лет)⁸³, оларатумаб (Lartruvo®; для лечения взрослых с определенными типами саркомы мягких тканей)⁸⁴, Exondys 51® (этеплирсен; для лечения пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна)⁸⁵, Adlyxin® (ликсисенатид; для улучшения гликемического контроля)⁸⁶, Xiidra® (лифитеграст; для лечения признаков и симптомов синдрома сухого глаза)⁸⁷, Epcclusa® (софосбувир+велпатасвир; для лечения всех шести основных форм вируса гепатита С)⁸⁸.

Пимавансерин (Nuplazid™) (селективный обратный агонист серотонинового рецептора 5-HT_{2A} и значительно меньшей активностью в отношении 5-HT_{2C}) получил статус прорывной антипсихотической терапии в 2014 году, в 2016 году получил одобрение для лечения галлюцинаций и бреда при болезни Паркинсона, а в 2018 он стал доступен в новых лекарственных формах⁸⁹.

Бриварацетам (Briviact®) по химической структуре является аналогом леветирацетама, обладающего противосудорожными (противоэпилептическими) свойствами действуя путем связывания с синаптическим везикулярным гликопротеином 2A, одобрен для купирования приступов эпилепсии⁹⁰.

Дефибротид (Defitelio®) (смесь одноцепочечных олигонуклеотидов, очищенных из слизистой оболочки кишечника свиней; полидеоксирибонуклеотида натрия (соль) одобрен для лечения вено-окклюзионной болезни печени людей, перенесших трансплантацию костного мозга, действует как эндотелиопротектор, усиливает функцию активатора плазминогена тканевого типа (tPA) и способствует активации плазминогена-1 (PAI-1)⁹¹.

Обетихоловая кислота (Ocaliva®) — полусинтетический аналог желчной кислоты, по химической структуре это 6α-этил-хенодезоксиколовая кислота — агонист фарнезоидного X-рецептора, одобрена для лечения первичного билиарного холангита. Прототип данного соединения — хенодезоксиколовая кислота была идентифицирована в 1999 году⁹².

⁸³ Drugs.com. Zinplava. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/zinplava.html>

⁸⁴ Drugs.com. Lartruvo: Package Insert / Prescribing Info. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/pro/lartruvo.html>

⁸⁵ Drugs.com. Exondys 51. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/exondys-51.html>

⁸⁶ Drugs.com. Adlyxin. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/adlyxin.html>

⁸⁷ Drugs.com. Xiidra. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/xiidra.html>

⁸⁸ Drugs.com. Epcclusa. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/epclusa.html>

⁸⁹ Drugs.com. Nuplazid. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/nuplazid.html>

⁹⁰ Drugs.com. Briviact. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/briviact.html>

⁹¹ Drugs.com. Defitelio. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/defitelio.html>

⁹² Drugs.com. Ocaliva. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ocaliva.html>

Лифитеграст (Xiidra®) ингибирует интегрин, антиген 1, связанный с функцией лимфоцитов (LFA-1), от связывания с молекулой межклеточной адгезии 1 (ICAM-1). Этот механизм подавляет воспаление, опосредованное Т-лимфоцитами. Применяется для лечения симптомов сухого глаза⁹³.

Фентермина гидрохлорид (фенил-тертиарибутил амина) (Qsymia®) — агонист TAAR1 (как и амфетамин, который был одобрен в начале 2016 года для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности), усиливает высвобождение норадриналина (в большей степени), дофамина и серотонина (в меньшей степени) в нейронах, притупляет чувство голода, усиливает катаболизм жиров (за счет стимуляции периферической секреции норадреналина и адреналина)⁹⁴. Впервые начал применяться для подавления аппетита в 1959.

Этеплирсен (Exondys 51®) — морфолиновый антисмысловый олигомер, запускает удаление экзона 51 во время пре-мРНК-сплайсинга транскрипта дистрофиновой РНК, что изменяет нижестоящую рамку считывания дистрофина; введение этеплирсена пациентам с особыми нонсенс-мутациями, вызывающими мышечную дистрофию Дюшенна⁹⁵. Этеплирсен восстанавливает рамку считывания мРНК дистрофина и ведет к выработке функционального (хотя и модифицированного за счет наличия внутренней делеции, состоящей как из исходного дефекта пациента, так и из терапевтически измененного белка дистрофина) белка дистрофина [29]. Второй антисмысловый олигонуклеотид нусинерсен (Spinraza®) является первым одобренным препаратом для лечения спинальной мышечной атрофии, которая вызвана мутациями в гене SMN1, который кодирует белок выживающего двигательного нейрона. Нусинерсен модулирует альтернативный сплайсинг гена SMN2, функционально преобразуя его в ген SMN1, тем самым увеличивая уровень белка SMN в центральной нервной системе (ЦНС) [30].

Кризaborол (Eucrisa®) — нестероидный противовоспалительный препарат для местного применения при атопическом дерматите легкой и средней степени тяжести (экземе) у взрослых и детей, который действует как ингибитор фосфодиэстеразы 4В (PDE-4В), подавляя высвобождение фактора некроза опухоли α (TNFα), интерлейкина (IL) 12, IL-23 и других цитокинов, белков, которые, как полагают, участвуют в иммунном ответе и воспалении⁹⁶.

⁹³ Drugs.com. Xiidra. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/xiidra.html>

⁹⁴ Drugs.com. Qsymia. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/qsymia.html>

⁹⁵ Drugs.com. Exondys 51. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/exondys-51.html>

⁹⁶ Drugs.com. Eucrisa. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/eucrisa.html>

Интересно, что в 2014 году получил одобрение препарат содержащий таваборол (KerydinTM), который структурно схож с кризаборолом, но действует как ингибитор лейцил-тРНК-синтетазы клетки грибов, блокируя синтез белка и, соответственно, замедляя рост; применяется для лечения ониомикоза⁹⁷.

Оксиметазолина гидрохлорид (KovanazeTM) (производное имидазолина, смешанный $\alpha 1/\alpha 2$ агонист адренорецепторов) и тетракаина гидрохлорид (местный анестетик, блокирует ионные каналы Na^+ , необходимых для инициации и проведения нейронных импульсов) одобрены в форме спрея для проведения местной анестезии при стоматологическом лечении, что представляет альтернативу инъекциям⁹⁸.

Для лечения сахарного диабета в 2016 году были одобрены три препарата — новая форма ликсисенатида (AdlyxinTM) (аГПП-1)⁹⁹, комбинация ликсисенатида с инсулином гларгин (аналог базального инсулина) (Soliqua 100/33)¹⁰⁰ и комбинация инсулина деглудек (аналог базального инсулина сверхдлительного действия) и лираглутида (аГПП-1) (Xultophy[®])¹⁰¹.

Для лечения хронического гепатита одобрены 3 новых комбинированных препарата — Zepatier[®] (эльбасвир [ингибитор белка NS5A вируса гепатита C] и grazoprevir [ингибитор NS3/4A])¹⁰², Epclusa[®] (софосбувир [ингибитор полимеразы NS5B] и велпатасвир [ингибитор полимеразы NS5A])¹⁰³, Viekira[®] (дасабувир [ингибитор полимеразы NS5B], омбитасвир [ингибитор полимеразы NS5A], паритапревир [ингибитор NS3-4A сериновой протеазы] и ритонавир [изначально разрабатывался как ингибитор протеазы ВИЧ])¹⁰⁴ и один новый лекарственный препарат — тенофовира алафенамид (Vemlidy[®]) — нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы и пролекарство тенофовира (ранее был одобрен для лечения ВИЧ)¹⁰⁵.

Для лечения анорексии одобрено средство содержащее дронабинол (SyndrosTM) — дельта-

9-тетрагидроканнабинол, который помимо стимуляции аппетита обладает анальгетическим действием и эффективен при ночном апноэ¹⁰⁶.

В области лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы были одобрены — эфедрина сульфат (Akovaz[®]) (лечение гипотонии; новый производитель)¹⁰⁷, ByvalsonTM (комбинация небиволола [кардиоселективный β -адреноблокатор III поколения] и валсартана [блокатор рецепторов ангиотензина II])¹⁰⁸, нитроглицерин в новой лекарственной форме для профилактики стенокардии (GoNitroTM)¹⁰⁹, лизиноприл в новой лекарственной форме (Qbreliis[®]) одобрен для лечения гипертензии¹¹⁰, а аспирин с омега-3 жирными кислотами (Yosprala[®]) одобрен для профилактики ишемического инсульта¹¹¹.

2017

В 2017 году одобрение было получено для 103 лекарственных препаратов, в том числе — 42 оригинальных препаратов (включая 27 биологических), 12 новых комбинаций, 2 воспроизведенных препаратов, а также для 27 лекарственных препаратов в новой лекарственной форме или с новыми показаниями к применению. Примерами одобренных препаратов в 2017 году являются Zolgensma[®] (оноземноген абепарвовек; генотерапия для лечения спинальной мышечной атрофии [CMA]), Kymriah[®] (тисагенлеклейсел; первая CAR-T терапия для лечения рецидивирующей острымиелоидной лейкемии у детей и молодых людей), Takhzyro[®] (ланаделумаб; для профилактики приступов ангионевротического отека).

Плеканатид (Trulance[®]) — это 16-аминокислотный пептид с аминокислотной последовательностью схожей с урогуанилином. Активирует гуанилатциклазу-C на эндотелиальных клетках ЖКТ, что приводит к фосфорилированию, опосредованному протеинкиназой A и протеинкиназой G II белка муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости, при активации которого в просвет ЖКТ выделяются отрицательно заряженные ионы (Cl^- и HCO_3^-). Это обеспечивает поступление ионов Na^+ и воды, оказывая слабительное действие. Показан для лечения хронического идиопатического запора и синдрома раздраженного кишечника с запорами¹¹².

⁹⁷ Drugs.com. Kerydin. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/kerydin.html>

⁹⁸ Drugs.com. Kovanaze. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/pro/kovanaze.html>

⁹⁹ Drugs.com. Adlyxin. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/adlyxin.html>

¹⁰⁰ Drugs.com. Soliqua. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/soliqua.html>

¹⁰¹ Drugs.com. Xultophy. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/xultophy.html>

¹⁰² Drugs.com. Zepatier. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/zeptier.html>

¹⁰³ Drugs.com. Epclusa. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/epclusa.html>

¹⁰⁴ Drugs.com. Viekira. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/viekira.html>

¹⁰⁵ Drugs.com. Vemlidy. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/vemlidy.html>

¹⁰⁶ Drugs.com. Syndros. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/syndros.html>

¹⁰⁷ Drugs.com. Ephedrine (Monograph). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/monograph/ephedrine.html>

¹⁰⁸ Drugs.com. Byvalson. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/byvalson.html>

¹⁰⁹ Drugs.com. Nitroglycerin (oral/sublingual). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/nitroglycerin-oral-sublingual.html>

¹¹⁰ Drugs.com. Qbreliis. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/qbreliis.html>

¹¹¹ Drugs.com. Yosprala. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/yosprala.html>

¹¹² Drugs.com. Trulance. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/trulance.html>

Этелкальцетид (Parsabiv®) — новый препарат для лечения вторичного гиперпаратиреоза у людей, проходящих гемодиализ, действует через активацию рецептора, чувствительного к кальцию в паращитовидной железе, что приводит к снижению и подавлению секреции паратиреоидного гормона. Интересно, что по природе это пептид, состоящий в основном из D-аминокислот вместо обычных L-аминокислот¹¹³.

Абалопаратид (Tymlos®) — синтетический аналог паратиреоидного гормона, состоящий из 34 аминокислот, действует как анаболический агент в отношении костной ткани посредством селективной активации рецептора 1 паратиреоидного гормона, экспрессируемого в остеобластах и остеоцитах. Одобрен для лечения постменопаузального остеопороза¹¹⁴.

Первый ингибитор триптофангидроксилазы (участвует в биосинтезе серотонина) — телотристат (Xermelo®) одобрен для лечения для лечения взрослых с диареей, связанной с карциноидным синдромом¹¹⁵.

Сафинамид (Xadago®) (синтезирован в 1993 году) одобрен для лечения болезни Паркинсона¹¹⁶. Подобно селегилину и разагилину является селективным ингибитором моноаминоксидазы В, но в отличие от них — обратимым. Сафинамид также влияет на обмен глутамата, дофамина и серотонина, взаимодействует с сигма-рецепторами, блокирует Ca²⁺- и Na⁺-каналы.

Вальбеназин (Ingrezza®) — пролекарство, сложный эфир [α]-дигидротетрабеназина с аминокислотой L-валином, первый препарат, одобренный для лечения дискинезии, вызванной лекарственными препаратами. Действует как ингибитор пресинаптического везикулярного переносчика моноаминов человека 2 типа, снижая секрецию дофамина¹¹⁷.

Церлипоназа α (Brineura®) — первый препарат для лечения болезни Баттена (ювенильная форма группы заболеваний, называемых нейрональными цероидными липофусцинозами), возникающей вследствие генетической мутации в баттенине — белке, кодируемом геном CLN3 и вызывающей дефицит трипептидилпептидазы-1. Препарат представляет собой ферментзамещающее средство (функционирует как сериновая протеаза, рекомбинантная форма TPP1)¹¹⁸.

¹¹³ Drugs.com. Parsabiv. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/parsabiv.html>

¹¹⁴ Drugs.com. Tymlos. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/tymlos.html>

¹¹⁵ Drugs.com. Xermelo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/xermelo.html>

¹¹⁶ Drugs.com. Xadago. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/xadago.html>

¹¹⁷ Drugs.com. Ingrezza. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ingrezza.html>

¹¹⁸ Drugs.com. Brineura. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/brineura.html>

Одобен очередной антикоагулянтный препарат — бетриксабан (Bevyxxa®) — прямой ингибитор активированного фактора свертывания X, для профилактики венозных тромбозов, практически не метаболизируется цитохромом CYP3A4 и не обладает существенной почечной экскрецией, что отличает его от препаратов с подобным механизмом действия¹¹⁹.

Для терапии преждевременного полового созревания одобрен трипторелин (Triptodur®) (запатентован в 1975 году и одобрен для медицинского применения в 1986 году) — декапептид и агонист гонадотропин-рилизинг-гормона, подавляет экспрессию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона, снижает секрецию андрогенов и эстрогенов¹²⁰.

Секнидазол (Solosec®) (производное 5-нитроимидазола, структурно схож с метронидазолом) одобрен как противомикробное и антипротозойное средство. Оказывает бактерицидное действие в отношении большинства анаэробных бактерий и многих простейших, включая трихомонад. Механизм действия основан на способности нарушать спирализацию ДНК микробных клеток, вызывать разрыв её нитей; подавлять синтез нуклеиновых кислот; угнетать восстановительные процессы, характерные для анаэробов¹²¹.

Экзенатид (Bydureon BCise) одобрен как новый противодиабетический лекарственный препарат (агонист ГПП-1 рецепторов), который в отличие от предшественника вводится в организм 1 раз в неделю вместо 2 инъекций в сутки¹²². Также получил одобрение препарат, содержащий еще один синтетический аналог ГПП-1 — семаглутид (Ozempic®), для лечения СД2 и снижения риска возникновения его сердечно-сосудистых осложнений¹²³. Также в качестве антигипергликемических средств одобрены ингибитор натрий/глюкозного котранспортера 2 эртуглифлозин (Steglatro®) и его комбинации с метформином (бигуанид) (Segluromet®)¹²⁴ или ситаглиптином (иДПП-4) (Steglujan®)¹²⁵.

Воретиген непарвовек (Luxturna®) — AAV2 вектор, содержащий человеческую кДНК RPE65 с

¹¹⁹ Drugs.com. Bevyxxa. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/bevyxxa.html>

¹²⁰ Drugs.com. Triptodur. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/triptodur.html>

¹²¹ Drugs.com. Solosec. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/solosec.html>

¹²² Drugs.com. Bydureon. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/bydureon.html>

¹²³ Drugs.com. Ozempic. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ozempic.html>

¹²⁴ Drugs.com. Segluromet. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/segluromet.html>

¹²⁵ Drugs.com. Steglujan. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/steglujan.html>

модифицированной последовательностью Козака, показан для лечения людей с потерей зрения вследствие наследственной дистрофии сетчатки с подтвержденными биаллельными мутациями RPE65, и у которых есть достаточное количество жизнеспособных клеток сетчатки (первый геннотерапевтический препарат для лечения врожденного амавроза Лебера, первая одобренная генная терапия)¹²⁶.

Для диагностики дефицита гормона роста одобрен мациморелин (Macrilen®) (D-триптофанамид, 2-метилаланил-N-[(1R)-1-(формиламино)-2-(1H-индол-3-ил) этил] ацетат; агонист рецептора грелина, вызывающий высвобождение гормона роста из гипофиза). Традиционно дефицит гормона роста диагностировали с помощью теста на толерантность к инсулину или теста на стимуляцию глюкагоном [31]. Эти два средства вводятся парентерально, тогда как одобренный мациморелин вводят перорально¹²⁷.

Гликопирролат (Lonhala Magnair®) впервые был использован в 1961 году для лечения язвенной болезни. С 1975 года внутривенный гликопирроний использовался перед хирургическим вмешательством для уменьшения слюнной, трахеобронхиальной и глоточной секреции — антагонист мускариновых рецепторов, ингибирует холинергическую передачу и одобрен для лечения ХОБЛ [32]. В 2021 году одобрен для терапии при пептической язве из-за способности понижать секрецию соляной кислоты¹²⁸.

Первый в классе лекарственных препарат летермовир (Prevymis®) одобрен для профилактики цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции и других заболеваний у реципиентов аллогенной трансплантации стволовых клеток. Действует как специфический ингибитор комплекса ЦМВ-терминазы, который кодируется генами ЦМВ UL56, UL51 и UL89. Это ингибирование предотвращает расщепление конкатамеров ДНК ЦМВ, в результате чего образуются длинные неочищенные ДНК и неинфекционные вирусные частицы. Летермовир активен только против ЦМВ и не влияет на другие вирусы герпеса¹²⁹.

Вестронидаза α (Mepsevii®) заслуживает внимание как единственный препарат для лечения синдрома Слая (мукополисахаридоз типа VII) и представляет собой рекомбинантную форму

человеческого фермента β-глюкуронидазы¹³⁰. Мациморелин (Macrilen®) — агонист рецепторов, усиливающих секрецию гормона роста (рецепторов грелина) из гипофиза и который применяют с диагностической целью у взрослых¹³¹.

2018

За 2018 год FDA было одобрено 110 лекарственных препаратов, 57 из которых были представлены новыми молекулами (включая 37 молекул биологического происхождения), 13 — новыми комбинациями лекарственных средств, 2 — воспроизведенными препаратами; в 28 случаях лекарственные препараты имели новую лекарственную форму или новое показание к применению. Нужно также отметить, что 19 препаратов были первыми в своем классе, 34 препарата предназначались для лечения редких заболеваний, а также было одобрено семь биосимиляров. Примерами зарегистрированных препаратов были каннабидиол¹³² (Epidiolex®; первый препарат, полученный из марихуаны, одобренный для лечения эпилепсии, связанной с синдромами Леннокса-Гасто и Драве)¹³³, стирипентол (Diacomit®; второй препарат, одобренный для лечения синдрома Драве [тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества])¹³⁴, мигаластат (Galafold®; первый пероральный препарат для лечения болезни Фабри [крайне редкая лизосомальная болезнь накопления])¹³⁵, бурсумаб (Crysvida®; первый препарат для лечения X-связанного гипофосфатемического рахита)¹³⁶, пегвалиаза (Palynziq®; первый одобренный препарат для лечения фенилкетонурии)¹³⁷, а также три новых препарата для профилактики мигрени — еренумаб (Aimovig®)¹³⁸, фреманезумаб (Ajovy®)¹³⁹ и галканезумаб (Emgality®)¹⁴⁰.

В 2018 году для лечения взрослых с риском быстрого прогрессирования аутосомно-доминантной

¹³⁰ Drugs.com. Mepsevii. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/mepsevii.html>

¹³¹ Drugs.com. Macrilen. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/macrilen.html>

¹³² Каннабидиол был исключен из списка запрещенных веществ в 2018 году.

¹³³ Drugs.com. Epidiolex — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/epidiolex.html>

¹³⁴ Drugs.com. Diacomit. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/diacomit.html>

¹³⁵ Drugs.com. Galafold. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/galafold.html>

¹³⁶ Drugs.com. Crysvida. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/crysvida.html>

¹³⁷ Drugs.com. Palynziq. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/palynziq.html>

¹³⁸ Drugs.com. Aimovig. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/aimovig.html>

¹³⁹ Drugs.com. Ajovy. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ajovy.html>

¹⁴⁰ Drugs.com. Emgality. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/emgality.html>

¹²⁶ Drugs.com. FDA Approves Luxturna. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-luxturna-voretigene-neparvovec-rzyl-gene-therapy-patients-rare-inherited-vision-loss-4662.html>

¹²⁷ Drugs.com. Macrilen. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/macrilen.html>

¹²⁸ Drugs.com. Lonhala Magnair Starter Kit (inhalation). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/lonhala-magnair-starter-kit-inhalation.html>

¹²⁹ Drugs.com. Prevymis. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/prevymis.html>

поликистозной болезни почек одобрен толваптан (Jynarque®), который ранее применяли для лечения гиперволемической и эволемической гипонатриемии, и который действует как селективный конкурентный антагонист рецептора вазопрессина ¹⁴¹. Лофексидина гидрохлорид (Lucemyra®) первый неопиоидный препарат для лечения синдрома отмены опиоидов действуя как агонист $\alpha 2$ -адренергических рецепторов и структурно схож с клонидином, но в отличие от последнего в меньшей степени снижает артериальное давление ¹⁴². Широко известный в ветеринарной практике моксидектин макроциклический лактон класса мильбемицинов (макролиды, впервые выделены в 1972 году из *Streptomyces hygroscopicus*), механизм действия которых связан с открытием глутамат-чувствительных хлорных каналов в нейронах и миоцитах беспозвоночных, что приводит к гиперполяризации и блокировке передачи сигнала [33], одобрен для применения при онхоцеркозе ¹⁴³.

Антибиотик плазомицин (Zemdri®) (впервые представлен на рассмотрение в 2012 году, получен из сизомицина, который структурно наиболее близок к гентамицину) действует, как аминогликозидный антибиотик и одобрен для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей ¹⁴⁴.

Гликопирроний (Qbrexza®) (блокирует мускариновые рецепторы и подавляя холинергическую передачу; не проникает через гематоэнцефалический барьер) впервые был использован в 1961 году для лечения язвенной болезни, а с 1975 года его внутривенное введение использовали перед хирургическим вмешательством для уменьшения слюнной, трахеобронхиальной и глоточной секреции [32], а в 2018 он одобрен для терапии гипергидроза ¹⁴⁵.

Тековиримат (ТРОХХ®) является противовирусным препаратом, действующим против ортопоксвирусов, таких как оспа и оспа обезьян (тпрох), первый в классе (синтез опубликован в 2004 году), подавляет функцию белка оболочки ортопоксвируса VP37, основного белка оболочки, необходимого для производства внеклеточного вируса, не дает вирусу покидать инфицированную клетку, препятствуя распространению вируса в организме ¹⁴⁶.

Для профилактики и лечения малярии одобрен тафенохин (Krintafel® ¹⁴⁷ и Arakoda® ¹⁴⁸) (структурно схож с примахином [впервые произведен в 1946 году], хлорохином [был открыт в 1934 году] и мефлохином [разработан в 1970-х годах]), который относят к семейству 8-аминоинолиновых препаратов, механизм противомаларийного действия плохо изучен.

Элаголикс (Orilissa®) был впервые описан в 2008 году [34], но одобрен для медицинского применения только в июле 2018 года, как мощный и селективный конкурентный антагонист рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) «второго поколения» из-за его непептидной, низкомолекулярной природы, что позволяет применять его перорально. Препарат используется для лечения умеренной и сильной боли, вызванной эндометриозом ¹⁴⁹. Лекарственное средство является первым в классе, после него был создан релуголикс (одобрен в 2022 году для лечения рака предстательной железы).

Эраваклин (Xerava®) новый синтетический галогенированный антибиотик класса тетрациклинов ¹⁵⁰, также из этой группы (тетрациклинов) был одобрен сарецилин (Seysara®) (антибиотик узкого спектра) для лечения акне ¹⁵¹. В отличие от других антибиотиков этой группы, лекарственное средство имеет длинный фрагмент C7, благодаря которому оно напрямую взаимодействует с бактериальной мРНК. Это соединение получили в ходе химических экспериментов с тетрациклиновыми каскадами, следствием которых также стала разработка еще одного антибиотика третьего поколения тетрациклинов — омадацилина (Nuzyra®) для лечения внебольничной бактериальной пневмонии и при острых инфекциях кожи ¹⁵².

Балоксавира марбоксил (Xofluza®) — пролекарство, ингибитор фермента, синтезирующего мРНК вируса. Применяется как противовирусное средство, в том числе для лечения острого неосложненного гриппа у людей в возрасте двенадцати лет и старше, подверженных риску осложнений гриппа (с 2019 года) ¹⁵³.

Латанопрост (Xelpros®) — аналог простагландина (простагландина F2 α) в форме глазных капель

¹⁴¹ Drugs.com. Jynarque. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/jynarque.html>

¹⁴² Drugs.com. Lucemyra. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/lucemyra.html>

¹⁴³ Drugs.com. FDA Approves Moxidectin. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-moxidectin-river-blindness-4766.html>

¹⁴⁴ Drugs.com. FDA Approves Zemdri. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/newdrugs/zemdri-plazomicin-approved-fda-adults-complicated-urinary-tract-infections-cuti-4770.html>

¹⁴⁵ Drugs.com. Qbrexza (glycopyrronium cloth). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/qbrexza-glycopyrronium-cloth.html>

¹⁴⁶ Drugs.com. ТРОХХ. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/tpoxh.html>

¹⁴⁷ Drugs.com. Krintafel. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/krintafel.html>

¹⁴⁸ Drugs.com. Arakoda. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/arakoda.html>

¹⁴⁹ Drugs.com. Orilissa Play pronunciation. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/orilissa.html>

¹⁵⁰ Drugs.com. Xerava. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/xerava.html>

¹⁵¹ Drugs.com. Seysara. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/seysara.html>

¹⁵² Drugs.com. Nuzyra (oral/injection). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/nuzyra-oral-injection.html>

¹⁵³ Drugs.com. Xofluza. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/xofluza.html>

для лечения глаукомы и высокого внутриглазного давления, за счёт стимуляции оттока водянистой влаги через увеосклеральный путь; пролекарство — неактивен пока не гидролизруется в роговице из эфира в биологически активные кислоты¹⁵⁴.

Для лечения ХОБЛ одобрен раствор для ингаляций, содержащий ревефенацин (Yupelri®) — бронходилататор, антагонист мускариновых рецепторов длительного действия¹⁵⁵.

Прукалоприд (Motegrity®) действует как селективный, высокоаффинный агонист рецепторов 5-HT₄ для лечения хронической кишечной псевдообструкции¹⁵⁶.

2019

В 2019 году одобрение FDA получили 100 лекарственных препаратов, причем в 57 случаях регистрация была произведена для оригинальных молекул (включая 31 биологического происхождения), в 14 — для новых комбинаций, в 2 — для воспроизведенных препаратов; в 16 случаях лекарственные препараты имели новую лекарственную форму или новое показание к применению. Заметными примерами одобренных препаратов являются тафамидис (Vyndaqel®; для лечения транстиретиновой семейной амилоидной полинейропатии)¹⁵⁷, федратиниб (Inrebic®; для лечения миелофиброза)¹⁵⁸, луспатерцепт (Reblozyl®; для лечения анемии, связанной с β-талассемией)¹⁵⁹, ромосозумаб (Evenity®; для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе)¹⁶⁰, упадацитиниб (Rinvoq®; для лечения ревматоидного артрита)¹⁶¹.

Триклабендазол (Egaten®) одобрен для лечения фасциолеза¹⁶² (ранее применяли для борьбы с парагонимозом), соединение в отличие от классических бензимидазолов не имеет карбаматной группы, но в структуре присутствует хлорированное бензольное кольцо, все препараты этого класса связываются с β-тубулином, тем самым предотвращая полимеризацию микротрубочек [35]. Имеет статус непатентованного лекарственного средства с 1990 года.

¹⁵⁴ Drugs.com. Xelpros. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/xelpros.html>

¹⁵⁵ Drugs.com. Yupelri Inhalation. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/yupelri.html>

¹⁵⁶ Drugs.com. Motegrity. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/motegrity.html>

¹⁵⁷ Drugs.com. Vyndaqel. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/vyndaqel.html>

¹⁵⁸ Drugs.com. Inrebic. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/inrebic.html>

¹⁵⁹ Drugs.com. Reblozyl. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/reblozyl.html>

¹⁶⁰ Drugs.com. Evenity. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/evenity.html>

¹⁶¹ Drugs.com. Rinvoq. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/rinvoq.html>

¹⁶² Drugs.com. Triclabendazole (Monograph). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/monograph/triclabendazole.html>

Аллопрегнанола (3-α,5-α-тетрагидропрогестерон, 3α,5α-ТПП) (Zulresso®) — метаболит аллопрегнандиона (синтезируется из прогестерона; агонист рецептора прогестерона, положительный аллостерический модулятор рецептора GABA_A и отрицательный аллостерический модулятор рецептора GABA_A-rho), синтезируется как корой надпочечников, так и непосредственно в мозге при участии 5-α-редуктазы и 3-α-гидроксистероидоксидоредуктазы. Играет многогранную роль при развитии ЦНС, связываясь с особым структурным сайтом на его поверхности модулирует активность ГАМК-А рецептора [36]. Одобрен для лечения послеродовой депрессии¹⁶³.

Заслуживает внимания эскетамин (Spravato®), который обладает большим антагонизмом к рецепторам NMDA. Одобрен в виде назального спрея для терапии резистентной депрессии и большого депрессивного расстройства с сопутствующими суицидальными мыслями или поведением¹⁶⁴.

Для лечения псориаза одобрен препарат Duobrii® — первая комбинация галобетазола (топический кортикостероид; оказывает иммуносупрессивное, противовоспалительное и антипролиферативное действие) и тазаротена (ретиноид третьего поколения, агонист рецепторов ретиноевой кислоты (RAP-α, RAP-β, RAP-γ; оказывает нормализует дифференцировку кераноцитов, сдерживает их пролиферацию и снижает экспрессию маркеров воспаления; одобрен в этом же году в качестве монопрепарата для лечения акне). Эффекты обозначенных веществ органично дополняют друг друга, снижая раздражающий эффект (тазаротена) или пролонгируя действие (галобетазола)¹⁶⁵.

Для терапии СД2 одобрен препарат Qternmet XR® — первая комбинация дапаглифлозина, метформина гидрохлорида и саксаглиптина¹⁶⁶.

Тафамидис меглумин (Vyndaqel®) (селективный стабилизатор транстиретины; связывается с двумя тироксинсвязывающими участками транстиретины в нативной [тетрамерной] форме, что предотвращает диссоциацию комплекса на мономеры и замедляет амилоидогенез) одобрен для лечения кардиомиопатии и амилоидоза¹⁶⁷.

Одобрен Онасемноген абепарвовец (Zolgensma®) — первый препарат для генной терапии спинной мышечной атрофии, для применения у детей младше 2 лет¹⁶⁸.

¹⁶³ Drugs.com. Zulresso. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/zulresso.html>

¹⁶⁴ Drugs.com. Spravato. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/spravato.html>

¹⁶⁵ Drugs.com. Duobrii. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/duobrii.html>

¹⁶⁶ Drugs.com. Qternmet XR. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/qternmet-xr.html>

¹⁶⁷ Drugs.com. Vyndaqel Play pronunciation. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/vyndaqel.html>

¹⁶⁸ Drugs.com. Zolgensma. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/zolgensma.html>

Будесонид (Ortikos®) одобрен для лечения болезни Крона¹⁶⁹.

Бремеланотид (Vyleesi®)¹⁷⁰ — используется при низком половом влечении, которое возникает перед менопаузой. Бремеланотид является неселективным агонистом меланокортиновых рецепторов MC1–MC5 (за исключением MC2, рецептора АКТГ), но действует в первую очередь как агонист рецепторов MC 3 и MC 4. Это циклический гептапептидный лактамный аналог α -меланоцитстимулирующего гормона (α -MSH), активный метаболит меланотана II, в котором отсутствует С-концевая амидная группа [37]. Помимо меланотана II и эндогенных меланоцитстимулирующих гормонов, таких как α -MSH, другие пептидные аналоги того же семейства, что и бремеланотид, включают афамеланотид (NDP- α -MSH), модимеланотид и сетмеланотид [38].

Амлодипина безилат (Katerzia™) в новой лекарственной форме одобрен для лечения гипертензии и ишемической болезни сердца¹⁷¹.

Для лечения инфекций мочеполовой системы одобрен препарат Recarbrio™ — комбинация имипенема (синтетический β -лактамный антибиотик), циластатина (ингибитор дегидропептидазы человека, предотвращающий деградацию имипенема) и релабактама (ингибитор β -лактамаз).

Новый противотуберкулёзный препарат получил одобрение. Претоманид (Dovprela®)¹⁷² активируется в микобактериях деазафлавин-зависимой нитроредуктазой (Ddn) и превращается в высокоактивный метаболит. Этот метаболит атакует фермент синтеза DprE2, который необходим для синтеза арабиногалактана клеточной стенки, к которому будет присоединена миколовая кислота, этот механизм является общим с деламанидом [39].

Тенапанор (Ibsrela®) — ингибитор Na^+/H^+ обменника (Na^+/H^+ exchanger, NHE3) (антипортный белок находится в почках и кишечнике, регулируя уровни натрия, поглощаемого и выделяемого организмом), селективно подавляет поглощение натрия в кишечнике, ограничивая количество, поглощаемое из пищи, и тем самым снижает уровень натрия в организме, что может быть потенциально полезным при заболевании почек и/или гипертензии [40]. В октябре 2023 года тенапанор был одобрен FDA для лечения гиперфосфатемии¹⁷³.

Семаглутид (Rybelsus®) (аГПП-1) одобрен в виде таблеток для перорального приёма¹⁷⁴.

Трифаротен (Aklief®) одобрен как лекарственное средство для местного лечения угревой сыпи. Представляет собой ретиноид — селективный агонист рецептора ретиноевой кислоты RAR- γ четвертого поколения¹⁷⁵.

Ласмидитан (Reyvow®) — селективный агонист 5-HT_{1F} серотониновых рецепторов селективно связывается с этим подтипом рецепторов, а отсутствие сродства к 5-HT_{1B} и 5-HT_{1D} повышает его безопасность¹⁷⁶.

В виде лекарственного препарата для местного лечения угревой сыпи (пена) одобрен миноциклин (Amzeeq®) (связывается с 30S рибосомальной субъединицей бактерий и тем самым ингибирует синтез белка), который был запатентован в 1961 году¹⁷⁷.

Впервые получила одобрение тройная комбинация для лечения муковисцидоза — элексафтор, тезакафтор и ивакафтор (Trikafta®). Все вещества относятся к трансмембранным регуляторам муковисцидоза (cystic fibrosis transmembrane regulator, CFTR) при муковисцидозе¹⁷⁸.

Для лечения инфекции *Helicobacter pylori* одобрена новая комбинация из амоксициллина (антибиотик, аминопенициллины семейства пенициллинов; ингибирует поперечные связи между линейными полимерными цепями пептидогликана, которые составляют основной компонент клеточной стенки бактерий; разработан в 1960-х годах), омепразола (ингибитор протонной помпы, запатентован в 1978 году) и рифабутина (антибиотик, блокирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу, открыт в 1975 году) — препарат Talicia®¹⁷⁹.

Одобен новый антибиотик цефидерокол (Fetroja®), который структурно схож с цефепимом и цефтазидимом, но хлорокатехиновая группа на конце боковой цепи C-3 дополнительно повышает его стабильность к β -лактамазе и делает его сидерофором (небольшое, высокоаффинные железо-хелатирующие соединения, одни из самых сильных известных хелаторов Fe^{3+})¹⁸⁰.

Ценобамат (Xcopri®) является блокатором потенциалзависимых Na^+ каналов, преимущественно

¹⁶⁹ Drugs.com. Ortikos. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/ortikos.html>

¹⁷⁰ Drugs.com. Vyleesi. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/vyleesi.html>

¹⁷¹ Drugs.com. Katerzia. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/katerzia.html>

¹⁷² Drugs.com. FDA Approves Pretomanid. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-pretomanid-highly-resistant-forms-tuberculosis-5029.html>

¹⁷³ Drugs.com. Ibsrela. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ibsrela.html>

¹⁷⁴ Drugs.com. Rybelsus. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/rybelsus.html>

¹⁷⁵ Drugs.com. Aklief. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/aklief.html>

¹⁷⁶ Drugs.com. Reyvow. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/reyvow.html>

¹⁷⁷ Drugs.com. Amzeeq. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/amzeeq.html>

¹⁷⁸ Drugs.com. Trikafta. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/trikafta.html>

¹⁷⁹ Drugs.com. Talicia. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/talicia.html>

¹⁸⁰ Drugs.com. Fetroja. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/fetroja.html>

ингибируя постоянный натриевый ток, дополнительно усиливает пресинаптическое высвобождение γ -аминомасляной кислоты, увеличивая ингибирующую ГАМК-ергическую нейротрансмиссию, одобрен к применению при эпилепсии¹⁸¹.

Голодирсен (Vyondys 53®) одобрен для лечения мышечной дистрофии Дюшенна, вызывая пропуск экзона в гене дистрофина и тем самым увеличивая количество белка дистрофина, доступного для мышечных волокон¹⁸².

Левамлодипин (Conjupri®) — фармакологически активный энантиомер амлодипина — дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, используемый в качестве антигипертензивного и антиангинального средства, ключевым преимуществом которого (как и всех энантиомеров) является уменьшение эффективной дозы в 2 раза по сравнению с традиционными препаратами амлодипина (запатентован в 1982 году)¹⁸³.

Ляматеперон (Caplyta®) одобрен для лечения шизофрении и депрессивной фазы биполярного расстройства, как в качестве монотерапии, так и в качестве дополнительной терапии (с литием или вальпроатом) действует как антагонист рецептора 5-HT_{2A} и антагонист нескольких подтипов дофаминовых рецепторов (D₁R, D₂R и D₄R), но с более низким сродством. Он умеренно ингибирует обратный захват транспортера серотонина и обладает дополнительным нецелевым антагонизмом в отношении α -1 рецепторов, без заметных антимускариновых или антигистаминергических свойств, ограничивая побочные эффекты, связанные с другими атипичными антипсихотиками¹⁸⁴.

Лемборексант (Dayvigo®) является двойным антагонистом орексина (антагонист рецепторов орексина OX1 и OX2), который используется для лечения бессонницы и в отличие от суворексанта имеет короткую продолжительность действия¹⁸⁵. Уброгепант (Ubrevelvy®) одобрен для лечения мигрени, действует как антагонист рецептора пептида, связанного с геном кальцитонина¹⁸⁶.

2020

В 2020 г., на фоне пандемии COVID-19, было зарегистрировано 104 лекарственных

препарата, в том числе 50 оригинальных (включая 30 биологических молекул), 14 новых комбинаций, 3 воспроизведенных препарата и 21 препарат в новой лекарственной форме или с новым показанием к применению. Сохранялась также высокая доля биологических препаратов, в том числе антител и терапевтических вакцин, а также препаратов, предназначенных для лечения орфанных заболеваний, что подчеркивает важность разработки терапий для малочисленных групп пациентов. Среди одобренных препаратов можно выделить ремдесивир (Veklury®; противовирусное средство для лечения COVID-19)¹⁸⁷, бромид формотерола и бромид гликопиррония (Breztri Aerosphere®; для лечения хронической обструктивной болезни легких [ХОБЛ])¹⁸⁸, карфилзомиб (Kymprolis®; для лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы)¹⁸⁹, лонкатузумаб (Zynlonta®; для лечения рецидивирующей или рефрактерной неходжкинской лимфомы)¹⁹⁰, тевизолизумаб (Tzield®; для замедления прогрессирования диабета 1 типа)¹⁹¹.

Новая лекарственная форма (назальный спрей) для диазепамы¹⁹² (Valtoco®) (бензодиазепин, положительный аллостерический модулятор рецепторов ГАМК типа A, производное хлордиазепоксида [одобрен в 1960 году] выпускается для клинического применения с 1963 года) [41] одобрена для купирования приступов эпилепсии в том числе у детей¹⁹³.

Тройная комбинация гипогликемических лекарственных средств — Trijardy XR® (эмпаглифлозин [иНГЛТ], линаглиптин [ИДПП-4] и метформина гидрохлорид [бигуанид]) одобрена для лечения СД2¹⁹⁴.

Для лечения хронического идиопатического запора одобрен Pizensy® лекарственный препарат содержащий лактилол (дисахаридный сахарный спирт, производное лактозы), который ранее широко применяли в качестве вспомогательного средства¹⁹⁵.

¹⁸⁷ Drugs.com. Veklury. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/veklury.html>

¹⁸⁸ Drugs.com. Breztri. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/breztri-aerosphere.html>

¹⁸⁹ Drugs.com. Kymprolis. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/kymprolis.html>

¹⁹⁰ Drugs.com. Zynlonta. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/zynlonta.html>

¹⁹¹ Drugs.com. Tzield. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/tzield.html>

¹⁹² Постановление Правительства РФ от 30 июня 1998 г. № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://base.garant.ru/12112176/>

¹⁹³ Drugs.com. Valtoco. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/valtoco.html>

¹⁹⁴ Drugs.com. Trijardy XR. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/trijardy-xr.html>

¹⁹⁵ Drugs.com. Pizensy. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/pro/pizensy.html>

¹⁸¹ Drugs.com. Xcopri. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/xcopri.html>

¹⁸² Drugs.com. Vyondys 53. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/vyondys-53.html>

¹⁸³ Drugs.com. Conjupri. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/conjupri.html>

¹⁸⁴ Drugs.com. Caplyta. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/caplyta.html>

¹⁸⁵ Drugs.com. Dayvigo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/dayvigo.html>

¹⁸⁶ Drugs.com. Ubrevelvy. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ubrevelvy.html>

Бемпедоевая кислота (Nexletol®) одобрена как первый в классе препарат для лечения гиперхолестеринемии¹⁹⁶, является пролекарством, трансформируется в тиоэфир при участии кофермента А и фермента ацил-КоА-синтетаза с очень длинной цепью SLC27A2 в печени, после чего ингибирует АТФ-цитратлиазу, которая участвует в биосинтезе холестерина в печени выше HMG-CoA-редуктазы, фермента, который блокируется статинами. Почти сразу после этой регистрации, получил одобрение препарат, содержащий бемпедоевую кислоту и эзетимиб (Nexlizet®), который ингибирует всасывание холестерина из тонкого кишечника и снижает биодоступность холестерина. Эзетимиб блокирует критический медиатор всасывания холестерина, белок 1 подобный Ниманна-Пика C1 (Niemann-Pick C1-Like 1, NPC1L1) на эпителиальных клетках ЖКТ, а также в гепатоцитах он блокирует аминопептидазу N и прерывает комплекс кавеолина 1 — аннексина А2, участвующий в транспортировке холестерина [42]. Этот комбинированный препарат также одобрен для лечения гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии¹⁹⁷.

Римегепант (Nurtec® ODT) — это низкомолекулярный антагонист рецептора пептида (для перорального применения), связанного с геном кальцитонина одобрен для лечения и профилактики (в 2021 году) мигрени¹⁹⁸, по этому же показанию одобрен эптинезумаб (Vyepiti®) (внутривенные инъекции) — полностью человеческое моноклональное антитело, блокирующее связывание пептида, связанного с геном кальцитонина его рецептором¹⁹⁹.

Осилдростат (Isturisa®) (ингибитор ферментов стероидогенеза — стероидная 11β-гидроксилаза и альдостеронсинтаза) для лечения взрослых с болезнью Кушинга²⁰⁰.

Озанимод (Zeposia®) одобрен для лечения рецидивирующего рассеянного склероза и язвенного колита, действует как агонист рецептора сфингозин-1-фосфата (S1PR), что вызывает его интернализацию и деградацию через путь убиквитин-протеосома, приводя к изоляции лимфоцитов в периферических лимфоидных органах и вдали от мест их хронического воспаления²⁰¹. Это соединение селективнее сипонимода, финголимода и мокравимодо.

Селуметиниб (Koselugo®) одобрен как лекарственный препарат для лечения детей в возрасте от двух лет и старше с нейрофиброматозом I типа (НФ-1) — генетическим заболеванием нервной системы, вызывающим рост опухолей на нервной ткани; является ингибитором киназы (селективный ингибитор фермента митоген-активируемой протеинкиназы киназы [МАРК-киназы] подтипов 1 и 2), которая является частью пути МАРК/ERK, который регулирует пролиферацию клеток и чрезмерно активен при многих типах рака²⁰².

Митомицин (Jelmyto®) (открыт в 1955 году японскими учеными в культурах микроорганизма *Streptomyces caespitosus*; структурно схож с рифамицином и ансамицином), является мощным сшивателем ДНК, что эффективно для уничтожения бактерий. Как алкилирующий препарат, он подавляет транскрипцию ДНК в РНК, останавливая синтез белка и лишая раковые клетки способности размножаться²⁰³.

Опикапон (Ongentys®) одобрен для лечения болезни Паркинсона, эффективно блокирует фермент катехол-О-метилтрансферазу (>90% в терапевтических дозах), которая расщепляет леводопу, селективно и обратимо, и только за пределами центральной нервной системы, что обеспечивает большее её попадание в ЦНС и повышение эффективности²⁰⁴.

Монометилфумарат (Bafiertam®) одобрен для лечения рассеянного склероза²⁰⁵, действует, изменяя ядерный фактор транскрипции, связанный с эритроидным фактором 2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NFE2L2) — базовый белок лейциновой молнии — который регулирует экспрессию антиоксидантных белков, защищающих от окислительного повреждения, вызванного травмой и воспалением [43]. Несколько препаратов, стимулирующих путь NFE2L2, изучаются для лечения заболеваний, вызванных окислительным стрессом.

Ранее были одобрены два прекурсора диметилфумарат (в 2013 году) и диоксимел фумарат (в 2019 году), первое медицинское применение фумаровой кислоты для лечения псориаза было описано в 1959 году (местная форма), а форма для перорального применения появилась в 1994 году [44].

Лейпрорелин (Camcevi®) (был запатентован в 1973 году и одобрен для медицинского применения в 1985 году) — аналог гонадотропин-

¹⁹⁶ Drugs.com. Nexletol. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/nexletol.html>

¹⁹⁷ Drugs.com. Nexlizet. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/nexlizet.html>

¹⁹⁸ Drugs.com. Nurtec ODT. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/nurtec-odt.html>

¹⁹⁹ Drugs.com. Vyepiti. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/vyepiti.html>

²⁰⁰ Drugs.com. Isturisa. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/isturisa.html>

²⁰¹ Drugs.com. Zeposia. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/zeposia.html>

²⁰² Drugs.com. Koselugo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/koselugo.html>

²⁰³ Drugs.com. Jelmyto (gel). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/jelmyto-gel.html>

²⁰⁴ Drugs.com. Ongentys. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ongentys.html>

²⁰⁵ Drugs.com. Bafiertam. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/bafiertam.html>

рилизинг-гормона (ГНРГ), действующий как агонист гипофизарных рецепторов ГНРГ, повышает секрецию ЛГ и ФСГ передней долей гипофиза, увеличивает уровень эстрадиола и тестостерона в сыворотке через гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось (ось ГГГ) [45]. Одобрен для лечения преждевременного полового созревания²⁰⁶. Комбинация содержащая лейпрорелин/норэтистерона ацетат одобрена ранее (2012 год) для лечения эндометриоза.

Артесунат (Artesunate) (водорастворимый гемисулфинат дигидроартемизинина, производное артемизина; разработан, как и люмефантрин, пиперахин и пионаридин) одобрен для лечения малярии, первые публикации появились в 1979 году, применяют, как в монотерапии, так и в составе комбинаций (артесунат/пионаридин, артеролан/пиперахин, основание артемизинина/пиперахина и артемизинин/нафтохин)²⁰⁷.

Тригептаноин (Dojolvi®) одобрен как лекарственный препарат для лечения детей и взрослых с молекулярно подтвержденными нарушениями окисления длинноцепочечных жирных кислот²⁰⁸.

Ремимазолам (Byfavo®) (бензодиазепин)²⁰⁹ — усиливает действие эндогенного нейротрансмиттера ГАМК на рецепторы ГАМК_A (увеличивая частоту открытия каналов Cl⁻) — лекарственный препарат, который был синтезирован в конце 1990-х годов [46], одобрен в качестве альтернативы мидазоламу (запатентован в 1974 году) для индукции и поддержания процедурной седации у взрослых при инвазивных диагностических или хирургических процедурах продолжительностью 30 минут или меньше²¹⁰.

Нифуртимокс (Lampit®) начали применять в медицине в 1965 году, получил одобрение FDA для лечения болезни Шагаса только в 2020 году, механизм его действия аналогичен метронидазолу (1950-х годах, нитроимидазол) (образует нитро-анион-радикальный метаболит, который реагирует с нуклеиновыми кислотами паразита, вызывая значительный разрыв ДНК)²¹¹.

²⁰⁶ Drugs.com. Camcevi. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/pro/camcevi.html>

²⁰⁷ Drugs.com. FDA Approves Artesunate. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-artesunate-severe-malaria-5244.html>

²⁰⁸ Drugs.com. Dojolvi. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/dojolvi.html>

²⁰⁹ КонсультантПлюс. Список психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список III). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_136206/99b9c00551ec8df9db44dea714007a82d2595d3d/

²¹⁰ Drugs.com. Byfavo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/byfavo.html>

²¹¹ Drugs.com. Lampit. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/lampit.html>

Одобрение получил первый пероральный препарат для лечения спинальной мышечной атрофии рисдиплам (Evrysdi®²¹²) (производное пиридазина) — модификатор сплайсинга РНК, направленный на выживание двигательных нейронов 2 (уменьшает снижение белка выживаемости двигательных нейронов; первым препаратом с подобным механизмом действия был нусинерсен [одобрен в 2016; см. выше]). Для терапии мышечной дистрофии Дюшенна одобрен вилтоларсен (Viltepso®)²¹³, который как этеплирсен (одобрен в 2016) и голодирсен (одобрен в 2019) представляет собой фосфородиамидатный антисмысловый морфолиновый олигонуклеотид, структурный аналог ДНК, который связывается с экзон 53 пре-мРНК дистрофина, реализуя его альтернативный сплайсинг за счёт пропуска в ходе процессинга мРНК и тем самым (за счёт восстановления рамки считывания) обеспечивая синтез внутренне усечённого, но функционального дистрофина. Выработка последнего восполняет критическую недостаточность этого белка при мышечной дистрофии Дюшенна [47].

Класкотерон (Winlevi®) (кортексолон 17α-пропионат) одобрен как первый в классе препарат для лечения гнойного гидраденита (инверсных угрей — андрогензависимое заболевание кожи), который действует как антиандроген или антагонист андрогенового рецептора, биологической мишени андрогенов, таких как тестостерон и дигидротестостерон²¹⁴.

Сомапасситан (Sogroya®) одобрен как препарат для первой терапии гормоном роста человека, для взрослых с его недостатком, связываясь с сывороточным альбумином, что замедляет его выведение²¹⁵.

Атоливимаб/мафтивимаб/одесивимаб (Inmaze®) — первый препарат, содержащий фиксированную комбинацию трех моноклональных антител, направленных на гликопротеин вируса Эбола²¹⁶. Ремдесивир (Veklury®) одобрен для лечения COVID-19, который действует как ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы (противовирусный агент прямого действия), фермент, необходимый для репликации ряда РНК-вирусов (эболавирусы и коронавирусы)²¹⁷. Для лечения инфекции, вызванной вирусом Эбола также одобрен препарат, содержащий ансувимаб (Ebanga®) (нейтрализующее

²¹² Drugs.com. Evrysdi. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/evrysdi.html>

²¹³ Drugs.com. Viltepso. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/viltepso.html>

²¹⁴ Drugs.com. Winlevi. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/winlevi.html>

²¹⁵ Drugs.com. Sogroya. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/sogroya.html>

²¹⁶ Drugs.com. Inmaze. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/pro/inmaze.html>

²¹⁷ Drugs.com. Veklury. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/veklury.html>

антитело, был выделен из крови человека, выжившего после вспышки болезни, вызванной вирусом Эбола, в 1995 году)²¹⁸.

Лонафарниб (Zokinvy®) (синтетический трициклический галогенированный карбоксамид с потенциальными противоопухолевыми свойствами), ингибитор фарнезилтрансферазы, одобрен как пероральный препарат, который помогает предотвратить накопление дефектного прогерина или прогериноподобного белка, при синдроме прогерии Хатчинсона-Гилфорда²¹⁹.

Лумасиран (Oxlumo®) (двухпочечная малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота [siRNA]), одобрен для снижения уровня фермента гликолатоксидазы, путем воздействия на мессенджер мРНК HAO1 в гепатоцитах посредством РНК-интерференции, что приводит к уменьшению количества доступного глиоксилата, субстрата для образования оксалатов²²⁰.

Сетмеланотид (Imcivree®) одобрен для лечения редкой формы ожирения. Соединение связывается с рецепторами MC 4 и активирует их в паравентрикулярном ядре гипоталамуса и в латеральной гипоталамической области — областях, участвующих в регуляции аппетита. Это действие, как полагают, лежит в основе его эффектов подавления аппетита. Помимо снижения аппетита, сетмеланотид увеличивает расход энергии в состоянии покоя как у животных с ожирением, так и у людей [48–50]. Важно отметить, что в отличие от некоторых других агонистов рецепторов MC 4, сетмеланотид не вызывает увеличения частоты сердечных сокращений или артериального давления²²¹.

Беротралстат (Orladeyo®) — одобрен для профилактики наследственного ангионевротического отека, действует как ингибитор плазменного калликреина, что приводит к блокированию высвобождения брадикинина — основного биологического пептида, который способствует отеку и боли²²².

Вибегрон (Gemtesa®) одобрен как лекарственное средство для лечения гиперактивного мочевого пузыря, действует как селективный агонист β_3 -адренорецепторов (открыты в 1980 году; первоначально рассматривали в качестве потенциальной мишени для лечения ожирения и диабета [51]), расположенных в почках, мочевыводящих путях и мочевом пузыре²²³.

²¹⁸ Drugs.com. Ebanga. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/pro/ebanga.html>

²¹⁹ Drugs.com. Zokinvy. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/zokinvy.html>

²²⁰ Drugs.com. Oxlumo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/oxlumo.html>

²²¹ Drugs.com. Imcivree. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/imcivree.html>

²²² Drugs.com. Orladeyo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/orladeyo.html>

²²³ Drugs.com. Gemtesa. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/gemtesa.html>

2021

В 2021 году одобрение получило всего 94 лекарственных препарата, из которых 65 были оригинальными (включая 44 биологических), 10 — новыми комбинациями, 1 — воспроизведенным препаратом, а 11 — имели новую лекарственную форму или новое показание к применению. Основные категории одобренных препаратов были представлены лекарственными средствами для лечения онкологических и орфанных заболеваний (26 препаратов). В частности, одобрение получили рибоциклиб (Kisqali®; для лечения рака молочной железы)²²⁴, тирзепатид (Mounjaro®; для лечения диабета 2 типа)²²⁵, тебентафусп (Kimmtrak®; для лечения нерезектабельной или метастатической увеальной меланомы)²²⁶, олутасидениб (Rezlidhia®; для лечения рецидивирующей остро миелоидной лейкемии с мутацией IDH1)²²⁷, анифролумаб (Saphnelo®; для лечения системной красной волчанки)²²⁸, адуканумаб (Aduhelm®; первое антиамилоидное антитело для лечения болезни Альцгеймера)²²⁹.

Веригуат (Verquvo®) одобрен как первый в классе лекарственный препарат для снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сердечной недостаточностью, действуя как прямой стимулятор растворимой гуанилатциклазы, взаимодействуя с β -субъединицей её регуляторного участка²³⁰.

Палиперидона пальмитат (Invega Hafyera®) одобрен для лечения шизофрении под новой торговой маркой. Изначально это лекарственное средство было одобрено в 2006 году под торговой маркой Invega, в 2009 году были расширены показания (шизоаффективное расстройство) и одобрена инъекционная форма, а в 2014 стал доступен к применению подростками; в 2021 году этот препарат получил одобрение по новой рецептуре (Invega Hafyera®, суспензия с замедленным высвобождением)²³¹.

Воклоспорин (Lupkynis®) одобрен как первый в классе ингибитор кальциневрина для лечения волчаночного нефрита, действуя как иммунодепрессант и оказывает

²²⁴ Drugs.com. Kisqali. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/kisqali.html>

²²⁵ Drugs.com. Mounjaro. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mounjaro.html>

²²⁶ Drugs.com. Kimmtrak. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/kimmtrak.html>

²²⁷ Drugs.com. Rezlidhia. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/rezlidhia.html>

²²⁸ Drugs.com. Saphnelo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/saphnelo.html>

²²⁹ Drugs.com. Aduhelm. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/aduhelm.html>

²³⁰ Drugs.com. Verquvo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/verquvo.html>

²³¹ Drugs.com. Invega Hafyera. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/invega-hafyera.html>

иммуномодулирующее действие на Т-клетки, стабилизируя подоциты²³².

Эвинакумаб (Evkeeza®) одобрен для лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии²³³. Это первый в классе препарат, механизм действия которого связан с влиянием на ангиопоэтин-подобным белком 3, который замедляет работу ферментов, участвующих в расщеплении жиров в организме [52].

Казимерсен (Amondys 45™) одобрен для лечения мышечной дистрофии Дюшенна²³⁴, представляет собой антисмысловой фосфородиамидатный морфолино-олигонуклеотид для связывания с экзоном 45 пре-мРНК гена миодистрофии Дюшенна (DMD), что предотвращает его исключение в зрелую РНК перед трансляцией, что и вызывает выработку внутренне укороченного белка дистрофина [53].

Фосденотерин (Nulibry®) одобрен для снижения риска смерти из-за редкого генетического заболевания, известного как дефицит кофактора молибдена типа А. Это заместительный препарат для внутривенного введения, метаболический предшественник молибдоптерина необходимого для ферментативной активности сульфитоксидазы, ксантиндегидрогеназы/оксидазы и альдегидоксидазы²³⁵.

Комбинация сердексмилфенидат (пролекарство дексмилфенидата) и дексмилфенидат (Azstarys®) одобрена для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности у пациентов старше 6 лет²³⁶. Ещё одним препаратом для лечения этого психического расстройства стал виллоксазин (Qelbree®) (форма с длительным высвобождением)²³⁷, который также действует как селективный ингибитор обратного захвата норадреналина и более 30 лет его применяли как антидепрессант (в форме с немедленным высвобождением). Это рацемическое соединение с двумя стереоизомерами — (S)-(-)-изомер в пять раз более фармакологически активен, чем (R)-(+)-изомер — впервые начали применять в 1974 году [54].

Дасиглюкагон (Zegalogue®) является первым продуктом глюкагона (одобрен к медицинскому применению в 1960 году), который поставляется в готовой к использованию водной формуле. Как

и эндогенный глюкагон, дасиглюкагон состоит из 29 аминокислот, но с заменами 7 аминокислот, что обеспечивает его физическую и химическую стабильность в водной среде. Предназначен для купирования гипогликемии, ранее для применения по этому показанию были одобрены препараты, содержащие глюкагон в форме для подкожных введений (в диметилсульфоксиде) или порошка для интраназального введения (одобрены в 2019 году)²³⁸.

Одобен первый в классе противогрибковый препарат — ибрексафунгерп (тритерпеноид) (Brexafemme®) — ингибитор глюкансинтазы и блокатор синтеза 1,3-β-D-глюкана грибов рода *Candida*, вызывающих вагинальный кандидоз (потенциально активен в отношении многих возбудителей жизнеугрожающих грибковых поражений)²³⁹.

Новый противовирусный препарат для лечения оспы представляет собой бринцидофовир (Tembexa®)²⁴⁰, который является пролекарством цидофовира (конъюгированного с липидной молекулой, которая облегчает проникновение в клетку, в которой цидофовир фосфорилируется превращаясь в активный дифосфат, действующий как ациклический нуклеотид [встраивается в вирусную цепь ДНК и останавливает синтез вирусной ДНК]). В настоящее время препарат исследуют на активность в отношении других опасных вирусов [55].

Семаглутид (Wegovy®) (аГПП-1) в виде инъекций одобрен для снижения массы тела²⁴¹.

Финеренон (Kerendia®) одобрен как первый в классе препарат для терапии заболеваний почек, связанных с СД2, который представляет собой пероральный нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов, содержащих мутацию S810L. В отличие, от эплеренона и спиронолактона имеет меньшее сродство к другим рецепторам стероидных гормонов²⁴².

Ещё один представитель препаратов «первый в классе» одобрен для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» — белумосудил (Rezurock®) — ингибитор серин/треониновой киназы (Rho-ассоциированной белковой киназы 2, содержащей спиралевидную структуру [Rho associated coiled-coil containing protein kinase 2, ROCK2]), также оказывает влияние на окислительное фосфорилирование и ангиогенез²⁴³.

²³² Drugs.com. Lupkynis. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/lupkynis.html>

²³³ Drugs.com. Evkeeza. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/evkeeza.html>

²³⁴ Drugs.com. Amondys 45. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/amondys-45.html>

²³⁵ Drugs.com. Nulibry. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/nulibry.html>

²³⁶ Drugs.com. Azstarys. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/azstarys.html>

²³⁷ Drugs.com. Qelbree. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/qelbree.html>

²³⁸ Drugs.com. Zegalogue. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/zegalogue.html>

²³⁹ Drugs.com. Brexafemme. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/brexafemme.html>

²⁴⁰ Drugs.com. Tembexa. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/tembexa.html>

²⁴¹ Drugs.com. Wegovy. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/wegovy.html>

²⁴² Drugs.com. Kerendia. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/kerendia.html>

²⁴³ Drugs.com. Rezurock. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/rezurock.html>

Фексинидазол (Fexinidazole) — это лекарство, которое продолжает тенденцию формирования новых показаний для известных лекарственных средств (фексинидазол был впервые описан в 1978 году). Лекарственное средство получило одобрение для лечения африканского трипаносомоза (сонной болезни; активными метаболитами *in vivo* являются сульфоксид и сульфон), вызываемого *Trypanosoma brucei gambiense*²⁴⁴. Фексинидазол менее эффективен, чем нифуртимокс в комбинации с эфлорнитином при тяжелом течении заболевания, но у него есть преимущество в том, что его можно принимать перорально (акозиборол находится на стадии клинических испытаний). Это первый за 30 лет препарат, предназначенный для лечения сонной болезни на поздней стадии.

Одевиксibat (Bylvay®) первый в классе препарат — обратимый, селективный, низкомолекулярный ингибитор подвздошного натрий/желчного котранспортера, который отвечает за реабсорбцию большинства желчных кислот в дистальном отделе подвздошной кишки, что приводит к снижению стимуляции FXR (фарнезоидного X-рецептора), уменьшая ингибирование синтеза желчных кислот [56]. Показан для лечения зуда у людей в возрасте 3 месяцев и старше с прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом²⁴⁵.

Одобрена новая комбинация (Твупео®), содержащая фиксированную дозу третиноин (производное витамина А)/бензоилпероксида (окислитель) для лечения акне.

В продолжении новых лекарственных препаратов, разработанных для заместительной ферментотерапии, одобрена авальглюкозидаза α (Nexviazyme®)²⁴⁶ — состоит из человеческого фермента α -кислотная глюкозидаза, который конъюгирован с парой тетраманнозных гликанов бис-маннозо-6-фосфата. Вещество связывается с катионнезависимым рецептором маннозо-6-фосфата, расположенного на скелетных мышцах, и попадает в клетку, где, проникая в лизосомы, подвергается протеолитическому расщеплению впоследствии действуя как фермент для лечения болезни накопления гликогена II типа (болезнь Помпе) [57].

Первый в классе ингибитор фактора-2 α индуцируемого гипоксией (HIF2; связывается с HIF-2 α и в условиях гипоксии или нарушения функции белка VHL блокирует образование транскрипционного комплекса HIF-2 α -HIF-1 β , снижает транскрипцию и экспрессию генов-мишеней HIF-2 α) белзутифан (Welireg®) одобрен

для лечения почечно-клеточного рака, связанного с болезнью фон Гиппеля-Линдау²⁴⁷. (расширенные исследования указали на его эффективность в отношении синдрома Пачака-Чжуана с полицитемией и параганглиомами у подростков [58]).

Также получил одобрение первый в классе селективный агонист к-опиоидного рецептора дифеликсалин (Korsuva®)²⁴⁸, который действует как анальгетик (в отличие от пентазоцина и феназоцина не имеет побочных эффектов, связанных с действием на ЦНС [59]), активируя эти рецепторы на периферических нервных окончаниях (снижает интенсивность передачи болевого сигнала) и клетках иммунной системы (снижает высвобождение провоспалительных нервно-сенсibiliзирующих медиаторов, например, простагландинов) [60, 61]. Показан для терапии зуда, связанного с хроническим заболеванием почек.

Для проведения гормонзаместительной терапии при недостатке гормона роста одобрено применение лонапегсоматропина (Skytrofa®), который является пролекарством соматотропина²⁴⁹.

Атогепант (Qulipta®) одобрен для профилактики мигрени. Это низкомолекулярный пероральный антагонист рецептора пептида, родственного гену кальцитонина (CGRP; блокирует связывание CGRP с рецептором, предотвращая его активацию). Его применение в отличие от агонистов рецепторов 5-HT₁ (триптанов) не вызывают вазоконстрикторных эффектов²⁵⁰.

Мараликсibat хлорид (Livmarli®) для лечения холестатического зуда у людей с синдромом Алажиля, действует как обратный ингибитор апикального натрий-зависимого транспортера желчных кислот (apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT), снижая реабсорбцию желчных кислот (преимущественно солей) из терминального отдела подвздошной кишки, что сопровождается снижением зуда²⁵¹.

Ещё один из препаратов категории «первый в классе» авакопан (Tavneos®) одобрен для лечения васкулита, связанного с антинейтрофильными цитоплазматическими аутоантителами, включая гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит²⁵². Действует как блокатор рецептора комплемента C5a для перорального применения,

²⁴⁷ Drugs.com. Welireg. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/welireg.html>

²⁴⁸ Drugs.com. Korsuva. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/korsuva.html>

²⁴⁹ Drugs.com. Skytrofa. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/skytrofa.html>

²⁵⁰ Drugs.com. Qulipta. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/qulipta.html>

²⁵¹ Drugs.com. Livmarli. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/livmarli.html>

²⁵² Drugs.com. Tavneos. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/tavneos.html>

²⁴⁴ Drugs.com. Fexinidazole. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/pro/fexinidazole.html>

²⁴⁵ Drugs.com. Bylvay. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/bylvay.html>

²⁴⁶ Drugs.com. Nexviazyme. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/nexviazyme.html>

также подавляет миграцию и активацию нейтрофилов [62].

Одобен препарат аллогенной обработанной ткани тимуса (Rethymic®)²⁵³ для восстановления иммунитета у пациентов с атимией (крайне редкое заболевание, при котором дети рождаются без тимуса, что приводит к глубокому иммунодефициту). Предшественники Т-клеток реципиента из костного мозга мигрируют в имплантированные аллогенные участки ткани тимуса, в которых они и развиваются в нативные иммунокомпетентные Т-клетки [63].

Варениклин (Tyrva®) изначально разрабатывали как аналог цитизина и применяли с целью облегчения отказа от курения табака, поскольку оба соединения являются полными или частичными агонистами различных подтипов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (варениклин проявляет полный агонизм к никотиновым ацетилхолиновым рецепторам $\alpha 7$ и является частичным агонистом подтипов $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 4$ и $\alpha 6\beta 2$)²⁵⁴. Их применение, в отличие от никотина, вызывает меньший эффект высвобождения дофамина и одновременно препятствует воздействию никотина на эти рецепторы, провоцируя и стимулируя мезолимбическую дофаминовую систему [64]. Это аналогично действию бупренорфина при лечении опиоидной зависимости. Реализация варениклина, как препарата для лечения никотиновой зависимости прекратилась в 2006 году, а в 2021 он был одобрен в форме назального спрея для терапии синдрома сухого глаза, механизм действия связан со специфическим раздражающим влиянием соединения на окончания блуждающего нерва на слизистой оболочке носовых пазух, которое вызывает интенсивное слезотечение.

Ропегинтерферон α -2b (Besremi®) одобрен как препарат категории «первый в классе» для лечения истинной полицитемии²⁵⁵. Представляет собой интерферон (IFN) α -2b (рекомбинантный) ковалентно связанный с монометоксиполиэтиленгликолем (мПЭГ), оказывает клеточные эффекты в костном мозге в результате связывания с трансмембранным рецептором IFN α , запуская каскад нисходящих сигналов посредством активации киназ, влияя на экспрессию отдельных генов [65].

Еще одним первым в классе препаратом 2021 года стал восоритид (Voxzogo®) для лечения ахондроплазии (врожденное заболевание, возникающее в результате миссенс-мутации в гене

рецептора фактора роста фибробластов 3 [Fibroblast growth factor receptor 3, *FGFR3*], приводящей к усилению функции, которая негативно регулирует рост эндохондральной кости)²⁵⁶. В нормальных условиях *FGFR3* экспрессируется как во время эмбрионального (способствует пролиферации), так и постнатального (подавляет рост в пубертатном периоде) развития. Восоритид является аналогом (с более продолжительным действием) натрийуретического пептида С-типа (CNP) — сигнальной молекулы, которая, в первую очередь отвечает за стимуляцию хондроцитов и рост длинных костей. Связывание CNP (или восоритида) с соответствующим ему рецептором натрийуретического пептида В (NPR-B) приводит к ингибированию пути MAPK/ERK посредством блокады RAF-1, что способствует пролиферации и дифференциации хондроцитов. Эта активность служит для противодействия нисходящему сигналу, возникающему в результате *FGFR3* и его результирующего воздействия на рост костей [66].

Изначально рапамицин разрабатывали как противогрибковое средство, но после открытия его иммуносупрессивных и антипролиферативных эффектов (1994 год) его применение направили в сторону влияния на иммунитет (иммуносупрессия при трансплантации) и рак (подавлении пролиферации) [67]. В 2021 году сиролimus (Vyvgart®) одобрили для лечения злокачественной периваскулярной эпителиоидной клеточной опухоли (в 2022 одобрен для лечения ангиофибром)²⁵⁷.

Эфгартигимод- α (Vyvgart®) (фрагмент антитела) является первым в классе неонатальным блокатором Fc-рецепторов, предотвращая рециркуляцию иммуноглобулина G обратно в кровь, снижая его общее количество и предотвращая деградацию ацетилхолиновых рецепторов аутоантителами, которые вызывают миастению гравис²⁵⁸.

Каботегравир (Apretude®) одобрен для лечения ВИЧ/СПИД как препарат с антретровирусным действием²⁵⁹, является ингибитором переноса цепи интегразы, т.е. блокирует фермент интегразу ВИЧ, тем самым предотвращая интеграцию его генома в ДНК человеческих клеток; структурно схож с долутегравиром, который был одобрен в 2013 году.

Инклизирин (Leqvio®)²⁶⁰ — siRNA, которая действует как ингибитор пропротеиновой

²⁵³ Drugs.com. Rethymic. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/pro/rethymic.html>

²⁵⁴ Drugs.com. Tyrva. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/tyrvaya.html>

²⁵⁵ Drugs.com. Besremi. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/besremi.html>

²⁵⁶ Drugs.com. Voxzogo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/voxzogo.html>

²⁵⁷ Drugs.com. Fyarro. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/fyarro.html>

²⁵⁸ Drugs.com. Vyvgart. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/vyvgart.html>

²⁵⁹ Drugs.com. Apretude. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/apretude.html>

²⁶⁰ Drugs.com. Leqvio. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/leqvio.html>

конвертазы, в частности, ингибируя трансляцию белка PCSK9 (сериновая протеаза, вырабатываемая и секретируемая печенью, связывание и действие которой на рецепторы липопротеинов низкой плотности [ЛПНП] приводит к их повышенной лизосомальной деградации в гепатоцитах, следствием чего является повышение уровня циркулирующего холестерина ЛПНП, а ингибирование этого процесса приводит к снижению ЛПНП) [68] — первый в классе препарат для лечения высокого уровня холестерина ЛПНП у людей с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Левокетоконазол (Recorlev®)²⁶¹ — левовращающий энантиомер кетоконазола (противогрибковое средство, производное имидазола, впервые синтезирован в 1977 году), ингибитор ферментов CYP11B1 (11 β -гидроксилаза), CYP17A1 (17 α -гидроксилаза/17,20-лиаза) и CYP21A2 (21-гидроксилаза), CYP11A1 (фермент расщепления боковой цепи холестерина), CYP51A1 (ланостерин-14 α -деметилазу); ингибирует биосинтез глюкокортикоидов, снижая их уровень, что обуславливает его применение при синдроме Кушинга [69].

2022

В 2022 году одобрение было получено в отношении 80 лекарственных препаратов, в том числе в отношении 37 оригинальных препаратов (включая 27 биологических), 4 новых комбинаций, 4 воспроизведённых препаратов, а также в отношении 20 лекарственных препаратов в новой лекарственной форме или с новыми показаниями к применению. Эти препараты охватывают широкий спектр медицинских состояний, включая рак, дерматологические заболевания, редкие болезни и аутоиммунные расстройства. Примечательно, что 31% одобренных в 2022 году препаратов предназначены для лечения различных типов рака, включая неходжкинскую лимфому, НМРЛ и рецидивирующую миелоидную лейкемию. Для лечения неврологических заболеваний (включая боковой амиотрофический склероз и транстиретиновую амилоидную полинейропатию) было предназначено 14% одобренных препаратов. В частности, одобрение получили препараты тебентафусп (Kimmtrak®; для лечения нерезектабельной или метастатической увеальной меланомы)²⁶², мосунетумаб (Lunsumio®; для лечения рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфомы)²⁶³,

олутасидениб (Rezlidhia®; для лечения рецидивирующей острой миелоидной лейкемии с мутацией IDH1)²⁶⁴, тирзепатид (Mounjaro®; инъекционный препарат для лечения диабета 2 типа)²⁶⁵, декравацитиниб (Sotyktu®; для лечения псориаза)²⁶⁶.

Тебентафусп (Kimmtrak®) противораковый препарат (терапия неоперабельной или метастатической увеальной меланомы), первый в классе биспецифичный gp100-пептид-HLA-направленный активатор кластера дифференцировки (cluster of differentiation, CD) 3+ Т-клеток для внутривенных инфузий²⁶⁷.

Фарицимаб (Vabysmo®) одобрен для лечения неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и диабетического макулярного отека²⁶⁸, представляет собой первое биспецифичное моноклональное антитело к фактору роста эндотелия сосудов и к ангиопоэтину 2. Блокируя действие этих двух факторов роста, фарицимаб снижает миграцию и репликацию эндотелиальных клеток, сдерживая ангиогенез [70].

Сутимлимаб (Enjaymo®) первое в классе моноклональное антитело для лечения взрослых с болезнью холодовой агглютинации, которое воздействуя на фермент C1s и ингибируя его ферментативное распространение по классическому пути комплемента, предотвращает образование фермента C3-конвертаз и усиленную комплементом активацию аутоиммунных В-клеток²⁶⁹.

Митапиват (Pyrukynd®) одобрен как первый в классе препарат для лечения гемолитической анемии²⁷⁰, действуя как активатор пируваткиназы, связываясь с которой и, активируя её, усиливает активность гликолитического пути, повышая уровень аденозинтрифосфата (АТФ) и снижая уровень 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ). Мутации в пируваткиназе вызывают дефицит пируваткиназы, что препятствует адекватному гликолизу эритроцитов (RBC), что приводит к накоплению промежуточного продукта гликолиза 2,3-ДФГ и дефициту продукта пируваткиназы АТФ [71].

Дексмететомидин (Igalmi®) одобрен для проведения седации (в ветеринарной практике одобрен с 2006 года) при остром возбуждении,

²⁶¹ Drugs.com. Recorlev. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/recorlev.html>

²⁶² Drugs.com. Kimmtrak. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/kimmtrak.html>

²⁶³ Drugs.com. Lunsumio. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/lunsumio.html>

²⁶⁴ Drugs.com. Rezlidhia. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/rezlidhia.html>

²⁶⁵ Drugs.com. Mounjaro. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mounjaro.html>

²⁶⁶ Drugs.com. Sotyktu. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/sotyktu.html>

²⁶⁷ Drugs.com. Kimmtrak. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/kimmtrak.html>

²⁶⁸ Drugs.com. Vabysmo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/vabysmo.html>

²⁶⁹ Drugs.com. Enjaymo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/enjaymo.html>

²⁷⁰ Drugs.com. Pyrukynd. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/pyrukynd.html>

связанным с шизофренией или биполярным расстройством, доступен в виде раствора для инъекции или внутривенного введения, а также в виде буккальной или сублингвальной пленки²⁷¹. Действует подобно клонидину (селективнее в 8 раз), как агонист α_2 -адренорецепторов в некоторых отделах мозга, не оказывая угнетающее действие на дыхание и в большей степени имитируя естественный сон, а в меньшей вызывает амнезию [72].

Мавакамтен (Camzyos®) одобрен как первый в классе лекарственный препарат для лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, влияя на гиперсократимость саркомера, которая является одной из характеристик гипертрофической кардиомиопатии, а также подавляет чрезмерное образование поперечных мостиков миозина и актина, сдвигая общую популяцию миозина в сторону энергосберегающего, рекрутируемого, сверхрасслабленного состояния²⁷².

Тирзепатид (Mounjaro®) первый в классе двойной агонист рецепторов инкретиновой системы (глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида и глюкагоноподобного пептида-1) — препарат, используемый для лечения диабета 2 типа и для снижения массы тела (с 2023 года) и умеренного и тяжелого обструктивного апноэ сна (с 2024 года)²⁷³.

Одобрена новая тройная комбинация (Voquezna Triple Pak®) для лечения инфекции *Helicobacter pylori*, состоящая из калий-конкурентного блокатора кислотного транспортера фонпрозана, амоксициллина (β -лактамный антибиотик) и кларитромицина (макролидный антибиотик)²⁷⁴.

Вутрисан (Amvuttra®) одобрен как орфанный препарат для лечения полинейропатии наследственного транстретиноспровожденного амилоидоза (hereditary transthyretin amyloidosis, hATTR) у взрослых. Это двухцепочечная малая интерферирующая РНК, которая препятствует экспрессии гена транстретина (*TTR*; сывороточный белок, вырабатываемый в печени, основной функцией которого является транспорт витамина А и тироксина). Редкие мутации в гене транстретина приводят к накоплению больших амилоидных отложений неправильно свернутых молекул транстретина, что наиболее заметно в периферических нервах и сердце, что провоцирует развитие полинейропатии, прогрессирующей до кардиомиопатии²⁷⁵.

Бетибеглогейн аутоотемцел (Zynteglo®) одобрен для проведения генной терапии β -талассемии у людей, у которых нет генотипа β^0/β^0 , и которым подходит трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), но отсутствует родственный донор ГСК, совместимый с человеческим лейкоцитарным антигеном. Бетибеглогейн аутоотемцел производится индивидуально для каждого реципиента из стволовых клеток, собранных из его крови, вводится в виде аутологичной внутривенной инфузии, доза зависит от массы тела реципиента; перед введением реципиенту проводят предварительную химиотерапию для очистки костного мозга от клеток²⁷⁶.

Олипудаз- α (Xenprozyme®) одобрен как первый в классе фермент заместительной терапии для лечения дефицита кислой сфингомиелиназы типа А/В или типа В (болезнь Ниманна-Пика), не связанной с ЦНС²⁷⁷.

Спесолимаб (Spevigo®) одобрен как первый в классе препарат для лечения генерализованного пустулезного псориаза, представляет собой моноклональное антитело, которое действует как антагонист рецептора IL-36²⁷⁸.

Дахсифулинотоксин А (Daxxify®) одобрен для временного улучшения внешнего вида умеренных и тяжелых гласселлярных морщин (морщин между бровями)²⁷⁹, позже (в 2024 году) одобрение для применения с этой же целью получил летиботулинумтоксин А, а ранее (в 2010 году) ботулотоксин был одобрен для профилактики хронической мигрени (внутримышечные инъекции) и, в 2016 году (абоботулинумтоксин А), лечения спастичности нижних конечностей у детей в возрасте от двух лет и старше. Ботулинический токсин оказывает свое действие, расщепляя ключевые белки, необходимые для активации нерва. После связывания с нервным окончанием токсин попадает в везикулу посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза из которой высвобождается внутрь цитоплазмы, где токсин расщепляет белки SNARE (белки, которые опосредуют слияние везикул с их целевыми мембранно-связанными компартментами) и везикулы ацетилхолина не могут связываться с внутриклеточной клеточной мембраной, не давая клетке высвобождать везикулы нейротрансмиттера. Это останавливает нервную сигнализацию, что приводит к вялому параличу. Эта блокада медленно снимается, поскольку токсин теряет активность,

²⁷¹ Drugs.com. Igalmi (buccal/sublingual). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/igalmi-buccal-sublingual.html>

²⁷² Drugs.com. Camzyos. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/camzyos.html>

²⁷³ Drugs.com. Mounjaro. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mounjaro.html>

²⁷⁴ Drugs.com. Voquezna Triple Pak. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/voquezna-triple-pak.html>

²⁷⁵ Drugs.com. Amvuttra. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/amvuttra.html>

²⁷⁶ Drugs.com. Zynteglo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/zynteglo.html>

²⁷⁷ Drugs.com. Xenprozyme. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/xenprozyme.html>

²⁷⁸ Drugs.com. Spevigo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/spevigo.html>

²⁷⁹ Drugs.com. Daxxify. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/daxxify.html>

а белки SNARE медленно регенерируются пораженной клеткой. Первое применение ботулотоксина А датируется 1977 годом, его вводили пациентам со страбизмом, а первое одобрение FDA было получено в 1989 году для лечения косоглазия и блефароспазма у взрослых.

Деукравацитиниб (Sotyktu®), препарат первый в классе, высокоселективный аллостерический ингибитор нерецепторной тирозинпротеинкиназы 2 (TYK2) одобренный для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени²⁸⁰. Примечательно, что молекула действующего вещества содержит метиламид, в котором все три атома водорода заменены дейтерием, что является перспективным трендом в современной медицинской химии [73].

Эливальдоген аутоотемцел (Skysona®) — генная терапия (однократная; аутологичная терапия гемопоэтическими стволовыми клетками, при которой стволовые клетки мобилизуются и собираются у пациента и генетически модифицируются для переноса функциональной копии гена ABCD1 с использованием лентивирусного вектора) для лечения церебральной адренолейкодистрофии (церебральная адренолейкодистрофия вызвана мутацией в гене ABCD1 на X-хромосоме, который кодирует белок ALD, помогающий транспортировать очень длинноцепочечные жирные кислоты (VLCFA) в пероксисомы для деградации, при дисфункции гена ABCD1 они неправильно деградируют и аномально накапливаются в крови и ЦНС, проникают через ГЭБ и включаются в белое вещество, повреждая миелин)²⁸¹.

Омиденепэг изопропил (Omlonti®) одобрен для лечения глаукомы и высокого внутриглазного давления, является пролекарством, которое подвергаясь гидролизу переходит в активный метаболит омиденепэг — селективный агонист рецептора простагландина E2²⁸².

Теплизумаб (Tzield®) — первый в классе препарат, который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (mAb), нацеленное на антиген CD3⁺, коэкспрессируемый с рецептором Т-клеток на поверхности Т-лимфоцитов, которое является первым одобренным средством лечения, показанным для задержки наступления диабета 1 типа 3 стадии у людей с диабетом 1 типа 2 стадии²⁸³. Fc-область mAb была разработана таким образом, чтобы не взаимодействовать с

Fc-рецептором, чтобы избежать побочных эффектов (например, высвобождения цитокинов), связанных с интактным Fc. Механизмы действия теплизумаба, по-видимому, включают слабую агонистическую активность при передаче сигналов через комплекс рецептора CD3⁺ Т-клетки, связанный с развитием анергии, невосприимчивости и/или апоптоза, особенно нежелательных активированных эффекторных Т-лимфоцитов. Механизм может включать частичную агонистическую сигнализацию и дезактивацию аутореактивных Т-лимфоцитов β-клеток поджелудочной железы, что приводит к увеличению доли регуляторных Т-клеток и истощенных Т-клеток CD3⁺ в периферической крови [74]. Важно отметить, что это единственный препарат для применения в качестве профилактического, а не терапевтического средства у людей с высоким риском диабетического кетоацидоза.

Этранакоген дезапаровец (Hemgenix®) ещё одна генная терапия (также имеет статус прорывной) для лечения гемофилии В (отсутствие или недостаточный уровень фактора свертывания крови IX). Это векторная генная терапия на основе аденоассоциированного вируса, несущего ген фактора свертывания крови IX. В 2022 году эта терапия являлась самой дорогой в мире²⁸⁴.

Ещё одна генная терапия на основе аденовирусного вектора одобрена для лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, невосприимчивого к бацилле Кальметта-Герена с карциномой *in situ* с папиллярными опухолями или без них — надофараген фираденовек (Adstiladrin®); создан с использованием вспомогательного вещества (Syn-3), которое облегчает перенос генов через уротелий и способствует трансдукции гена человеческого IFNα2b (индуцирует апоптоз в клетках рака мочевого пузыря человека не реагирующих на БЦЖ, посредством индукции продукции аутокринного TNFα, связанного с апоптоз-индуцирующим лигандом). Локализованная экспрессия этого гена вызывает противоопухолевые эффекты²⁸⁵.

Одобрение получил растительный препарат анакаулаза-bcdb (NexoBrid®) для удаления струпа у взрослых с глубокими частичным и/или полным термическими ожогами²⁸⁶. Препарат представляет собой смесь протеолитических ферментов, извлеченных из стеблей растений ананаса (*Ananas comosus* [L.] Merr.). Он в основном состоит (80–95% по массе) из белков, таких как бромелайн стебля, ананайн, джакалин-подобный лектин, ингибиторы

²⁸⁰ Drugs.com. Sotyktu. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/sotyktu.html>

²⁸¹ Drugs.com. Skysona. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/skysona.html>

²⁸² Drugs.com. Omlonti. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/omlonti.html>

²⁸³ Drugs.com. Tzield. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/tzield.html>

²⁸⁴ Drugs.com. Hemgenix. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/hemgenix.html>

²⁸⁵ Drugs.com. Adstiladrin. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/adstiladrin.html>

²⁸⁶ Drugs.com. Nexobrid. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/pro/nexobrid.html>

бромелайна и ингибитор фитоцистатина, а также сахаридов, как свободных моносахаридов, так и N-связанного гликана бромелайна стебля и низкомолекулярных метаболитов [75].

Новая форма вигабатрина (Vigpoder®) (разработан в 1980-х годах, впервые для медицинского применения одобрен с 2009 года) — раствор для перорального применения²⁸⁷ (в 2024 году готовый раствор разрешен для применения у детей от 1 месяца) одобрена для лечения пациентов с инфантильными спазмами. Вигабатрин — ингибитор аминотрансферазы ГАМК-АТ: его введение приводит к повышению уровня ГАМК в мозге.

2023

В 2023 году FDA одобрило 111 лекарственных средств, из которых 55 новые, что соответствует среднему показателю за последние 5 лет. Доля биологических препаратов преодолела порог в 40% в 2023 году — на сегодняшний день это рекордное значение для этой группы препаратов. Основные категории одобренных препаратов включали следующие:

- моноклональные антитела: 12 одобренных препаратов, что стало рекордом для этой категории;
- пептиды и олигонуклеотиды: 9 одобренных препаратов, включая 5 пептидов и 4 олигонуклеотида;
- биологические препараты: 17 новых биопрепаратов, что соответствует среднему показателю за последние годы.

Препараты, зарегистрированные в 2023 году, были предназначены для лечения широкого спектра заболеваний, включая орфанные, а также неврологические расстройства и онкологические болезни. В изучаемом периоде наибольшее количество регистраций для лечения онкологических заболеваний пришлось на 2023 год (Рис. 14).

В частности, одобрение получили такие препараты, как леканемаб (Leqembi®; для лечения болезни Альцгеймера)²⁸⁸, пиртобрутиниб (Jaypirca®; для лечения рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомы)²⁸⁹, элацестрант (Orserdu®; для лечения рака молочной железы с положительным рецептором эстрогена)²⁹⁰, пегуигалсидаза α (Elfabrio®; для лечения болезни Фабри)²⁹¹. В течение 2023 года получило одобрение

несколько лекарственных препаратов, на которых следует заострить внимание ввиду их влияния на процесс создания и одобрения.

Ловотибеглогена аутотемцел (Lyfgenia®) препарат для генной терапии серповидноклеточной анемии удивляет не только подходом к генной модификации собственных клеток пациента с последующим их возвращением в организм, но и согласованной стоимостью²⁹².

Одобрение тирзепатида (Mounjaro® в 2022²⁹³ и Zepbound® в 2023²⁹⁴) вызвало волнение всего рынка агПП-1, в то же время первый двойной агонист ключевых рецепторов инкретинов может существенно повлиять на эффективность терапии многих пациентов. Кантаридин, являясь известным химическим веществом, применение которого исторически носит опрометчивый характер (в качестве афродизиака) ввиду высокой токсичности, одобрен в качестве средства для лечения контактного моллюска (Ycanth®)²⁹⁵. Офтальмологический раствор лотиланера 0,25% (Xdemyv®) для лечения демодекозного блефарита, получив широкое распространение в ветеринарии²⁹⁶.

Препарат, содержащий цитрат силденафила (Liqrev) зарегистрирован в качестве средства для терапии легочной гипертензии, что символично, если учесть историю его создания и применения²⁹⁷.

Комбинация гиалуроновой кислоты и лидокаина (Skinvive by Juvéderm®) одобрены для снижения выраженности морщин на лице²⁹⁸, что можно считать шагом в сторону расширения фармацевтического рынка или ускорения его экспансии в область эстетической медицины.

Одобрены новые глифлозины для терапии СД2 (бексаглифлозин; Brenzavvy®)²⁹⁹ и сердечной недостаточности (сотаглифлозин; Inpefa®)³⁰⁰. На фармацевтическом рынке появился первый препарат (донайсел; Lantidra®) для клеточной терапии СД1³⁰¹, который представляет собой аллогенную (донорскую) клеточную терапию островков поджелудочной железы, полученных

²⁹² Drugs.com. Lyfgenia. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/lyfgenia.html>

²⁹³ Drugs.com. Mounjaro. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mounjaro.html>

²⁹⁴ Drugs.com. Zepbound. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/zepbound.html>

²⁹⁵ Drugs.com. Ycanth. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ycanth.html>

²⁹⁶ Drugs.com. Xdemyv. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/xdemyv.html>

²⁹⁷ Drugs.com. Liqrev. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/liqrev.html>

²⁹⁸ Drugs.com. Skinvive. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/skinvive.html>

²⁹⁹ Drugs.com. Brenzavvy. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/brenzavvy.html>

³⁰⁰ Drugs.com. Inpefa. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/inpefa.html>

³⁰¹ Drugs.com. Lantidra. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/lantidra.html>

²⁸⁷ Drugs.com. Vigpoder. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/vigpoder.html>

²⁸⁸ Drugs.com. Leqembi. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/leqembi.html>

²⁸⁹ Drugs.com. Jaypirca. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/jaypirca.html>

²⁹⁰ Drugs.com. Orserdu. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/orserdu.html>

²⁹¹ Drugs.com. Elfabrio. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/elfabrio.html>

от донора, и который вводят однократно в воротную вену печени на фоне предварительной иммуносупрессии.

Недосиран (Rivfloza®) представляет собой очередной продукт (ранее одобрены патисиран, говосиран, лумасиран, инклизариан) созданный на базе siRNA (избирательное «глушение» генов необходимых для синтеза ненужных/дефектных белков; за описание этого механизма ученые Эндрю Файер и Крейг Мелло в 2006 году получили Нобелевскую премию [76]) для лечения первичной гипероксалурии 1 типа³⁰².

Препарат содержащий эфлорнитин (Iwifin®) (ингибитор орнитиндекарбоксилазы) одобрен для лечения нейробластомы³⁰³. Разрабатывался как противоопухолевое средство с 1970 годов, но до 2023 года его применяли при гирсутизме и Африканском трипаносомозе [77].

Циклоспорин (Vevye®) получил одобрение для лечения синдрома сухого глаза. Это соединение в медицинских целях применяется дольше 40 лет (с 1983 года) в основном для лечения и профилактики реакции «трансплантат против хозяина», лечения ревматоидного артрита, псориаза, монетовидного кератита после аденовирусного кератоконъюнктивита, острого тяжелого язвенного колита³⁰⁴.

Колхицин (Lodoco®) одобрен для снижения сердечно-сосудистого риска у людей с атеросклерозом или недавно перенесенным инфарктом миокарда, ранее (с 1961 года) его медицинское применение сводилось к против подагрическим свойствам. Колхицин был наиболее эффективен в комбинированной терапии с липидоснижающими и противовоспалительными препаратами³⁰⁵. Механизм этого эффекта колхицина неизвестен.

Деландистроген моксепарвовек (Elevidys®) — генная терапия для детей с мышечной дистрофией Дюшенна, действует доставляя ген, наличие которого необходимо для выработки микродистрофина — укороченного белка (138 кДа по сравнению с белком дистрофина нормальных мышечных клеток массой 427 кДа), который содержит выбранные домены белка дистрофина, присутствующего в нормальных мышечных клетках³⁰⁶.

Соматрогон (Ngenla®) одобрен для лечения детей с задержкой роста из-за недостаточности эндогенного гормона роста, представляет

собой гликозилированный белок, созданный из человеческого гормона роста и небольшой части человеческого хорионического гонадотропина³⁰⁷.

Валоктокоген роксапаровец (Roctavian®) одобрен как генная терапия, которая использует аденоассоциированный вирус 5, который несёт ген фактора свёртывания крови VIII (антигемофильный глобулин) человека, вместе со специфическим для печени человека промотором, который стимулирует трансляцию в гепатоцитах, а не в эндотелиальных и синусоидальных клетках печени, где обычно синтезируется фактор свёртывания VIII³⁰⁸.

Лотилан эктопаразитицидный (Xdemvy®) (противопаразитарным) препарат, первый в классе для лечения блефарита (воспаления века), вызванного заражением демодексами (железница). Он используется в форме глазных капель, действует как ингибитор хлоридных каналов, активируемых ГАМК у клещей³⁰⁹.

Зуранолон (Zurzuvae®) одобрен для лечения послеродовой депрессии, ингибирует прегнановый нейростероид, положительный аллостерический модулятор рецептора ГАМК_A³¹⁰.

Авацинкаптад пегол (Izervay®) одобрен для лечения возрастной макулярной дегенерации — РНК-аптамер ковалентно связанный с разветвленной молекулой полиэтиленгликоля, ингибитор комплемента C5 (расщепляется на C5a и C5b, и это последний этап каскада комплемента, где формируется мембраноатакующий комплекс (MAC), вызывающий гибель клетки) на основе олигонуклеотидов³¹¹. Ингибируя расщепление комплемента C5, авацинкаптад пегол может ослаблять воспалительные процессы, тем самым замедляя повреждения и дегенерацию клеток сетчатки [78].

Позелимаб (Veopoz®) (первый в классе) — рекомбинантное моноклональное антитело человеческого IgG4 (направлено против терминального белка комплемента C5, подавляет активацию терминального комплемента, блокируя расщепление C5 на C5a (анафилатоксин) и C5b, тем самым подавляя образование мембраноатакующего комплекса C5b-C9, который опосредует лизис клеток.), одобрен для лечения энтеропатии с потерей белка, вызванной дефицитом CD55 (болезнь CHAPLE; гиперактивация комплемента), ингибитор комплемента³¹².

³⁰⁷ Drugs.com. Ngenla. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ngenla.html>

³⁰⁸ Drugs.com. Roctavian. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/roctavian.html>

³⁰⁹ Drugs.com. Xdemvy. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/xdemvy.html>

³¹⁰ Drugs.com. Zurzuvae. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/zurzuvae.html>

³¹¹ Drugs.com. Izervay. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/izervay.html>

³¹² Drugs.com. Veopoz. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/veopoz.html>

³⁰² Drugs.com. Rivfloza. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/rivfloza.html>

³⁰³ Drugs.com. Iwifin. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/iwifin.html>

³⁰⁴ Drugs.com. Vevye. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/vevy.html>

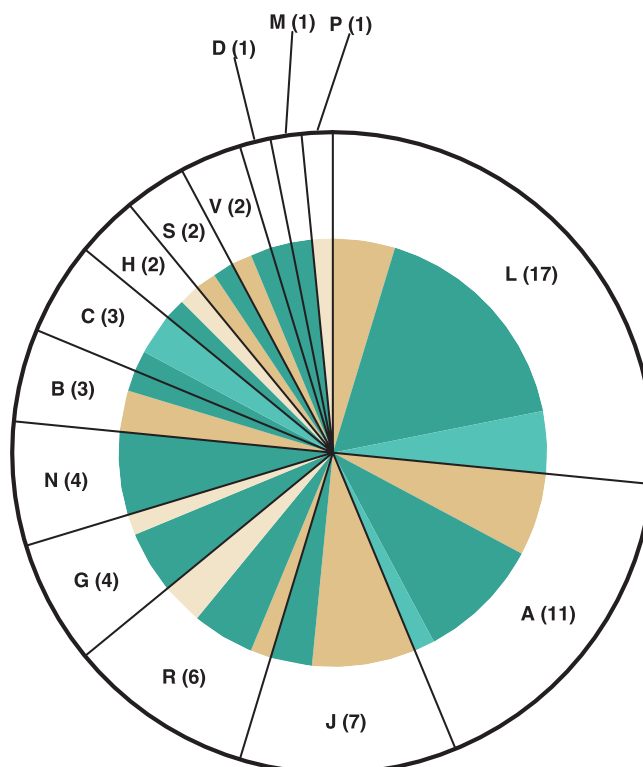
³⁰⁵ Drugs.com. Lodoco. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/lodoco.html>

³⁰⁶ Drugs.com. Elevidys. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/elevidys.html>

A	Панкрелипаза	L	Пертузумаб
	Талиглюцераса Альфа		Зив -Афлиберцепт
	Тедуглутид		Филграстим
	Крофелемер		Ингенол мебутат
	Линаглиптин и метформин гидрохлорид		Митомицин
B	Лоркасерин		Омацетаксин мепесукцинат
	Пикосульфат натрия, оксид магния и лимонная кислота		Акситиниб
C	Фентермин и топирамат		Висмодегиб
	Линаклотид		Карфилзомиб
D	Гидрохлорид цистеамина		Липосома сульфата винкристина
			Энзалутамид
G	Пегинесатид	M	Босутиниб
	Фибриновый клей		Терифлуномид
H	Апиксабан	N	Регорафениб
	Икосапент этил		Тофацитиниб
J	Эпинефрин	P	Кабозантиниб
	Ломитапид		Понатиниб
K	Тазаротен	R	Алендронат
			Фентанил
L	Тестостерон	S	Метилфенидат
	Мифепристон		Перампанель
M	Аванафил	V	Локсапин
	Мирабегрон		Ивермектин
N	Преднизолон	A	Люцинактант
	Пасиреотид		Циклосонид
O	Вакцина против менингококков С и Y, гемофильной палочки B конъюгированная противостолбнячная вакцина	J	Беклометазона дипропионат
	Вакцина против вируса гриппа инактивированная		Ивакафтор
P	Раксимакумаб	R	Азеластин и флутиказон
	Иммуноглобулин против ветряной оспы и опоясывающего лишая		Бромид аклидиния
Q	Внутривенный иммуноглобулин	S	Окриплазмин
	Кобицистат, элвитегравир, эмтрицитабин и тенофовир		Тафлупрост
R	Бедаквилин	V	Глюкарпидаза
			Флорбеталир F-18

Тип препарата

- Биологический
- Синтетический
- Полусинтетический
- Натуральный



Источник данных: Drugs.com

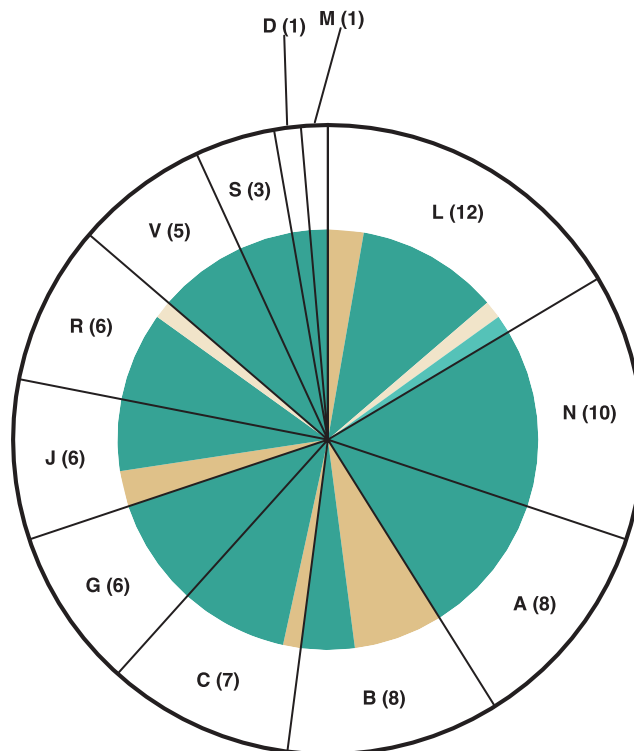
Рисунок 1 – Одобрения оригинальных препаратов FDA за 2012 год.

Примечание: внешнее кольцо соответствует долям препаратов согласно первой букве их класса АТХ; сегменты внутреннего кольца соответствуют доле типов препаратов – биологический, синтетический, полусинтетический или натурального происхождения.

A	Алоглиптин	L	Голимумаб
	Алоглиптин и метформин		Обинтузумаб
	Алоглиптин и пиоглитазон		Такролимус
	Месаламин		Адо-трастузумаб эмтанзин
	Глицерилфенилбутират		Помалидомид
B	Канаглифлозин	M	Диметилфумарат
	Доксиламин и пиридоксин		Дабрафениб
	Цистеина битартрат		Траметиниб
	Объединенная плазма (пулированная)		Афатиниб
	Концентрат протромбинового комплекса, человеческий		Мехлоретамин
C	Фактор свертывания крови IX, рекомбинантный	N	Метотрексат
	Туроктоког альфа		Ибрутиниб
	А-субъединица фактора свертывания крови XIII, рекомбинантная		Диклофенак
	Карбоксимальтозат железа		Суматриптан
	Клинолипид		Арипипразол
D	Трепростинил	R	Неостигмина метилсульфат
	Мипомерсен		Пароксетина мезилат
	Аторвастатин и Эзетимиб		Бупренорфин и налоксон
	Нимодипин		Десвенлафаксин
	Эналаприла малеат		Левомилнаципран
G	Риоцигуат	S	Топирамат
	Мацитентан		Вортиоксетин
	Полидоканол		Эсликарбазепина ацетат
	Луликоназол		Будесонид
	Левоноргестрел		Хлорфенирамин и гидрокодон
J	Оксибутинин	V	Карбиноксамин
	Оспемифен		Флутиказон и вилантерол
	Левоноргестрел/этинилэстрадиол и этинилэстрадиол		Гидрокодон
	Этинилэстрадиол и норэтиндрон, этинилэстрадиол и фумарат железа		Умеклидиния бромид и вилантерол
	Базедоксифен и конъюгированные эстрогены		Бромфенак
L	Тобрамицин	A	Бримонидин и бринзоламид
	Вакцина против вируса гриппа, инактивированная		Бримонидин
	Ацикловир		Тилmanoцепт
	Долутегравир		Гадотерат Меглюмина
	Симепревир		Дихлорид радия 223
M	Софосбувир	B	Флутеметамол F-18
			Оксигидроксид сукроферрика

Тип препарата

- Биологический
- Синтетический
- Полусинтетический
- Натуральный



Источник данных: Drugs.com

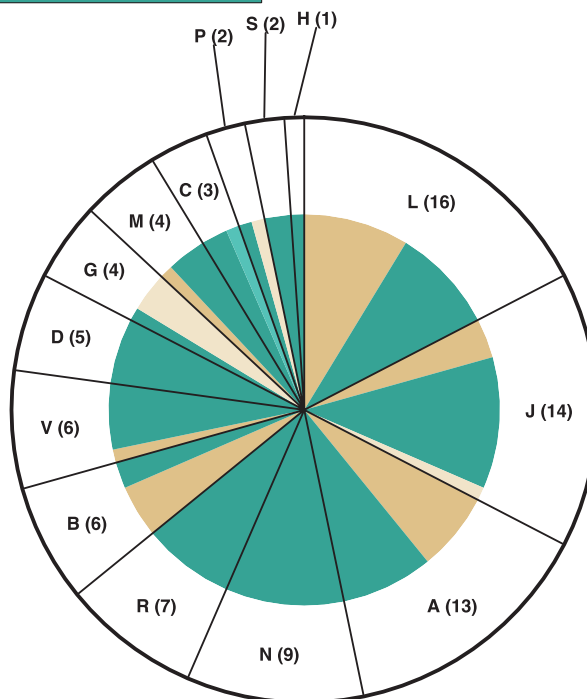
Рисунок 2 – Одобрения оригинальных препаратов FDA за 2013 год.

Примечание: внешнее кольцо соответствует долям препаратов согласно первой букве их класса АТХ; сегменты внутреннего кольца соответствуют доле типов препаратов – биологический, синтетический, полусинтетический или натурального происхождения.

A	Элосульфаза альфа Метрелептин Альбиглутид Человеческий инсулин Дулаглутид Лираглутид	L	Рамуцирумаб Силтуксимаб Ведолизумаб Пегинтерферон бета-1а Пембролизумаб Алемтузумаб Блинатумомаб Ниволумаб
	Дапаглифлозин Эмпаглифлозин Канаглифлозин и метформин Элиглустат Налоксегол Нетупитант и палonosетрон Дапаглифлозин и метформин гидрохлорид		Апремиласт Нинтеданиб Меркаптопурин Церитиниб Белиностат Метотрексат Иделалисиб Олапариб
B	Фактор свертывания крови IX, рекомбинантный Антигемофильный фактор, рекомбинантный Ингибитор C1-эстеразы, рекомбинантный Рекомбинантный антигемофильный фактор	M	Гиалуронат натрия
	Ворапаксар Аминокислоты, электролиты, декстроза и липиды		Индометацин Дантролен Диклофенак натрия
C	Этиловые эфиры омега-3-кислот Гидрохлорид пропранолола Гидрохлорид соталолола	N	Тазимелтеон Дроксидопа Ацетаминофен и оксикодона гидрохлорид Топирамат Бупренорфин и налоксон Налоксон и оксикодон Суворексант Бупропион и налтрексон Донепезил и мемантин
D	Эфинаконазол Таваборол Ацетонид флуоцинолона Пирфенидон Пероксид бензоила и фосфат клиндамицина		
G	Тестостерона ундеканоат Тестостерон Этинилэстрадиол и норэргестромин		
H	Пасиреотид		
J	Вакцина против менингококковой инфекции группы B Тобрамицин 9-валентная вакцина против вируса папилломы человека, рекомбинантная Иммуноглобулин и гиалуронидаза	R	Гидрохлорид дифенгидрамина и напроксен натрия Умеклидиний Гидрохлорид фенилэфрина Пропионат флутиказона Олодаторол Фураот флутиказона Битартрат гидрокодона
	Далбаванцин Тедизолида фосфат Доксициклина хиклат Оритаваксин Абакавир, долутегравири и ламивудин Элвитегравир Ледипасвир и софосбувир Омбитасвир/Паритапревир/Ритонавир с дасабувиром Цефтолозан и тазобактам Перамивир		Кеторолак и фенилэфрин Финафлоксацин
		V	Экстракт аллергена пыльцы амброзии
			Флорбетабен F18 Гидрохлорид налоксона Цитрат железа Кобицистат Липидные микросферы с гексафторидом серы

Тип препарата

- Биологический
- Синтетический
- Полусинтетический
- Натуральный



Источник данных: Drugs.com

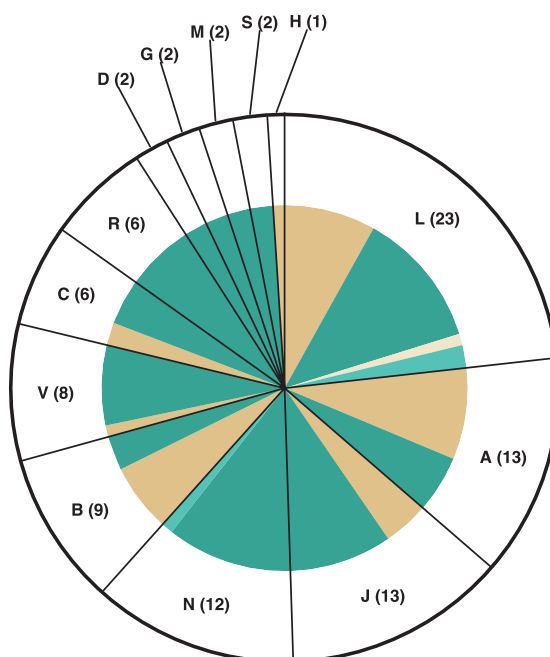
Рисунок 3 – Одобрения оригинальных препаратов FDA за 2014 год.

Примечание: внешнее кольцо соответствует долям препаратов согласно первой букве их класса АТХ; сегменты внутреннего кольца соответствуют доле типов препаратов – биологический, синтетический, полусинтетический или натурального происхождения.

A	Инсулин гларгин Желчная кислота Дезоксихолевая кислота Инсулин деглудек и инсулин аспарт Инсулин деглудек Асфотаза альфа Себелипаза альфа Инсулин гларгин	L	Секукинумаб Филграстим-sndz Динутуксимаб Талимоген Laherparepvec Меполизумаб Даратумумаб Нецитумумаб Элотузумаб
	Эмпаглифлозин и линаглиптин Элюксадолин Эмпаглифлозин и метформин Ролапитант Гликопирролат		Такролимус Трабектедин Доцетаксел
B	Фактор свёртывания крови IX (рекомбинантный) Фибриновый герметик Антигемофильный фактор (рекомбинантный) Фактор свёртывания крови X (человеческий) Антигемофильный фактор (рекомбинантный), пегилированный Фактор Виллебранда (рекомбинантный)	M	Палбоциклиб Ленватиниб Панобиностат Глатирамер Ацетат Сонидегиг Типирацила гидрохлорид и трифлуридин Иринотекан липосомальный Кобиметиниб Осимертиниб Иксазомиб Бендамустина гидрохлорид Алектиниб
	Эдоксабан Цитрат пиродифосфата железа Кангрелор		Мелоксикам Лезинурад
C	Алирокумаб Эволокумаб	N	Морфина сульфат Карбидопа и леводопа Карбидопа и леводопа Палиперидона пальмитат Брекспипразол Леветирацетам Аспирин Карипразин Арипипразола лаурокил Амфетамин Бупренорфина гидрохлорид Метилфенидата гидрохлорид
	Амлодипина бесилат и периндоприл аргинин Ивабрадин Сакубитрил и валсартан Селексилаг		Альбутерола сульфат Хлорфенирамин полистирекс и кодеин полистирекс Олодатерол и тиотропий Хлорфенирамин и кодеин Ивакафтор и люмакафтор Гликопирролат и индакатерол Олопатадин HCl Дихлорфенамид
D	Адапален и бензоилпероксид	S	Идаруцизумаб Фоксилит Деферазирокс Триацетат уридина Платиромер Налоксон Триацетат уридина Сугаммадекс
G	Левоноргестрел		
H	Флибансерин	V	
J	Паратиреоидный гормон		
	Менингококковая вакцина серогруппы B Сибиреязвенный иммуноглобулин Дифтерийно - столбнячный анатоксины, а также бесклеточная коклюшная и инактивированная полиомиелитная вакцина; Вакцина DTaP-IPV Вакцина против гриппа, адьювантная Атазанавир и кобицистат Кобицистат и дарунавир Ламивудин и ралтегравир Авибактам и цефтазидим Изаваконазол Омбитасвир, паритапревир и ритонавир Даклатасвир Кобицистат, элвитегравир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид Ципрофлоксацин		

Тип препарата

- Биологический
- Синтетический
- Полусинтетический
- Натуральный



Источник данных: Drugs.com

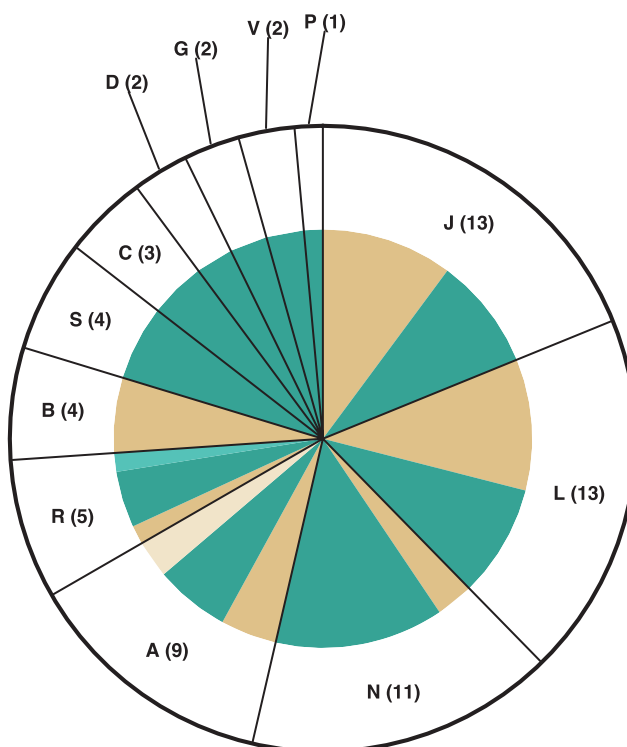
Рисунок 4 – Одобрения оригинальных препаратов FDA за 2015 год.

Примечание: внешнее кольцо соответствует долям препаратов согласно первой букве их класса ATX; сегменты внутреннего кольца соответствуют доле типов препаратов – биологический, синтетический, полусинтетический или натурального происхождения.

A	Ликсисенатид Инсулин деглудек и лираглутид Обетихоловая кислота Кальцифедиол Дронабинол Гранисетрон Фентермина гидрохлорид Аспирин и омепразол	L	Иксекизумаб Инфликсимаб-dyyb Атезолизумаб Даклизумаб Этанерцепт Адалимуаб-atto Оларатумаб
	Инсулин гларгин и ликсисенатид		Тофацитиниб Мелфалан Венетоклакс Кабозантиниб Аминолевулиновая кислота Кислота Рукапариб
B	Фактор свертывания крови IX (рекомбинантный), белок слияния с альбумином Антигемофильный фактор (рекомбинантный) Дефибротид Антигемофильный фактор (рекомбинантный), одноцепочечный	N	Этеплирсен Нусинерсен Амфетамин Суматриптан Суматриптан Бриварацетам Оксикодон Пимавансерин Бупренорфин Налтрексон и оксикодон Карбамазепин
			Мебендазол
C	Небиволол и валсартан Нитроглицерин Лизиноприл	R	Реслизумаб Эфедрин сульфат Ацетилцистеин Формотерола фумарат и гликопирролат Флутиказона фураат
D	Бетаметазона дипропионат Кризаборол		Бромфенак Ципрофлоксацин и флуоцилона ацетонид Оксиметазолина гидрохлорид и тетракаина гидрохлорид Лифитеграст
G	Левоноргестрел Прастерон	V	Флуцикловин F18 Галлий 68
J	Обилтоксаксимаб Вакцина против вируса гриппа, инактивированная Вакцина против вируса гриппа, инактивированная Вакцина против холеры, живая, пероральная Вакцина против вируса гриппа, инактивированный Иммуноглобулин человека	S	
	Безлотоксумаб Элбасвир и Гразопревир Эмтрицитабин, Рилпивирин и Тенофовир Алафенамид Эмтрицитабин и Тенофовир Алафенамид Софосбувир и Велпатасвир Дасабувир, Омбитасвир, Паритапревир и Ритонавир Тенофовир Алафенамид		

Тип препарата

- Биологический
- Синтетический
- Полусинтетический
- Натуральный



Источник данных: Drugs.com

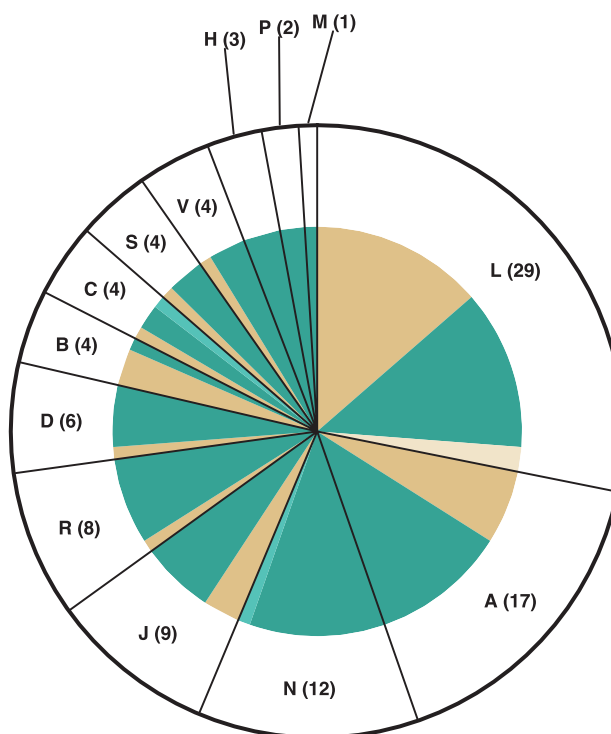
Рисунок 5 – Одобрения оригинальных препаратов FDA за 2016 год.

Примечание: внешнее кольцо соответствует долям препаратов согласно первой букве их класса АТХ; сегменты внутреннего кольца соответствуют доле типов препаратов – биологический, синтетический, полусинтетический или натурального происхождения.

A	Церлипоназа альфа Инсулин аспарт Эксенатид Вестронидаса альфа Семаглутид Инсулин лизпро	L	Иксекизумаб Инфликсимаб-dyyb Атезолизумаб Даклизумаб Этанерцепт Адалимумаб-atto Оларатумаб
	Плеканатид Дапаглифлозин и саксаглиптин Телотристан этил Налдемедин Аскорбиновая кислота Апрепитант Пикосульфат натрия, оксид магния и безводная лимонная кислота Гликопирролат Эртуглифлозин Эртуглифлозин и ситаглиптин Эртуглифлозин и метформин гидрохлорид		Тофацитиниб Мелфалан Венетоклакс Кабозантиниб Аминолевулиновая кислота Кислота Рукапариб
	Фактор свертывания крови IX (рекомбинантный), гликопегилированный Ингибитор C1-эстеразы (человеческий) Эмицизумаб-kxwh Бетриксабан		Этеплирсен Нусинерсен Амфетамин Суматриптан Суматриптан Бриварацетам Оксикодон Пимавансерин Бупренорфин Налтрексон и оксикодон Карбамазепин Мебендазол
	Ангиотензин II Адреналин Спиринолактон Валсартан		Реслизумаб Эфедрина сульфат Ацетилцистеин Формотерола фумарат и гликопирролат Флутиказона фураат
B	Дупилумаб Триамцинолон Ацетонид Пропионат клобетазола Фураат мометазона Озеноксацин Перекись водорода	N	Бромфенак Ципрофлоксацин и флуоцинолона ацетонид Оксиметазолина гидрохлорид и тетракаина гидрохлорид Лифитеграст Флуцикловин F18 Галлий 68
C	Дефлазакорт Ацетат десмопрессина Абалопаратид		
D	Иммуноглобулин против бешенства Рекомбинантная вакцина против опоясывающего лишая Вакцина против гепатита В		
H	Дефлоксацин Софосбувир, велпатавир и воксилапревир Глекапревир и пибрентавир Меропенем и ваборбактам Летермовир Долутегравир и рилпивирин		
J		P	
		R	
		S	
		V	

Тип препарата

- Биологический
- Синтетический
- Полусинтетический
- Натуральный



Источник данных: Drugs.com

Рисунок 6 – Одобрения оригинальных препаратов FDA за 2017 год.

Примечание: внешнее кольцо соответствует долям препаратов согласно первой букве их класса АТХ; сегменты внутреннего кольца соответствуют доле типов препаратов – биологический, синтетический, полусинтетический или натурального происхождения.

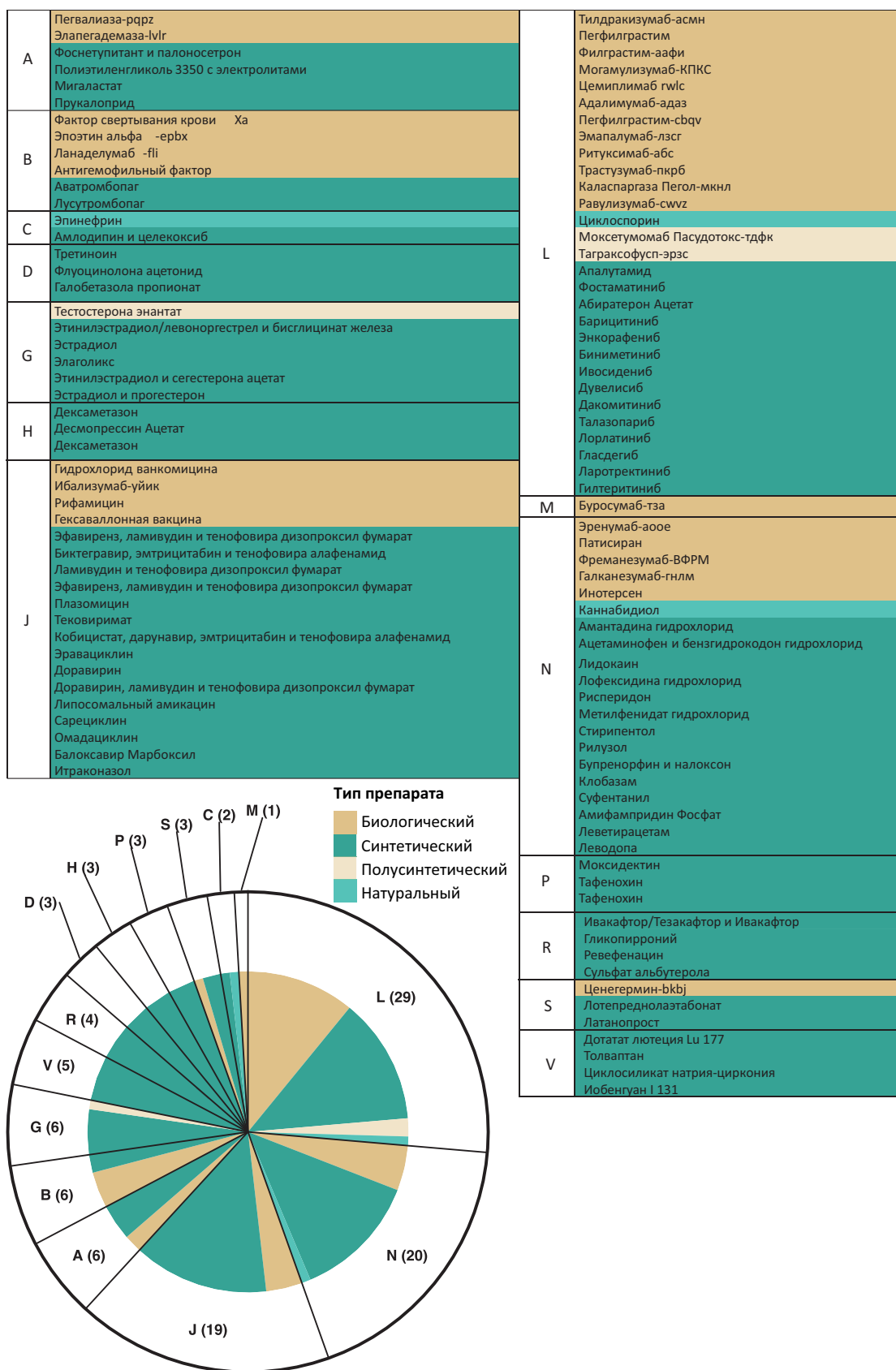
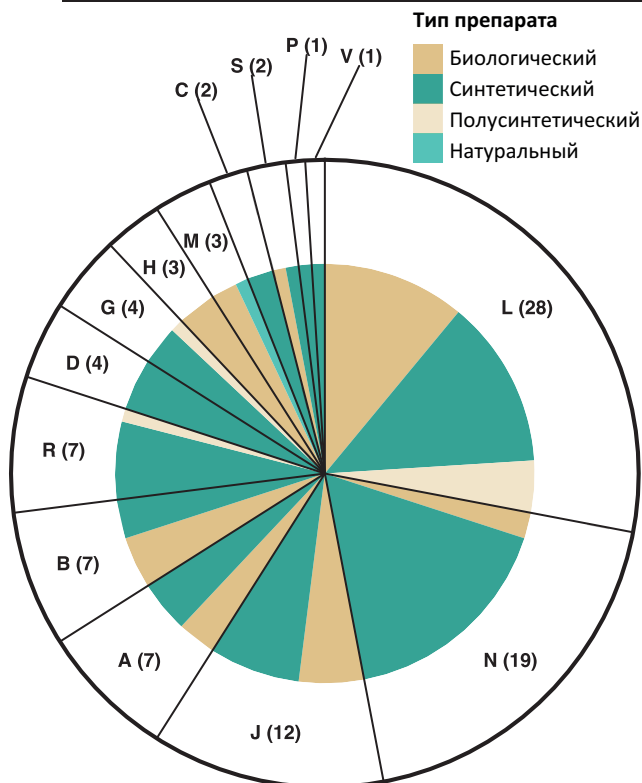
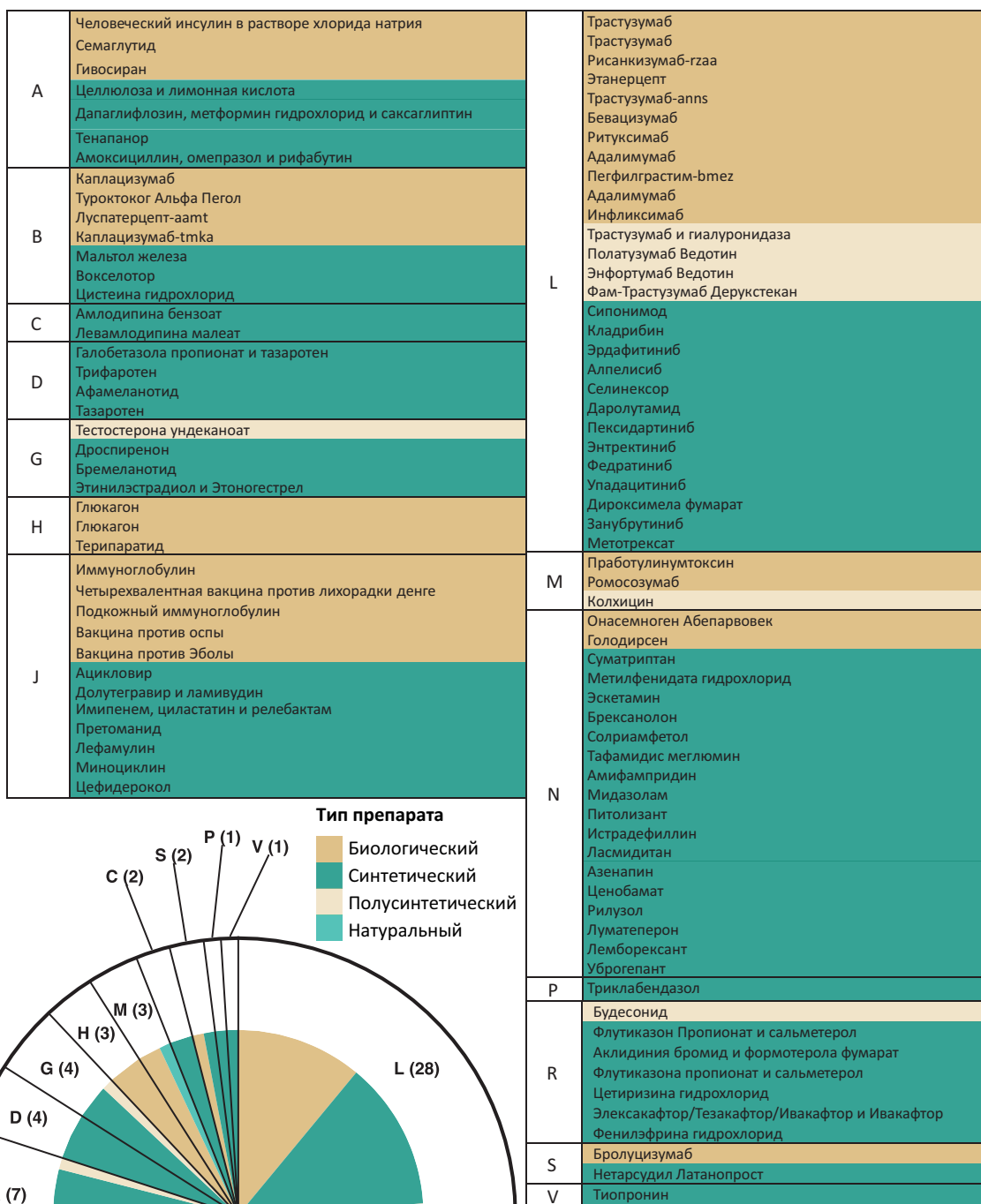


Рисунок 7 – Одобрения оригинальных препаратов FDA за 2018 год.

Примечание: внешнее кольцо соответствует долям препаратов согласно первой букве их класса АТХ; сегменты внутреннего кольца соответствуют доле типов препаратов – биологический, синтетический, полусинтетический или натурального происхождения.



Источник данных: Drugs.com

Рисунок 8 – Одобрения оригинальных препаратов FDA за 2019 год.

Примечание: внешнее кольцо соответствует долям препаратов согласно первой букве их класса АТХ; сегменты внутреннего кольца соответствуют доле типов препаратов – биологический, синтетический, полусинтетический или натурального происхождения.

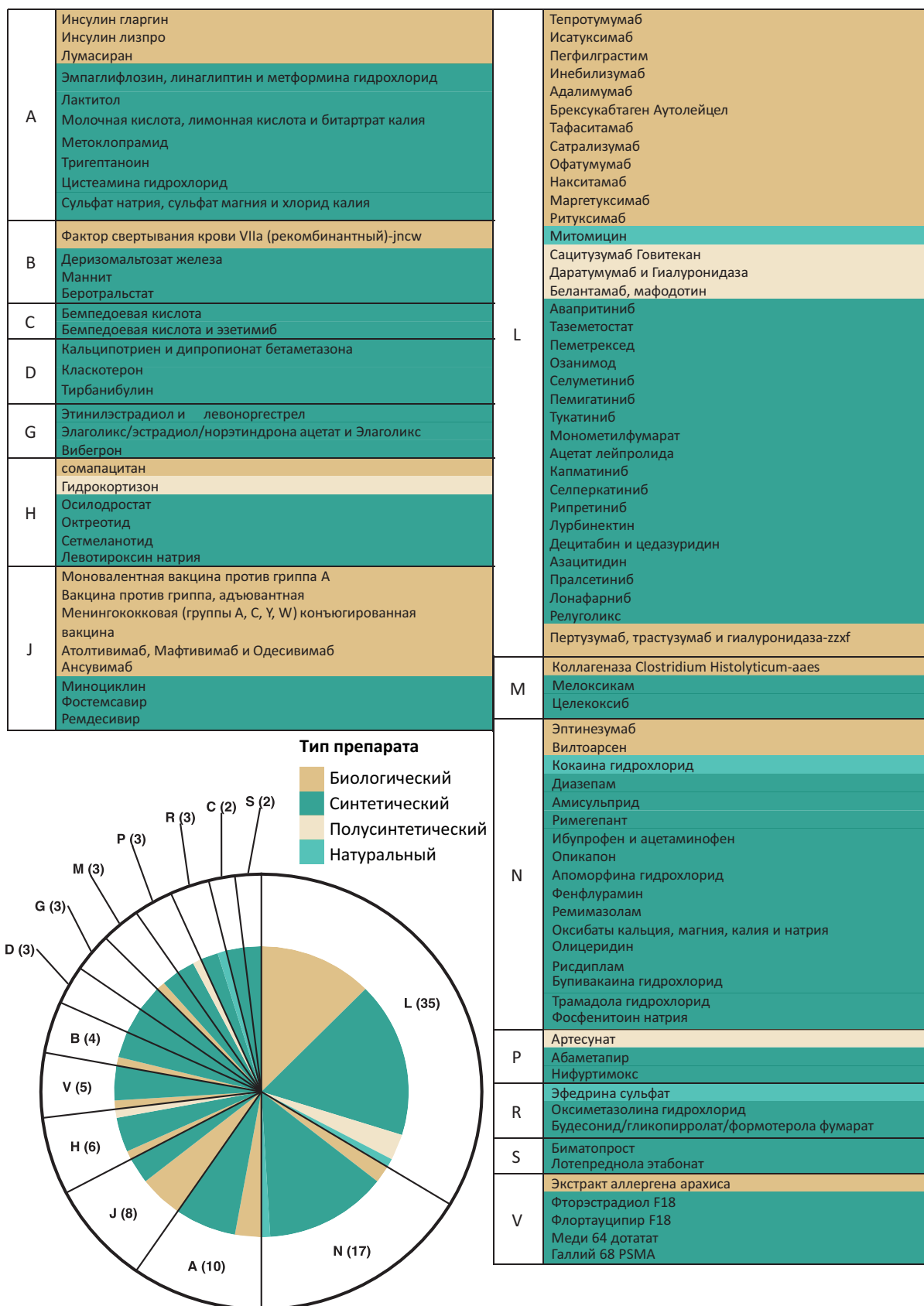
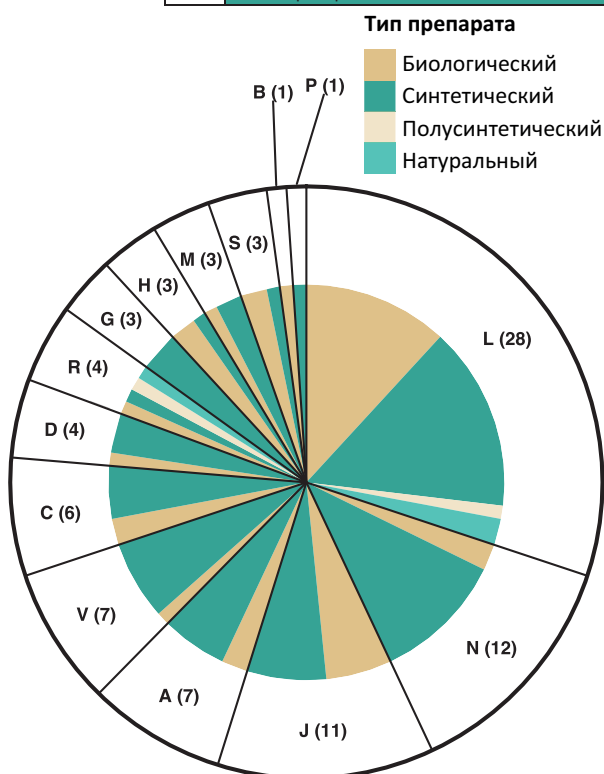


Рисунок 9 – Одобрения оригинальных препаратов FDA за 2020 год.

Примечание: внешнее кольцо соответствует долям препаратов согласно первой букве их класса АТХ; сегменты внутреннего кольца соответствуют доле типов препаратов – биологический, синтетический, полусинтетический или натурального происхождения.

A	Семаглутид	L	Лизокабтаген Маралейцел
	Авалглюкозидаза альфа		Идекабтаген Виклейцел
	Фосденотерин		Достарлимаб
	Сотаглифлозин		Пегцетакоплан
	Одевиксibat		Амивантамаб
B	Мараликсibat		Аспарагиназа <i>Erwinia Chrysanthemi</i> (рекомбинантная)
	Гликопирролат		Анифролумаб
C	Человеческий плазминоген	M	Тизотумаб
C	Эвинакумаб		Ропегинтерферон альфа-2b
	Инклисиран		Адалимумаб
	Веригуат		Эфгартигимод
	Эзетимиб и розувастатин		Циклоспорин
	Торсемид	N	Сирилимус
D	Финеренон		Лонкастуксимаб Тезирин
	Третиноин и бензоилпероксид		Воклоспорин
	Триамцинолона ацетонид		Умбралисиб
	Клиндамицина фосфат		Трилациклиб
G	Дроспиренон и эстетрол		Мелфалан Флуфенамид
	Релуголикс, эстрадиол и норэтиндрона ацетат		Тивазаниб
	Финастерид и тадалафил	P	Понесимод
H	Дасиглюкагон		Лейпролид Мезилат
	Лонапегсоматропин		Инфигратиниб
	Левокконазол		Белумосудил
J	Пневмококковая 20-валентная конъюгированная вакцина		Белзутифан
	Пневмококковая 15-валентная конъюгированная вакцина	R	Мобоцертиниб
	Против клещевого энцефалита Вакцина от энцефалита		Руксолитиниб
	Вакцина от COVID-19		Авакопан
	Вакцина от гепатита В		Ациминиб
	Каботегравир и рилпивирин	S	Восоритид
	Оритаванцин		Целекоксиб и трамадола гидрохлорид
	Ибрексафунгерп		Баклофен
	Бринцидофовир	V	Казимерсен
	Марибавир		Адуканумаб
	Каботегравир		Бупивакаин
			Дексметилфенидат и сердексметилфенидат
			Вилоксазина гидрохлорид
			Бупивакаин и мелоксикам
		P	Оланзапин и самидорфан
			Палиперидона пальмитат
			Дигидроэрготамина мезилат
			Атогепант
			Варениклин
		R	Толирамат
			Фексинидазол
			Тезепелумаб
			Эфедрина гидрохлорид
			Будесонид
		S	Азеластин
			Ранибизумаб
			Ранибизумаб
			Пилокарпина гидрохлорид
			Аллогенная переработанная ткань тимуса
		V	Налоксона гидрохлорид
			Пифлуфолластат F18
			Дифеликефалин
			Налоксона гидрохлорид
			Пафолацианин
			Галлий 68 Гозетотид



Источник данных: Drugs.com

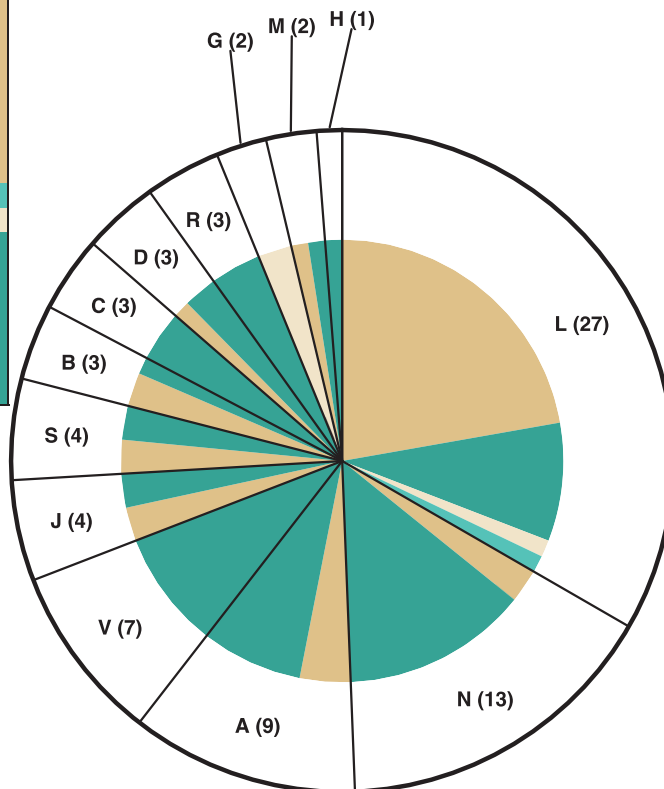
Рисунок – 10 Одобренные оригинальных препаратов FDA за 2021 год.

Примечание: внешнее кольцо соответствует долям препаратов согласно первой букве их класса ATX; сегменты внутреннего кольца соответствуют доле типов препаратов – биологический, синтетический, полусинтетический или натурального происхождения.

A	Тирзепатид	M	Даксикотулотоксин А
	Олипудаз альфа		баклофен
	Фекальная микробиота, живая		Вутрисиран
	Триентин тетрагидрохлорид		Эливалдоген Аутотемцел
	Амоксициллин, кларитромицин и фонпропан		Даридорексант
	Омепразол и бикарбонат натрия		Донепезил
B	Апрепитант	N	Ганаксолон
	Фенилбутират натрия и таурурсодиол		Декстроамфетамин
	Фенилбутират натрия		Дексмететомидин
C	Бетабеглогены аутотемцел		Эдаравон
	Этранакогены дезапарвовек		Вигабатрин
	Митапиват		Зонисамид
D	Амлодипина бесилат		Декстрометорфан и бупропион
	Мавакамтен		Хлоропрокаина гидрохлорид
G	Фуросемид		Фенобарбитал натрия
	Анакаулаза	R	Мометазона фуруат и олопатадина гидрохлорид
H	Бензоила пероксид		Мометазона фуруат моногидрат
	Тапинароф		Рофлумиласт
J	Тестостерон	S	Фариксимаб
	Тестостерона ундеканат		Ранибизумаб
	Терлипрессин		Омиденепак изопропил
L	Вакцина против COVID-19	V	Латанопрол
	Вакцина против кори, паротита и краснухи, живая		Технеций Тс 99m сукцимер
	Отесеконазол		Галлий Ga 68 гозеотид
	Ленакапавир	V	Лютеций Lu 177 випивотид тетраксетан
	Тебентафусп		Индигогитиндисульфат натрия
	Сумимлимаб		Тиосульфат натрия
	Филгастим		Гадопиленол
	Цилтакабтаген Аутолейсел		Ксенон Хе 129 гиперполяризованный
	Ниволумаб и Релатлимаб		
	Бевацизумаб		
	Пегфилгастим		
	Пегфилгастим		
	Спесолимаб		
	Эфлапегастим		
	Бевацизумаб		
	Тремелимуабу		
	Теклистамаб		
	Теплизумаб		
	Адалимуабу		
	Надофарагене Фираденовец		
	Мосунетузуабу		
	Ублитуксимаб		
	Сиролимус		
	Мирветуксимаб Соравтанзин		
	Аброцитиниб		
	Пакритиниб		
	Алпелисиб		
	Деукравацитиниб		
	Футибатиниб		
	Олутасидениб		
	Адаграсиб		

Тип препарата

- Биологический
- Синтетический
- Полусинтетический
- Натуральный



Источник данных: Drugs.com

Рисунок 11 – Одобрения оригинальных препаратов FDA за 2022 год.

Примечание: внешнее кольцо соответствует долям препаратов согласно первой букве их класса АТХ; сегменты внутреннего кольца соответствуют доле типов препаратов – биологический, синтетический, полусинтетический или натурального происхождения.

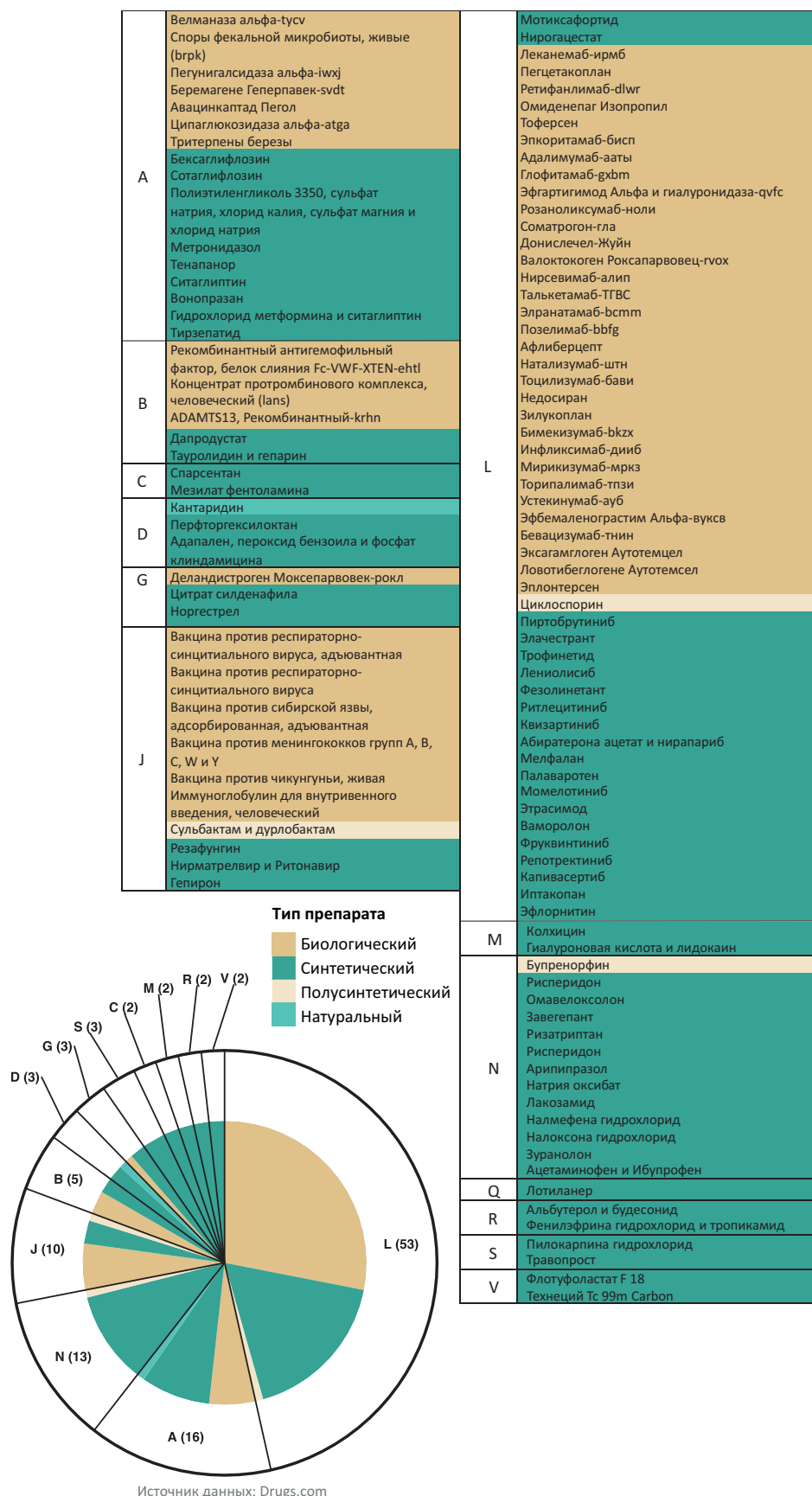


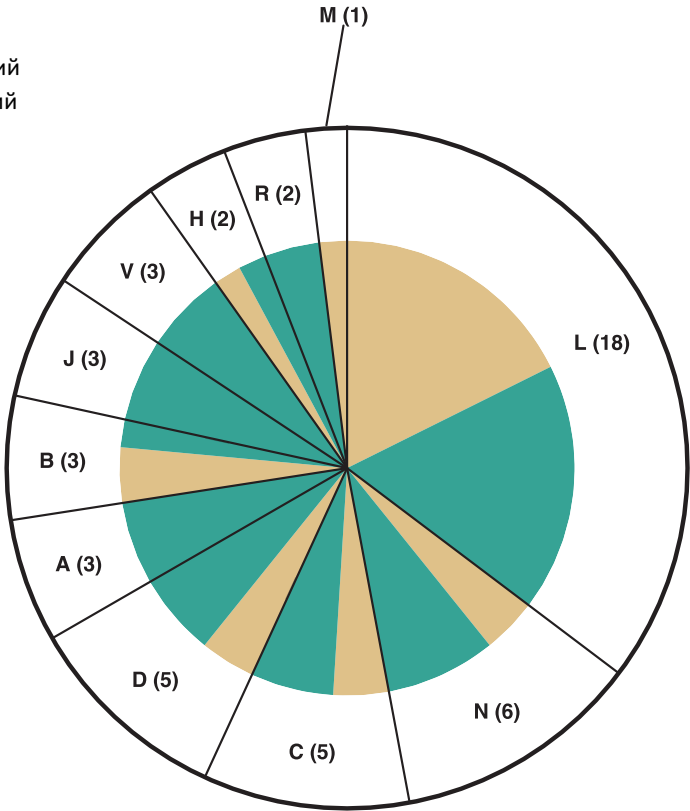
Рисунок 12 – Одобрения оригинальных препаратов FDA за 2023 год.

Примечание: внешнее кольцо соответствует долям препаратов согласно первой букве их класса АТХ; сегменты внутреннего кольца соответствуют доле типов препаратов – биологический, синтетический, полусинтетический или натурального происхождения.

A	Селадельпар	L	Даникопан
	Элафибранор		Козибелимаб-ипдл
	Ресметиром		Зенокутузумаб-збко
B	Концизумаб-MTCl		Занидатамаб-хри
	Марстацимаб-hncq		Золбетуксимаб-clzb
	Вададустат		Аксатилимаб-CSFR
C	Олезарсен		Кровалимаб-аккз
	Сотатерцепт-CSRK		Тарлатамаб-длде
	Ландиолол		Ногапендекин Альфа Инбакицент-pmIn
	Акорамидис		Тисселизумаб-jsgr
	Апроцитентан		Энсартиниб
D	Лебрикизумаб-лбкз	M	Ревумениб
	Немолизумаб-илто		Инаволисиб
	Деуруксолитиниб	N	Лазертиниб
	Софпироний		Ворасидениб
	Бердазимер		Иметельстат
H	Палопегтерипаратид	R	Мавориксафор
	Кринецерфонт		Товорафениб
J	Цефтобипрол Медокарил натрия		Летиботулотоксин A-wlbg
	Цефепим и Энметазобактам		Леканемаб-ирмб
	Сулопем Эцадроксил и Пробенацид		Донанемаб-азбт
V		V	Ксаномелин и хлорид троспия
			Левацетиллейцин
			Аримокломол
			Гивиностат
			Ванзакафтор, Тезакафтор и Деутивакафтор
			Энсифентрин
			Йомепрол
			Флурпиридаз
			Пегулицанин

Тип препарата

Биологический
Синтетический



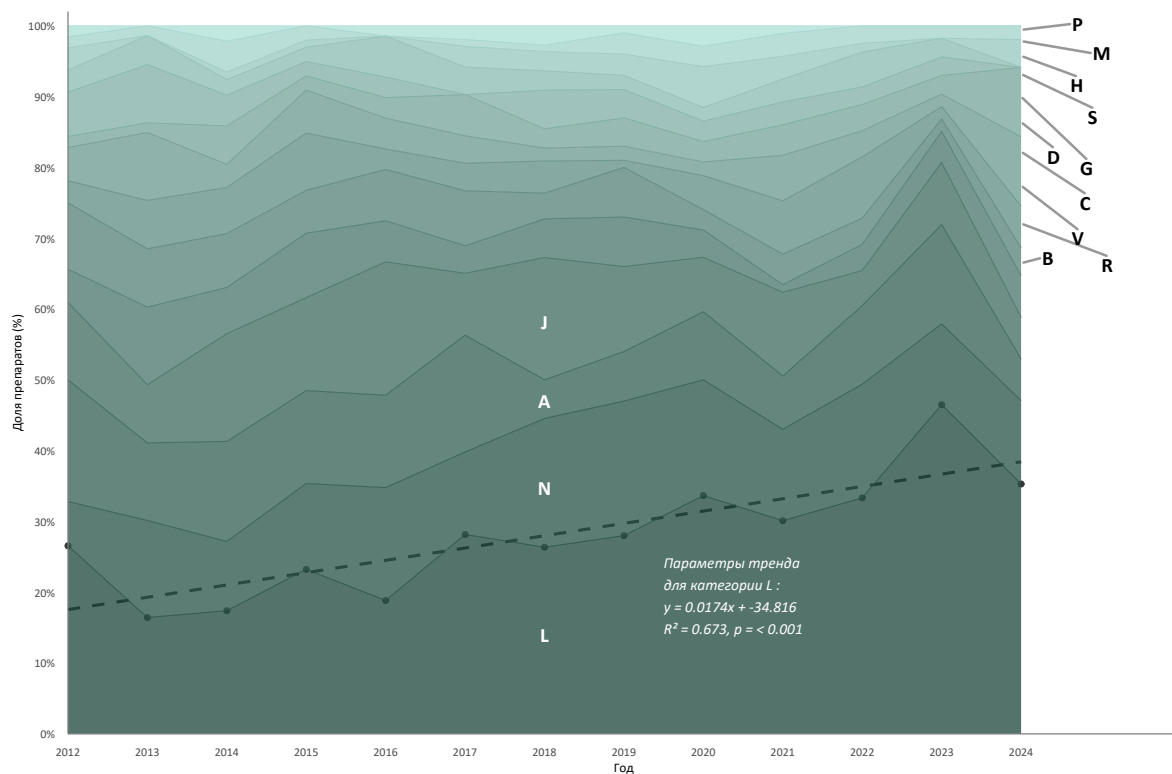
Источник данных: Drugs.com

Рисунок 13 – Одобрения оригинальных препаратов FDA за 2024 год.

Примечание: внешнее кольцо соответствует долям препаратов согласно первой букве их класса ATX; сегменты внутреннего кольца соответствуют доле типов препаратов – биологический или синтетический.

Распределение препаратов по АТС классификации с накоплением

Доли различных АТС Level 1 категорий в общем объеме регистрации по годам (2012–2024)

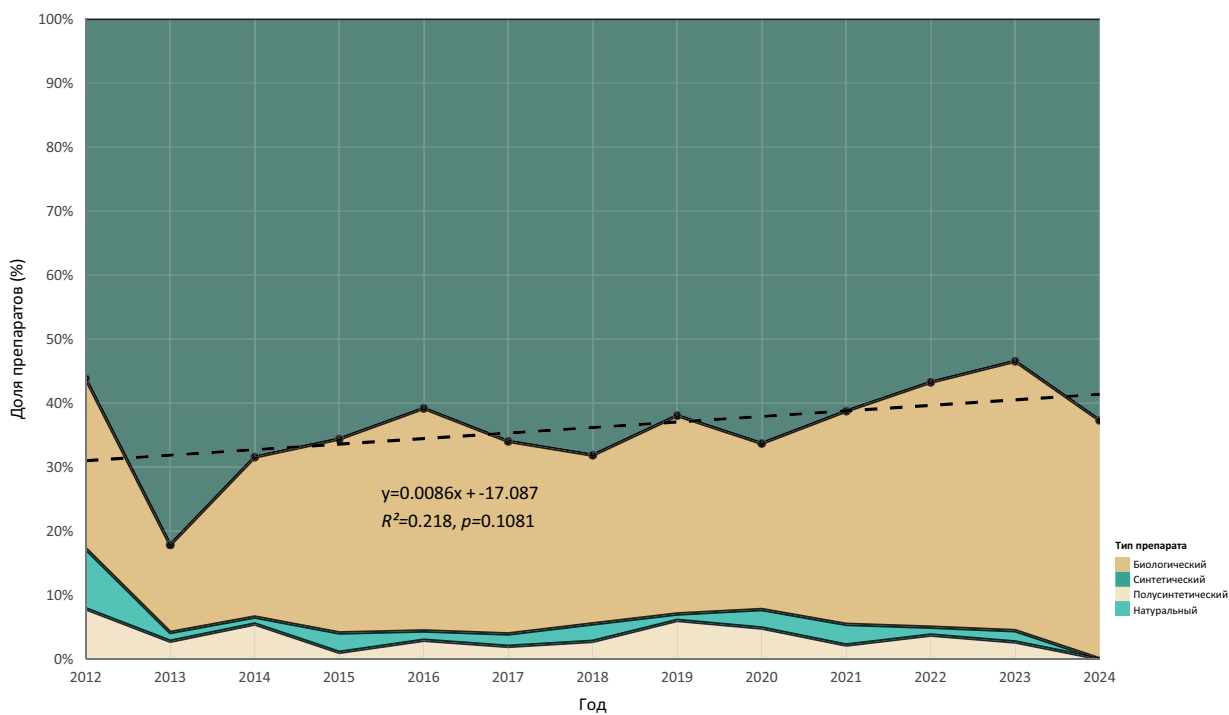


Источник: FDA. АТС - Анатомо-терапевтико-химическая классификация

Рисунок 14 – Препараты, одобренные FDA согласно анатомо-терапевтико-химической классификации в период с 2013 по 2024 год.

Распределение препаратов по типам с накоплением

Доли различных типов препаратов в общем объеме регистраций по годам (2012–2024)



Источник: FDA

Рисунок 15 – Распределение различных типов производства оригинальных препаратов в течение 2012–2024 гг.



Примечание: данные представлены в виде количества зарегистрированных в указанный год препаратов.



Примечание: обратите внимание, что температура градиента ограничена 70%, поскольку ни один из поводов регистрации не превысил этот порог.

Афлиберцепт (Eylea HD®) — рекомбинантный гибридный белок, состоящий из внеклеточных доменов человеческого рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) 1 и 2, соединенных с Fc-фрагментом человеческого IgG1. Одобрен для лечения влажной макулярной дегенерации (2011 год), диабетического макулярного отека (с 2014 года), диабетической ретинопатии на всех стадиях (с 2019 года) и ретинопатии недоношенных с 2023 года³¹³. При влажной макулярной дегенерации аномальные кровеносные сосуды разрастаются в хориокапиллярах — слое капилляров под сетчаткой, что приводит к просачиванию крови и белка под макулу. Афлиберцепт связывается с циркулирующими VEGF и действует как его ловушка и подавляет активность его подтипов (VEGF-A и VEGF-B), а также плацентарного фактора роста, подавляя рост новых кровеносных сосудов в хориокапиллярах или опухоли соответственно (истощение опухоли) [79].

2024

В 2024 году одобрение получили 106 лекарственных средств. Одобрено 50 оригинальных молекул, среди которых 15 новых оригинальных противоопухолевых средств. В 2024 году выявлено рекордное количество препаратов известных лекарственных средств, одобренных под новое показание, — 10. Одобрено 15 препаратов, сменивших производителя, 4 дженерика и 3 новых комбинации. Важно отметить, что 2024 — единственный год, когда среди оригинальных молекул не было зарегистрировано ни одной полусинтетического или природного происхождения (Рис. 13). Среди 50 оригинальных молекул почти половину составили препараты «первый в классе». Большую часть новинок составили малые молекулы (около 60%), но существенно выросла доля биопрепаратов (около 34%), главным образом моноклональных антител противоопухолевого и противовоспалительного действия.

Среди зарегистрированных препаратов есть биспецифические антитела, новые ингибиторы тирозинкиназ и инновационные олигонуклеотидные препараты для редких (орфанных) заболеваний. Например, зенокутузумаб (Bizengri®) — биспецифическое антитело к HER2/HER3 для лечения немелкоклеточного рака лёгкого³¹⁴, а олезарсен (Tryngolza®) — олигонуклеотид для терапии семейной хиломикронемии³¹⁵.

Значительное внимание уделено лечению злокачественных опухолей: появились новые

антитела, такие как косибелимаб (Unloxcyt®) для терапии плоскоклеточного рака кожи при невозможности хирургического вмешательства или лучевой терапии. Среди средств для орфанных заболеваний зарегистрированы стабилизаторы белков при амилоидной кардиомиопатии и препараты для коррекции редких нарушений обмена липидов.

Зенокутузумаб (Bizengri®) обеспечивает одновременную блокаду двух сигнальных путей роста опухоли. Такая комбинация снижает вероятность лекарственной устойчивости и усиливает противоопухолевый эффект. Зенокутузумаб особенно ценен для пациентов с мутациями, плохо поддающимися терапии существующими HER2-направленными средствами³¹⁶.

Косибелимаб (Unloxcyt®) блокирует взаимодействие PD-L1 с PD-1, снимая торможение противоопухолевого иммунитета. Он предназначен для пациентов, которые не отвечают на стандартные методы лечения, и является вариантом иммунотерапии с высоким потенциалом продления жизни³¹⁷.

Энсартиниб (Ensacove®) — препарат нового поколения, способный преодолевать резистентность к ранее одобренным ALK-ингибиторам. Он эффективен против опухолей с мутациями, которые снижают чувствительность к кризотинибу и другим аналогам³¹⁸.

Олезарсен (Tryngolza®) уменьшает уровень аполипопротеина C-III, что приводит к выраженному снижению триглицеридов. Это первый в своём роде препарат с доказанной способностью контролировать патологию, для которой ранее почти не было эффективных средств³¹⁹.

Занидатамаб (Ziihera®) продемонстрировал способность блокировать патологические сигналы HER2 в неонкологических тканях, замедляя повреждение органов и улучшая их функцию. Это один из первых примеров переноса технологий противоопухолевых mAb для лечения нераковых болезней³²⁰.

Терапия, основанная на mAb, взаимодействующих с рецепторами, а также иммунотерапия, основанная на новых открытых механизмах противоопухолевого иммунитета, занимает отдельную часть в структуре зарегистрированных оригинальных ЛП. Остаётся актуальным поиск новых рациональных комбинаций антибиотиков.

³¹⁶ Drugs.com. Bizengri. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/bizengri.html>

³¹⁷ Drugs.com. Unloxcyt. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/unloxcyt.html>

³¹⁸ Drugs.com. Ensacove. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ensacove.html>

³¹⁹ Drugs.com. Tryngolza. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/tryngolza.html>

³²⁰ Drugs.com. Ziihera. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ziihera.html>

³¹³ Drugs.com. Eylea HD. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/eylea-hd.html>

³¹⁴ Drugs.com. Bizengri. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/bizengri.html>

³¹⁵ Drugs.com. Tryngolza. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/tryngolza.html>

ОБСУЖДЕНИЕ

Структура по анатомо-терапевтическо-химической классификации

Анализируя представленные данные, можно заметить несколько основных и значимых тенденций в одобрениях FDA. В первую очередь, доли оригинальных молекул и новых комбинаций за прошедшие десятилетия оставались стабильными, однако доля биотехнологических продуктов постепенно возрастала, в том числе за счет ориентирования на малочисленные группы пациентов с редкими и орфанными заболеваниями [9]. Необходимо также отметить, что биотехнологические стартапы представляют больший интерес со стороны инвесторов, чем ориентированные на методы синтетической химии ввиду определенной специфики, определяющей стратегию разработки и преимущества подобных лекарственных средств [80, 81]. При этом количество одобряемых воспроизведенных препаратов в США представляется минимальным, в то время как чаще получают одобрения препараты в новых лекарственных формах, которые, по-видимому, призваны удовлетворять потребностям отдельных групп пациентов.

Наиболее обширной группой лекарственных средств при классификации по АТХ явились противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы, что обусловлено как прогрессом в лечении онкологических заболеваний, так и принадлежностью к данной группе множества препаратов на основе моноклональных антител, предназначенных для лечения обширного перечня патологий, включая системные воспалительные и нейродегенеративные заболевания [82–84]. В качестве примеров подобных препаратов, одобренных за период 2012–2024 гг., можно привести понатиниб (Iclusig®) — ингибитор тирозинкиназы, предназначенный для лечения хронической миелоидной лейкемии (ХМЛ) и острых лейкозов с определенными мутациями³²¹; даклизумаб (Zinbryta®) — моноклональное антитело к IL-2, предназначенное для лечения рассеянного склероза, но также применяемое в онкологии³²²; елотузумаб (Empliciti®) — моноклональное антитело для лечения множественной миеломы³²³; кофетиниб (Cotellic®) — ингибитор MEK, который используется в комбинации с вемурафенибом для повышения эффективности лечения меланомы³²⁴; авелумаб (Bavencio®) — ингибитор PD-L1, одобренный для лечения рака мочевого пузыря и

почек³²⁵; тезакобин (Tazverik®) — ингибитор EZH2, одобренный для лечения мягкотканевой саркомы³²⁶; венетоклакс (Venclexta®) — ингибитор белка BCL-2, который активирует апоптоз раковых клеток, который используется для лечения хронической лимфоцитарной лейкемии³²⁷; тралокинумаб (Adbry®) — моноклональное антитело, блокирующее IL-13, используемое для лечения атопического дерматита³²⁸; достарлимаб (Jemperli®) — ингибитор PD-1, одобренный для лечения рака эндометрия матки³²⁹; тевиозиумаб (Tzielid®) — моноклональное антитело, используемое для замедления прогрессирования диабета первого типа³³⁰; комбинация трех моноклональных антител, которая нейтрализует вирус Эбола: атоливимаб, мафтивимаб и одесивимаб (Inmazeb®)³³¹ [20, 85, 86].

Стабильно высоким остается интерес к разработке препаратов, влияющих на пищеварительный тракт и обмен веществ, и препаратов для лечения заболеваний нервной системы: в этих областях появлялось множество лекарственных средств, являющихся первыми в своем классе, то есть имеющими принципиально новый механизм действия. Среди препаратов из данной категории, получивших одобрение FDA для лечения сахарного диабета и ожирения в 2012–2024 гг., следует выделить такие средства, как канаглифлозин (Invokana®) — первый препарат класса ингибиторов SGLT2³³², предназначенный для лечения диабета 2 типа, и дапаглифлозин (Farxiga®), также ингибитор SGLT2³³³, дулаглутид (Trulicity®)³³⁴ и семаглутид (Ozempic®)³³⁵ — препараты-аналоги GLP-1, предназначенные для лечения диабета 2 типа, которые помогают контролировать уровень глюкозы в крови и способствуют снижению массы тела. Ряд комбинаций представителей этого класса с другими гипогликемическими средствами: лираглутид и инсулин деглудек (Xultophy®)³³⁶, а также инкретин

³²¹ Drugs.com. Iclusig. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/iclusig.html>

³²² Drugs.com. Zinbryta. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/zinbryta.html>

³²³ Drugs.com. Empliciti. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://drugs.com/empliciti.html>

³²⁴ Drugs.com. Cotellic. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/cotellic.html>

³²⁵ Drugs.com. Bavencio. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/bavencio.html>

³²⁶ Drugs.com. Tazverik. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/tazverik.html>

³²⁷ Drugs.com. Venclexta. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/venclexta.html>

³²⁸ Drugs.com. Adbry. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/adbry.html>

³²⁹ Drugs.com. Jemperli. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/jemperli.html>

³³⁰ Drugs.com. Tzielid. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/tzielid.html>

³³¹ Drugs.com. Inmazeb. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/cons/inmazeb.html>

³³² Drugs.com. Invokana. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/invokana.html>

³³³ Drugs.com. Farxiga. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/farxiga.html>

³³⁴ Drugs.com. Trulicity. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/trulicity.html>

³³⁵ Drugs.com. Ozempic. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ozempic.html>

³³⁶ Drugs.com. Xultophy. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/xultophy.html>

двойного действия тирзепатид — агонист глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида и рецепторов GLP-1 (Mounjaro^{®337} и Zepbound^{®338}), предназначенные для лечения сахарного диабета и ожирения соответственно. Для лечения нейropsychиатрических расстройств за тот же период в числе прочих препаратов были одобрены декстрометорфан+квинадин (Nuedexta[®]) для лечения псевдобульбарной аффективности, который помогает контролировать внезапные эпизоды смеха или плача³³⁹, брекспипразол (Rexulti[®]) — атипичный антипсихотик, который влияет на дофаминовые и серотониновые рецепторы, одобренный для лечения шизофрении и в качестве дополнительной терапии для лечения депрессии³⁴⁰; кариразин (Vraylar[®]) — атипичный антипсихотик, который воздействует на дофаминовые и серотониновые рецепторы, одобренный для лечения шизофрении и биполярного расстройства³⁴¹; еренумаб (Aimovig[®]) — моноклональное антитело для профилактики мигрени у взрослых, которое блокирует CGRP, уменьшая частоту мигрени³⁴²; адуканаумаб (Aduhelm[®])³⁴³, леканемаб (Lecanemab[®])³⁴⁴ и донанемаб (Donanemab[®])³⁴⁵ — моноклональные антитела, которые направлены на β -амилоидные бляшки в мозге и предназначены для лечения болезни Альцгеймера; церлипоназа альфа (Brineura[®]) — генотерапевтическое средство для лечения нейродегенеративного заболевания, связанного с болезнью Баттена³⁴⁶; имиглицераза (Cerezyme[®]) — средство ферментозаместительной терапии, одобренное для лечения болезни Гоше³⁴⁷.

Сохранялся также прогресс в области противомикробных препаратов для системного использования, к которым относятся как антибактериальные, так и противовирусные препараты. Важно отметить, что пандемия COVID-19 не оказала заметного влияния на историю одобрения препаратов FDA: в частности, пиков одобрений противомикробных

и противовирусных средств или средств для лечения заболеваний дыхательной системы не возникало. В период с 2019 по 2023 год FDA одобрило лишь несколько препаратов для лечения COVID-19: в 2020 году — ремдесивир (Veklury[®]; противовирусное средство для лечения COVID-19)³⁴⁸, в 2021 году — нирматрелвир+ритонавир (Paxlovid[®]; противовирусный препарат для лечения COVID-19, ранее одобренный по программе экстренного использования, получил полное одобрение)³⁴⁹. Других препаратов специально для лечения COVID-19 FDA не одобряло. Основное внимание в эти годы уделялось разработке и одобрению вакцин против COVID-19, которые не входят в сферу ответственности Центра оценки и исследования лекарственных средств (CDER) FDA, а одобряются Центром биологической оценки и исследований (CBER). Таким образом, на данный момент FDA одобрило только два препарата для лечения COVID-19 — ремдесивир³⁵⁰ и комбинацию нирматрелвир+ритонавир³⁵¹. Оба они представляют собой противовирусные средства, нацеленные на подавление репликации вируса SARS-CoV-2.

Тенденции

Анализ препаратов, одобренных FDA с 2012 по 2024 год, выявляет несколько значимых тенденций и инноваций, которые формируют будущее разработки лекарственных средств [18–20]:

Сдвиг в сторону биотехнологий. Наблюдается заметное увеличение числа одобренных биотехнологических препаратов (в том числе моноклональных антител и методов генной терапии). Эта тенденция отражает растущий фокус на персонализированной медицине и лечении редких заболеваний.

Сохраняющийся приоритет у исследований в области онкологии. Противоопухолевые препараты стабильно представляли значительную часть одобрений. Появление инновационных подходов, таких как CAR-T терапия (например, тисагенлеклейцел³⁵²) и таргетная терапия (например, церитиниб³⁵³, ниволумаб³⁵⁴), демонстрирует стремительное развитие этой области.

Фокус на редкие заболевания. Значительная часть одобрений была направлена на редкие,

³³⁷ Drugs.com. Mounjaro. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/mounjaro.html>

³³⁸ Drugs.com. Zepbound. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/zepbound.html>

³³⁹ Drugs.com. Nuedexta. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/nuedexta.html>

³⁴⁰ Drugs.com. Rexulti. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/rexulti.html>

³⁴¹ Drugs.com. Vraylar. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/vraylar.html>

³⁴² Drugs.com. Aimovig. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/aimovig.html>

³⁴³ Drugs.com. Aduhelm. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/aduhelm.html>

³⁴⁴ Drugs.com. Lecanemab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/lecanemab.html>

³⁴⁵ Drugs.com. Donanemab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/donanemab.html>

³⁴⁶ Drugs.com. Brineura. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/brineura.html>

³⁴⁷ Drugs.com. Cerezyme. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/cerezyme.html>

³⁴⁸ Drugs.com. Veklury. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/veklury.html>

³⁴⁹ Drugs.com. Paxlovid. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/paxlovid.html>

³⁵⁰ Drugs.com. Veklury. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/veklury.html>

³⁵¹ Drugs.com. Paxlovid. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/paxlovid.html>

³⁵² Drugs.com. Kymriah. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/kymriah.html>

³⁵³ Drugs.com. Zykadia. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/zykadia.html>

³⁵⁴ Drugs.com. Opdivo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/opdivo.html>

или орфанные заболевания, что указывает на стратегический сдвиг в сторону решения неудовлетворённых потребностей небольших групп пациентов. Эта тенденция согласуется с растущим интересом инвесторов и возможностью ускоренного одобрения. В данном направлении отмечается значительно меньшая конкурентная борьба. Таким образом, у стартапов или молодых фармацевтических или исследовательских компаний есть шанс на привлечение инвестиций и создание инновационного продукта.

Новые терапевтические подходы. За этот период возникли и развились несколько инновационных методов лечения:

- РНК-интерференционная (siRNA) терапия (например, недосиран³⁵⁵);
- генная терапия (например, онасемноген абепаровец³⁵⁶, ловотибеглоген аутоген³⁵⁷);
- клеточная терапия (например, донайсел³⁵⁸ для диабета 1 типа);
- биспецифические антитела и конъюгаты антител с лекарственными средствами;
- появление перспективных направлений в борьбе с инфекционными заболеваниями.

Прогресс в лечении нейродегенеративных заболеваний. Одобрение препаратов, направленных на лечение болезни Альцгеймера (например, комбинация адуканаумаб³⁵⁹, леканемаб³⁶⁰), представляет собой значительную веху, несмотря на продолжающиеся дебаты об их эффективности и экономической целесообразности.

Инновации в области метаболических расстройств. Новые подходы в лечении диабета и ожирения (например, ингибиторы SGLT2, агонисты рецепторов GLP-1, двойные агонисты рецепторов инкретина) привели к значимому прогрессу в лечении данных патологий.

Быстрое реагирование на новые угрозы. Быстрая разработка и одобрение препаратов для лечения COVID-19 (например, ремдесивир³⁶¹, комбинация нирматрелвир+ритонавир³⁶²) продемонстрировали способность отрасли к ускоренной реакции в ответ на глобальные вызовы.

Переупрофилирование известных препаратов. Одобрение таких препаратов, как силденафил для

лечения легочной гипертензии³⁶³ и кантаридин для контагиозного моллюска³⁶⁴, подчеркивает возможность переупрофилирования известных препаратов.

Достижения в персонализированной медицине. Увеличилось количество одобрений таргетной терапии, основанной на специфических генетических или молекулярных профилях, что не просто способствует развитию парадигмы персонализированной медицины, а фактически является её дебютом.

Инновационные системы доставки лекарств. Одобрение новых лекарственных форм и систем доставки (например, леветирацетам³⁶⁵, первый 3D-печатный препарат для лечения эпилепсии) указывает на постоянные усилия по улучшению приверженности пациентов к лечению и повышению эффективности терапии.

Эти тенденции указывают на несколько перспективных направлений для будущей разработки лекарств:

- дальнейшее исследование генной и клеточной терапии для более широкого спектра заболеваний;
- продолжение разработки таргетной терапии в онкологии;
- расширение применения siRNA и других терапевтических средств на основе нуклеиновых кислот;
- усиленное внимание к нейродегенеративным заболеваниям с использованием знаний, полученных в результате недавних прорывов;
- развитие комбинированной терапии и мультитаргетных препаратов;
- изучение микробиома и его терапевтического потенциала;
- усложнение систем доставки лекарств и лекарственных форм.

На рисунке 14 представлено распределение долей препаратов различных АТХ в течение изучаемого периода. Доля препаратов категории L — противоопухолевые и иммуномодуляторы — остаётся самой многочисленной среди всех регистраций. На рисунке добавлена линия тренда с показателем $R^2=0,673$ и высокой значимостью тренда ($p < 0,001$). Таким образом, вклад времени в прирост доли препаратов класса L составляет 67,3%, что является довольно высоким показателем. Получившееся линейное уравнение с углом наклона 0,0174 позволяет предположить, что прирост доли препаратов этого класса будет составлять 1,74% в год. Таким образом, несмотря на то, что этот

³⁵⁵ Drugs.com. Rivfloza. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/rivfloza.html>

³⁵⁶ Drugs.com. Zolgensma. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/zolgensma.html>

³⁵⁷ Drugs.com. Lyfgenia. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/lyfgenia.html>

³⁵⁸ Drugs.com. Lantidra. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/lantidra.html>

³⁵⁹ Drugs.com. Aduhelm. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/aduhelm.html>

³⁶⁰ Drugs.com. Leqembi. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/leqembi.html>

³⁶¹ Drugs.com. Veklury. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/veklury.html>

³⁶² Drugs.com. Paxlovid. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/paxlovid.html>

³⁶³ Drugs.com. Liquev. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/liqev.html>

³⁶⁴ Drugs.com. Ycanth. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ycanth.html>

³⁶⁵ Drugs.com. Spritam. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/spritam.html>

сценарий сложно считать реалистичным, через 10 лет возможно увеличение доли препаратов класса L на фармацевтическом рынке на 17,4%.

Поскольку большая часть противоопухолевых препаратов по способу получения представляет собой моноклональные антитела, возникает явная тенденция прироста препаратов биологического происхождения. Полученная и изображенная на Рисунке 15 линия тренда указывает на эту динамику. Линейная модель при коэффициенте $R^2=0,55$ с высокой значимостью тренда ($p < 0,01$) указывает на то, что вклад времени в вариацию данных составляет 55%, то есть тренд можно считать устойчивым. Получившееся уравнение линии тренда $y=0,0138x+(-27,596)$ имеет наклон 0,0138, из чего следует, что количество биологических препаратов увеличивается на 1,38% в год. Таким образом, уже через 10 лет можно ожидать увеличение доли биологических препаратов примерно на 13%. Полученные результаты отражают переход фармацевтической индустрии к усложнению как самих препаратов, так и методов лечения: от малых молекул к антителам, препаратам ферментов и генной терапии.

Поводы для регистрации разработок

На рисунке 16 представлена диаграмма накопления регистраций с 2013 по 2024 гг. Наибольшее количество регистраций за указанный период пришлось на 2017 год. Можно заметить, что прирост регистраций обоснован большим количеством перерегистраций, а количество оригинальных препаратов не больше, чем в 2018 и 2019 гг. Наибольшее количество оригинальных препаратов было зарегистрировано в 2021 году, хотя абсолютное количество регистраций в этот год совсем небольшое.

Как видно из представленных данных и на рисунке 17, регистрация оригинального препарата (рынок США традиционно ориентирован на оригинальные лекарственные средства) является основным поводом одобрений FDA [28]. В 2015 году доля новых комбинаций в структуре регистраций достигла своего пика в охваченном периоде и составила 19,4% и с тех пор продолжает снижаться. Регистрация новых лекарственных форм занимала четверть всех новых регистраций в период с 2016 по 2018 год, после чего это значение постепенно снижалось и на 2024 год доля новых комбинаций в структуре регистрации лекарственных средств составляет 13,9%. Важно отметить хоть и небольшую, но явно растущую в последние годы долю известных препаратов, получивших новое показание. Перепрофилирование лекарственных средств для новых показаний, как уже отмечалось неоднократно, остаётся перспективной тактикой фармацевтической разработки [87–90].

Ограничения исследования

Проведённое исследование имеет несколько важных ограничений, которые могут повлиять на интерпретацию и обобщение полученных результатов.

Ограниченность по данным FDA. Основой исследования стали данные FDA, охватывающие одобрения лекарственных препаратов, выпущенных преимущественно для рынка США. Это означает, что исследование не учитывает одобрения другими регулирующими органами (например, EMA в Европе, PMDA в Японии и TGA в Австралии).

Сложности в классификации лекарственных препаратов. Систематизация одобрений по категориям, например, по новизне или методу получения (биологические, синтетические препараты), иногда затруднена из-за перекрытия категорий, таких как биосимиляры, дженерики и гибридные препараты, имеющие частично уникальные свойства. Эти сложности классификации могут приводить к погрешностям в статистике и снижать точность анализа отдельных категорий.

Изменение регуляторных условий. За рассматриваемый период политика FDA и критерии одобрения изменялись, включая ускоренные программы одобрения для орфанных препаратов, онкологических препаратов и препаратов для серьезных заболеваний с высоким неудовлетворённым спросом. Такие изменения могли повлиять на динамику одобрений и создают трудности в оценке долгосрочных трендов без учета изменений в регулировании.

Влияние пандемии COVID-19. Пандемия COVID-19 в 2020–2022 годах оказала влияние на приоритеты разработки лекарственных препаратов и на процесс их одобрения, включая создание ускоренных процедур для противовирусных средств и вакцин, что потенциально могло замедлить или отсрочить одобрения других терапевтических средств, которые не были связаны с пандемией, делая этот временной отрезок менее репрезентативным при анализе всего периода наблюдений (с 2013 по 2024 год).

Период наблюдения. Несмотря на то, что десятилетний период охватывает значительное количество одобрений, для некоторых инновационных терапий, таких как генные и клеточные технологии. Это время может быть недостаточным для полного анализа их потенциала и долгосрочных эффектов. Подобные новые подходы требуют более продолжительных наблюдений, чтобы точно оценить их влияние на клиническую практику и общественное здравоохранение.

Отсутствие данных о неудачных препаратах. Исследование фокусируется на одобренных препаратах и не учитывает лекарства, которые

не прошли клинические испытания или не были одобрены. Это «смещение выживших» может исказить восприятие успешных стратегий разработки лекарств.

Ограниченная доступность пострегистрационных данных. В работе не оценивается профиль безопасности новых препаратов, включая побочные эффекты и риски. Исследование не рассматривает постмаркетинговые исследования или долгосрочные профили безопасности одобренных препаратов, включая информацию о редких побочных эффектах, эффективности в разных популяциях и продолжительности клинического эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ одобрений FDA лекарственных препаратов в период с 2013 по 2024 гг. выявил устойчивые тенденции и ключевые направления в современной разработке лекарственных средств. В этот период наблюдается стабильное одобрение препаратов малых молекул и рост доли инновационных подходов, которые направлены на решение сложных терапевтических задач или лечение ранее неизлечимых патологий, включая онкологические, неврологические, орфанные и метаболические заболевания. Прогресс в разработке биотехнологических методов, таких как моноклональные антитела, генная терапия и терапия с использованием РНК-интерференции, указывает на значительный сдвиг в сторону персонализированных и таргетных подходов, направленных не только на устранение симптомов, но и на изменение патогенеза заболевания.

Так, применение моноклональных антител для лечения рака и воспалительных заболеваний демонстрирует их высокую терапевтическую ценность, способствуя улучшению выживаемости и качеству жизни пациентов. К примеру, препараты, направленные на блокаду иммунных контрольных точек (ингибиторы PD-1, PD-L1), стали основой терапии для пациентов с агрессивными формами онкологических заболеваний, что свидетельствует о неизменной актуальности этих направлений в исследованиях.

Отмечается стойкий интерес к препаратам для лечения онкологических, метаболических и

воспалительных заболеваний, т.е. тех болезней, распространённость которых сопоставима с масштабами эпидемий.

Примечательно, что, несмотря на пандемию COVID-19, которая значительно стимулировала быстрые разработки вакцин, FDA одобрило ограниченное количество противовирусных препаратов, специально предназначенных для COVID-19.

Анализ также подчеркивает относительно стабильный уровень одобрений дженериков, в то время как совершенствование лекарственных форм и комбинации существующих молекул были приоритетом для удовлетворения специфических потребностей пациентов.

Кроме того, растущее влияние биотехнологических стартапов на процесс разработки лекарств, наряду с крупными инвестициями венчурного капитала, предполагает сдвиг парадигмы разработки препаратов от традиционных синтетических соединений к более совершенным (в определенном плане; селективность и безопасность) биологическим решениям. Синтетические препараты для лечения инфекций всех видов также демонстрируют тренд на увеличение исследований, разработок и внедрений.

Таким образом, заключение о тенденциях и результатах одобрений FDA за более чем десятилетие подчеркивает высокую ориентацию на биотехнологические методы, персонализированную медицину, лечение онкологических и орфанных заболеваний, что подтверждается не только стабильностью одобрений в этих категориях, но и постоянными улучшениями в их эффективности и специфичности. Эти тенденции определяют перспективные направления для будущих исследований и разработок, делая возможным дальнейшее расширение возможностей современной медицины в адресации сложных, тяжелых и редких заболеваний, которые до недавнего времени считались трудноизлечимыми или неизлечимыми. При этом остается большой проблемой высокая стоимость многих новых методов лечения, а также отсутствие данных об их эффективности и безопасности при длительном применении.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данная работа не имела финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.В. Куркин — идея и планирование работы, оформление графического материала, редактирование финальной версии рукописи; Н.А. Осадченко, Д.А. Бакулин, Е.И. Морковин, С.А. Воскресенский,

Д.В. Мальцев, М.О. Мальцева, Ю.В. Горбунова, О.В. Маринчева, В.И. Зверева, Ю.А. Колосов, Е.В. Павлова, И.С. Крысанов, Д.А. Галкина, А.В. Заборовский, А.В. Стрыгин, О.А. Ахвердова, Л.С. Идрисова, Ж.И. Глушанян, Л.Х. Акаева, А.С. Шуваева — сбор материала, написание и редактирование черновика рукописи; И.Е. Макаренко, Р.В. Драй, К.Н. Корянова, О.В. Шаталова, В.И. Петров — консультации по узкоспециализированным вопросам, редактирование и утверждение финальной версии 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. Stegemann S., Sheehan L., Rossi A., Barrett A., Paudel A., Crean A., Ruiz F., Bresciani M., Liu F., Shariff Z., Shine M., Schmelzer C., Pense-Lheritier A.M. Rational and practical considerations to guide a target product profile for patient-centric drug product development with measurable patient outcomes - A proposed roadmap // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2022. – Vol. 177. – P. 81–88. DOI: 10.1016/j.ejpb.2022.06.006
2. Menditto E., Orlando V., De Rosa G., Minghetti P., Musazzi U.M., Cahir C., Kurczewska-Michalak M., Kardas P., Costa E., Sousa Lobo J.M., Almeida I.F. Patient Centric Pharmaceutical Drug Product Design-The Impact on Medication Adherence // *Pharmaceutics.* – 2020. – Vol. 12, No. 1. – P. 44. DOI: 10.3390/pharmaceutics12010044
3. Usman M., Khadka S., Saleem M., Rasheed H., Kunwar B., Ali M. Pharmacometrics: A New Era of Pharmacotherapy and Drug Development in Low- and Middle-Income Countries // *Adv Pharmacol Pharm Sci.* – 2023. – Vol. 2023. – P. 3081422. DOI: 10.1155/2023/3081422
4. Dugger S.A., Platt A., Goldstein D.B. Drug development in the era of precision medicine // *Nat Rev Drug Discov.* – 2018. – Vol. 17, No. 3. – P. 183–196. DOI: 10.1038/nrd.2017.226
5. Sertkaya A., Beleche T., Jessup A., Sommers B.D. Costs of Drug Development and Research and Development Intensity in the US, 2000–2018 // *JAMA Netw Open.* – 2024. – Vol. 7, No. 6. – P. e2415445. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.15445
6. Seoane-Vazquez E., Rodriguez-Monguio R., Powers J.H. 3rd. Analysis of US Food and Drug Administration new drug and biologic approvals, regulatory pathways, and review times, 1980–2022 // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14, No. 1. – P. 3325. DOI: 10.1038/s41598-024-53554-7
7. Parvathaneni V., Kulkarni N.S., Muth A., Gupta V. Drug repurposing: a promising tool to accelerate the drug discovery process // *Drug Discov Today.* – 2019. – Vol. 24, No. 10. – P. 2076–2085. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.06.014
8. Algorri M., Cauchon N.S., Christian T., O'Connell C., Vaidya P. Patient-Centric Product Development: A Summary of Select Regulatory CMC and Device Considerations // *J Pharm Sci.* – 2023. – Vol. 112, No. 4. – P. 922–936. DOI: 10.1016/j.xphs.2023.01.029
9. Петров В.И., Тюренков И.Н., Куркин Д.В. От молекулы до лекарства. Фармакологистический подход // *Вестник Российской академии медицинских наук.* – 2023. – Т. 78, № 1. – С. 53–61. DOI: 10.15690/vramn2237
10. Куркин Д.В., Осадченко Н.А., Макарова А.Р., Галкина Д.А., Бакулин Д.А., Шаталова О.В., Стрыгин А.В., Петров В.И., Маринчева О.В., Горбунова Ю.В., Колосов Ю.А., Заборовский А.В., Юнина Д.В., Корянова К.Н., Морковин Е.И., Джавахян М.А., Зверева В.И., Драй Р.В., Макаренко И.Е., Шуваева А.С. Оригинальные лекарственные препараты, одобренные Food and Drug Administration (Center for Drug Evaluation and Research) в 2024 году // *Фармация и фармакология.* – 2024. – Т. 12, № 6. – С. 431–470. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-431-470
11. Hughes J.P., Rees S., Kalindjian S.B., Philpott K.L. Principles of early drug discovery // *Br J Pharmacol.* – 2011. – Vol. 162, No. 6. – P. 1239–1249. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x
12. Singh N., Vayer P., Tanwar S., Poyet J.L., Tsaioun K., Villoutreix B.O. Drug discovery and development: introduction to the general public and patient groups // *Front. Drug Discov.* – 2023. – Vol. 3. – P. 1201419. DOI: 10.3389/fddsv.2023.1201419
13. van Overbeeke E., Whichello C., Janssens R., Veldwijk J., Cleemput I., Simoens S., Juhaeri J., Levitan B., Kübler J., de Bekker-Grob E., Huys I. Factors and situations influencing the value of patient preference studies along the medical product lifecycle: a literature review // *Drug Discov Today.* – 2019. – Vol. 24, No. 1. – P. 57–68. DOI: 10.1016/j.drudis.2018.09.015
14. Vargason A.M., Anselmo A.C., Mitragotri S. The evolution of commercial drug delivery technologies // *Nat Biomed Eng.* – 2021. – Vol. 5, No. 9. – P. 951–967. DOI: 10.1038/s41551-021-00698-w
15. Ledley F.D., McCoy S.S., Vaughan G., Cleary E.G. Profitability of Large Pharmaceutical Companies Compared With Other Large Public Companies // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, No. 9. – P. 834–843. DOI: 10.1001/jama.2020.0442
16. Brown D.G., Wobst H.J. Analysis of orphan designation status for FDA approved drugs, and case studies in oncology, neuroscience and metabolic diseases // *Bioorg Med Chem.* – 2023. – Vol. 80. – P. 117170. DOI: 10.1016/j.bmc.2023.117170
17. Miller K.L., Fermaglich L.J., Maynard J. Using four decades of FDA orphan drug designations to describe trends in rare disease drug development: substantial growth seen in development of drugs for rare oncologic, neurologic, and pediatric-onset diseases // *Orphanet J Rare Dis.* – 2021. – Vol. 16, No. 1. – P. 265. DOI: 10.1186/s13023-021-01901-6
18. Raut G., Sharma S. Trends in FDA drug approvals: 2021–2024 insights & innovations // *Ann Pharm Fr.* – 2025. – P. S0003-4509(25)00106-3. DOI: 10.1016/j.pharma.2025.06.004
19. Schuhmacher A., Gassmann O., Hinder M., Hartl D. Comparative analysis of FDA approvals by top 20 pharma companies (2014–2023) // *Drug Discov Today.* – 2024. – Vol. 29, No. 9. – P. 104128. DOI: 10.1016/j.drudis.2024.104128
20. Misra S., Shukla A.K. FDA Novel Approvals of Pharmaceuticals, 2013–2022: An Observational Study // *Applied Drug Research, Clinical Trials and Regulatory Affairs.* – 2024. – Vol. 11. – P. e2667337. DOI: 10.2174/0126673371337155241113024436

21. Richardson P.G., Mark T.M., Lacy M.Q. Pomalidomide: new immunomodulatory agent with potent antiproliferative effects // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2013. – Vol. 88, Suppl. 1. – P. S36–44. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.02.001
22. Parhofer K.G. Mipomersen: evidence-based review of its potential in the treatment of homozygous and severe heterozygous familial hypercholesterolemia // *Core Evid.* – 2012. – Vol. 7. – P. 29–38. DOI: 10.2147/CE.S25239
23. Robson R.D. Modification of the cardiovascular effects of L-dopa in anesthetized dogs by inhibitors of enzymes involved in catecholamine metabolism // *Circ Res.* – 1971. – Vol. 28, No. 6. – P. 662–670. DOI: 10.1161/01.res.28.6.662
24. Leppert W., Woron J. The role of naloxegol in the management of opioid-induced bowel dysfunction // *Therap Adv Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 9, No. 5. – P. 736–46. DOI: 10.1177/1756283X16648869
25. Campbell W.C. History of ivermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents // *Curr Pharm Biotechnol.* – 2012. – Vol. 13, No. 6. – P. 853–865. DOI: 10.2174/138920112800399095
26. El-Saber Batiha G., Alqahtani A., Ilesanmi O.B., Saati A.A., El-Mleeh A., Hetta H.F., Magdy Beshbishy A. Avermectin Derivatives, Pharmacokinetics, Therapeutic and Toxic Dosages, Mechanism of Action, and Their Biological Effects // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2020. – Vol. 13, No. 8. – P. 196. DOI: 10.3390/ph13080196
27. Kanski J.J. Carbonic anhydrase inhibitors and osmotic agents in glaucoma. Carbonic anhydrase inhibitors // *Br J Ophthalmol.* – 1968. – Vol. 52, No. 8. – P. 642–643. DOI: 10.1136/bjo.52.8.642
28. Rucquoy M., Sorel L. Diclofenamide in the treatment of therapy-resistant epilepsy // *Acta Neurol Belg.* – 1978. – Vol. 78, No. 3. – P. 174–182.
29. Lim K.R., Maruyama R., Yokota T. Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy // *Drug Des Devel Ther.* – 2017. – Vol. 11. – P. 533–545. DOI: 10.2147/DDDT.S97635
30. Hoy S.M. Nusinersen: A Review in 5q Spinal Muscular Atrophy // *CNS Drugs.* – 2021. – Vol. 35, No. 12. – P. 1317–1328. DOI: 10.1007/s40263-021-00878. Erratum in: *CNS Drugs.* – 2022. – Vol. 36, No. 1. – P. 99. DOI: 10.1007/s40263-021-00889-8
31. Yuen K.C.J. Growth Hormone Stimulation Tests in Assessing Adult Growth Hormone Deficiency. [Updated 2023 Aug 8]. In: Feingold K.R., Ahmed S.F., Anawalt B., et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
32. Chabicozsky M., Winkler S., Soeberdt M., Kilic A., Masur C., Abels C. Pharmacology, toxicology and clinical safety of glycopyrrolate // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 2019. – Vol. 370. – P. 154–169. DOI: 10.1016/j.taap.2019.03.016
33. Mwacalimba K., Sheehy J., Adolph C., Savadelis M., Kryda K., Poulsen Nautrup B. A review of moxidectin vs. other macrocyclic lactones for prevention of heartworm disease in dogs with an appraisal of two commercial formulations // *Front Vet Sci.* – 2024. – Vol. 11. – P. 1377718. DOI: 10.3389/fvets.2024.1377718
34. Chen C., Wu D., Guo Z., Xie Q., Reinhart G.J., Madan A., Wen J., Chen T., Huang C.Q., Chen M., Chen Y., Tucci F.C., Rowbottom M., Pontillo J., Zhu Y.F., Wade W., Saunders J., Bozigian H., Struthers R.S. Discovery of sodium R-(+)-4-{2-[5-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-(2-fluoro-6-[trifluoromethyl]benzyl)-4-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-1-phenylethylamino}butyrate (elagolix), a potent and orally available nonpeptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor // *J Med Chem.* – 2008. – Vol. 51, No. 23. – P. 7478–7485. DOI: 10.1021/jm8006454
35. Baksheeva V.E., La Rocca R., Allegro D., Derviaux C., Pasquier E., Roche P., Morelli X., Devred F., Golovin A.V., Tsvetkov P.O. NanoDSF Screening for Anti-tubulin Agents Uncovers New Structure–Activity Insights // *Journal of Medicinal Chemistry.* – 2025. – Vol. 68, No. 16. – P. 17485–17498. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5c01008
36. Diviccaro S., Cioffi L., Falvo E., Giatti S., Melcangi R.C. Allopregnanolone: An overview on its synthesis and effects // *J Neuroendocrinol.* – 2022. – Vol. 34, No. 2. – P. e12996. DOI: 10.1111/jne.12996
37. Dhillon S., Keam S.J. Bremelanotide: First Approval // *Drugs.* – 2019. – Vol. 79, No. 14. – P. 1599–1606. DOI: 10.1007/s40265-019-01187-w
38. Böhm M., Robert C., Malhotra S., Clément K., Farooqi S. An overview of benefits and risks of chronic melanocortin-1 receptor activation // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2025. – Vol. 39, No. 1. – P. 39–51. DOI: 10.1111/jdv.20269
39. Thakare R., Dasgupta A., Chopra S. Pretomanid for the treatment of pulmonary tuberculosis // *Drugs Today (Barc).* – 2020. – Vol. 56, No. 10. – P. 655–668. DOI: 10.1358/dot.2020.56.10.3161237
40. Jacobs J.W., Leadbetter M.R., Bell N., Koo-McCoy S., Carreras C.W., He L., Kohler J., Kozuka K., Labonté E.D., Navre M., Spencer A.G., Charmot D. Discovery of Tenapanor: A First-in-Class Minimally Systemic Inhibitor of Intestinal Na⁺/H⁺ Exchanger Isoform 3 // *ACS Med Chem Lett.* – 2022. – Vol. 13, No. 7. – P. 1043–1051. DOI: 10.1021/acsmchemlett.2c00037
41. Calcaterra N.E., Barrow J.C. Classics in chemical neuroscience: diazepam (valium) // *ACS Chem Neurosci.* – 2014. – Vol. 5, No. 4. – P. 253–260. DOI: 10.1021/cn5000056
42. Davis H.R., Veltri E.P. Zetia: inhibition of Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) to reduce intestinal cholesterol absorption and treat hyperlipidemia // *J Atheroscler Thromb.* – 2007. – Vol. 14, No. 3. – P. 99–108. DOI: 10.5551/jat.14.99
43. Campolo M., Casili G., Biundo F., Crupi R., Cordaro M., Cuzzocrea S., Esposito E. The Neuroprotective Effect of Dimethyl Fumarate in an MPTP-Mouse Model of Parkinson's Disease: Involvement of Reactive Oxygen Species/Nuclear Factor-κB/Nuclear Transcription Factor Related to NF-E2 // *Antioxid Redox Signal.* – 2017. – Vol. 27, No. 8. – P. 453–471. DOI: 10.1089/ars.2016.6800
44. Hoogendoorn A., Avery T.D., Li J., Bursill C., Abell A., Grace P.M. Emerging Therapeutic Applications for Fumarates // *Trends Pharmacol Sci.* – 2021. – Vol. 42, No. 4. – P. 239–254. DOI: 10.1016/j.tips.2021.01.004
45. Cook T., Sheridan W.P. Development of GnRH antagonists for prostate cancer: new approaches to treatment // *Oncologist.* – 2000. – Vol. 5, No. 2. – P. 162–168. DOI: 10.1634/theoncologist.5-2-162
46. Haefely W. Benzodiazepine interactions with GABA receptors. *Neurosci Lett.* 1984. – Vol. 47, No. 3. – P. 201–206. DOI: 10.1016/0304-3940(84)90514-7
47. Roshmi R.R., Yokota T. Pharmacological Profile of Viltolarsen for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy: A Japanese Experience // *Clin Pharmacol.* – 2021. – Vol. 13. – P. 235–242. DOI: 10.2147/CPAA.S288842

48. Haws R., Brady S., Davis E., Fletty K., Yuan G., Gordon G., Stewart M., Yanovski J. Effect of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome // *Diabetes Obes Metab.* – 2020. – Vol. 22, No. 11. – P. 2133–2140. DOI: 10.1111/dom.14133
49. Kievit P., Halem H., Marks D.L., Dong J.Z., Glavas M.M., Sinnayah P., Pranger L., Cowley M.A., Grove K.L., Culler M.D. Chronic treatment with a melanocortin-4 receptor agonist causes weight loss, reduces insulin resistance, and improves cardiovascular function in diet-induced obese rhesus macaques // *Diabetes.* – 2013. – Vol. 62, No. 2. – P. 490–497. DOI: 10.2337/db12-0598
50. Chen K.Y., Muniyappa R., Abel B.S., Mullins K.P., Staker P., Brychta R.J., Zhao X., Ring M., Psota T.L., Cone R.D., Panaro B.L., Gottesdiener K.M., Van der Ploeg L.H., Reitman M.L., Skarulis M.C. RM-493, a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist, increases resting energy expenditure in obese individuals // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 100, No. 4. – P. 1639–1645. DOI: 10.1210/jc.2014-4024
51. Keam S.J. Vibegron: First Global Approval // *Drugs.* 2018. – Vol. 78, No. 17. – P. 1835–1839. DOI: 10.1007/s40265-018-1006-3
52. Shamsudeen I., McCrindle B.W., Hegele R.A. Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia With ANGPTL3 Inhibitor, Evinacumab. *JCEM Case Rep.* 2023. – Vol. 1, No. 3. – P. luad058. DOI: 10.1210/jcemcr/luad058
53. Assefa M., Gepfert A., Zaheer M., Hum J.M., Skinner B.W. Casimersen (AMONDYS 45™). – P. An Antisense Oligonucleotide for Duchenne Muscular Dystrophy // *Biomedicines.* 2024. – Vol. 12, No. 4. – P. 912. DOI: 10.3390/biomedicines12040912
54. Findling R.L., Candler S.A., Nasser A.F., Schwabe S., Yu C., Garcia-Olivares J., O'Neal W., Newcorn J.H. Viloxazine in the Management of CNS Disorders: A Historical Overview and Current Status // *CNS Drugs.* 2021. – Vol. 35, No. 6. – P. 643–653. DOI: 10.1007/s40263-021-00825-w
55. McCarty J., Cassie D., Kodihalli S., Aigbedo E., Tian J., Yeo K., Komlenovic V., Charles L., Drobic B., Warnock B. Brincidofovir in the Era of Mpox // *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2025. – Vol. 23, No. 9. – P. 781–796. DOI: 10.1080/14787210.2025.2532029
56. Yi S., Kim I., Hager R., Strazzeri M.M., Garrard L., Matsubayashi T., Mehta R. Food and Drug Administration Approval Summary: Odevixibat (Bylvy) for the Treatment of Pruritus With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis // *Gastro Hep Adv.* – 2024. – Vol. 4, No. 4. – P. 100596. DOI: 10.1016/j.gastha.2024.100596
57. Angelini C. Evaluating avalglucosidase alfa for the management of late-onset Pompe disease // *Expert Rev Neurother.* – 2024. – Vol. 24, No. 3. – P. 259–266. DOI: 10.1080/14737175.2024.2306855
58. Kamihara J., Hamilton K.V., Pollard J.A., Clinton C.M., Madden J.A., Lin J., Imamovic A., Wall C.B., Wassner A.J., Weil B.R., Heeney M.M., Vargas S.O., Kaelin W.G. Jr., Janeway K.A., Perini R.F., Zojwalla N.J., Voss S.D., DuBois S.G. Belzutifan, a Potent HIF2 α Inhibitor, in the Pacak-Zhuang Syndrome // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 385, No. 22. – P. 2059–2065. DOI: 10.1056/NEJMoa2110051
59. Viscusi E.R., Torjman M.C., Munera C.L., Stauffer J.W., Setnik B.S., Bagal S.N. Effect of difelikefalin, a selective kappa opioid receptor agonist, on respiratory depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Clin Transl Sci.* – 2021. – Vol. 14, No. 5. – P. 1886–1893. DOI: 10.1111/cts.13042
60. Fishbane S., Jamal A., Munera C., Wen W., Menzaghi F.; KALM-1 Trial Investigators. A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382, No. 3. – P. 222–232. DOI: 10.1056/NEJMoa1912770
61. Phan NQ., Lotts T., Antal A., Bernhard J.D., Ständer S. Systemic kappa opioid receptor agonists in the treatment of chronic pruritus: a literature review. *Acta Derm Venereol.* 2012. – Vol. 92, No. 5. – P. 555–60. DOI: 10.2340/00015555-1353
62. Levien T.L., Baker D.E. Avacopan // *Hosp Pharm.* – 2023. – Vol. 58, No. 2. – P. 134–142. DOI: 10.1177/00185787221087187
63. Howley E., Davies E.G., Kreins A.Y. Congenital Athymia: Unmet Needs and Practical Guidance // *Ther Clin Risk Manag.* – 2023. – Vol. 19. – P. 239–254. DOI: 10.2147/TCRM.S379673
64. Hays J.T., Ebbert J.O. Varenicline for tobacco dependence // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359, No. 19. – P. 2018–2024. DOI: 10.1056/NEJMct0800146
65. Wagner S.M., Melchardt T., Greil R. Ropeginterferon alfa-2b for the treatment of patients with polycythemia vera // *Drugs Today (Barc).* – 2020. – Vol. 56, No. 3. – P. 195–202. DOI: 10.1358/dot.2020.56.3.3107706
66. Jones H.L., Nania T.I., Moore J.M., Reed J.D., Lyons A.W., Potter P., Ashurst J., Holley H. Vosoritide (Voxzogo) for Achondroplasia: A Review of Clinical and Real-World Evidence // *Cureus.* – 2025. – Vol. 17, No. 7. – P. e87983. DOI: 10.7759/cureus.87983
67. Saunders R.N., Metcalfe M.S., Nicholson M.L. Rapamycin in transplantation: a review of the evidence // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 59, No. 1. – P. 3–16. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00460.x
68. Migliorati J.M., Jin J., Zhong X.B. siRNA drug Leqvio (inclisiran) to lower cholesterol // *Trends Pharmacol Sci.* – 2022. – Vol. 43, No. 5. – P. 455–456. DOI: 10.1016/j.tips.2022.02.003
69. Patra S., Dutta D., Nagendra L., Raizada N. Efficacy and Safety of Levoketoconazole in Managing Cushing's Syndrome: A Systematic Review // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2024. – Vol. 28, No. 4. – P. 343–349. DOI: 10.4103/ijem.ijem_477_23
70. Shirley M. Faricimab: First Approval // *Drugs.* – 2022. – Vol. 82, No. 7. – P. 825–830. DOI: 10.1007/s40265-022-01713-3
71. Al-Samkari H., van Beers E.J. Mitapivat, a novel pyruvate kinase activator, for the treatment of hereditary hemolytic anemias // *Ther Adv Hematol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 20406207211066070. DOI: 10.1177/20406207211066070
72. Al-Mahrouqi T., Al Alawi M., Freire R.C. Dexmedetomidine in the Treatment of Depression: An Up-to-date Narrative Review // *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* – 2023. – Vol. 19. – P. e174501792307240. DOI: 10.2174/17450179-v19-230823-2023-4
73. Di Martino R.M.C., Maxwell B.D., Pirali T. Deuterium in drug discovery: progress, opportunities and challenges // *Nat Rev Drug Discov.* – 2023. – Vol. 22, No. 7. – P. 562–584. DOI: 10.1038/s41573-023-00703-8
74. Novograd J., Frishman W.H. Teplizumab Therapy to Delay the Onset of Type 1 Diabetes // *Cardiol Rev.* – 2024. – Vol. 32, No. 6. – P. 572–576. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000563
75. Shoham Y., Gasteratos K., Singer A.J., Krieger Y., Silberstein E., Goverman J. Bromelain-based enzymatic burn debridement: A systematic review of clinical studies on patient safety, efficacy and long-term outcomes //

- Int Wound J. – 2023. – Vol. 20, No. 10. – P. 4364–4383. DOI: 10.1111/iwj.14308
76. Moazzam M., Zhang M., Hussain A., Yu X., Huang J., Huang Y. The landscape of nanoparticle-based siRNA delivery and therapeutic development // *Mol Ther.* – 2024. – Vol. 32, No. 2. – P. 284–312. DOI: 10.1016/j.ymthe.2024.01.005
 77. Rodgers J. Human African trypanosomiasis, chemotherapy and CNS disease // *J Neuroimmunol.* – 2009. – Vol. 211, No. 1–2. – P. 16–22. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.02.007
 78. Ong J., Zarnegar A., Selvam A., Driban M., Chhablani J. The Complement System as a Therapeutic Target in Retinal Disease // *Medicina (Kaunas).* – 2024. – Vol. 60, No. 6. – P. 945. DOI: 10.3390/medicina60060945
 79. Ciombor K.K., Berlin J. Aflibercept—a decoy VEGF receptor // *Curr Oncol Rep.* – 2014. – Vol. 16, No. 2. – P. 368. DOI: 10.1007/s11912-013-0368-7
 80. Makurvet F.D. Biologics vs. small molecules: Drug costs and patient access // *Medicine in Drug Discovery.* – 2021. – Vol. 9. – P. 100075. DOI: 10.1016/j.medidd.2020.100075
 81. Goode R., Chao B. Biological patent thickets and delayed access to biosimilars, an American problem // *J Law Biosci.* – 2022. – Vol. 9, No. 2. – P. Isac022. DOI: 10.1093/jlb/lsac022
 82. Scott E.C., Baines A.C., Gong Y., Moore R. Jr., Pamuk G.E., Saber H., Subedee A., Thompson M.D., Xiao W., Pazdur R., Rao V.A., Schneider J., Beaver J.A. Trends in the approval of cancer therapies by the FDA in the twenty-first century // *Nat Rev Drug Discov.* – 2023. – Vol. 22, No. 8. – P. 625–640. DOI: 10.1038/s41573-023-00723-4
 83. Tran H., Sun D. New Advances in US FDA Approved Oncology Drugs from 2015-2023 // *American Journal of Pharmaceutical Education.* – 2024. – Vol. 88, No. 9. – P. 100842. DOI: 10.1016/j.ajpe.2024.100842
 84. Kudek M.R., Adashek J.J., Kurzrock R. Ag(e)nostic precision oncology therapy approvals across the years // *Trends Cancer.* – 2025. – Vol. 11, No. 8. – P. 726–735. DOI: 10.1016/j.trecan.2025.04.015
 85. Куркин Д.В., Морковин Е.И., Бакулин Д.А., Заборовский А.В., Макаренко И.Е., Драй Р.В., Солодовников А.Г., Петров В.И., Корянова К.Н., Лычева Н.А., Воскресенский С.А., Стрыгин А.В., Колосов Ю.А., Горбунова Ю.В., Иванова О.В. Методологические и регуляторные аспекты фармацевтической разработки биопрепаратов // *Фармация и фармакология.* – 2023. – Т. 11, № 5. – С. 384–398. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-5-384-398
 86. Куркин Д.В., Морковин Е.И., Бакулин Д.А., Горбунова Ю.В., Колосов Ю.А., Джавахян М.А., Макаренко И.Е., Драй Р.В., Заборовский А.В., Шаталова О.В., Стрыгин А.В., Петров В.И., Плетень А.П., Прокопов А.А., Татаренко-Козмина Т.Ю. Обзор лекарственных средств, одобренных FDA в 2022 году // *Фармация и фармакология.* – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 193–210. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-193-210
 87. Schuhmacher A., Gassmann O., Hinder M. Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies // *J Transl Med.* – 2016. – Vol. 14, No. 1. – P. 105. DOI: 10.1186/s12967-016-0838-4
 88. Петров В.И., Осадченко Н.А., Тарасов А.С., Доценко А.М., Морковин Е.И. Оценка эффективности серосодержащих аминокислот у крыс с экспериментальным «алкогольным похмельем» с помощью методики зоосоциального взаимодействия // *Фармация и фармакология.* – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 4–14. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-1-4-14
 89. Krishnamurthy N., Grimshaw A.A., Axson S.A., Choe S.H., Miller J.E. Drug repurposing: a systematic review on root causes, barriers and facilitators // *BMC Health Serv Res.* – 2022. – Vol. 22, No. 1. – P. 970. DOI: 10.1186/s12913-022-08272-z
 90. Recino A., Rayner M.L.D., Rohn J.L., Della Pasqua O., Recino A., Rayner M.L.D., Rohn J.L., Carter B., Cupani A., Dahlmann-Noor A., Foltynie T., Furman J., Hobbiger S., Lugarà E., Mole S.E., Orlu M., Phillips J.B., Spingardi P., Della Pasqua O. Therapeutic innovation in drug repurposing: Challenges and opportunities // *Drug Discov Today.* – 2025. – Vol. 30, No. 7. – P. 104390. DOI: 10.1016/j.drudis.2025.104390

АВТОРЫ

Куркин Денис Владимирович — доктор фармацевтических наук, доцент, директор Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1116-3425. E-mail: strannik986@mail.ru

Осадченко Назар Андреевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории «Оценки технологий здравоохранения и клинко-экономической экспертизы», 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

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

Морковин Евгений Игоревич — кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7119-3546. E-mail: e.i.morkovin@gmail.com

Воскресенский Сергей Андреевич — кандидат биологических наук, научный сотрудник, НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: Voskresenskiy_1983@mail.ru

Мальцев Дмитрий Васильевич — доктор биологических наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2585-6070. E-mail: maltsevdmitriyvolgmu@gmail.com

Мальцева Мария Олеговна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4173-7143. E-mail: mariya.maltseva@volgmed.ru

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

Маринчева Ольга Викторовна — кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией экономики и фармации, 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

Зверева Валентина Игоревна — кандидат фармацевтических наук, зав. 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

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

Павлова Елизавета Валерьевна — младший научный сотрудник, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0651-3205. E-mail: elpavlova@fmlogistic.com

Крысанов Иван Сергеевич — кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий лабораторией, 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

Галкина Дарья Александровна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры медицинской и фармацевтической химии, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0270-2888. E-mail: skretti@hotmail.com

Заборовский Андрей Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7923-9916. E-mail: azabor@mail.ru

Стрыгин Андрей Валерьевич — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой

фундаментальной биологии и медицины, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6997-1601. E-mail: drumsav@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

Ахвердова Ольга Альбертовна — доктор психологических наук, кандидат медицинских наук, профессор, директор ПМФИ — филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6857-9317. E-mail: axverdova61@mail.ru

Акаева Лейла Хамзатовна — студент 4 курса стоматологического факультета, ПМФИ — филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0008-6777-2693. E-mail: akaevalaila@yandex.ru

Идрисова Лилия Султановна — кандидат медицинских наук, доцент, и.о. заведующего кафедрой детских болезней, акушерства и гинекологии, заместитель директора по развитию регионального здравоохранения, ПМФИ — филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5931-0175. E-mail: dr.idrisova11@yandex.ru

Глушанян Жанна Игоревна — студент 4 курса стоматологического факультета ПМФИ — филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0006-9402-0492. E-mail: j.glushanyan@yandex.ru

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

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

Шуваева Анна Сергеевна — 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

Шаталова Ольга Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7311-4549. E-mail: shov_med@mail.ru

Петров Владимир Иванович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; главный внештатный специалист — клинический фармаколог Министерства здравоохранения РФ; заслуженный деятель науки РФ; заслуженный врач РФ. ORCID ID: 0000-0002-0258-4092. E-mail: brain@sprintnet.ru

УДК 615.9; 616.89



Влияние генетического варианта CYP3A4*22 и уровня экспрессии плазменной микроРНК miR-27b на равновесную концентрацию силодозина и результаты терапии у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: проспективное обсервационное исследование

Ш.П. Абдуллаев¹, И.В. Буре^{1, 2}, М.Н. Шатохин^{1, 3}, Ш.П. Абдуллаев^{1, 4}, П.О. Бочков^{1, 5}, С.Н. Тучкова^{1, 4}, К.Б. Мирзаев^{1, 4}, О.Б. Лоран¹, Д.А. Сычев^{1, 4}

¹ Федеральное государственное бюджетное 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

² 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

³ Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-медицина», Россия, 125310, г. Москва, ул. Волоколамское шоссе, д. 84

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Россия, 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 115580, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 49, корп. 1

E-mail: abdullaevsp@gmail.com

Получена 11.07.2025

После рецензирования 15.09.2025

Принята к печати 18.10.2025

Несмотря на доказанную эффективность силодозина при симптомах нижних мочевых путей (СНМП), сохраняется значительная межиндивидуальная вариабельность ответа на фармакотерапию и развитие нежелательных явлений. Потенциальными факторами такой вариабельности являются фармакогенетические и эпигенетические механизмы регуляции метаболизма препарата.

Цель. Оценить влияние полиморфизма CYP3A4*22 и уровня циркулирующей микроРНК miR-27b на фармакокинетику, эффективность и безопасность силодозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ).

Материалы и методы. В исследование включено 98 пациентов с СНМП при ДГПЖ, которым назначался силодозин 8 мг/сут в течение 8 недель. Оценивались динамика IPSS и QoL, частота нежелательных явлений. Равновесная минимальная концентрация силодозина (C_{ss}) определялась методом ВЭЖХ-МС/МС. Генотипирование по CYP3A4*22 проводили методом ПЦР в реальном времени. Уровень экспрессии плазменной miR-27b определяли с помощью RT-qPCR.

Результаты. Пациенты с генотипом СТ (12,2%) имели достоверно более высокие значения C_{ss} по сравнению с носителями генотипа СС (13,44 [6,35; 16,6] против 6,15 [3,10; 11,31] нг/мл; $p=0,005717$). Несмотря на это, снижение выраженности симптомов по IPSS и улучшение QoL были сопоставимыми в обеих группах ($p > 0,05$). Корреляции

Для цитирования: Ш.П. Абдуллаев, И.В. Буре, М.Н. Шатохин, Ш.П. Абдуллаев, П.О. Бочков, С.Н. Тучкова, К.Б. Мирзаев, О.Б. Лоран, Д.А. Сычев. Влияние генетического варианта CYP3A4*22 и уровня экспрессии плазменной микроРНК miR-27b на равновесную концентрацию силодозина и результаты терапии у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: проспективное обсервационное исследование. *Фармация и фармакология*. 2025;13(6):487-499. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-6-487-499

© Ш.П. Абдуллаев, И.В. Буре, М.Н. Шатохин, Ш.П. Абдуллаев, П.О. Бочков, С.Н. Тучкова, К.Б. Мирзаев, О.Б. Лоран, Д.А. Сычев, 2025

For citation: Sh.P. Abdullaev, I.V. Bure, M.N. Shatokhin, Sh.P. Abdullaev, P.O. Bochkov, S.N. Tuchkova, K.B. Mirzaev, O.B. Loran, D.A. Sychev. Impact of CYP3A4*22 Genetic Variant and Plasma microRNA miR-27b Expression Level on Silodosin Steady-State Concentration and Therapy Outcomes in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia: A Prospective Observational Trial. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(6):487-499. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-6-487-499

между C_{ss} и динамикой IPSS выявлено не было ($rs=-0,115554$, $p=0,257195$). Уровни miR-27b не различались между генотипами и не коррелировали ни с C_{ss}, ни с клиническими исходами. Структура нежелательных явлений соответствовала установленному профилю безопасности силодозина; статистически значимых различий между генотипическими группами не установлено.

Заключение. Носительство полиморфизма CYP3A4*22 ассоциируется с повышенной экспозицией силодозина, однако клиническая эффективность терапии остаётся независимой от указанного генетического маркера. Данные о роли miR-27b в регуляции фармакокинетики и клинических исходов в данной популяции не подтвердились.

Ключевые слова: силодозин; CYP3A4*22; фармакогенетика; микроРНК; miR-27b; доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Список сокращений: ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы; СНМП — симптомы нижних мочевых путей; ВЭЖХ-МС/МС — высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ООМ — объём остаточной мочи; ОП — объём простаты; УЗИ — ультразвуковое исследование; НЯ — нежелательные явления; ИДС — информированное добровольное согласие; C_{ss} min — минимальная равновесная концентрация препарата в плазме крови; CYP3A4 — цитохром P450 3A4; IPSS — Международная шкала оценки простатических симптомов; QoL — шкала оценки качества жизни; Q_{max} — максимальная скорость потока мочи; RT-qPCR — полимеразная цепная реакция в реальном времени с обратной транскрипцией; ADME — всасывание, распределение, метаболизм и выведение; P-gr (ABCB1) — P-гликопротеин.

Impact of CYP3A4*22 Genetic Variant and Plasma microRNA mir-27b Expression Level on Silodosin Steady-State Concentration and Therapy Outcomes in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia: A Prospective Observational Trial

Sh.P. Abdullaev¹, I.V. Bure^{1,2}, M.N. Shatokhin^{1,3}, Sh.P. Abdullaev^{1,4}, P.O. Bochkov^{1,5}, S.N. Tuchkova^{1,4}, K.B. Mirzaev^{1,4}, O.B. Loran¹, D.A. Sychev^{1,4}

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

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

³ Central Hospital «Russian Railways-Medicine», 84 Volokolamskoye Hwy., Moscow, Russia, 125310

⁴ Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, 2 Abrikosovsky Ln., Moscow, Russia, 119991

⁵ Moscow Scientific and Practical Laboratory Research Center, 49 Orekhovy Blvd., bldg. 1, Moscow, Russia, 115580

E-mail: abdullaevsp@gmail.com

Received 11 July 2025

After peer review 15 Sep 2025

Accepted 18 Oct 2025

Despite the proven efficacy of silodosin for lower urinary tract symptoms (LUTSs), significant interindividual variability in response to pharmacotherapy and the development of adverse events persists. Potential factors for this variability include pharmacogenetic and epigenetic mechanisms regulating drug metabolism.

The aim. To investigate the impact of CYP3A4*22 polymorphism and circulating microRNA miR-27b level on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of silodosin in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH).

Materials and methods. The study included 98 patients with LUTS due to BPH who were prescribed silodosin 8 mg/day for 8 weeks. IPSS and QoL dynamics, and the frequency of adverse events were assessed. The steady-state minimum concentration of silodosin (C_{ss}) was determined by HPLC-MS/MS. Genotyping for CYP3A4*22 was performed by real-time PCR. The expression level of plasma miR-27b was determined using RT-qPCR.

Results. Patients with the CT genotype (12.2%) had significantly higher C_{ss} values compared to carriers of the CC genotype (13.44 [6.35; 16.6] vs 6.15 [3.10; 11.31] ng/mL; $p = 0.005717$). Despite this, the reduction in symptom severity according to IPSS and improvement in QoL were comparable in both groups ($p > 0.05$). No correlation was found between C_{ss} and IPSS dynamics ($rs = -0.115554$, $p = 0.257195$). MiR-27b levels did not differ between genotypes and did not correlate with either C_{ss} or clinical outcomes. The structure of adverse events corresponded to the established safety profile of silodosin; no statistically significant differences were found between genotypic groups.

Conclusion. Carrying the CYP3A4*22 polymorphism is associated with increased silodosin exposure, but the clinical efficacy

of therapy remains independent of this genetic marker. Data on the role of miR-27b in regulating pharmacokinetics and clinical outcomes in this population were not confirmed.

Keywords: silodosin; CYP3A4*22; pharmacogenetics; microRNA; miR-27b; benign prostatic hyperplasia

Abbreviations: BPH — benign prostatic hyperplasia; LUTSs — lower urinary tract symptoms; HPLC-MS/MS — high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; PCR — polymerase chain reaction; PVR — post-void residual volume; PV — prostate volume; US — ultrasound; AEs — adverse events; ICF — informed consent form; C_{ss} — minimum steady-state drug concentration in blood plasma; CYP3A4 — cytochrome P450 3A4; IPSS — International Prostate Symptom Score; QoL — Quality of Life Scale; Q_{max} — maximum urinary flow rate; RT-qPCR — Reverse Transcription Quantitative PCR; ADME — Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion; P-gp (ABCB1) — P-glycoprotein.

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) относится к доброкачественному росту или гиперплазии ткани предстательной железы и гистологически определяется увеличением железистой эпителиальной ткани, гладкой мускулатуры и соединительной ткани в переходной зоне предстательной железы [1, 2]. Метаанализ, включающий данные из 25 стран, показал, что пожизненная распространённость ДГПЖ составляет 26,2% (95% доверительный интервал [ДИ]: 22,8–29,6%) [3]. Прогнозы указывают на глобальный рост заболеваемости и распространённости ДГПЖ с примерно 962 и 7879 случаев на 100 тыс. человек в 2022 году до примерно 999 и 8621 случаев — к 2035 году [4]. Согласно данным программы Medicare США за 2019 год, ежегодные мировые расходы на здравоохранение, связанные с ДГПЖ, оцениваются примерно в 73,8 млрд долларов США в год, исходя из динамики расходов США [5].

Современная фармакотерапия ДГПЖ включает несколько классов препаратов: ингибиторы 5 α -редуктазы, влияющих на объём простаты, и α 1-адреноблокаторы, быстро улучшающие уродинамику за счёт расслабления гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры. Среди α 1-адреноблокаторов особое место занимает силodosин — высокоселективный антагонист α 1A-адренорецепторов, обеспечивающий выраженное снижение обструктивных и ирритативных симптомов при минимальном влиянии на системное артериальное давление. Хотя препараты группы α 1-адреноблокаторов включены в клинические рекомендации по лечению пациентов с СНМП, количество пациентов с резистентной к терапии формой заболевания и пациентов с нежелательными побочными реакциями остаётся высоким [6, 7].

Изоферменты группы CYP3A, характеризующиеся исключительно широкой субстратной специфичностью, катализируют метаболизм более половины применяемых в клинической практике лекарственных средств.

Среди них CYP3A4 является основной печёночной изоформой, характеризующейся высокой экспрессией и широкой субстратной

специфичностью [8, 9]. Этот фермент катализирует окисление большого числа препаратов, включая те, что применяются в урологической практике для терапии СНМП. Ген CYP3A4 демонстрирует выраженный полиморфизм, и некоторые его варианты, такие как CYP3A4*22 (rs35599367), ассоциируются с пониженной экспрессией и активностью фермента, что может приводить к замедленному метаболизму лекарственных средств и повышенному риску дозозависимых нежелательных реакций [10, 11]. Таким образом, изменения в профилях эффективности и безопасности силodosина могут зависеть, в числе прочего, от вариаций гена CYP3A4, определяющего параметры фармакодинамики (ФД) и фармакокинетики (ФК) лекарственного препарата.

CYP3A4 катализирует реакцию окисления силodosина. Лекарственные средства, являющиеся ингибиторами активности CYP3A4 (например, кетоконазол), могут влиять на ФК и ФД силodosина, увеличивая его концентрацию в плазме¹.

Рассматривая ключевую роль изоферментов цитохрома P450 в метаболизме α 1-адреноблокаторов, нельзя обойти вниманием современные представления о многоуровневой регуляции их активности. Помимо хорошо изученных генетических полиморфизмов, все большее внимание исследователей привлекает эпигенетическая регуляция, в частности — участие микроРНК в контроле экспрессии ферментов системы цитохрома P450. В предыдущих исследованиях была оценена корреляция между уровнем miR-27b и активностью CYP3A, измеренной по N-деметилированию декстрометорфана и 6 β -гидроксилированию тестостерона, а также экспрессией генов CYP3A4, VDR и PPAR- α в 20 образцах печени человека. Была обнаружена значимая взаимосвязь между уровнем циркулирующей miR-27b и соотношением 4 β -гидроксистерола (p=0,04), а также между уровнем miR-27b в печени и активностью CYP3A, измеренной по N-деметилированию декстрометорфана (p=0,04) [12]. Индивидуальные различия в активности CYP3A4, обусловленные генетическими или эпигенетическими

¹ U.S. Food and Drug Administration. Rapaflo (Silodosin) label, 2013. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022206s012lbl.pdf

факторами, могут играть существенную роль в межиндивидуальной вариабельности фармакокинетики, эффективности и безопасности терапии силодозином.

ЦЕЛЬ. Изучить влияние генетического полиморфизма CYP3A4*22 (rs35599367, 15389 C>T) на концентрацию, а также на эффективность и безопасность силодозина. Для этого, в том числе, использовались данные об уровне экспрессии плазменной miR-27b, гипотетически характеризующей экспрессию фермента-метаболизатора CYP3A4.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное обсервационное исследование проведено с 11.12.2023 по 30.05.2025 гг. В исследовании участвовали пациенты, получавшие амбулаторное лечение на базе кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения России (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России). Перед включением в исследование каждый пациент подписывал форму информированного добровольного согласия (ИДС).

В исследовании приняли участие 98 пациентов мужского пола с жалобами на СНМП и диагнозом ДГПЖ. Пациентам по показаниям назначался препарат силодозина в дозе 8 мг/сут. Терапия силодозином начиналась с момента обращения пациента, наблюдение продолжалось на протяжении не менее 8 нед. Назначение лечения осуществлялось в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по терапии пациентов с ДГПЖ².

Критерии соответствия

Критерии включения: мужской пол; возраст старше 18 лет; подписанная форма ИДС; диагноз доброкачественная гиперплазия предстательной железы» (N40 по МКБ-10); жалобы на СНМП умеренно или тяжело выраженные, оцениваемые по шкале IPSS >7 баллов.

Критерии не включения: осложнённое течение ДГПЖ; любые другие причины, кроме ДГПЖ, которые могут, по мнению исследователей, привести к дизурии или изменению скорости потока мочи (например, нейрогенный мочевой пузырь, стриктура шейки мочевого пузыря, стриктура уретры, острый или хронический простатит, острые или хронические инфекции мочевыводящих путей);

сопутствующие онкологические заболевания; сопутствующие тяжёлые сердечно-сосудистые (например, нестабильная стенокардия, недавний инфаркт миокарда или плохо контролируемая артериальная гипертензия) и цереброваскулярные (недавний инсульт или травмы спинного мозга) заболевания; почечная и печёночная недостаточность.

Оценка эффективности и безопасности терапии

Эффективность терапии силодозином оценивалась с использованием комплекса клинических (оценка проявления СНМП по опроснику IPSS) и инструментальных (определение максимальной скорости потока мочи (Qmax), определение остаточной мочи (ОМ) и объёма простаты (ОП) по данным УЗИ) методов. Оценка по IPSS была проведена на 1, 14, 28 и 56 сут лечения и наблюдения. Инструментальную оценку эффективности терапии проводили на 1 и 56 сут лечения силодозином. Оценка безопасности терапии проводилась фиксацией развития нежелательных явлений (НЯ) за весь период наблюдения за пациентами.

Генотипирование

У каждого пациента в день включения в исследование проводили забор 4 мл крови в одноразовые стерильные вакуумные пробирки с ЭДТА с целью последующего генотипирования. Взятие биоматериала, которое проводили одновременно с рутинными анализами, не потребовало дополнительных венепункций. Биоматериал замораживали при -20°C, транспортировали в лабораторию и в дальнейшем хранили при температуре -70°C.

Генотипирования по аллельному варианту CYP3A4*22 (15389 C>T, rs35599367) осуществляли с помощью наборов реагентов TaqMan® SNP Genotyping Assays и TaqMan Universal Master Mix II, без UNG (Applied Bio-systems, Foster City, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Носительство полиморфных маркеров устанавливали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-Time PCR) на приборе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

Определение плазменной концентрации силодозина

Для определения значений минимальной равновесной остаточной концентрации силодозина в плазме крови (C_{ss}) были собраны образцы венозной крови через 5 сут после начала приёма силодозина. Концентрацию препарата в плазме

² Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, 2024. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/6_2

определяли совмещённым методом ВЭЖХ-МС/МС на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (Agilent Technologies Inc., США, 2008) с использованием масс-спектрометрического детектора тип тройной квадруполь Agilent TripleQuad LC/MS 6410. В работе использовали колонку Agilent Polaris 3 C18-A (50 мм×3,0 мм, 3,0 мкм). Разделение проводили при температуре колонки 40°C в режиме градиентного элюирования смешиванием компонентов подвижной фазы: раствор «А» (1 мл концентрированной муравьиной кислоты разбавляли водой деионизованной до общего объема 1 л) и раствор «Б» (1 мл концентрированной муравьиной кислоты разбавляли ацетонитрилом до общего объема 1 л).

Пробоподготовку проводили методом осаждения белков плазмы крови. Образцы плазмы размораживали при комнатной температуре. Далее 100 мкл плазмы переносили в пластиковые пробирки типа Eppendorf, добавляли 250 мкл смеси метанола с 0,1% кислотой хлористоводородной (в соотношении компонентов 9:1), перемешивали на встряхивателе Vortex (Elmi Ltd., Латвия) и оставляли на 10 мин. Затем образцы перемешивали еще раз. Далее полученные образцы центрифугировали (СМ-6MT, ELMI, Латвия) при 10 000 об/мин в течение 10 мин. Надосадочный слой переносили в вials хроматографические и помещали на автосемплер хроматографа для последующего проведения анализа.

Регистрацию спектров силодозина на масс-спектрометрическом детекторе Agilent TripleQuad LC/MS 6410 с положительной ионизацией электроспреем проводили в режиме множественных молекулярных реакций. Давление газа распылителя 35 psi. Объёмная скорость осушающего газа составила 10 л/мин, температура ионного источника 350°C. Значение напряжения фрагментации составляло 135 В, напряжения на ячейке соударений — 30 В. В этих условиях предел количественного определения силодозина составил 1 нг/мл.

Обработку результатов осуществляли с использованием ПО Agilent MassHunter Workstation Software LC/MS Data Acquisition for 6400 Series Triple Quadrupole (Версия B.08.02).

Определение плазменных уровней микроРНК

Выделение тотальной РНК из плазмы крови

Для определения плазменных уровней микроРНК образцы венозной крови собирали в стерильные пробирки, содержащие ЭДТА, на 5 сут терапии. Закрытую пробирку с кровью несколько раз переворачивали для смешивания крови с антикоагулянтом. Для получения плазмы пробирку центрифугировали (СМ-6MT, ELMI, Латвия) в течение 10 мин при ускорении 2000 g, после чего

супернатант переносили в стерильные пробирки объёмом 2 или 1,5 мл и хранили при температуре -80°C до дальнейшего использования.

Затем 300 мкл плазмы лизировали в 1 мл реагента Qiazol с последующим добавлением 250 мкл хлороформа. Раствор тщательно перемешивали в течение 30 с, потом инкубировали 2–3 мин при комнатной температуре. После центрифугирования при 12000 g в течение 15 мин при 4°C верхнюю водную фазу аккуратно отбирали и переносили в пробирку с 0,5 мл 100% изопропанола. Раствор тщательно перемешивали переворачиванием пробирки и замораживали при -20°C в течение не менее 1 ч. После пробирку центрифугировали при 12000 g в течение 10 мин при 4°C. Оставшийся после отбора супернатанта осадок на дне пробирки промывали 1 мл 75% этанола с последующим центрифугированием при 12000 g в течение 5 мин при 4°C. Получившийся в результате осадок растворяли в 20 мкл воды, свободной от РНКаз, предварительно прогретой до 60°C, и инкубировали 5–10 мин при 60°C. Концентрацию и чистоту полученной РНК оценивали на спектрофотометре для микрообъёмов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Нью-Йорк, США). Процесс выделения повторяли для каждого образца до получения достаточного количества РНК для следующих этапов. После перемешивания и осаждения пробы замораживали при -20°C для кратковременного хранения и при -80°C — для длительного.

Количественная оценка уровня экспрессии микроРНК методом ПЦР в реальном времени

Обратную транскрипцию проводили с использованием наборов miRCURY LNA RT kit (Qiagen, Германия) и miRCURY LNA RNA Spike-in kit (Qiagen, Германия) в соответствии с рекомендованным протоколом с модификациями. Для получения ДНК использовали 150 ng суммарной РНК, выделенной из каждого образца, которую вносили в реакционную смесь (4 мкл 5x miRCURY RT Reaction Buffer, 1 мкл 10x miRCURY RT Enzyme Mix, 2 мкл матрицы для экзогенного контроля cel-miR-39-3p и свободная от РНКаз вода до 20 мкл) и инкубировали 60 мин при 42°C, с последующим увеличением температуры до 95°C на 5 мин для инактивации транскриптазы. ПЦР в реальном времени выполняли в 3 повторностях для каждой анализируемой микроРНК, а также экзогенного контроля cel-miR-39-3p, с использованием набора miRCURY LNA SYBR Green PCR kit (Qiagen), пресинтезированного праймера miRCURY LNA miRNA Probe PCR Assay (Qiagen) для контроля и подобранных в лаборатории праймеров для анализируемых микроРНК (последовательности указаны в таблице 1) в объёме реакционной

смеси 13 мкл (3 мкл полученной кДНК, 5 мкл 2x miRCURY SYBR Green Master Mix, 1 мкл 10x miRCURY LNA miRNA Probe PCR Assay к исследуемым микроРНК и свободная от РНКаз вода до 13 мкл). ПЦР в реальном времени проводили на приборе CFX96 Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, Геркулес, США) по рекомендованной производителем программе (2 мин при 95°C и 40 двухступенчатых циклов [95°C — 10 с, 56°C — 60 с]). Экспрессия микроРНК была нормализована относительно экзогенного контроля cel-miR-39-3p и рассчитывалась с использованием метода 2-ΔΔCt. Для miR-27b-3p использовали следующую последовательность праймера — 5'-TTCACAGTGGCTAAGTTCTGCA-3'.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено заседанием Локального этического комитета федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 16 от 04.12.2023).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили в программе Statsoft Statistica 12.0 (Dell Statistica, Tulsa, OK, США). Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием методов непараметрической статистики в связи с отсутствием нормального распределения данных, что проверялось с помощью W-критерия Шапиро-Уилка.

U-критерий Манна-Уитни использовали для сравнения двух выборок непрерывных независимых данных, а критерий Уилкоксона — для сравнения двух зависимых выборок. В случае множественных сравнений мы рассчитали скорректированные значения p с использованием процедуры Бенджамини-Хохберга. Данные исследования представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me [Q1; Q3]).

Для анализа распределения аллелей в выборке (оценки равновесия Харди-Вайнберга) использовали критерий Пирсона (Pearson's Chi2 test). Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического критерия Спирмена (Spearman test), учитывая ненормальный характер распределения выборки.

Значимость выявленных различий и корреляций во всех видах анализа считали на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики пациентов

В исследование было включено 98 пациентов

мужского пола с ДГПЖ и СНМП (медиана возраста — 70 [64,74; 75,50], ИМТ — 26,79 [25,18; 29,38] кг/м²). Большинство пациентов имели сердечно-сосудистую патологию: гипертоническая болезнь — 60 (61,2%), ишемическая болезнь сердца — 20 (20,4%), сахарный диабет 2 типа — 3 (3,1%) и урологические заболевания (23,8%). Более подробно клинико-демографические данные представлены в таблице 1.

Пациенты были прогенотипированы по аллельному варианту CYP3A4*22 (с.522-191C>T, rs35599367): количество пациентов с генотипом CC составило 86 (87,75 %); с генотипом CT — 12 (12,25%); с генотипом TT — не установлено.

Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,417$, $p=0,812$).

Основные результаты исследования

Результаты анализа данных, полученных при оценке эффективности терапии СНМП при ДГПЖ по IPSS и оценки качества жизни по шкале QoL на 1, 2, 4 и 8 неделе наблюдения у пациентов, получавших силодозин, представлены в таблице 2.

Динамика изменения показателей по шкале IPSS у пациентов с разными генотипами представлена на рисунке 1. На визите 1 в группах пациентов с различными генотипами выявлялись статистически значимые различия: для пациентов с генотипом CC IPSS было выше 18 [14,0; 25,0] vs 11,0 [9,0; 15,0] для CT-группы ($p=0,000112$). Ко второй и четвертой неделе статистически значимые различия между группами сохранялись — $p < 0,0001$. На последней 8-й неделе исследования статистически значимые различия так же сохранялись: генотип CC — 13,5 [10,0; 17,0], CT — 5,0 [3,0; 7,0] ($p=0,000035$). По шкале оценки качества жизни QoL была получена такая же динамика изменения баллов, как и по шкале IPSS (Рис. 1А и 1Б).

Стоит отметить, что общая динамика изменений по IPSS ($d\ IPSS_{1-4}$) и QoL ($d\ QoL_{1-4}$) между группами на протяжении всего периода 8-недельного наблюдения не различалась: для CC — -6,0 [-8,0; -5,0] vs -7,0 [-9,5; -2,5] для CT ($p=0,952101$) по IPSS; для CC — -2,0 [-3,0; -1,0] vs -2,0 [-2,5; -1,0] для CT ($p=0,425932$; Рис. 1В и 1Г).

В таблице 3 собраны данные по результатам определения Css силодозина. Было выявлено статистически значимое различие у пациентов с разными генотипами: Css был выше у пациентов с CT — 13,44 [6,35; 16,6] vs 6,15 [3,10; 11,31] нг/мл с CC ($p=0,005717$; Рис. 2А). Корреляционный анализ Спирмена не выявил статистически значимую корреляцию между показателем Css силодозина и величиной общего изменения IPSS между первым и последним визитом ($d\ IPSS_{1-4}$) — $rs=-0,115554$, $p=0,257195$ (Рис. 2Б, табл. 3).

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатели	Общая когорта пациентов (n=98)
Возраст, Ме [Q1; Q3], лет	70 [64,74; 75,50]
ИМТ, Ме [Q1; Q3], кг/м ²	26,79 [25,18; 29,38]
Курение, n	23
Алкоголь, n	16
Лабораторные показатели на момент включения в исследование	
Креатинин, Ме [Q1; Q3], мкмоль/л	91,0 [81,5; 102,0]
Мочевина, Ме [Q1; Q3], ммоль/л	5,5 [4,6; 6,5]
Относительная плотность, Ме [Q1; Q3], г/л	1019,5 [1015,0; 1025,75]
pH, Ме [Q1; Q3],	6,0 [5,5; 6,0]
Гемоглобин, Ме [Q1; Q3], г/л	148,5 [145,0; 158,0]
Эритроциты, Ме [Q1; Q3], 10 ⁹ /л	4,83 [4,71; 5,01]
Лейкоциты, Ме [Q1; Q3], 10 ⁹ /л	6,30 [5,77; 7,25]
Тромбоциты, Ме [Q1; Q3], 10 ⁹ /л	235,0 [190,0; 269,75]
Скорость оседания эритроцитов, Ме [Q1; Q3], мм/час	6,0 [4,0; 7,75]
Простат-специфический антиген, Ме [Q1; Q3], нг/мл	1,94 [0,89; 3,34]
Сопутствующие заболевания, n (%)	
Сердечно-сосудистые:	
гипертоническая болезнь;	60 (61,2%)
ишемическая болезнь сердца;	20 (20,4%)
дислипидемия	18 (18,4%)
другие	3 (3,1%)
Эндокринные:	
сахарный диабет 2 типа	3 (3,1%)
Гастроэнтерологические:	
панкреатит	3 (3,1%)
Урологические:	
мочекаменная болезнь	3 (3,1%)

Таблица 2 – Результаты оценки пациентов по шкале IPSS и QoL на 1, 2, 4 и 8 неделях наблюдения

Показатель	Общая когорта (n=98)	СС (n=86)	СТ (n=12)	p-value
Визит 1 (на момент включения)				
IPSS	11,5 [10,0; 15,0]	18 [14,0; 25,0]	11,0 [9,0; 15,0]	0,000112*
QoL	4 [4,0; 4,0]	4 [4,0; 4,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,003899*
Визит 2 (2 нед)				
IPSS	9,0 [6,0; 11,0]	13,0 [10,5; 17,5]	8,5 [6,0; 10,0]	0,000215*
QoL	3,0 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 3,0]	4,5 [3,0; 5,5]	0,001576*
Визит 3 (4 нед)				
IPSS	7,0 [4,0; 13,0]	15,0 [10,5; 17,5]	6,0 [4,0; 10,0]	0,000046*
QoL	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	4,0 [2,5; 4,5]	0,002806*
Визит 4 (8 нед)				
IPSS	6,0 [3,0; 12,00]	13,5 [10,0; 17,0]	5,0 [3,0; 7,0]	0,000035*
QoL	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,5 [2,0; 4,5]	0,016612*
Разница между 1 и 4 визитами				
d IPSS ₁₋₄	-6,0 [-9,0; -5,0]	-6,0 [-8,0; -5,0]	-7,0 [-9,5; -2,5]	0,952101
d QoL ₁₋₄	-2 [-3,0; -1,0]	-2,0 [-3,0; -1,0]	-2,0 [-2,5; -1,0]	0,425932

Примечание: d IPSS₁₋₄ — изменение оценок по IPSS от исходного уровня до 56 дня наблюдения; d QoL₁₋₄ — изменение оценок по шкале оценки качества жизни QoL от исходного уровня до 56 дня наблюдения; * — различия статистически значимы.

Таблица 3 – Значения равновесной концентрации силодозина и оценки уровня экспрессии плазменной miR-27b у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру CYP3A4*22

Параметр	Общая когорта (n=98)	СС (n=86)	СТ (n=12)	p-value
Css, нг/мл	7,30 [3,20; 11,50]	6,15 [3,10; 11,31]	13,44 [6,35; 16,6]	0,005717*
ΔΔCt miR-27b	0,44 [0,12; 1,23]	0,47 [0,13; 1,23]	0,35 [0,087; 1,29]	0,815755

Примечание: * — различия статистически значимы.

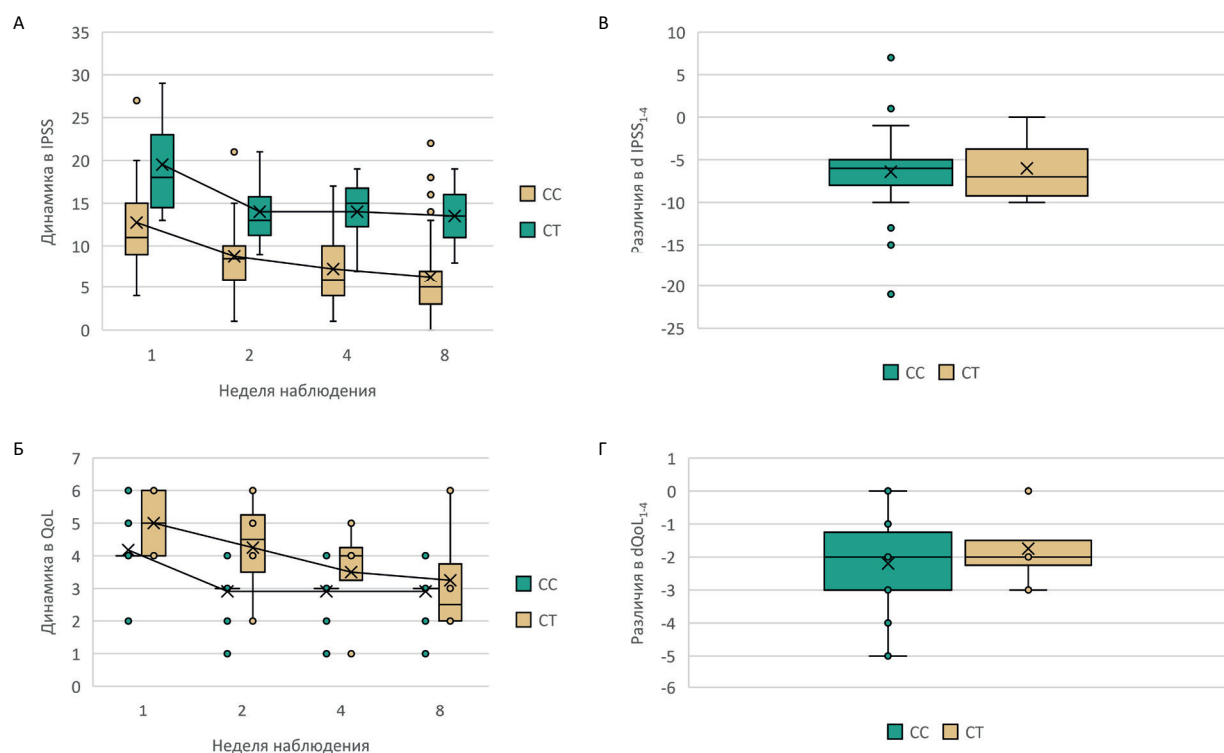


Рисунок 1 – Динамика изменений показателей по шкале IPSS и оценке качества жизни QoL у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру CYP3A4*22 (rs35599367).

Примечание: А, Б — данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха — линии соединяют медианы в разные недели наблюдения; В, Г — различия в показателях IPSS и QoL между первым и последним днём наблюдения

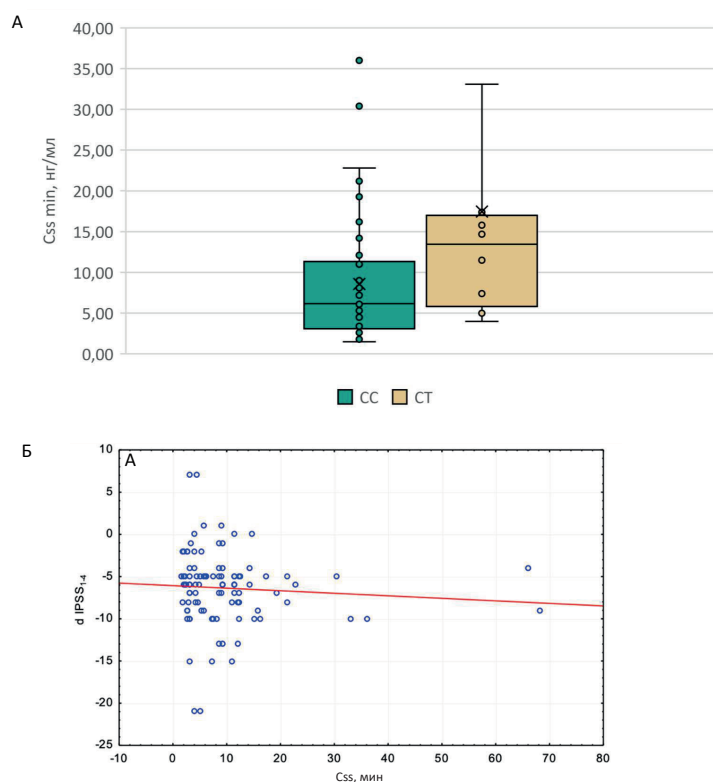


Рисунок 2 – Различия в значении C_{ss} силодозина у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру CYP3A4*22.

Примечание: А — данные представлены в виде медианы и межквартильного; Б — взаимосвязь значения C_{ss} силодозина и значения $dIPSS_{1-4}$ у пациентов с симптомами нижних мочевых путей.

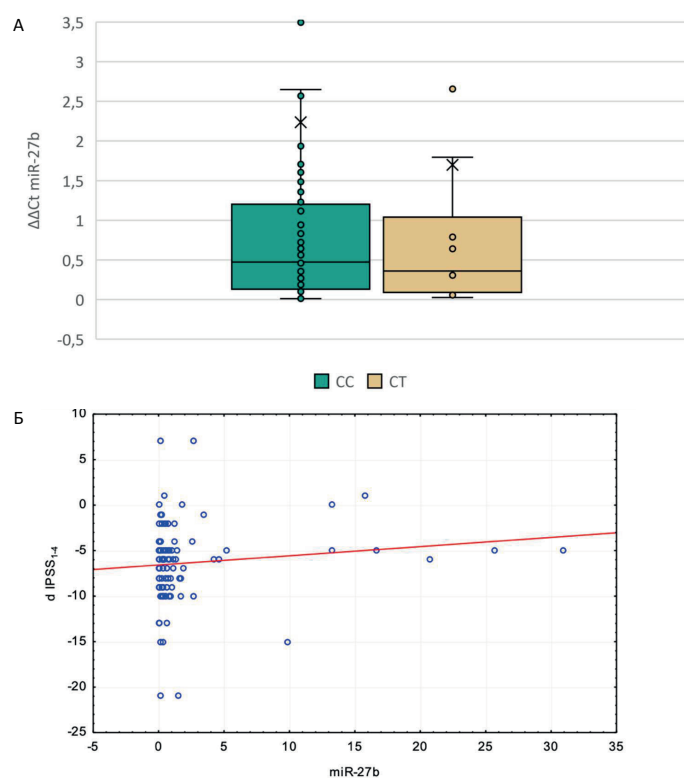


Рисунок 3 – Различия в уровне miR-27b у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру CYP3A4*22.

Примечание: А — данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха; Б — взаимосвязь значения $\Delta\Delta Ct$ miR-27b и значения $d IPSS_{1-4}$ у пациентов с симптомами нижних мочевых путей.

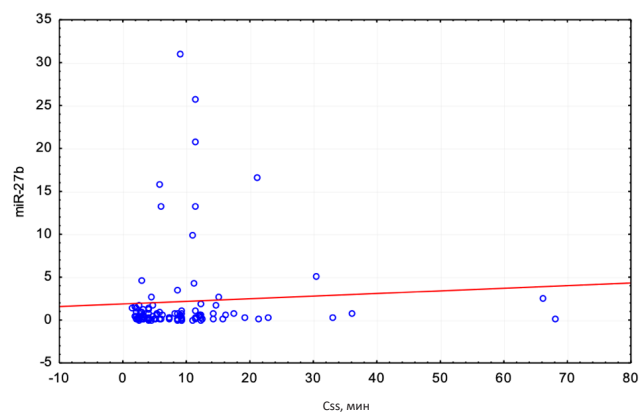


Рисунок 4 — Взаимосвязь значения Css силодозина и значения $\Delta\Delta Ct$ miR-27b у пациентов с симптомами нижних мочевых путей.

Таблица 4 – Частота развития нежелательных явлений в исследуемой группе, n (%)

Нежелательные явления	Общая когорта (n=98)	CC (n=86)	CT (n=12)
Ретроградная эякуляция	6 (14,63)	6 (17,14)	0
Ортостатическая гипотензия	8 (19,51)	5 (14,29)	3 (50)
Гипертензия	3 (7,32)	3 (8,57)	0
Головокружение	6 (14,63)	6 (17,14)	0
Головные боли	3 (7,32)	0 (0)	3 (50)
Ринит	12 (29,27)	12 (34,29)	0
Боль в спине	3 (7,32)	3 (8,57)	0
Всего	41 (100)	35 (100)	6 (100)

Анализ результатов фармакотранскриптомической части нашего исследования не выявил статистически значимой разницы в уровнях miR-27b в плазме крови у пациентов с разными генотипами (Рис. 3А): СС — 0,47 [0,13; 1,23] vs СТ — 0,35 [0,087; 1,29] ($p=0,815755$). Корреляционный анализ не выявил никаких взаимосвязей между концентрацией miR-27b и величиной общего изменения d IPSS₁₋₄ — $rs=0,055974$, $p=0,584080$ (Рис. 3Б, табл. 3).

В ходе исследования не установлено корреляции между концентрацией микроРНК и равновесной концентрацией силодозина — $rs=0,119251$, $p=0,242178$.

Оценка безопасности

В ходе исследования у пациентов был отмечен 41 случай НЯ (табл. 4). Наиболее часто встречались ринит — 12 (29,27%), ортостатическая гипотензия — 8 (19,51%), ретроградная эякуляция — 6 (14,63%) и головокружение — 6 (14,63%). Реже отмечались головные боли — 3 (7,32%), боли в спине — 3 (7,32%) и гипертензия — 3 (7,32%). Вследствие малого числа событий в подгруппах статистически значимых различий получено не было, а расчёт относительных рисков не проводился.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведённого исследования выявили статистически значимую разницу между значениями равновесной концентрации силодозина у пациентов с разными генотипами по CYP3A4*22 — у пациентов с аллелем С равновесная концентрация препарата была ниже, чем у пациентов с аллелем Т ($p=0,005717$). По-видимому, это связано с пониженной скоростью биотрансформации и выведения силодозина у пациентов с аллелем Т, что, в свою очередь, приводит к накоплению препарата в плазме крови. Это может привести к повышенному риску возникновения побочных реакций.

Статистический анализ данных о профиле клинической эффективности силодозина у пациентов с различными генотипами по CYP3A4*22 выявил, что уже на визите 1 пациенты с генотипом СС имели более выраженные симптомы по сравнению с носителями СТ (IPSS: 18 vs 11 баллов; $p < 0,001$). Данное различие сохранялось и на 2, 4 и на 8 нед наблюдения. При этом уменьшение симптомов в обеих группах оказалось сопоставимым (дельта IPSS: -6,0 vs -7,0 баллов; $p=0,952101$), что указывает на одинаковую относительную эффективность терапии вне зависимости от генотипа. Этот результат может свидетельствовать о том, что клинический эффект силодозина реализуется в широком терапевтическом диапазоне концентраций и не зависит напрямую от носительства полиморфизма CYP3A4*22.

Анализируя взаимосвязь между профилем эффективности (динамикой изменения показателей по dIPSS₁₋₄) и равновесной минимальной концентрацией силодозина (C_{ss}), нами не выявлено статистически значимой корреляции ($rs=-0,115554$, $p=0,257195$). Это свидетельствует о том, что клиническая эффективность препарата не зависит напрямую от его плазменных уровней. При этом результат согласуется с данными, полученными для других α 1-адреноблокаторов, таких как, например, тамсулозин и доксазозин, для которых также было показано, что выраженность клинического ответа определяется особенностями взаимодействия с α 1A-адренорецепторами, особенностями распределения/связывания в ткани предстательной железы и индивидуальной чувствительностью рецепторного аппарата пациента [13–15]. Подобное отсутствие прямой зависимости «концентрация–эффект» может объясняться наступлением терапевтического «плато» — когда терапевтический эффект препарата достигается уже при сравнительно невысокой экспозиции у некоторых пациентов, а дальнейшее увеличение экспозиции не сопровождается усилением симптоматического эффекта, но может повышать риск нежелательных явлений [7, 13]. Кроме того, в патогенезе симптомов нижних мочевых путей при ДГПЖ значительную роль играют не только функциональные нарушения, связанные с тонусом гладкой мускулатуры, но и структурные изменения простаты и мочевого пузыря [16, 17], что также снижает значимость использования только ФК показателей.

В нашей когорте циркулирующие уровни miR-27b не различались между генотипическими группами CYP3A4*22 (СС vs СТ) и не коррелировали ни с клинической динамикой по IPSS (dIPSS₁₋₄), ни с экспозицией силодозина (C_{ss}). Такой негативный результат может отражать сразу несколько факторов. Во-первых, связь miR-27b с активностью/экспрессией CYP3A4, продемонстрированная ранее (ассоциация с 4 β -гидроксистеролом *in vivo* и с печёночной активностью CYP3A в биоптатах), имеет умеренную величину эффекта и проявляется в условиях прямой оценки печёночной экспрессии (тканеспецифичность, через сопутствующие регуляторные оси — VDR/PPAR α) [12]. Тогда как циркулирующий уровень miR-27b может отражать совокупное действие множества биологических процессов, не всегда напрямую связанных с активностью фермента в печени, поэтому она не обязательно воспроизводится на уровне циркулирующей микроРНК в клинических выборках с отличным профилем сопутствующих факторов. Следует отметить, что для miR-27b существуют исследования, подтверждающие наличие связи между активностью CYP3A4 (рассчитанную

через соотношение соотношения 6-бета-гидрокортизола и кортизола в моче) и концентрацией препарата ($rs=-0,27$, $p=0,006$), метаболизируемого через CYP3A4 ($rs=0,28$, $p=0,003$) [18]. Такие данные представлены непоследовательно, а результаты зависят от дизайна исследования/размера когорты [19]. Во-вторых, циркулируемые микроРНК — биомаркеры с высокой чувствительностью к преаналитическим и аналитическим вариациям (тип биоматериала и его обработка, влияние гемолиза, стратегия нормализации), что может снижать идентификацию слабых ассоциаций. Необходимость строгого контроля и комбинированной нормализации (например, spike-in cel-miR-39 совместно с эндогенными референсами) подчеркнута в современных методических обзорах [20, 21]. В-третьих, ФК силодозина определяется не только CYP3A4: фермент CYP3A4 играет ведущую роль в окислительном метаболизме силодозина, но помимо него в ADME-процессе участвуют и CYP3A5, конъюгация UGT2B7, а также транспорт ABCB1/P-gp и окислительно-восстановительные пути через ALDH/ADH³ [22]. Все эти особенности могут «размывать» ожидаемый вклад CYP3A4 и связь между одиночным регулятором (miR-27b) и экспозицией/клиническим эффектом препарата.

Структура выявленных НЯ соответствовала известному профилю безопасности силодозина: наибольшая доля приходилась на симптомы со стороны половой функции (ретроградная эякуляция) и ЛОР-жалобы (ринит), тогда как гемодинамические НЯ (ортостатическая гипотензия, головокружение) встречались реже. Эти наблюдения воспроизводят данные рандомизированных исследований, где для силодозина стабильно отмечается высокая частота нарушений эякуляции при сравнительно низкой частоте клинически значимой гипотензии, что связывают с высокой селективностью к $\alpha 1A$ -адренорецепторам [23–25]. На уровне подгрупп по CYP3A4*22 в нашей работе отмечалась неоднородность распределения отдельных НЯ

(большая доля ортостатической гипотензии и головной боли в СТ-подгруппе), что может косвенно указывать на выявленную повышенную экспозицию силодозина у носителей аллеля Т. Вместе с тем, малое число событий в подгруппе СТ ($n=12$) не позволяет делать выводы о генетически детерминированном риске НЯ.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, размер выборки был ограничен, что, с учетом частоты распространённости CYP3A4*22 в европейской популяции на уровне до 5%, снижает мощность и затрудняет анализ ассоциаций с частотой отдельных НЯ. Во-вторых, наблюдательный дизайн и сравнительно короткий период терапии (8 нед) не дают возможности оценить долгосрочные исходы и отдалённый профиль безопасности силодозина. В-третьих, оценка экспрессии miR-27b проводилась только в плазме крови. Наконец, влияние сопутствующей терапии и иных клинических факторов, потенциально модулирующих экспозицию и эффект силодозина, в рамках данного исследования не оценивались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем исследовании было продемонстрировано влияние генетического полиморфизма гена CYP3A4*22 на повышение экспозиции силодозина у пациентов с ДГПЖ, тогда как клиническая эффективность терапии по динамике IPSS и QoL оставалась сопоставимой независимо от носительства маркера. Уровни циркулирующей miR-27b не демонстрировали связи ни с ФК, ни с клиническим ответом, что указывает на ограниченную ценность данного биомаркера в рассматриваемой популяции. Нежелательные явления соответствовали известному профилю безопасности силодозина и не зависели от генотипа по CYP3A4*22. Дальнейшие исследования с расширенными когортами необходимы для уточнения вклада как генетических, так и эпигенетических факторов в вариabельность ответа на терапию.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа была выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 23-15-00310; <https://rscf.ru/project/23-15-00310/>).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ш.П. Абдуллаев — проведение исследования, систематизация данных литературы, написание и редактирование черновика рукописи; И.В. Буре — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи; М.Н. Шатохин — пересмотр и редактирование рукописи; Ш.П. Абдуллаев —

³ DrugBank. Silodosin (DB06207), 2025. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06207>

анализ данных, валидация, пересмотр и редактирование рукописи; П.О. Бочков — проведение исследования, анализ данных; С.Н. Тучкова — проведение исследования, анализ данных; К.Б. Мирзаев — определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи; О.Б. Лоран — пересмотр и редактирование рукописи; Д.А. Сычев — определение концепции, пересмотр и редактирование 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. Chughtai B., Forde J.C., Thomas D.D., Laor L., Hossack T., Woo H.H., Te A.E., Kaplan S.A. Benign prostatic hyperplasia // *Nat Rev Dis Primers*. – 2016. – Vol. 2. – P. 16031. DOI: 10.1038/nrdp.2016.31
2. Sandhu J.S., Bixler B.R., Dahm P., Goueli R., Kirkby E., Stoffel J.T., Wilt T.J. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): AUA Guideline Amendment // *J Urol*. – 2023. – Vol. 211, No. – P. 11–19. DOI: 10.1097/JU.0000000000003698
3. Lee S.W.H., Chan E.M.C., Lai Y.K. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7, No. 1. – P. 7984. DOI: 10.1038/s41598-017-06628-8
4. Wei H., Zhu C., Huang Q., Yang J., Li Y.T., Zhang Y.G., Li B.H., Zi H. Global, regional, and national burden of benign prostatic hyperplasia from 1990 to 2021 and projection to 2035 // *BMC Urol*. – 2025. – Vol. 25. – P. 34. DOI: 10.1186/s12894-025-01715-9
5. Launer, B.M.; McVary, K.T.; Ricke, W.A.; Lloyd, G.L. The rising worldwide impact of benign prostatic hyperplasia // *BJU Int*. – 2021. – Vol. 127, No. 6. – P. 722–728. DOI: 10.1111/bju.15286
6. Jung J.H., Kim J., MacDonald R., Reddy B., Kim M.H., Dahm P. Silodosin for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2017. – Vol. 11, No. 11. – P. CD012615. DOI: 10.1002/14651858.CD012615.pub2
7. Yoosuf B.T., Panda A.K., Kt M.F., Bharti S.K., Devana S.K., Bansal D. Comparative efficacy and safety of alpha-blockers as monotherapy for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis // *Sci Rep*. – 2024. – Vol. 14, No 1. – P. 11116. DOI: 10.1038/s41598-024-61977-5. Erratum in: *Sci Rep*. – 2024. – Vol. 14, No. 1. – P. 12932. DOI: 10.1038/s41598-024-63406-z
8. Klyushova L.S., Perepechaeva M.L., Grishanova A.Y. The Role of CYP3A in Health and Disease // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, No. 11. – P. 2686. DOI: 10.3390/biomedicines10112686
9. Mulder T.A.M., van Eerden R.A.G., de With M., Elens L., Hesselink D.A., Matic M., Bins S., Mathijssen R.H.J., van Schaik R.H.N. CYP3A4*22 Genotyping in Clinical Practice: Ready for Implementation? // *Front Genet*. – 2021. – Vol. 12. – P. 711943. DOI: 10.3389/fgene.2021.711943
10. Pratt V.M., Cavallari L.H., Fulmer M.L., Gaedigk A., Hachad H., Ji Y., Kalman L.V., Ly R.C., Moyer A.M., Scott S.A., van Schaik R.H.N., Whirl-Carrillo M., Weck K.E. CYP3A4 and CYP3A5 Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, and Pharmacogenomics Knowledgebase // *J Mol Diagn*. – 2023. – Vol. 25, No. 9. – P. 619–629. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2023.06.008
11. Wang D., Sadee W. CYP3A4 intronic SNP rs35599367 (CYP3A4*22) alters RNA splicing // *Pharmacogenet Genomics*. – 2016. – Vol. 26, No. 1. – P. 40–43. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000183
12. Ekström L., Skilving I., Ovesjö M.L., Aklillu E., Nylén H., Rane A., Diczfalusy U., Björkhem-Bergman L. miRNA-27b levels are associated with CYP3A activity in vitro and in vivo // *Pharmacol Res Perspect*. – 2015. – Vol. 3, No. 6. – P. e00192. DOI: 10.1002/prp2.192.
13. Ito K., Ohtani H., Sawada Y. Assessment of alpha1-adrenoceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia based on the receptor occupancy theory // *Br J Clin Pharmacol*. – 2007. – Vol. 63, No. 4. – P. 394–403. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02783.x
14. Korstanje C., Krauwinkel W., van Doesum-Wolters F.L. Tamsulosin shows a higher unbound drug fraction in human prostate than in plasma: a basis for uroselectivity? // *Br J Clin Pharmacol*. – 2011. – Vol. 72, No. 2. – P. 218–225. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03870.x.
15. Roehrborn C.G. Efficacy of alpha-Adrenergic Receptor Blockers in the Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptoms // *Rev Urol*. – 2009. – Vol. 11, Suppl. 1. – P. S1–S8.
16. Vuichoud C., Loughlin K.R. Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation // *Can J Urol*. – 2015. – Vol. 22, Suppl. 1. – P. 1–6.
17. Lee C.L., Kuo H.C. Pathophysiology of benign prostate enlargement and lower urinary tract symptoms: Current concepts // *Tzu Chi Med J*. – 2017. – Vol. 29, No. 2. – P. 79–83. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_20_17
18. Zastrozhin M.S., Skryabin V.Y., Smirnov V.V., Petukhov A.E., Pankratenko E.P., Zastrozina A.K., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Bure I.V., Golovinskii P.A., Koporov S.G., Bryun E.A., Sychev D.A. Effects of plasma concentration of micro-RNA Mir-27b and CYP3A4*22 on equilibrium concentration of alprazolam in patients with anxiety disorders comorbid with alcohol use disorder // *Gene*. – 2020. – Vol. 739. – P. 144513. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144513
19. Zastrozhin M.S., Skryabin V., Smirnov V., Zastrozina A.K., Kaverina E.V., Klepikov D.A., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Bure I.V., Bryun E.A., Sychev D.A. Impact of the Omics-Based Biomarkers on the Fluvoxamine's Steady-State Concentration, Efficacy and Safety in Patients with Affective Disorders Comorbid with Alcohol Use Disorder // *Psychopharmacol Bull*. – 2021. – Vol. 51, No. 1. – P. 69–80.

20. Zendjabil M. Preanalytical, analytical and postanalytical considerations in circulating microRNAs measurement // *Biochem Med.* – 2024. – Vol. 34, No. 2. – P. 020501. DOI: 10.11613/BM.2024.020501
21. Faraldi M., Gomasca M., Sansoni V., Perego S., Banfi G., Lombardi G. Normalization strategies differently affect circulating miRNA profile associated with the training status // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9. – P. 1584. DOI: 10.1038/s41598-019-38505-x
22. Wang Z., Xiang Q., Cui Y., Zhao X., Zhou Y. The influence of UGT2B7, UGT1A8, MDR1, ALDH, ADH, CYP3A4 and CYP3A5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of silodosin in healthy Chinese volunteers // *Drug Metab Pharmacokinet.* – 2013. – Vol. 28, No. 3. – P. 239–243. DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-12-rg-106
23. Novara G., Tubaro A., Sanseverino R., Spatafora S., Artibani W., Zattoni F., Montorsi F., Chapple C.R. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating silodosin in the treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement // *World J Urol.* – 2013. – Vol. 31, No. 4. – P. 997–1008. DOI: 10.1007/s00345-012-0944-8. Erratum in: *World J Urol.* – 2013. – Vol. 31, No. 4. – P. 1009.
24. Montorsi F., Gandaglia G., Chapple C., Cruz F., Desgrandchamps F., Llorente C. Effectiveness and safety of silodosin in the treatment of lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia: A European phase IV clinical study (SiRE study) // *Int J Urol.* – 2016. – Vol. 23, No. 7. – P. 572–579. DOI: 10.1111/iju.13088
25. Akhtar O.S., Singh V., Bhojani K.A., Dharmadhikari S., Bhargava C., Mane A., Mehta S. A Comprehensive Review of the Clinical Evidence on the Efficacy, Effectiveness, and Safety of Silodosin for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia // *Cureus.* – 2025. – Vol. 17, No. 6. – P. e85445. DOI: 10.7759/cureus.85445

АВТОРЫ

Абдуллаев Шохрух Пардабойевич — кандидат медицинских наук, лаборант кафедры эндоскопической урологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7737-1534. E-mail: luon@mail.ru

Буре Ирина Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); старший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4013-4831. E-mail: bureira@mail.ru

Шатохин Максим Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач уролог-андролог, ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-медицина. ORCID ID: 0000-0002-1285-7357. E-mail: sh.77@mail.ru

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, заведующий отделом предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; старший научный сотрудник отдела фармакогенетики и персонализированной терапии Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. ORCID ID: 0000-0001-9001-1499. E-mail: abdullaevsp@gmail.com

Бочков Павел Олегович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России; заместитель директора по науке ГБУЗ «МНПЦЛИ ДЗМ». ORCID ID: 0000-0001-8555-5969. E-mail: bok-of@yandex.ru

Тучкова Светлана Николаевна — младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; младший научный сотрудник отдела фармакогенетики и персонализированной терапии Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. ORCID ID: 0009-0001-2744-2752. E-mail: svetlana.tuch1998@gmail.com

Мирзаев Карин Бадавиевич — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заместитель руководителя Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. ORCID ID: 0000-0002-9307-4994. E-mail: karin05doc@yandex.ru

Лоран Олег Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; академик РАН. ORCID ID: 0000-0002-7531-1511. E-mail: olegloran@gmail.com

Сычев Дмитрий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; научный руководитель Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского; академик РАН. ORCID ID: 0000-0002-4496-3680. E-mail: dimasychev@mail.ru

УДК 615.31:547.759.4:547-311



Синтез и мультимодальная активность 3а,6-эпоксиизоиндоло-2(3H)-(карбокс/тио/селен)амидов в моделях реакции гликирования, окислительного стресса и воспаления, ориентация на разработку средств, воздействующих на триггерные механизмы фиброобразования

У.М. Ибрагимова¹, Н.В. Валуйский¹, В.Р. Райберг¹, С.А. Сорокина¹, К.И. Жукова¹, Д.К. Дерягин¹,
И.С. Ухоренко¹, А.А. Григорьева², Д.М. Щевников², В.П. Зайцев², Р.А. Литвинов^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Общество с ограниченной ответственностью «ИННОВИТА»,
Россия, 400066, г. Волгоград, ул. Комсомольская, д. 6, оф. 401, комн. 2

E-mail: litvinov_r@innovvita.com

Получена 30.07.2025

После рецензирования 30.10.2025

Принята к печати 15.11.2025

Цель. В ряду 3а,6-эпоксиизоиндол-2(3H)-(карбокс/тио/селен)амидов выявить мультимодальный скаффолд, пригодный в качестве основы для дальнейшей разработки средств профилактики и терапии фиброзных заболеваний; оценить антигликирующую и антиоксидантную активность ряда соединений, отобрать нецитотоксичное соединение-лидер со сбалансированным сочетанием двух активностей и предварительно проверить его противовоспалительное действие.

Материалы и методы. Целевые 3а,6-эпоксиизоиндол-2(3H)-(карбокс/тио/селен)амиды синтезированы с использованием IMDAF-реакции. Антигликирующую активность оценивали в модели гликирования альбумина глюкозой, регистрируя флуоресценцию конечных продуктов гликирования (КПГ). Антиоксидантные свойства определяли с применением ABTS. Цитотоксическое и противовоспалительное действие изучали на перитонеальных макрофагах белых половозрелых мышей дикого типа ($n=4$, масса 30–35 г). Цитотоксичность оценивали с использованием МТТ-теста и по высвобождению лактатдегидрогеназы (ЛДГ), противовоспалительный эффект — в модели ЛПС-индуцированной продукции оксида азота (NO).

Результаты. В результате работы показаны перспективные направления модификации эпоксиизоиндольного скаффолда для разработки новых лекарственных препаратов; предложена система поиска средств для профилактики и лечения патологий, зависящих от пусковых механизмов повреждения гликированием и окислительным стрессом, в том числе фиброзных болезней. Идентифицированы активные молекулы (производные гидрированного 3а,6-эпоксиизоиндола). Соединение **2.10**, а именно 7а-хлор-N-(4-хлорфенил)-1,6,7,7а-тетрагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-2(3H)-карботиоамид, продемонстрировало оптимальное сочетание антигликирующей (в концентрации 100 мкМ ингибирование реакции гликирования на $40,1 \pm 1,7\%$) и антиоксидантной активности (в концентрации 111 мкМ снижение интенсивности окраски ABTS•+ на $57,1 \pm 1,1\%$) при низкой цитотоксичности (проявляется в концентрациях ≥ 250 мкМ), тогда как **2.16–2.19** (содержат структурный N-ароильный фрагмент) отличались исключительно высокой антиоксидантной активностью (снижение интенсивности окраски ABTS•+ на 95,0–96,5%) без согласования таковой с антигликирующим действием (для лучшего соединения не достигает 15% ингибирования реакции гликирования). Противовоспалительная активность **2.10** в использованной модели выявлена не была.

Для цитирования: У.М. Ибрагимова, Н.В. Валуйский, В.Р. Райберг, С.А. Сорокина, К.И. Жукова, Д.К. Дерягин, И.С. Ухоренко, А.А. Григорьева, Д.М. Щевников, В.П. Зайцев, Р.А. Литвинов. Синтез и мультимодальная активность 3а,6-эпоксиизоиндоло-2(3H)-(карбокс/тио/селен)амидов в моделях реакции гликирования, окислительного стресса и воспаления, ориентация на разработку средств, воздействующих на триггерные механизмы фиброобразования. *Фармация и фармакология*. 2025;13(6):500-514. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-6-500-514

© У.М. Ибрагимова, Н.В. Валуйский, В.Р. Райберг, С.А. Сорокина, К.И. Жукова, Д.К. Дерягин, И.С. Ухоренко, А.А. Григорьева, Д.М. Щевников, В.П. Зайцев, Р.А. Литвинов, 2025

For citation: U.M. Ibragimova, N.V. Valuysky, V.R. Rayberg, S.A. Sorokina, K.I. Zhukova, D.K. Deryagin, I.S. Ukhorenko, A.A. Grigoryeva, D.M. Shchevnikov, V.P. Zaytsev, R.A. Litvinov. Synthesis and multimodal activity of 3a,6-epoxyisindole-2(3H)-(carbox/thio/seleno)amides in models of glycation, oxidative stress, and inflammation: Toward the development of agents targeting the triggering mechanisms of fibrogenesis. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(6):500-514. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-6-500-514

Заключение. Соединение **2.10** — перспективная основа для дальнейшей оптимизации структуры в направлении создания средств, ориентированных на ранние звенья патогенеза заболеваний, зависящих от механизмов повреждения гликированием и окислительным стрессом, в том числе для профилактики и лечения фиброзного ремоделирования.

Ключевые слова: эпоксиизоиндол; антигликирование; антиоксидантная активность; воспаление; фиброз; макрофаги

Список сокращений: ABTS — 2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновая кислота); DMEM — модифицированная Дульбекко среда Игла; IMDAF — внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера с участием фурана; БСА — бычий сывороточный альбумин; ДМСО — диметилсульфоксид; КПГ — конечные продукты гликирования; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ЛПС — липополисахарид; НАД⁺ — никотинамидадениндинуклеотид (окисленная форма молекулы); НАДН — никотинамидадениндинуклеотид (восстановленная форма молекулы); ПМ — перитонеальные макрофаги; ТСХ — тонкослойная хроматография; ЯМР — ядерный магнитный резонанс.

Synthesis and multimodal activity of 3a,6-epoxyisoindole-2(3H)-(carbox/thio/seleno)amides in models of glycation, oxidative stress, and inflammation: Toward the development of agents targeting the triggering mechanisms of fibrogenesis

U.M. Ibragimova¹, N.V. Valuysky¹, V.R. Rayberg¹, S.A. Sorokina¹, K.I. Zhukova¹, D.K. Deryagin¹, I.S. Ukhorenko¹, A.A. Grigoryeva², D.M. Shchevnikov², V.P. Zaytsev², R.A. Litvinov^{1,3}

¹ Volgograd State Medical University,

1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400066

² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University),

6 Miklukho-Maklaya Str., Moscow, Russia, 117198

³ InnoVVita LLC,

6 Komsomolskaya Str., office 401, room 2, Volgograd, Russia, 400066

E-mail: litvinov_r@innovvita.com

Received 30 July 2025

After peer review 30 Oct 2025

Accepted 15 Nov 2025

The aim. Within a series of 3a,6-epoxyisoindole-2(3H)-(carbox/thio/seleno)amides, we sought to identify a multimodal scaffold suitable for the further development of agents to prevent and treat fibrotic diseases by assessing of compound's ability to mitigate glycation and oxidative stress, key triggers of fibrogenesis; to select a non-cytotoxic lead with a balanced combination of these two activities, and to preliminarily evaluate its anti-inflammatory potential.

Materials and methods. Target 3a,6-epoxyisoindole-2(3H)-(carbox/thio/seleno)amides were synthesised using the IMDAF approach. Antiglycation activity was evaluated in a bovine serum albumin-glucose model by registering advanced glycation end-product (AGE) fluorescence. Antioxidant properties were determined using the ABTS assay. Cytotoxicity and anti-inflammatory effects were studied in peritoneal macrophages from adult wild-type white mice ($n = 4$; body mass 30–35 g). Cytotoxicity was assessed by the MTT assay and lactate dehydrogenase (LDH) release, while anti-inflammatory effects were evaluated in a model of LPS-induced nitric oxide (NO) production.

Results. The study delineates promising directions for modifying the epoxyisoindole scaffold for drug discovery and proposes a screening framework for agents targeting pathologies dependent on non-enzymatic damaging mechanisms (glycation, oxidation), including fibrotic diseases. Active molecules were identified among derivatives of hydrogenated 3a,6-epoxyisoindole. Compound **2.10** — 7a-chloro-*N*-(4-chlorophenyl)-1,6,7,7a-tetrahydro-3a,6-epoxyisoindole-2(3H)-carbothioamide — exhibited an optimal balance of antiglycation (at 100 μ M, inhibition of glycation $40.1 \pm 1.7\%$) and antioxidant activity (at 111 μ M, reduction in ABTS•+ colour intensity $57.1 \pm 1.1\%$) with low cytotoxicity (apparent from $\geq 250 \mu$ M). By contrast, compounds **2.16–2.19** (bearing an aroyl fragment) showed exceptionally high antioxidant activity (95.0–96.5% reduction in ABTS•+ colour intensity) without concordant antiglycation effects (inhibition not exceeding 15%). In the model used, anti-inflammatory activity of **2.10** was not detected.

Conclusion. Compound **2.10** is a promising starting point for further structural optimisation toward agents acting on early pathogenetic events driven by non-enzymatic damaging triggers, including the prevention and treatment of fibrotic remodelling.

Keywords: epoxyisoindole; antiglycation; antioxidant activity; inflammation; fibrosis; macrophages

Abbreviations: ABTS — 2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновая кислота); DMEM — Dulbecco's Modified Eagle Medium; IMDAF — IntraMolecular Diels-Alder Furan reaction; БСА — bovine serum albumin; ДМСО — dimethyl sulfoxide; AGE — advanced glycation end products; LDH — lactate dehydrogenase; ЛПС — lipopolysaccharide; НАД⁺ — nicotinamide adenine dinucleotide (oxidized form of the molecule); НАДН — nicotinamide adenine dinucleotide (reduced form of the molecule); ПМ — peritoneal macrophages; ТСХ — thin-layer chromatography; ЯМР — nuclear magnetic resonance.

ВВЕДЕНИЕ

В основе многих трудноизлечиваемых инвалидизирующих заболеваний лежат процессы патологического фиброзного ремоделирования тканей [1]. Одни из ведущих ролей в развитии фиброза отведены персистентному переходу фибробластов в миофибробласты [2], воспалению [3], изменениям в экспрессии сигнальных молекул (например, FGF23 в сердце, интерлейкинов IL-6 и IL-11) [4–6], а также нарушению баланса деградации и синтеза компонентов внеклеточного матрикса [7]. В то же время, приведенные состояния, несмотря на их высокую патогенетическую значимость, являются реактивными, то есть способными развиваться в ответ на действие пускового повреждающего механизма [8–10]. К числу таких пусковых механизмов относится, в том числе, повреждение молекул такими факторами, как гликирование и окислительный стресс [9, 10].

Фокусируясь на фиброзе, как на патологии, с трудом поддающейся лечению, а также вторичности природы многих значимых патогенетических механизмов фиброзного ремоделирования, можно сделать вывод о том, что воздействие на самые ранние триггерные звенья патогенеза является перспективной стратегией в профилактике и лечении заболевания [11]. При этом воздействие сразу на несколько механизмов может иметь еще больший успех [12]. В обобщенном виде подход к поиску новых антифиброзных соединений, основанный на оценке влияния таковых как на ранние, пусковые, так и на более поздние, вторичные механизмы фиброзного ремоделирования — может служить эффективной стратегией поиска новых антифиброзных средств.

ЦЕЛЬ. Проанализировать и выявить в ряду 3а,6-эпоксизоиндол-2(3H)-(карбокс/тио/селен) амидов мультимодальный скаффолд, пригодный в качестве основы для дальнейшей разработки средств профилактики и терапии фиброзных заболеваний; оценить антигликирующую и антиоксидантную активность ряда соединений, отобрать нецитотоксичное соединение-лидер со сбалансированным сочетанием двух активностей и предварительно проверить его противовоспалительный потенциал.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Синтез соединений

Серии соединений **1.1–1.12** и **2.1–2.19** для выполнения биологических испытаний были синтезированы с использованием термической внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера в ряду фурана (IMDAF реакция) которая часто используется, как для направленного получения алкалоидов [13–16], так и для изучения фундаментальных закономерностей органических реакций [17–19].

На первом этапе при помощи восстановительного аминирования были получены соответствующие *N*-аллилфурфуриламины одним из двух методов (Рис. 1), в зависимости от загрузки, как описано в работах [20–23].

Метод А (масса исходного фурфурола менее 5 г). К раствору фурфурола в дихлорметане прибавляли эквимольное количество аллиламина (все коммерчески доступные реактивы предоставлены компанией Thermo Scientific Chemicals), после чего реакционные смеси перемешивались при комнатной температуре в присутствии молекулярных сит MS 3Å 24 ч (контроль ТСХ). После удаления растворителя, образовавшиеся масла без дополнительной очистки растворялись в метаноле (с добавлением тетрагидрофурана в случае неполного растворения), и прибавляли двукратный мольный избыток боргидрида натрия при комнатной температуре и постоянном перемешивании. После выдерживания в течение суток и стандартной обработки вторичные амины выделялись в виде слабозеленых масел методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюент: гексан-этилацетат) с выходом 40–50%.

Метод Б (масса исходного фурфурола более 5 г). К раствору фурфурола в бензоле добавляли эквимольное количество аллиламина, после чего смесь кипятили с водоотделителем Дина-Старка до отделения теоретического количества воды. После упаривания бензола, полученные масла без дополнительной очистки растворяли в этаноле и вводили в реакцию с боргидридом натрия (2 экв) при кипении. После стандартной обработки, полученные масла очищались фракционированием при пониженном давлении. Целевые амины получали в виде бесцветных или светло-желтых масел с выходами 45–50%.

Синтез эпоксиизоиндолкарбо(тио, селено) амидов **1.1–1.12** и **2.1–2.19** проводили в среде бензола или толуола, как описано в [24, 25] (Рис. 2 и Рис. 3). К раствору полученных выше фурфурилаллиламинов добавляли соответствующий изо(тио,селено)цианат (R³NCO или R³NCX), кипятили реакционную смесь 6–8 ч (контроль ТСХ, Sorbfil, гексан : этилацетат 80/20). После охлаждения образующиеся кристаллы фильтровали, промывали эфиром, получая целевые продукты в виде бесцветных кристаллов с выходами 28–93%.

Значительная разница в выходах целевых 3а,6-эпоксизоиндолов обусловлена различной стерической нагрузкой диена и диенофила в переходном состоянии внутримолекулярного [4+2] циклоприсоединения, а также различной основностью вторичного атома азота в исходных *N*-аллилфурфуриламилах (что влияет на скорость нуклеофильного присоединения изоцианата). Показано, что объемные алифатические заместители при атоме азота

N-аллилфурурил(тио,селено)мочевин снижают выходы аддуктов Дильса-Альдера. Умеренный выход селеномочевин **2.12–2.15** (Рис. 3) объясняется тем, что продолжительное нагревание реакционных смесей в бензоле приводит к деструкции продуктов с образованием красного осадка селена.

Строение полученных продуктов и их чистота были подтверждены методами ^1H , ^{13}C ЯМР, масс-спектрометрии и элементным анализом. Полученные спектральные данные коррелируют с описанными ранее в работах [24, 25].

Антигликирующая активность *in vitro*

Реакция гликирования проведена в фосфатном буферном растворе 0,05M pH 7.4. Состав реакционной среды: глюкоза 0.36 M («Арат-Мед», Россия), БСА (фракция V) 1 мг/мл («Sigma», США). Исследуемые соединения растворяли в 99% ДМСО («Кемеровская ФФ», Россия) (конечная концентрация растворителя в реакционной среде ~3%). Активность соединений исследована в концентрации 100 мкМ. Контрольные пробы содержали эквивалентный объем растворителя. Образцы инкубировали 24 ч при 60°C. Регистрацию данных проводили спектрофлуориметрическим методом, определяя конечные продукты гликирования (КПГ) по их специфической флуоресценции при длинах волн возбуждения/испускания 440/520 нм (микропланшетный ридер Infinite M200 PRO, Tecan, Австрия).

С целью исключения ложноположительных результатов для соединений, подавляющих флуоресценцию КПГ за счет интерференции, проводилось логарифмическое нормирование получаемых данных по формуле 1:

$$\text{Flu}(\text{lg}) = 10^{\lg(\text{exp}) - \lg(\text{Blank})} - 1,$$

где Flu(lg) — нормированная интенсивность флуоресценции КПГ; lg(Exp) и lg(blank) — десятичные логарифмы фактических уровней флуоресценции гликированных, и соответствующих им негликированных проб (как содержащих исследуемое соединение, так и контрольных).

Активность прочих соединений (как нефлуоресцирующих, так и флуоресцирующих при используемых длинах волн) выражалась по формуле 2:

$$\text{Flu}(\text{lin}) = \text{Exp} - \text{Blank},$$

где Flu(lin) — интенсивность флуоресценции КПГ; Exp и Blank — фактические уровни флуоресценции гликированных и соответствующих им негликированных проб (как содержащих исследуемое соединение, так и контрольных).

Определение активности, выраженное как % подавления флуоресценции КПГ, производили по формуле 3:

$$\% = 100 - \left(\text{Flu}(\text{exp}) * \frac{100}{\text{Flu}(\text{Contr})} \right),$$

где Flu(Exp) и Flu(Contr) — интенсивность флуоресценции КПГ опытных и контрольных проб соответственно (лог-нормированная или не лог-нормированная).

Антиоксидантные свойства *in vitro*

ABTS (2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновая кислота); «Sigma», Канада) представляет собой хромогенный субстрат, применяемый для количественной оценки антиоксидантной активности. В процессе окисления данного субстрата формируется стабильный радикал ABTS $^{•+}$, характеризующийся интенсивной синезеленой окраской. Антиоксиданты способны восстанавливать данный радикал, что приводит к снижению интенсивности окраски, позволяя тем самым оценить антиоксидантную способность исследуемых соединений. Генерация радикала осуществляется посредством добавления в реакционную среду системы пероксид водорода — гемоглобин. Гемоглобин («Serva», Германия) растворяли в 0,1M фосфатном буферном растворе (pH=6,8) до конечной концентрации 1 мг/мл. ABTS готовили в концентрации 0,4 мг/мл путем разведения 2 мг в 1 мл PBS. Пероксид водорода готовили путем смешивания 197 мкл 3% H_2O_2 («Ивановская фармацевтическая фабрика», Россия) с 9833 мкл дистиллированной воды, достигая концентрации 0,05%. Спектрофотометрическое определение оптической плотности среды проводилось при длине волны 734 нм с использованием многофункционального микропланшетного ридера Tecan Infinite M200 PRO (Tecan, Австрия).

Этическая экспертиза

Манипуляции проводились в соответствии с требованиями ARRIVE 2.0. Этическое одобрение получено 23.10.2024 г. от Локального этического комитета ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (регистрационный номер IRB 00005839, IORG 0004900 [OHNP]).

Оценка цитотоксичности соединения-лидера, а также его противовоспалительных свойств при индукции воспаления бактериальным липополисахаридом

В качестве клеток-мишеней использовались первичные мышинные перитонеальные макрофаги (ПМ). ПМ выделяли из перитонеального экссудата белых половозрелых мышей дикого типа ($n=4$, масса 30–35 г). Животные были получены из биопитомника ООО «СМК СТЕЗАР» (г. Владимир) и прошли 2-недельный карантин в виварии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Содержание животных и проведение экспериментов

соответствовало «Принципам надлежащей лабораторной практики» (ГОСТ Р-53434-2009) и рекомендациям «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Для стимуляции накопления и активации ПМ мышам вводили внутривентрально 1 мл 3% раствора пептона. Через 3 сут животных гуманно усыпляли методом цервикальной дислокации. Перитонеальные клетки собирали путем асептического промывания брюшной полости 5 мл стерильного раствора Хенкса (ПанЭко, Россия) (без ионов кальция и магния) при температуре 4–6°C. Полученный лаваж центрифугировали при 250 g 10 мин (центрифуга SIGMA 2- 16KL, Германия), супернатант удаляли, а осадок ресуспендировали для получения клеточной суспензии, с последующим центрифугированием (5 мин) и ресуспендированием. Общее количество клеток подсчитывали и оценивали их жизнеспособность в счетной камере Горяева (Россия) с окраской 0,4% трипановым синим («Sigma-Aldrich», США). Концентрацию клеток доводили до $2,0 \times 10^6$ клеток/мл в полной питательной среде DMEM (Gibco) с добавлением 2 mM L-глутамина (Gibco), 10% термоинактивированной фетальной бычьей сыворотки («BioClot», Германия) с добавлением 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мг/мл стрептомицина (Gibco). Клетки сеяли в 96-луночные планшеты по 200 мкл на лунку и инкубировали 2 ч при 37°C в увлажненной атмосфере (влажность 95%) с 5% CO₂, после чего лунки промывали раствором Хенкса (без ионов кальция и магния) для удаления неприкрепившихся клеток. После 24 ч инкубации из каждой лунки забирали 40 мкл супернатанта, добавляли 20 мкл растворов тестируемых веществ в диапазоне концентраций 10–10000 мкМ, что обеспечивало конечную концентрацию 1–1000 мкМ в лунке. Диапазон избранных концентраций приемлем и в разных сочетаниях конкретных исследуемых концентраций встречается в литературе [26–28]. Инкубировали в течение 30 мин в CO₂-инкубаторе. По истечении 30 мин вносили 20 мкл липополисахарида (ЛПС) *E. coli* O26:B6 (в среде DMEM) («Sigma-Aldrich», США) (C=100 нг/лунка) и инкубировали 24 часа. По истечении совместной инкубации ПМ с исследуемыми и контрольными веществами, было отобрано 20 мкл клеточного супернатанта для проведения ЛДГ-теста и 50 мкл клеточного супернатанта для определения продукции NO. Оставшийся культуральный планшет с ПМ использован для дальнейшего проведения МТТ-теста.

Проведение МТТ-анализа

Для оценки жизнеспособности клеток использовали колориметрический МТТ-тест. После 24-часового воздействия соединений и аспирации 70 мкл клеточной суспензии, клетки обрабатывали раствором МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид) («Sigma», Китай)

концентрацией 5 мг/мл в PBS в соотношении 1:10 и инкубировали еще 2,5 ч. По окончании инкубации раствор МТТ удаляли, добавляли 150 мкл ДМСО («Кемеровская ФФ», Россия) для растворения формазановых кристаллов и встряхивали планшеты в течение 5 мин. Оптическую плотность измеряли при длине волны 565 нм с использованием многофункционального микропланшетного ридера Tecan Infinite M200 PRO (Tecan, Австрия). Выбранная длина волны соответствует максимуму поглощения и обеспечивает оптимальную чувствительность; аналогичные параметры описаны ранее [29].

Проведение ЛДГ-анализа

Повышение уровня фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в среде культивирования свидетельствует о нарушении целостности клеточной мембраны и гибели клеток. Для измерения содержания ЛДГ в супернатантах применяли метод, основанный на спектрофотометрическом контроле уменьшения концентрации НАДН в присутствии пирувата. 20 мкл супернатантов, взятых через 24 часа после инкубации ПМ с тестируемыми и контрольными соединениями (конечная концентрация 1-1000 мкМ), смешивали с 250 мкл раствора НАДН (ПанЭко, Россия) с концентрацией 0,194 мМ/л, растворенного в 54 мМ фосфатном буфере, pH=7,5. Затем в смесь добавляли 25 мкл раствора пирувата (ПанЭко, Россия) концентрацией 6,48 мМ.

Изменение оптической плотности фиксировали при длине волны 340 нм в течение 20 мин с использованием многофункционального микропланшетного ридера Tecan Infinite M200 PRO (Tecan, Австрия). Выбранная длина волны соответствует пиковой абсорбции НАДН, обеспечивая оптимальную чувствительность при его количественном определении [30]. Указанное время необходимо для протекания ферментативной реакции превращения пирувата в лактат и окисления НАДН до НАД⁺, что лежит в основе данной тест-системы [31]. Для определения жизнеспособности клеток использовали стандартную кривую, где жизнеспособность целых клеток принималась за 100%, а обработанных Triton X-100 — за 0%.

Определение продукции NO перитонеальными макрофагами

Экспрессию iNOS клетками индуцировали внесением стерильного раствора ЛПС в объеме 20 мкл, конечная концентрация составляла 100 нг/лунка. В качестве препарата сравнения использовали дексаметазон в концентрации 100 мкМ. Инкубировали 24 ч в стандартных условиях CO₂-инкубатора.

Накопление нитрита (стабильного конечного продукта NO) в супернатантах определяли с помощью стандартного реактива Грисса. Метод Грисса основан на диазотировании нитрит-иона в кислой среде сульфаниламидом и взаимодействии

диазосоединения с *N*-(1-нафтил)этилендиамином с образованием окрашенного производного. После 24-часовой инкубации из лунок планшета отбирали 50 мкл супернатанта, добавляли 100 мкл реактива (1% сульфаниламида в 5% ортофосфорной кислоте и 0,1% водный раствор *N*-(1-нафтил)этилендиамина в равных пропорциях). Определяли оптическую плотность в микропланшетном ридере при 550 нм с использованием многофункционального микропланшетного ридера Tecan Infinite M200 PRO (Tecan, Австрия). Выбранная процедура соответствует [32].

Статистическая обработка

Статистическую обработку данных проводили с применением программы GraphPad Prism 9.0, с использованием критерия ANOVA (пост-тест Даннета). Расчет статистических параметров проводился для линейно-нормированных данных (нормализация проведена вычитанием значений, полученных для холостых проб, из результатов, полученных для соответствующих опытных проб). Корреляционный анализ выполняли с использованием коэффициента корреляции Пирсона при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Антигликирующая активность *in vitro*

Результаты исследования антигликирующих свойств соединений представлены в таблице 1.

В ходе исследования выявлено несколько наиболее активных соединений, а именно **2.5**, **2.8**, **2.10**, **2.11**, **2.12**, **2.13**, **2.14** и **2.15**. Несмотря на значительное превосходство в уровне активности над алагебриумом (последний проявляет активность в данных экспериментальных условиях лишь в концентрации 1000 мкМ), активность отмеченных соединений все же представляется умеренной, однако достаточной для ведения дальнейших модификаций структуры. Отрицательное значение активности соединения **1.9**, вероятно, можно рассматривать как результат интерференции или погрешности измерения.

Антиоксидантные свойства *in vitro*

Результаты исследования антиоксидантных свойств соединений представлены в таблице 2.

В ходе исследования выявлено несколько

наиболее активных соединений: **2.2**, **2.3**, **2.4**, **2.5**, **2.6**, **2.7**, **2.8**, **2.9**, **2.10**, **2.11**, **2.12**, **2.13**, а также **2.16**, **2.17**, **2.18**, **2.19** (активность последних 4 соединений оказалась наивысшей в ряду).

Согласно механистическому взгляду на реакцию гликирования, течение реакции во многом зависит от процессов окислации [33], благодаря чему антиоксидантные соединения могут оказываться перспективными антигликаторами [34]. В одной из более ранних работ мы демонстрировали подобную корреляцию антигликирующей активности и способности соединений препятствовать медь-зависимому аутоокислению аскорбата [35]. Примечательно, что в случае исследуемого ряда соединений не наблюдается статистически значимой корреляции двух активностей (критерий Пирсона, $R=0,239$, $p=0,196$). В то же время, исключение соединений **2.16**, **2.17**, **2.18**, **2.19**, проявивших наивысшие антиоксидантные свойства, привело к возникновению статистически значимой корреляции (критерий Пирсона, $R=0,607$, $p=0,001$). Графически данная корреляция представлена на рисунке 4.

Подобная рассогласованность в величинах двух оценённых активностей именно для указанных четырех соединений может являться следствием интерференции в одном из двух тестов, а потому нуждается в дополнительном исследовании. В то же время мы отмечаем, что данные соединения содержат структурный *N*-ароильный фрагмент, возможно, имеющий значение для проявления только одной активности, но не второй, даже вопреки связи таковых. Также возможно, что данная антиоксидантная активность ввиду неустановленных особенностей способна проявлять себя только в условиях теста с ABTS и не имеет значения для течения реакции гликирования, что ограничивает ее потенциальную полезность. Таким образом, несмотря на наличие драматически высокой антиоксидантной активности, сопоставимой с высокоактивным соединением кверцетином, и учитывая недостаточные надежность и объяснимость результатов, соединения **2.16**, **2.17**, **2.18** и **2.19** не были учтены при отборе лидера. Исследования антиоксидантных свойств данных соединений будут продолжены и углублены в будущем.

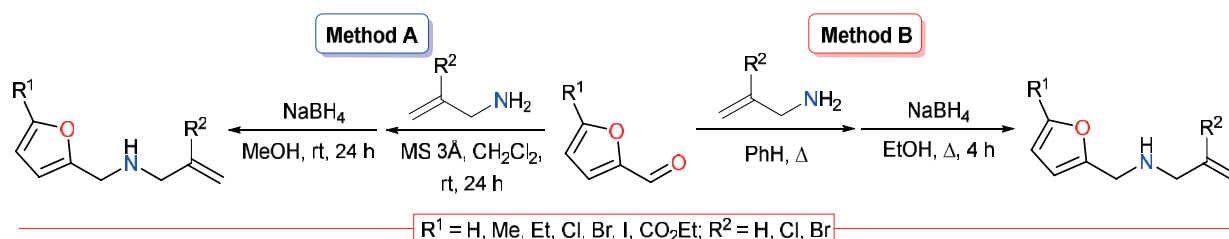


Рисунок 1 — Получение исходных *N*-аллилфурфуриламинов.

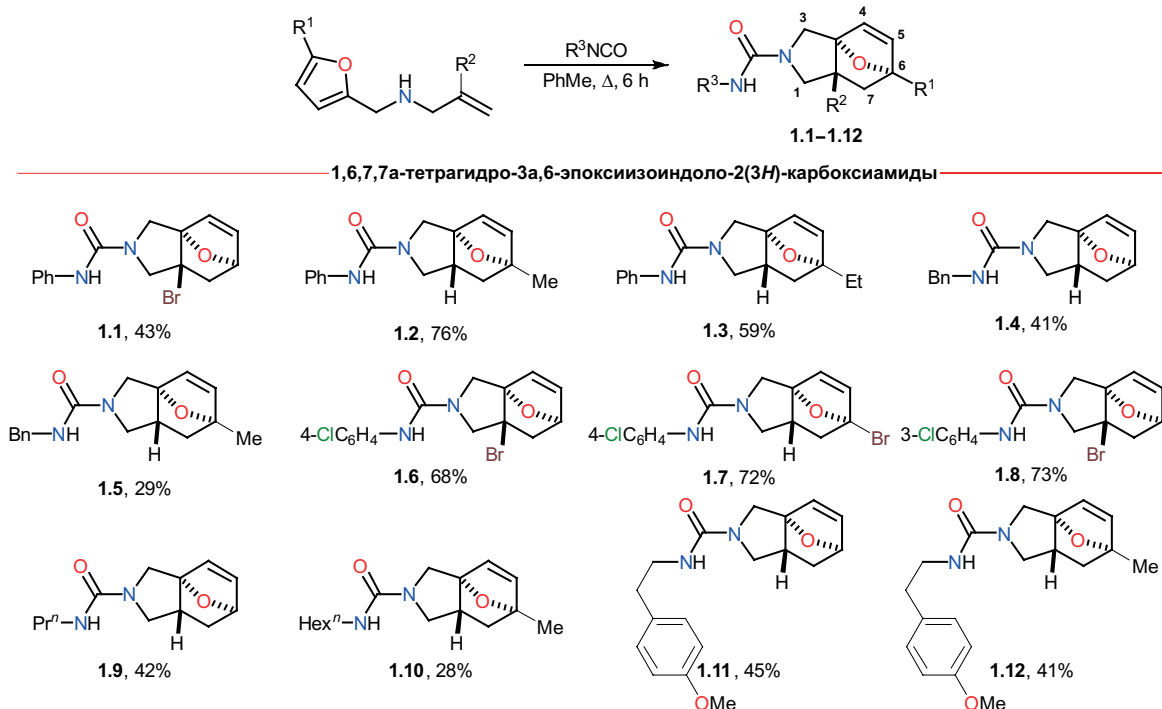


Рисунок 2 — Схема получения и структурные формулы гидрированных 3a,6-эпоксизоиндола-2(3H)-карбоксамидов.

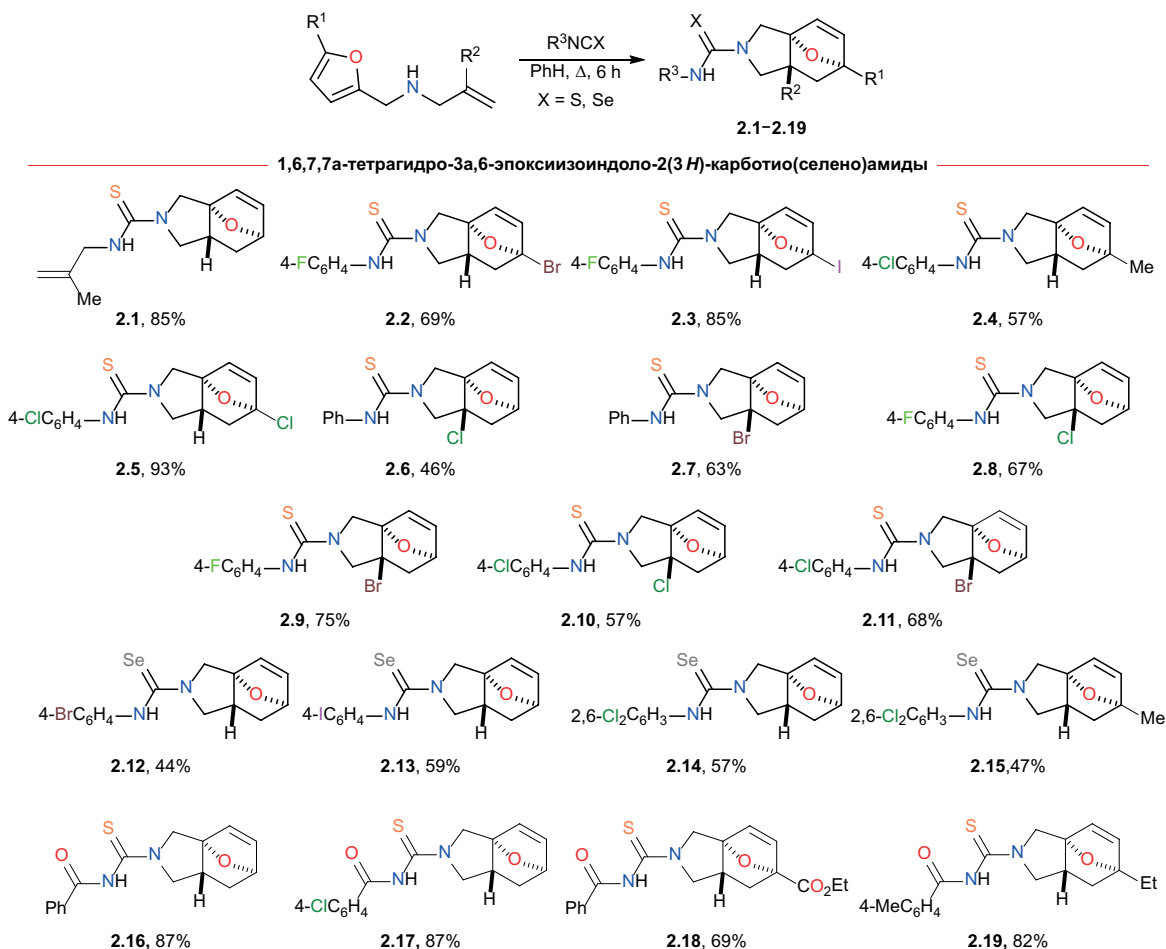


Рисунок 3 — Схема получения и структурные формулы гидрированных 3a,6-эпоксизоиндола-2(3H)-карботио(селено)амидов.

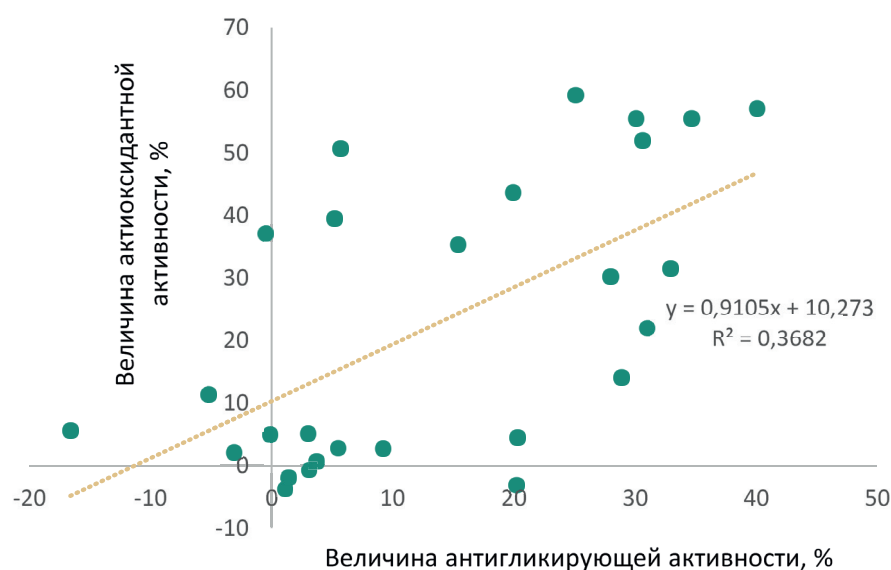


Рисунок 4 – Графическое представление корреляции величин антигликирующей и антиоксидантной активностей соединений, за исключением 2.16, 2.17, 2.18, 2.19 и референтов.

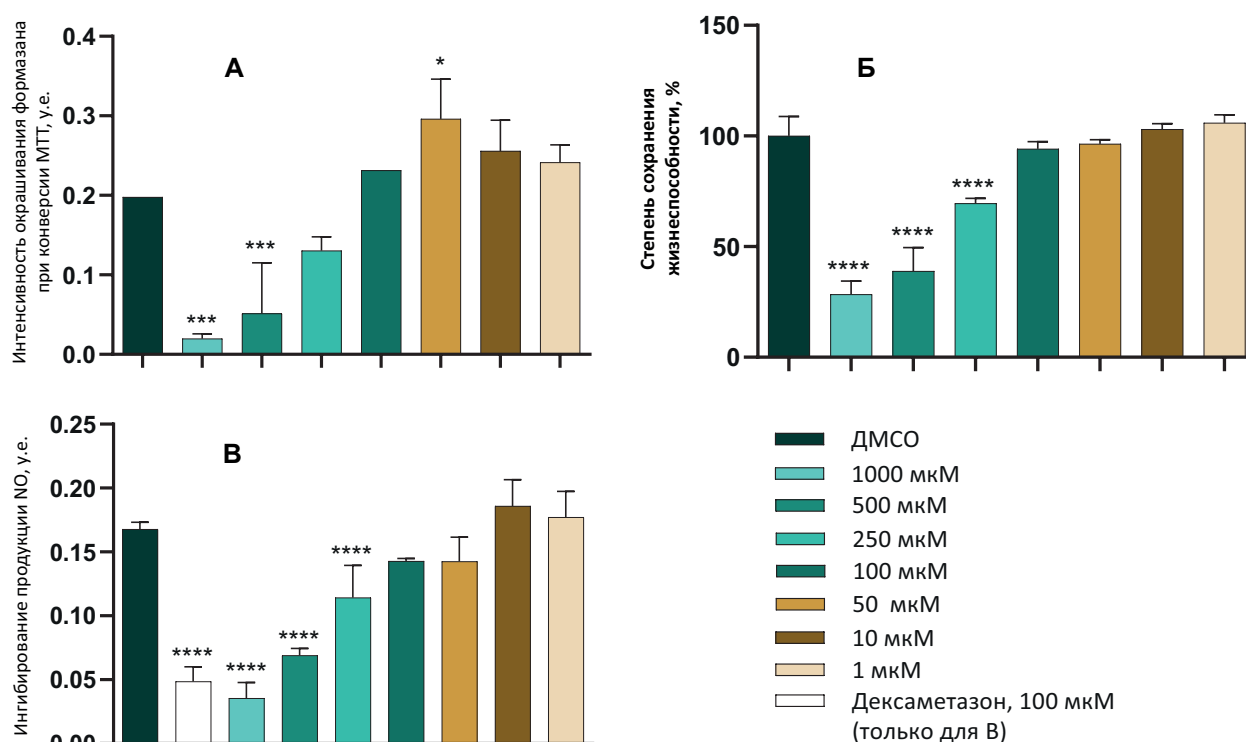


Рисунок 5 – Результаты оценки цитотоксических и противовоспалительных свойств соединения 2.10.

Примечание: А — цитотоксическое действие соединения 2.10 в МТТ-тесте на перитонеальных макрофагах; Б — цитотоксическое действие соединения 2.10 в тесте с определением высвобождающейся лактатдегидрогеназы; В — ингибирующее действие соединения 2.10 в отношении продукции NO, вызванной действием липополисахарида в сравнении с дексаметазоном.* — статистически значимые различия в сравнении с результатами группы контроля, ANOVA (пост-тест Даннета: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$, **** — $p < 0,0001$).

Таблица 1 – Антигликирующая активность производных 3а,6-эпоксизоиндола *in vitro* в концентрации 100 мкМ

Соединение	Активность, % (M±SEM)
1.1	-3,1±1,2
1.2	9,2±4,5
1.3	3,7±2,7
1.4	-0,1±3,6
1.5	3,0±2,7
1.6	20,2±2,4*
1.7	5,5±8,5
1.8	1,1±3,1
1.9	-16,6±2,2**
1.10	20,3±2,2**
1.11	1,4±3,5
1.12	3,1±4,3
2.1	-5,2±2,2
2.2	25,1±4,3**
2.3	19,9±3,3*
2.4	-0,5±1,8
2.5	30,1±5,2***
2.6	15,4±1,6****
2.7	5,2±1,6
2.8	34,7±3,1****
2.9	5,7±3,5
2.10	40,1±1,7****
2.11	30,6±3,3***
2.12	32,9±2,3****
2.13	28,0±1,1****
2.14	28,9±2,7****
2.15	31,0±0,9****
2.16	8,8±2,7**
2.17	14,7±1,0**
2.18	1,0±4,1
2.19	-1,0±3,2
Алагебриум	-12,0±1,2
Алагебриум (1000 мкМ)	15,9±1,5****

Примечание: * — статистически значимые различия в сравнении с результатами группы контроля, ANOVA (пост-тест Даннета: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$).

По совокупности двух активностей, антигликирующей и антиоксидантной, среди оставшихся соединений отобрано наилучшее, в наибольшей степени проявившее одновременно оба искомых вида действия, а именно соединение **2.10**, при этом сочетающее их сбалансированно. Дальнейшие исследования проводились с отобранным лидером.

Оценка цитотоксичности соединения-лидера, а также его противовоспалительных свойств при индукции воспаления бактериальным липополисахаридом

Результаты исследования свойств соединения **2.10** в клеточных моделях представлены на рисунке 5. По данным двух тестов (МТТ-тест и определение высвобождающейся ЛДГ)

Таблица 2 – Антиоксидантная активность производных 3а,6-эпоксизоиндола *in vitro* в концентрации 111 мкМ

Соединение	Активность, % (M±SEM)
1.1	2,1±0,6
1.2	2,7±0,7
1.3	0,7±0,4
1.4	5,0±0,2**
1.5	5,1±0,4**
1.6	-3,1±0,7
1.7	2,8±0,7
1.8	-3,7±0,4
1.9	5,6±0,6***
1.10	4,5±0,6
1.11	-1,9±0,5
1.12	-0,7±1,4
2.1	11,4±0,6****
2.2	59,2±0,9****
2.3	43,7±0,7****
2.4	37,1±1,1****
2.5	55,5±0,9****
2.6	35,3±0,7****
2.7	39,5±0,5****
2.8	55,5±0,3****
2.9	50,7±0,8****
2.10	57,1±1,1****
2.11	52,0±1,3****
2.12	31,5±0,5****
2.13	30,2±1,0****
2.14	14,1±1,2****
2.15	22,0±1,1****
2.16	95,3±0,1****
2.17	96,5±0,2****
2.18	95,0±0,5****
2.19	96,1±0,1****
Кверцетин	92,8±1,8****

Примечание: * — статистически значимые различия в сравнении с результатами группы контроля, ANOVA (пост-тест Даннета: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$).

цитотоксическое действие соединения **2.10** выявлено лишь в концентрациях ≥ 250 мкМ (Рис. 5А и 5Б). Это позволяет предположить, что значимая цитотоксичность при более низких концентрациях соединения отсутствует. В то же время по результатам МТТ-теста в концентрации 50 мкМ отмечается незначительное цитовитализирующее действие (Рис. 5А).

На заключительном этапе исследования на модели индуцированной с помощью ЛПС продукции NO проведена оценка способности соединения **2.10** проявлять противовоспалительное действие. В результате данного исследования удалось показать наличие у исследуемого соединения признаков мнимой противовоспалительной активности в

концентрациях ≥ 250 мкМ (Рис. 5В). Такой эффект, при его достоверном подтверждении, мог бы представлять интерес, поскольку подавление низкоуровневого хронического воспаления, вызываемого первичными повреждающими факторами, является привлекательной стратегией профилактики фиброза [36]. Исходя из полученных данных, соединение **2.10**, если бы оно обладало существенно меньшей по сравнению с дексаметазоном, но действительной активностью, могло бы быть отнесено к веществам с умеренным модулирующим действием в отношении воспалительных процессов. Однако сопоставление результатов оценки цитотоксичности с данными о противовоспалительной активности **2.10** в значительной степени понижает вероятность данного вида действия у соединения, позволяя считать наблюдаемый эффект ложноположительным, обусловленным цитотоксическими свойствами.

В то же время данный результат не опровергает самой связи первичного молекулярного повреждения гликированием и окислительным стрессом с индукцией этим воздействием вторичного клеточного ответа, поскольку именно этих триггерных факторов в клеточной модели не было, и вместо продуктов реакции гликирования или оксидации на клетки оказывалось воздействие бактериальным ЛПС. Таким образом, дальнейший поиск соединений, сочетающих в себе комплексное этиотропное и патогенетическое действия, нацеленные на предотвращение развития инвалидизирующих последствий трудноизлечиваемых ремоделирующих фиброзных заболеваний, а также их профилактику и лечение, надлежит продолжить. Соединение **2.10** можно рассматривать как успешный промежуточный шаг на пути к созданию данных соединений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гликирование белков и окислительный стресс ассоциированы с целым спектром многообразных нарушений, включая патологии сердечно-сосудистой системы, нейродегенеративные болезни [37, 38], а также состояния, связанные с фиброзированием тканей [10, 39, 40]. Так, гликирование, поперечное сшивание белков внеклеточного матрикса и нарастание его жёсткости поддерживают фиброгенез [41–44], а избыточная продукция активных форм кислорода активирует профибротические сигнальные пути, включая связанные с TGF- β [45]. В дополнение к этому, гликирование и окислительный стресс провоцируют значимые для протекания фиброзирования воспалительные реакции [46, 47]. Основываясь на этом, контроль гликирования и окислительного стресса могут эффективно дополнить спектр

терапевтических стратегий, применяемых при лечении и профилактике фиброзов, увеличивая тем самым частоту благоприятных исходов.

Антигликирующие и антиоксидантные соединения искали среди различных классов молекул, как синтетических, так и природных [48, 49]. Сочетание двух указанных активностей в рамках одного агента известно и уже рассматривалось как успешное [50, 51]. В то же время, несмотря на известную связь антигликирования с проявлением антиоксидантных свойств [52], два данных вида действия могут не быть в полной мере идентичными, и известны примеры (ресвератрол и его производное — триэфир с тролоксом), когда при модификации структуры соединения снижение одной активности сопровождалось увеличением другой [53]. В то же время известны примеры (карнозин, гидрокситирозол), когда сочетание данных видов действия было дополнено противовоспалительными свойствами [54, 55].

Общим выводом из сказанного является то, что получение новых мультимодальных скаффолдов, сбалансированно сочетающих антигликирующее действие с антиоксидантными свойствами, опционально дополненное механистически связанной или несвязанной с ними противовоспалительной активностью, является перспективной стратегией при разработке новых антифиброзных соединений. В нашей работе мы сосредоточились на конструировании двунаправленно-активных соединений, сочетающих способность к антигликированию с антиоксидантностью — на основе эпоксиизоиндольного скаффолда, а именно в ряду 3а,6-эпоксиизоиндол-2(3Н)-(карбокс/тио/селен)амидов. Данная молекулярная основа может рассматриваться как привилегированная ввиду того, что она (i) доступна через стереоселективные IMDAF-последовательности, допускающие широкую вариацию вводимых (халькоген)карбамоильных фрагментов, и (ii) уже демонстрировала биологическую перспективность в смежных задачах. Так, показано, что IMDAF-подход позволяет получить 3а,6-эпоксиизоиндольное ядро за малое число синтетических этапов, что облегчает генерацию объемной библиотеки соединений для последующего анализа зависимости активности от структуры. Структурно близкие производные изоиндола ранее демонстрировали антигликирующие свойства [56], что косвенно поддерживает гипотезу о перспективности эпоксиизоиндольного ядра в качестве матрицы для построения соединений, сочетающих в себе антигликирование и антиоксидантность. Дополнительную привилегированность эпоксиизоиндольной основе добавляет ее широкая распространенность в природных и лекарственно-

подобных соединениях с разнообразными биологическими эффектами [57].

В исследовании показано, что наиболее сбалансированным сочетанием антигликирующей и антиоксидантной активностей в ряду изученных соединений обладает (3aRS,6SR,7aRS)-7a-хлор-N-(4-хлорфенил)-1,6,7,7a-тетрагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-2(3H)-карботиоамид (соединение **2.10**). Сочетая обе активности, выраженные на достаточном уровне для дальнейшей их оптимизации, соединение не демонстрирует превалирования одной из них. Молекула содержит в своей структуре фрагменты тиомочевины, гидрированного изоиндола и галогенарена. Интересным является то, что по отдельности или в иных сочетаниях данные фрагменты присутствуют и в других соединениях ряда, например тиомочевина в **2.1–2.9** и **2.11**, и пара-хлорфенильный заместитель в структурах **2.11** и **2.17**. Но именно сочетание всех имеющихся структурных фрагментов делает **2.10** выдающимся представителем ряда. Это является важным, поскольку искомый скаффолд должен нести признаки целостности, и дальнейшие его модификации могут быть нацелены преимущественно на включение заместителей в незначимые для конечной фармакологической активности точки его структуры.

Принципиальной особенностью соединения **2.10** и всего исследованного ряда является отсутствие в их структурах фенольных гидроксильных групп, традиционно ассоциируемых с антиоксидантной и антигликирующей активностью. По-видимому, это ограничивает потенциальную величину наблюдаемых эффектов в используемых моделях. Но это также обосновывается тем, что рассматриваемые соединения позиционируются прежде всего как стартовые каркасы для последующей оптимизации структуры — на текущем этапе цель работы состояла в поиске нового скаффолда более высокого уровня (более сложно организованного, чем исходный эпоксиизоиндол), пригодного для дальнейшего усиления его антигликирующих и антиоксидантных свойств, а не в достижении максимальных значений активности.

В то же время, о сбалансированности сочетания двух искомых видов действия нельзя говорить, обсуждая установленные свойства **2.16**, **2.17**, **2.18** и **2.19**. В отличие от всех прочих представителей исследованного ряда, данные соединения содержат в своей структуре N-ароильный фрагмент, который, очевидно, и вносит вклад в проявление выраженных антиоксидантных свойств. При этом, ввиду рассогласованности антиоксидантного и антигликирующего действий, феномен высокой антиоксидантной активности этих соединений имеет невысокую конечную значимость. В то же

время свойства четырех указанных соединений могут быть предметом интереса будущих исследований.

Заключительным этапом обсуждения является вопрос о противовоспалительной активности и общей безопасности соединения-лидера **2.10**. В использованной модели ЛПС-индуцированного воспаления на ПМ специфическая противовоспалительная активность **2.10** подтверждена не была — снижение продукции NO, отмеченное в исследовании, наблюдалось преимущественно в концентрациях, для которых наблюдалось цитотоксическое действие (≥ 250 мкМ), тогда как в субтоксическом диапазоне концентраций достоверного эффекта выявлено не было. По меньшей мере наблюдаемый результат указывает на то, что для соединения **2.10** не является характерным ингибирование внутриклеточных воспалительных каскадов. Последнее могло бы иметь ценность для супрессии фиброгенеза. При этом мы отмечаем, что ввиду отсутствия в модели компонента, связанного с индукцией воспалительной реакции некими поврежденными молекулярными паттернами (например гликированным белком), способными выполнять роль триггеров для продукции NO (вместо таковых был использован ЛПС), необходимы дальнейшие уточняющие исследования. В отношении безопасности совокупный результат двух методик оценки цитотоксичности свидетельствует о вероятной приемлемой переносимости **2.10**, хотя трансляция результатов клеточных исследований токсичности сложна и в дальнейшем потребует более сложно организованных биологических моделей.

Таким образом, настоящая работа определяет эпоксиизоиндольный каркас как перспективную основу для создания соединений с сочетанием антигликирующих и антиоксидантных свойств, представляет перспективные направления модификации исходного эпоксиизоиндольного скаффолда для разработки новых лекарственных препаратов и выделяет найденный скаффолд более высокого порядка — соединение **2.10** — в качестве сбалансированного стартового кандидата для дальнейшей оптимизации структуры. В методическом аспекте в работе описана стратегия поиска средств для профилактики и лечения патологий, зависящих от пусковых механизмов повреждения гликированием и окислительным стрессом, в том числе фиброзных болезней.

Ограничения исследования

Несмотря на все достоинства, данное исследование имеет ряд ограничений:

1. Исследование носит пилотный и поисковый характер.

2. Несмотря на достаточную обоснованность связи изменений внеклеточного матрикса под действием гликирования, а также окислительного стресса и воспаления с механизмами фиброгенеза, в работе отсутствуют прямые конечные точки, отражающие динамику фиброзных изменений, включая модели тканевого/органного фиброза. Следовательно, выводы об антифиброзном потенциале логически обоснованы, но имеют инференциальный характер.
3. Все использованные в исследовании экспериментальные модели относятся к *in vitro* и *in cellulo*. При оценке антигликирующих свойств исследование ограничено одним модельным белком (БСА), клеточные исследования ограничены одним видом клеток (первичными ПМ мыши).
4. Несмотря на предпринятые меры по снижению методической интерференции в тест-системах, полностью исключить ее нельзя. Противовоспалительное действие соединения-лидера не подтверждено,

а наблюдаемый эффект связан с цитотоксичностью.

5. Стабильность исследуемых соединений в условиях используемых тест-систем не проверялась и не была предметом исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования установлено, что соединение **2.10** ((3aRS,6SR,7aRS)-7a-хлор-N-(4-хлорфенил)-1,6,7,7a-тетрагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-2(3H)-карботиоамид) сочетает антигликирующую и антиоксидантную активность при отсутствии значимой цитотоксичности. Противовоспалительная активность у соединения **2.10**, однако, выявлена не была. Несмотря на это, установленный профиль активности указывает на потенциал соединения в качестве молекулярной основы более высокого порядка (нежели исходный эпоксиизоиндол), пригодной для направленного конструирования новых средств профилактики и лечения состояний, связанных с повреждающим действием гликирования и окислительного стресса, в особенности средств профилактики и лечения фиброзных заболеваний.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда и Администрации Волгоградской области № 24-24-20112 (<https://rscf.ru/project/24-24-20112/>).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

У.М. Ибрагимова — разработка методологии, анализ данных, проведение исследования, администрирование проекта, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи, визуализация; Н.В. Валуцкий — разработка методологии, анализ данных, проведение исследования, администрирование проекта, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; В.Р. Райберг, С.А. Сорокина, К.И. Жукова, Д.К. Дерягин, И.С. Ухоренко, А.А. Григорьева, Д.М. Щевников — разработка методологии, анализ данных, проведение исследования; В.П. Зайцев — разработка методологии, анализ данных, проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; Р.А. Литвинов — концептуализация, разработка методологии, обеспечение исследования, администрирование проекта, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи, руководство, привлечение финансирования. 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. Basak T., Saraswati S. Editorial: Fibrotic tissue remodeling as a driver of disease pathogenesis // Front Mol Biosci. — 2023. — Vol. 10. — P. 1278388. DOI: 10.3389/fmolb.2023.1278388
2. Younesi F.S., Miller A.E., Barker T.H., Rossi F.M.V., Hinz B. Fibroblast and myofibroblast activation in normal tissue repair and fibrosis // Nat Rev Mol Cell Biol. — 2024. — Vol. 25, No. 8. — P. 617–638. DOI: 10.1038/s41580-024-00716-0. Erratum in: Nat Rev Mol Cell Biol. — 2024. — Vol. 25, No. 8. — P. 671. DOI: 10.1038/s41580-024-00744-w
3. Mack M. Inflammation and fibrosis // Matrix Biol. — 2018. — Vol. 68-69. — P. 106–121. DOI: 10.1016/j.matbio.2017.11.010
4. Hao H., Li X., Li Q., Lin H., Chen Z., Xie J., Xuan W., Liao W., Bin J., Huang X., Kitakaze M., Liao Y. FGF23 promotes myocardial fibrosis in mice through activation of β -catenin // Oncotarget. — 2016. — Vol. 7, No. 40. — P. 64649–64664. DOI: 10.18632/oncotarget.11623
5. Li Y., Zhao J., Yin Y., Li K., Zhang C., Zheng Y. The Role of IL-6 in Fibrotic Diseases: Molecular and Cellular Mechanisms // Int J Biol Sci. — 2022. — Vol. 18, No. 14. — P. 5405–5414. DOI: 10.7150/ijbs.75876
6. O'Reilly S. Interleukin-11 and its eminent role in

- tissue fibrosis: a possible therapeutic target // *Clin Exp Immunol.* – 2023. – Vol. 214, No. 2. – P. 154–161. DOI: 10.1093/cei/uxad108
7. Mayorca-Guiliani A.E., Leeming D.J., Henriksen K., Mortensen J.H., Nielsen S.H., Anstee Q.M., Sanyal A.J., Karsdal M.A., Schuppan D. ECM formation and degradation during fibrosis, repair, and regeneration // *NPJ Metab Health Dis.* – 2025. – Vol. 3, No. 1. – P. 25. DOI: 10.1038/s44324-025-00063-4
 8. Roh J.S., Sohn D.H. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases // *Immune Netw.* – 2018. – Vol. 18, No. 4. – P. e27. DOI: 10.4110/in.2018.18.e27
 9. Otoupalova E., Smith S., Cheng G., Thannickal V.J. Oxidative Stress in Pulmonary Fibrosis // *Compr Physiol.* – 2020. – Vol. 10, No. 2. – P. 509–547. DOI: 10.1002/cphy.c190017
 10. Zhao J., Randive R., Stewart J.A. Molecular mechanisms of AGE/RAGE-mediated fibrosis in the diabetic heart // *World J Diabetes.* – 2014. – Vol. 5, No. 6. – P. 860–867. DOI: 10.4239/wjd.v5.i6.860
 11. De Vriese A.S., Flyvbjerg A., Mortier S., Tilton R.G., Lameire N.H. Inhibition of the interaction of AGE-RAGE prevents hyperglycemia-induced fibrosis of the peritoneal membrane // *J Am Soc Nephrol.* – 2003. – Vol. 14, No. 8. – P. 2109–2118. DOI: 10.1681/ASN.V1482109
 12. Li L., Li Q., Wei L., Wang Z., Ma W., Liu F., Shen Y., Zhang S., Zhang X., Li H., Qian Y. Dexamethasone combined with berberine is an effective therapy for bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats // *Exp Ther Med.* – 2019. – Vol. 18, No. 4. – P. 2385–2392. DOI: 10.3892/etm.2019.7861
 13. Gulbrandsen H.S., Serigstad H., Read M.L., Joos I., Gundersen L.L. Formation of 8-Hydroxyphenanthridines by Microwave-Mediated IMDAF Reactions. – Vol. Synthesis Directed towards Lycorine Alkaloids // *Eur J Org Chem.* – 2019. – Vol. – 2019, No. 35. – P. 6044–6052. DOI: 10.1002/ejoc.201901000
 14. Read M.L., Krapp A., Miranda P.O., Gundersen L.L. Synthesis of complex fused polycyclic heterocycles utilizing IMDAF reactions of allylamino- or allyloxy-furyl(hetero)arenes // *Tetrahedron.* – 2012. – Vol. 68. – P. 1869–1885. DOI: 10.1016/j.tet.2011.12.079
 15. Zubkov F.I., Ershova J.D., Zaytsev V.P., Obushak M.D., Matychuk V.S., Sokolova E.A., Khrustalev V.N., Varlamov A.V. The first example of an intramolecular Diels–Alder furan (IMDAF) reaction of iminium salts and its application in a short and simple synthesis of the isoindolo[1,2-*a*] isoquinoline core of the jamtine and hirsutine alkaloids // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51. – P. 6822–6824. DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.10.046
 16. Zubkov F.I., Ershova J.D., Orlova A.A., Zaytsev V.P., Nikitina E.V., Peregudov A.S., Gurbanov A.V., Borisov R.S., Khrustalev V.N., Maharramov A.M., Varlamov A.V. A new approach to construction of isoindolo[1,2-*a*] isoquinoline alkaloids Nuevamine, Jamtine, and Hirsutine via IMDAF reaction // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65. – P. 3789–3803. DOI: 10.1016/j.tet.2009.02.024
 17. Zubkov F.I., Nikitina E.V., Galeev T.R., Zaytsev V.P., Khrustalev V.N., Novikov R.A., Orlova D.N., Varlamov A.V. General synthetic approach towards annelated 3a,6-epoxyisoindoles by tandem acylation/IMDAF reaction of furylazaheterocycles. Scope and limitations // *Tetrahedron.* – 2014. – Vol. 70. – P. 1659–1690. DOI: 10.1016/j.tet.2014.01.008
 18. Nadirova M.A., Khanova A.V., Zubkov F.I., Mertsalov D.F., Kolesnik I.A., Petkevich S.K., Potkin V.I., Shetnev A.A., Presnukhina S.I., Sinelshchikova A.A., Grigoriev M.S., Zaytsev V.P. Cascade of the Hinsberg/IMDAF reactions in the synthesis of 2-arylsulfonyl-3a,6-epoxyisoindoles and 4a,7-epoxyisoquinolines in water // *Tetrahedron.* – 2021. – Vol. 85. – P. 132032. DOI: 10.1016/j.tet.2021.132032
 19. Zubkov F.I., Mertsalov D.F., Zaytsev V.P., Varlamov A.V., Gurbanov A.V., Dorovatovskii P.V., Timofeeva T.V., Khrustalev V.N., Mahmudov K.T. Halogen bonding in Wagner–Meerwein rearrangement products // *J Mol Liq.* – 2018. – Vol. 249. – P. 949–952. DOI: 10.1016/j.molliq.2017.11.116
 20. Trastulli Colangeli S., Campana F., Ferlin F., Vaccaro L. A waste-minimized protocol for electrochemical reductive amination and its environmental assessment // *Green Chem.* – 2024. – Vol. 27. – P. 633–641. DOI: 10.1039/d4gc04847d
 21. Müller C., Diehl V., Lichtenhaler F.W. Building blocks from sugars. Part 23. Hydrophilic 3-pyridinol from fructose and isomaltulose // *Tetrahedron.* – 1998. – Vol. 54. – P. 10703–10712. DOI: 10.1016/S0040-4020(98)00634-6
 22. Deng J., Mo L.P., Zhao F.Y., Hou L.L., Yang L., Zhang Z.H. Sulfonic acid supported on hydroxyapatite-encapsulated γ -Fe₂O₃ nanocrystallites as a magnetically separable catalyst for one-pot reductive amination of carbonyl compounds // *Green Chem.* – 2011. – Vol. 13. – P. 2576–2584. DOI: 10.1039/C1GC15470B
 23. Saberi D., Akbari J., Mahdudi S., Heydari A. Reductive amination of aldehydes and ketones catalyzed by deep eutectic solvent using sodium borohydride as a reducing agent // *J Mol Liq.* – 2014. – Vol. 196. – P. 208–210. DOI: 10.1016/j.molliq.2014.03.024
 24. Mertsalov D.F., Shchevnikov D.M., Lovtsevich L.V., Novikov R.A., Khrustalev V.N., Grigoriev M.S., Romanycheva A.A., Shetnev A.A., Bychkova O.P., Trenin A.S., Zaytsev V.P. The short route to chalcogenurea-substituted 3a,6-epoxyisoindoles via an intramolecular Diels–Alder furan (IMDAF) reaction. Antibacterial and antifungal activity // *New J Chem.* – 2024. – Vol. 48. – P. 12947–12959. DOI: 10.1039/d4nj01174k
 25. Mertsalov D.F., Lovtsevich L.V., Shchevnikov D.M., Dobrushina Yu.M., Sorokina E.A., Grigoriev M.S., Zaytsev V.P. An intramolecular Diels–Alder reaction in the synthesis of N-aryl-3a,6-epoxyisoindole-2-carbothioamides // *Chem Heterocycl Compd.* – 2024. – Vol. 60. – P. 512–523. DOI: 10.1007/s10593-024-03369-1
 26. Whiteman M., Li L., Rose P., Tan C.H., Parkinson D.B., Moore P.K. The effect of hydrogen sulfide donors on lipopolysaccharide-induced formation of inflammatory mediators in macrophages // *Antioxid Redox Signal.* – 2010. – Vol. 12, No. 10. – P. 1147–1154. DOI: 10.1089/ars.2009.2899
 27. Fathy M., Fawzy M.A., Hintzsche H., Nikaido T., Dandekar T., Othman E.M. Eugenol Exerts Apoptotic Effect and Modulates the Sensitivity of HeLa Cells to Cisplatin and Radiation // *Molecules.* – 2019. – Vol. 24, No. 21. – P. 3979. DOI: 10.3390/molecules24213979
 28. El-Demerdash E. Anti-inflammatory and antifibrotic effects of methyl palmitate // *Toxicol Appl*

- Pharmacol. – 2011. – Vol. 254, No. 3. – P. 238–244. DOI: 10.1016/j.taap.2011.04.016
29. Plumb J.A., Milroy R., Kaye S.B. Effects of the pH dependence of 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide-formazan absorption on chemosensitivity determined by a novel tetrazolium-based assay // *Cancer Res.* – 1989. – Vol. 49, No. 16. – P. 4435–4440.
 30. McComb R.B., Bond L.W., Burnett R.W., Keech R.C., Bowers G.N. Jr. Determination of the molar absorptivity of NADH // *Clin Chem.* – 1976. – Vol. 22, No. 2. – P. 141–150.
 31. Freyer D., Harms C. Kinetic Lactate Dehydrogenase Assay for Detection of Cell Damage in Primary Neuronal Cell Cultures // *Bio Protoc.* – 2017. – Vol. 7, No. 11. – P. e2308. DOI: 10.21769/BioProtoc.2308
 32. Potter T.M., Cedrone E., Neun B.W., Dobrovolskaia M.A. Detection of Nitric Oxide Production by the Macrophage Cell Line RAW264.7: Version 2. 2020. In: National Cancer Institute's Nanotechnology Characterization Laboratory Assay Cascade Protocols [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). – 2005. NCL Method ITA-7.
 33. Cho S.J., Roman G., Yeboah F., Konishi Y. The road to advanced glycation end products: a mechanistic perspective // *Curr Med Chem.* – 2007. – Vol. 14, No. 15. – P. 1653–1671. DOI: 10.2174/092986707780830989
 34. Yeh W.J., Hsia S.M., Lee W.H., Wu C.H. Polyphenols with antiglycation activity and mechanisms of action: A review of recent findings // *J Food Drug Anal.* – 2017. – Vol. 25, No. 1. – P. 84–92. DOI: 10.1016/j.jfda.2016.10.017
 35. Spasov A.A., Brel A.K., Litvinov R.A., Lisina S.V., Kucheryavenko A.F., Budaeva Yu.N., Salaznikova O.A., Rashchenko A.I., Shamshina D.D., Batrakov V.V., Ivanov A.V. Evaluation of N-Hydroxy-, N-Methoxy-, and N-Acetoxybenzoyl-Substituted Derivatives of Thymine and Uracil as New Substances for Prevention and Treatment of Long-Term Complications of Diabetes Mellitus // *Russ J Bioorg Chem.* – 2018. – Vol. 44, No. 6. – P. 769–777. DOI: 10.1134/S1068162019010163
 36. Wynn T.A., Ramalingam T.R. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease // *Nat Med.* – 2012. – Vol. 18, No. 7. – P. 1028–1040. DOI: 10.1038/nm.2807
 37. Fournet M., Bonté F., Desmoulière A. Glycation Damage: A Possible Hub for Major Pathophysiological Disorders and Aging // *Aging Dis.* – 2018. – Vol. 9, No. 5. – P. 880–900. DOI: 10.14336/AD.2017.1121
 38. Vona R., Pallotta L., Cappelletti M., Severi C., Matarrese P. The Impact of Oxidative Stress in Human Pathology: Focus on Gastrointestinal Disorders // *Antioxidants (Basel).* – 2021. – Vol. 10, No. 2. – P. 201. DOI: 10.3390/antiox10020201
 39. Makena P., Kikalova T., Prasad G.L., Baxter S.A. Oxidative Stress and Lung Fibrosis: Towards an Adverse Outcome Pathway // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24, No. 15. – P. 12490. DOI: 10.3390/ijms241512490
 40. Shroff A., Mamalis A., Jagdeo J. Oxidative Stress and Skin Fibrosis // *Curr Pathobiol Rep.* – 2014. – Vol. 2, No. 4. – P. 257–267. DOI: 10.1007/s40139-014-0062-y
 41. Verzijl N., DeGroot J., Ben Z.C., Brau-Benjamin O., Maroudas A., Bank R.A., Mizrahi J., Schalkwijk C.G., Thorpe S.R., Baynes J.W., Bijlsma J.W., Lafeber F.P., TeKoppele J.M. Crosslinking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage: a possible mechanism through which age is a risk factor for osteoarthritis // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46, No. 1. – P. 114–123. DOI: 10.1002/1529-0131(200201)46:1<114::AID-ART10025>3.0.CO;2-P
 42. Lloyd S.M., He Y. Exploring Extracellular Matrix Crosslinking as a Therapeutic Approach to Fibrosis // *Cells.* – 2024. – Vol. 13, No. 5. – P. 438. DOI: 10.3390/cells13050438
 43. Lyu C., Kong W., Liu Z., Wang S., Zhao P., Liang K., Niu Y., Yang W., Xiang C., Hu X., Li X., Du Y. Advanced glycation end-products as mediators of the aberrant crosslinking of extracellular matrix in scarred liver tissue // *Nat Biomed Eng.* – 2023. – Vol. 7, No. 11. – P. 1437–1454. DOI: 10.1038/s41551-023-01019-z
 44. Wang K., Wen D., Xu X., Zhao R., Jiang F., Yuan S., Zhang Y., Gao Y., Li Q. Extracellular matrix stiffness-The central cue for skin fibrosis // *Front Mol Biosci.* – 2023. – Vol. 10. – P. 1132353. DOI: 10.3389/fmolb.2023.1132353
 45. Liu R.M., Desai L.P. Reciprocal regulation of TGF- β and reactive oxygen species: A perverse cycle for fibrosis // *Redox Biol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 565–577. DOI: 10.1016/j.redox.2015.09.009
 46. Dong H., Zhang Y., Huang Y., Deng H. Pathophysiology of RAGE in inflammatory diseases // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 931473. DOI: 10.3389/fimmu.2022.931473
 47. Richter K., Kietzmann T. Reactive oxygen species and fibrosis: further evidence of a significant liaison // *Cell Tissue Res.* – 2016. – Vol. 365, No. 3. – P. 591–605. DOI: 10.1007/s00441-016-2445-3
 48. Peng X., Ma J., Chen F., Wang M. Naturally occurring inhibitors against the formation of advanced glycation end-products // *Food Funct.* – 2011. – Vol. 2, No. 6. – P. 289–301. DOI: 10.1039/c1fo10034c
 49. Augustyniak A., Bartosz G., Cipak A., Duburs G., Horáková L., Luczaj W., Majekova M., Odysseos A.D., Rackova L., Skrzydlewska E., Stefek M., Strosová M., Tirzitis G., Venskutonis P.R., Viskupicova J., Vranka P.S., Zarković N. Natural and synthetic antioxidants: an updated overview // *Free Radic Res.* – 2010. – Vol. 44, No. 10. – P. 1216–1262. DOI: 10.3109/10715762.2010.508495
 50. Reddy V.P., Garrett M.R., Perry G., Smith M.A. Carnosine: a versatile antioxidant and antiglycating agent // *Sci Aging Knowledge Environ.* – 2005. – Vol. 2005, No. 18. – P. pe12. DOI: 10.1126/sageke.2005.18.pe12
 51. Kosmachevskaya O.V., Nasybullina E.I., Pugachenko I.S., Novikova N.N., Topunov A.F. Antiglycation and Antioxidant Effect of Nitroxyl towards Hemoglobin // *Antioxidants (Basel).* – 2022. – Vol. 11, No. 10. – P. 2007. DOI: 10.3390/antiox11102007
 52. Liu H., Huo X., Wang S., Yin Z. The inhibitory effects of natural antioxidants on protein glycation as well as aggregation induced by methylglyoxal and underlying mechanisms // *Colloids Surf B Biointerfaces.* – 2022. – Vol. 212. – P. 112360. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2022.112360
 53. Intagliata S., Spadaro A., Lorenti M., Panico A., Siciliano E.A., Barbagallo S., Macaluso B., Kamble S.H., Modica M.N., Montenegro L. In Vitro Antioxidant and Anti-Glycation Activity of Resveratrol and Its Novel Triester with Trolox // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – Vol. 10, No. 1. – P. 12. DOI: 10.3390/antiox10010012
 54. Caruso G., Di Pietro L., Cardaci V., Maugeri S., Caraci F.

- The therapeutic potential of carnosine: Focus on cellular and molecular mechanisms // *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* – 2023. – Vol. 4. – P. 100153. DOI: 10.1016/j.crphar.2023.100153
55. Sirangelo I., Borriello M., Liccardo M., Scafuro M., Russo P., Iannuzzi C. Hydroxytyrosol Selectively Affects Non-Enzymatic Glycation in Human Insulin and Protects by AGEs Cytotoxicity // *Antioxidants (Basel).* – 2021. – Vol. 10, No. 7. – P. 1127. DOI: 10.3390/antiox10071127
56. Ibragimova U.M., Valuisky N.V., Sorokina S.A., Zhukova X.I., Raiberg V.R., Litvinov R.A. Antiglycation Activity of Isoindole Derivatives and Its Prediction Using Frontier Molecular Orbital Energies. *Mol Biol (Mosk).* – 2024. – Vol. 58, No. 6. – P. 1052–1060. DOI: 10.1134/S0026893324700638
57. Speck K., Magauer T. The chemistry of isoindole natural products // *Beilstein J Org Chem.* – 2013. – Vol. 9. – P. 2048–2078. DOI: 10.3762/bjoc.9.243

АВТОРЫ

Ибрагимова Умида Махсатовна — ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9141-4417. E-mail: iumida888@gmail.com

Валуйский Никита Вадимович — лаборант-исследователь лаборатории метаболитных лекарственных средств ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0000-8539-6590. E-mail: Ajl024FiB@gmail.com

Райберг Виолетта Романовна — лаборант-исследователь лаборатории метаболитных лекарственных средств ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0002-8217-8381. E-mail: vita.raiberg@gmail.com

Сорокина Светлана Александровна — лаборант-исследователь лаборатории метаболитных лекарственных средств ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0000-3110-0213. E-mail: sveta.sorokina182839@gmail.com

Жукова Ксения Ивановна — лаборант-исследователь лаборатории метаболитных лекарственных средств ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0006-7454-8337. E-mail: zhukovaksenia11@gmail.com

Дерягин Денис Константинович — студент

4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0008-8427-0222. E-mail: denis_deryagin777@mail.ru

Ухоренко Илья Сергеевич — студент 3 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0005-7613-4317. E-mail: Uxorenko@gmail.com

Григорьева Алеся Александровна — бакалавр 4 года обучения кафедры органической химии РУДН. ORCID ID: 0009-0001-9297-5379. E-mail: elenaaa448@gmail.com

Щевников Дмитрий Михайлович — аспирант 2 года обучения кафедры органической химии РУДН. ORCID ID: 0009-0000-9485-6341. E-mail: shchevnikov.dm@gmail.com

Зайцев Владимир Петрович — кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии РУДН. ORCID ID: 0000-0001-9175-7583. E-mail: zaytsev-vp@rudn.ru

Литвинов Роман Александрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории метаболитных лекарственных средств ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; генеральный директор ООО «Инновита». ORCID ID: 0000-0002-0162-0653. E-mail: litvinov_r@innovita.com

УДК 615.1 (616.052+616.053+616.055)-470.630



Характеристика потребителей сахароснижающих препаратов в рамках льготного лекарственного обеспечения на примере Ставропольского края

Р.И. Ягудина¹, О.Л. Листова²

¹Федеральное 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

²Министерство здравоохранения Ставропольского края, Россия, 355000, г. Ставрополь, ул. Маршала Жукова, д. 42/311

E-mail: olglistova@yandex.ru

Получена 10.08.2025

После рецензирования 30.10.2025

Принята к печати 11.11.2025

Цель. Изучить основные характеристики потребителей сахароснижающих препаратов (ССП) в рамках льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) в Ставропольском крае (СК).

Материалы и методы. Основу исследования составила деперсонифицированная информация о пациентах с сахарным диабетом (СД) базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД и данных ГБУЗ СК «Краевой эндокринологический диспансер». Использованы методы сравнительного, ретроспективного, графического анализов, группировки, определения средних величин.

Результаты. Среди льготополучателей с СД в СК преобладают лица с СД II типа. В группе СД I типа преобладают мужчины (свыше 55,0%), среди пациентов с СД II типа — женщины (65,0%). Наибольший удельный вес среди льготополучателей с СД I типа занимают лица от 30 до 60 лет, с СД II типа преобладают лица в возрасте от 60 до 80 лет, (70,44% — 2025 г.). Отмечено увеличение численности льготополучателей с длительностью течения заболевания до 5 лет и свыше 10 лет. Продолжительность жизни льготополучателей с СД I типа имеет тенденцию незначительного, но стабильного повышения, для пациентов с СД II типа — остается практически неизменной. Отмечена положительная тенденция в достижении нормы гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у льготополучателей с СД I типа, и для каждого третьего пациента с СД II типа. Для каждого третьего льготополучателя с СД I типа и для 70,0% с СД II типа значения индекса массы тела (ИМТ) выше нормы. Определена структура потребления ССП и выявлены изменения в соотношении использования групп пероральных ССП и отдельных торговых наименований лекарственных препаратов.

Заключение. Выделены общие характеристики льготополучателей с СД в зависимости от его типа, половозрастного состава, длительности заболевания, продолжительности жизни, достижению уровня гликированного гемоглобина, ИМТ, использованию ЛП в терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет; льготополучатели; сахароснижающие средства; портрет потребителя; Ставропольский край

Список сокращений: ССП — сахароснижающие препараты; IDF — Международной федерации диабета; СД — сахарный диабет; СЗЗ — социально значимые заболевания; ЛЛО — льготное лекарственное обеспечение; ЛП — лекарственные препараты; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела; ТН — торговое наименование.

Для цитирования: Р.И. Ягудина, О.Л. Листова. Характеристика потребителей сахароснижающих препаратов в рамках льготного лекарственного обеспечения на примере Ставропольского края. *Фармация и фармакология*. 2025;13(6):515-528. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-6-515-528

© Р.И. Ягудина, О.Л. Листова, 2025

For citation: R.I. Yagudina, O.L. Listova. Characteristics of consumers of hypoglycemic drugs within the framework of preferential drug provision, using the example of the Stavropol Territory. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(6):515-528. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-6-515-528

Characteristics of consumers of hypoglycemic drugs within the framework of preferential drug provision, using the example of the Stavropol Territory

R.I. Yagudina¹, O.L. Listova²

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

² Ministry of Health of the Stavropol Territory,
42/311 Marshal Zhukov Str., Stavropol, Russia, 355000

E-mail: olglistova@yandex.ru

Received 10 Aug 2025

After peer review 30 Oct 2025

Accepted 11 Nov 2025

The aim. To study the main characteristics of consumers of hypoglycemic drugs (HGD) within the framework of preferential drug provision (PDP) in the Stavropol Territory (ST).

Materials and methods. The study was based on depersonalized information about patients with diabetes mellitus (DM) from the database of clinical and epidemiological monitoring of DM and data from the Regional Endocrinological Dispensary. Methods of comparative, retrospective, graphical analyses, grouping, and determination of average values were used.

Results. Among the beneficiaries with DM in the ST, individuals with type II DM prevail. In the type I DM group, men predominate (over 55.0%), while among patients with type II DM, women predominate (65.0%). The largest proportion among beneficiaries with type I DM is occupied by individuals from 30 to 60 years old, with type II DM, individuals aged 60 to 80 years predominate (70.44% — 2025). The increase in the number of beneficiaries with a disease duration of up to 5 years and over 10 years was noted. The life expectancy of beneficiaries with type I DM tends to increase slightly but steadily, while for patients with type II DM, it remains practically unchanged. A positive trend was noted in achieving the norm of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) in beneficiaries with type I DM, and for every third patient with type II DM. For every third beneficiary with type I DM and for 70.0% with type II DM, body mass index (BMI) values are above normal. The structure of HGD consumption was determined, and changes in the ratio of the use of groups of oral HGD and individual trade names of drugs were revealed.

Conclusion. The general characteristics of beneficiaries with DM were identified, depending on its type, age and sex composition, duration of the disease, life expectancy, achievement of glycated hemoglobin levels, BMI, and the use of drugs in therapy.

Keywords: diabetes mellitus; beneficiaries; hypoglycemic agents; consumer portrait; Stavropol Territory

Abbreviations: HGD — hypoglycemic drugs; IDF — International Diabetes Federation; DM — diabetes mellitus; SSD — socially significant diseases; PDP — preferential drug provision; DP — drugs; HbA_{1c} — glycated hemoglobin; BMI — body mass index; TN — trade name.

ВВЕДЕНИЕ

Характеристика групп льготополучателей с различными формами нозологических заболеваний может рассматриваться как комплекс общих и устойчивых признаков, демографических и социальных показателей, гендерных различий, позволяющих проанализировать состояние здоровья, выявить проблемные вопросы в организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения, выработать обобщенный подход к потребностям пациента, определить уровень его удовлетворенности и сформировать целевые группы для качественной оценки заболеваемости и эффективности мероприятий по совершенствованию медицинской помощи и лекарственного обеспечения [1–3].

Изучение медико-социального статуса пациентов вызывает интерес многих исследователей и проводится на различных этапах оказания медицинской помощи: на

стационарном этапе путем изучения контингента больных по основному заболеванию и наличию сопутствующих заболеваний, учитывая результаты лечения и затраты системы здравоохранения [4, 5]; на амбулаторном этапе — соединяя полученные результаты социального портрета пациента, реализации его потребностей, степени удовлетворенности с приверженностью к лечению, оценками медицинской помощи и обеспечению ЛП [6, 7]. Особый интерес представляют результаты формирования клинко-социального портрета пациентов с различными нозологическими заболеваниями, проведенные в разное время и в различных субъектах РФ [8–10]. Результаты исследования позволяют получить не только общее представление о структуре болезней на данной территории, изучить распространённость отдельных заболеваний, установить вариабельность показателей и получить характеристики пациентов, которые могут быть использованы

при формировании групп для проведения клинических исследований [11], при разработке и внедрении регионально адаптированных программ медицинской помощи, профилактики и реабилитации пациентов, а также позволяют оценить уровень организации лекарственного обеспечения [12].

Высокий уровень распространённости СД, большой риск инвалидизации трудоспособного населения [13–15], обеспечение данных пациентов лекарственными средствами за счет бюджетов всех уровней, способствует расширению направления научных исследований, связанных с распространённостью заболеваний на основании статистических данных [16], формированию социального портрета основного контингента пациента с СД в РФ [17], изучению социальных характеристик пациентов СД с учетом возникших осложнений течения заболевания [19–21]. Кроме того все вышесказанное, способствует изучению и прогнозированию рынка ССП, принятию обоснованных управленческих решений по планированию объема и использования ресурсов здравоохранения, а также выявлению вариативности в субъектах РФ при использовании ЛП в терапии пациентов с СД, имеющих право на льготное ЛЛО, способствует оценке сахароснижающей терапии и изменения тактики использования ЛП.

База данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД на территории РФ (<https://diaregistry.ru/>) служит источником информации о численности пациентов. Так по данным на 01.07.2025 г. численность больных СД I типа составила 304 587 человек, СД II типа — 5 227 108 человек. В соответствии с опубликованным на данном сайте рейтинге регионов, Ставропольский край по состоянию на 01.07.2025 г. занимал 44 место в рейтинге, в 2024 г. — 36 место, что свидетельствует о росте заболеваемости¹, кроме того, важно отметить, что СД отнесен к социально значимым заболеваниям².

ЦЕЛЬ. Изучить основные характеристики потребителей сахароснижающих препаратов в рамках льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) в Ставропольском крае.

Для достижения поставленной цели были решены следующие **задачи**:

- изучена половозрастная характеристика льготополучателей с СД I и II типа;

- проведено распределение и структурирование льготополучателей с СД в зависимости от длительности течения заболевания;
- определены показатели средней продолжительности жизни льготополучателей с СД;
- изучена динамика изменения показателя гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и индекса массы тела (ИМТ) потребителей ССП;
- выделены группы ССП, используемые в терапии СД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Описание методологии исследования

Используя базу данных клинико-эпидемиологического мониторинга численности пациентов с СД на территории Ставропольского края³ в период с 2020 по 2025 гг. по состоянию на 01.07.2025 г. и данных ГБУЗ СК «Краевой эндокринологический диспансер», проведена выкипировка деперсонифицированной информации о пациентах с СД I и II типов. Выбранная информация была сгруппирована в зависимости от типа СД, пола, возраста, длительности течения заболевания, антропометрических характеристик (рост, вес пациента), значения результатов лабораторных исследований гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), принимаемой терапии, позволившая получить половозрастную характеристику льготополучателей, провести анализ по длительности течения заболевания, значения индекса массы тела (ИМТ), достижению целевых показателей по продолжительности жизни и гликированному гемоглобину. Группировка льготополучателей по использованию инсулинотерапии и пероральных ССП позволила определить долю ЛП, используемых в терапии СД.

Для проведения исследования были использованы методы сравнительного, ретроспективного анализа, группировка показателей. Для работы с цифровыми данными были использованы электронные таблицы Excel 2021 (Microsoft Corp., США), содержащие набор стандартных формул и функций для выполнения математических операций. Удельный вес каждой группы пациентов по возрасту, длительности течения заболевания, значениям показателя ИМТ, использование ПСП определяли как отношение сгруппированного числа пациентов к общему количеству пациентов, результат выражали в процентах.

Для расчета средней продолжительности жизни с заболеванием СД использовали описанную в литературе методику [22–23], как соотношение

³ Мониторинг СД. База данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации.

¹ Мониторинг СД. База данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html#content>

² Постановление Правительства РФ от 01.12.2004 № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» (редакция от 31.01.2020 — действует с 11.02.2020). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=356130>

общего количества прожитых лет всех пациентов с заболеванием СД к общему количеству пациентов с СД в анализируемом периоде (год):

$$\text{СПЖ} = \frac{\sum_{i=0}^n \text{ЧЛ}}{N - n},$$

где СПЖ — средняя продолжительность жизни, n лет; ЧЛ — общее количество прожитых лет, человека/лет (определяется как общая сумма прожитых лет всеми пациентами с СД); N — общее количество пациентов с СД, n — количество пациентов, умерших в анализируемый период, год.

Для определения доли пациентов по уровню лабораторного показателя гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) использовали утвержденные границы показателя — менее 7%, от 7,0 до 7,9%, от 8,0 до 8,9%, — указанные в утвержденных рекомендациях «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом»⁴ [24] и клинических рекомендациях^{5, 6}. Долю пациентов с достигнутым уровнем показателя рассчитывали по формуле:

$$D = \frac{n \times 100\%}{N},$$

где D — доля пациентов с достигнутым уровнем HbA_{1c} , %; n — количество пациентов с выбранным уровнем HbA_{1c} , количество чел.; N — общее количество пациентов с указанным уровнем HbA_{1c} , количество чел.

Для определения ИМТ использовали методику Кетле, как отношение массы тела в килограммах и значения роста пациента, выраженному в метрах, возведенное в квадрат [25]:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела, кг}}{\text{рост, м}^2},$$

Для интерпретации полученных результатов данных ИМТ использовали рекомендации ВОЗ [26]: значения ИМТ до 18,49 — дефицит веса; от 18,5 до 24,99 — нормальная масса тела; от 25,0 до 29,99 — избыточная масса тела (предожирение); и свыше 30,0 — ожирение.

Этическая экспертиза

Авторами для данного исследования не было получено одобрение какого-либо этического комитета. Исследование проведено

без привлечения пациентов, как участников исследования или как объектов изучения; не содержит информацию о протоколах лечения; клинической апробации методов лечения и результатах применения лекарственных средств; не связано с потенциальным риском для пациентов, так как в ходе исследования не прибегали к какому-либо виду медицинского вмешательства, которое бы потребовало письменного согласия пациента и одобрения какого-либо этического комитета.

Информация получена путем выкипировки информации из базы данных клинко-эпидемиологического мониторинга численности пациентов с СД по Ставропольскому краю и данных ГБУЗ СК «Краевой эндокринологический диспансер», которая не содержала персонифицированной информации о конкретных пациентах.

Статистическая обработка

Для работы с цифровыми данными были использованы электронные таблицы MS Excel 2021 (Microsoft Corp., США), содержащие набор стандартных формул и функций для выполнения математических операций. Выше изложены используемые методики расчета показателей с указанием формул, а также используемые границы значений показателей для интерпретации результатов с ссылкой на источники литературы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Деперсонифицированная информация о льготополучателях с СД по Ставропольскому краю, сгруппированная по годам, в зависимости от пола и типа СД и представлена в таблице 1.

В общем контингенте льготополучателей с СД в Ставропольском крае преобладают пациенты с СД II типа, которые составляют до 95,0%, (73 577 льготополучателей в 2025 г.). Полученные результаты перекликаются с данными о распространенности СД в других субъектах РФ [27]. При этом необходимо отметить увеличение удельного веса пациентов с СД II типа с 94,70% (68 965 пациентов) в 2020 г. и до 95,44% (73 577 пациентов) в 2025 г. в общем контингенте пациентов. Среди пациентов с СД I типа преобладают мужчины, их удельный вес немногим более 55,0% (1940 пациентов 2025 г.). В то же время как среди пациентов с СД II типа преобладают женщины, удельный вес которых свыше 65,0% (48 492 пациента в 2025 г.).

Характеристика возрастной структуры льготополучателей с СД I типа представлена на рисунке 1.

Данные возрастной структуры пациентов с СД I типа указывают на преобладание лиц в возрасте от 30 до 60 лет. Доля пациентов этой возрастной группы имеет тенденцию роста с 57,55 до 64,58%, при среднем значении показателя

⁴ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. — 12-й выпуск. — М.: 2025. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.rosinsulin.ru/wp-content/uploads/2025/06/2025_algorithm_12.pdf

⁵ Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Рубрикатор КР. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/290_2

⁶ Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Рубрикатор КР. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/286_2

55,61%, т. е. практически каждый второй льготополучатель находится в этой возрастной категории. Удельный вес льготополучателей с СД I типа в возрасте до 30 лет имеет тенденцию к снижению с 30,26% в 2020 г. (1169 чел.) до 25,86% в 2025 г. (909 чел.), средний показатель удельного веса этой группы — 34,74%. Таким образом, каждый третий пациент находится в возрасте до 30 лет. Льготополучатели в возрасте от 60 до 80 лет составляют немногим более 9,0%, среднее значения удельного веса данной группы 9,38%, доля пациентов старше 80 лет незначительна — до 1,0%.

Результаты изучения возрастной структуры льготополучателей с СД II типа представлены на рисунке 2.

Среди пациентов с СД II типа преобладают лица в возрасте от 60 до 80 лет: удельный вес данной группы имеет тенденцию роста с 66,78% в 2020 г. (46055 чел.) до 70,44% в 2025 г. (51824 чел.), при среднем значении удельного веса данной группы 69,0%. В анализируемом периоде доля льготополучателей в возрасте от 30 до 60 лет увеличилась с 13,15% (9072 чел.) в 2020 г. до 21,85% (16079 чел.) в 2025 г., при среднем значении в 17,98%, пациенты в возрасте старше 80 лет составляю в среднем 12,93%.

Основываясь на том, что СД является хроническим заболеванием, нами проведена группировка численности льготополучателей в зависимости от длительности течения заболевания. Для проведения анализа были выделены границы длительности течения заболевания: до 5 лет, от 5 до 10 лет и свыше 10 лет. Результаты проведенного анализа представлены на рисунке 3.

Представленные данные указывают на увеличение удельного веса льготополучателей с СД I типа с длительностью течения заболевания до 5 лет, удельный вес таких пациентов увеличился с 4,22% (163 чел.) в 2020 г. до 23,94% (1067 чел.) в 2024 г., и, хотя в 2025 г. отмечается снижение удельного веса до 15,11% (531 чел.), при этом средний показатель 14,70% все же превышает значение 2020 г. Увеличение численности лиц с длительностью течения заболевания свидетельствует об отлаженной работе диагностической службы края по выявлению форм СД у пациентов. Длительность заболевания каждого пятого пациента составляет от 5 до 10 лет (средний удельный вес данной группы составляет 22,92%). Наибольший удельный вес занимает группа пациентов с длительностью течения болезни свыше 10 лет, при этом в анализируемом периоде отмечается некоторой сокращение удельного веса данной категории пациентов с 70,52% (2724 чел.) до 66,6% (2341 чел.), при среднем значении показателя 62,39%, что является позитивным фактором и свидетельствует о положительной организации как медицинской помощи, так и лекарственного обеспечения пациентов с СД I типа.

На рисунке 4 представлена структура льготополучателей с СД II типа по длительности течения заболевания.

Представленные данные демонстрируют тенденцию увеличения удельного веса льготополучателей с длительностью заболевания до 5 лет, в анализируемом периоде их доля увеличилась в семь раз, с 5,78% (3988 чел.) в 2020 г. до 38,39% (28247 чел.) в 2025 г., при среднем значении показателя 23,13%. На наш взгляд, увеличение доли льготополучателей этой возрастной группы связано с умелой организацией диагностирования заболевания СД. Удельный вес численности льготополучателей с длительностью течения заболевания от 5 до 10 лет (средний показатель 29,94%) имеет тенденцию к снижению, динамика изменения от 33,31% (22969 чел.) в 2020 г. до 26,05% (19167 чел.) в 2025 г., что является отрицательным моментом и указывает на необходимость более детального изучения причин снижения численности пациентов данной возрастной категории. Положительным фактом является преобладание в анализируемой группе лиц с течением заболевания свыше 10 лет, практически каждый третий (средний показатель 46,94%) льготополучатель с длительностью течения заболевания свыше 10 лет. Тенденция снижения в анализируемом периоде удельного веса данной группы с 60,91% (42008 чел.) в 2020 г. до 35,56% (26163 чел.) в 2025 г. может являться самостоятельным направлением научного исследования по изучению причин сокращения численности пациентов.

Изучение структуры длительности течения заболевания льготополучателей с СД, как I, так и II типов, показало тенденцию преобладания лиц с течением заболевания свыше 10 лет, что свидетельствуют о доступности медицинской помощи и ЛЛО для больных СД, позволяющей увеличить продолжительность их жизни.

Результаты сравнительного анализа средней продолжительности жизни льготополучателей с СД, представлены на рисунке 5.

Результаты проведенного исследования указывают на незначительное, но стабильное повышение продолжительности жизни у льготополучателей с СД I типа, которая в анализируемом периоде возросла с 49,79 лет в 2020 г. до 57,36 лет в 2025 г. Продолжительность жизни льготополучателей с СД II типа остается практически стабильной — около 73 лет. Необходимо указать на преобладание показателя продолжительности жизни льготополучателей с СД II типа, который в 2025 г. составлял 72,38 лет, над таковым у льготополучателей с СД I типа — 57,36 лет (2025 г.), что является существенным достижением организации медицинской помощи и ЛЛО пациентов Ставропольского края.

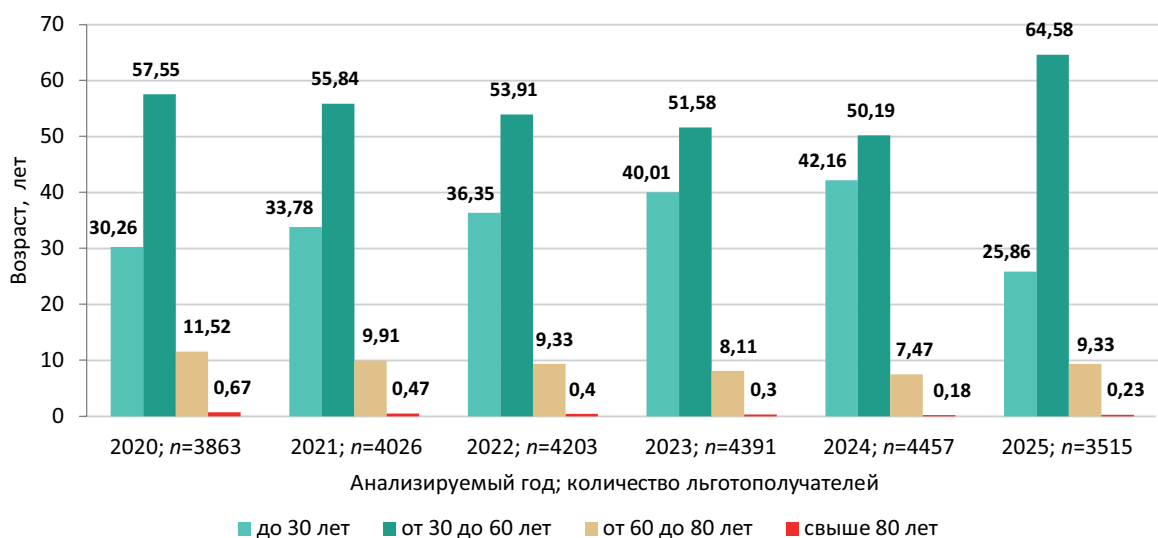


Рисунок 1 – Возрастной состав льготополучателей с сахарным диабетом I типа Ставропольского края, %

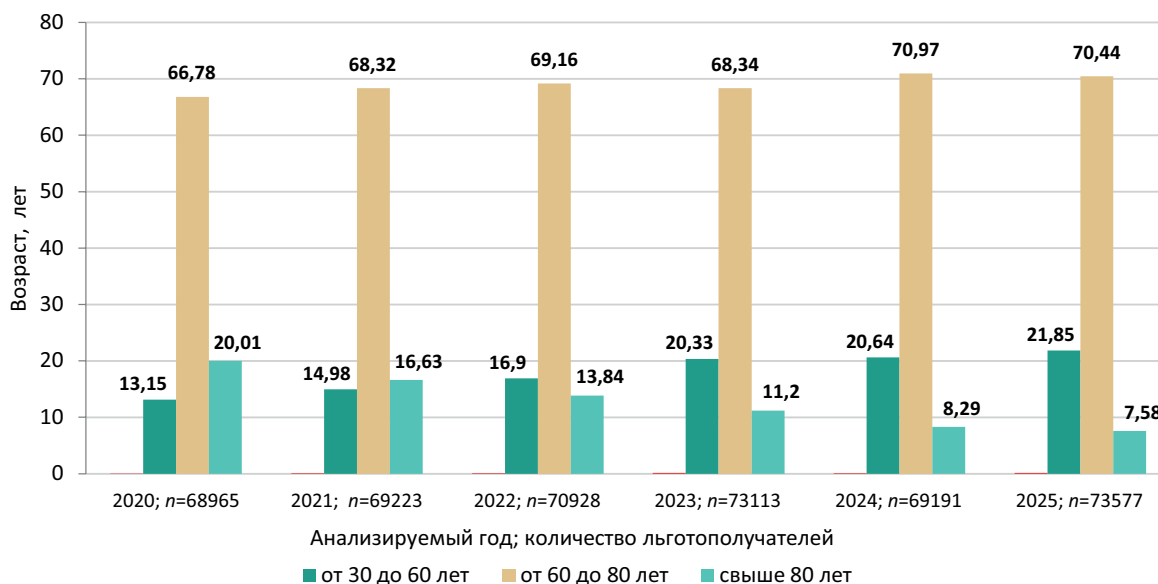


Рисунок 2 — Возрастной состав льготополучателей с сахарным диабетом II типа Ставропольского края, %

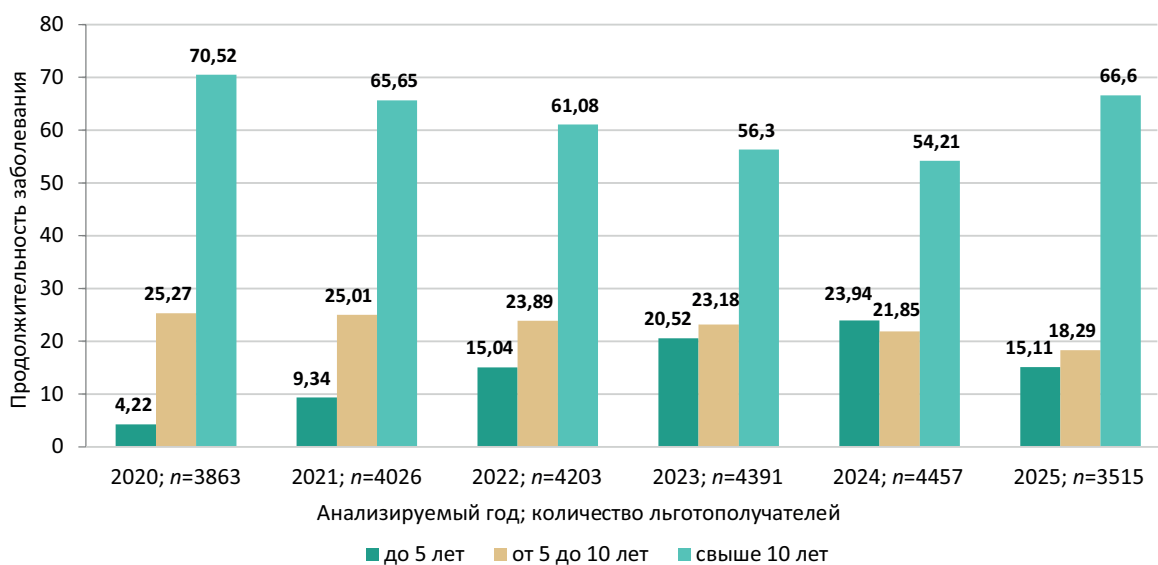


Рисунок 3 — Структура льготополучателей с сахарным диабетом I типа по длительности течения заболевания, %

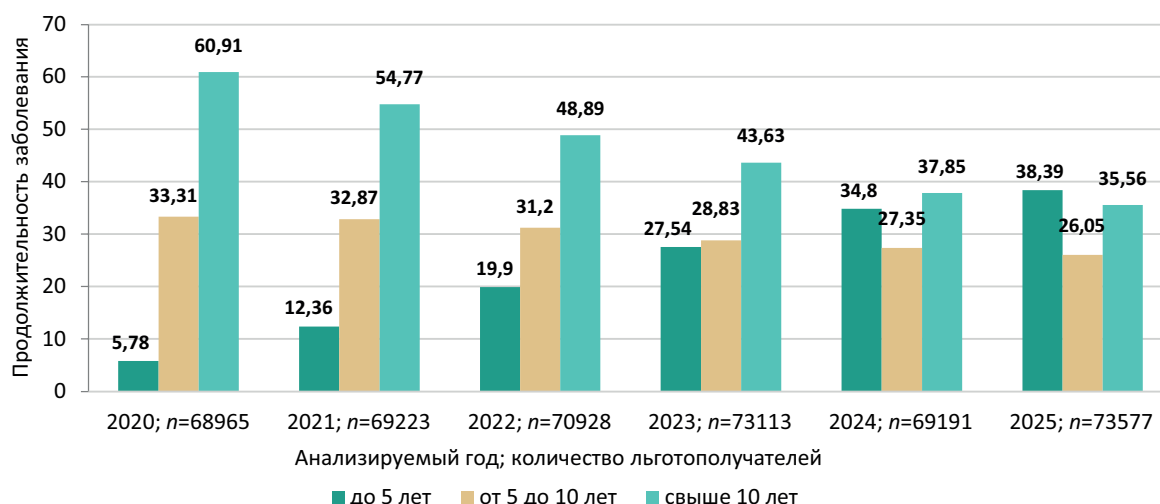


Рисунок 4 – Структура льготополучателей с сахарным диабетом II типа по длительности течения заболевания, %

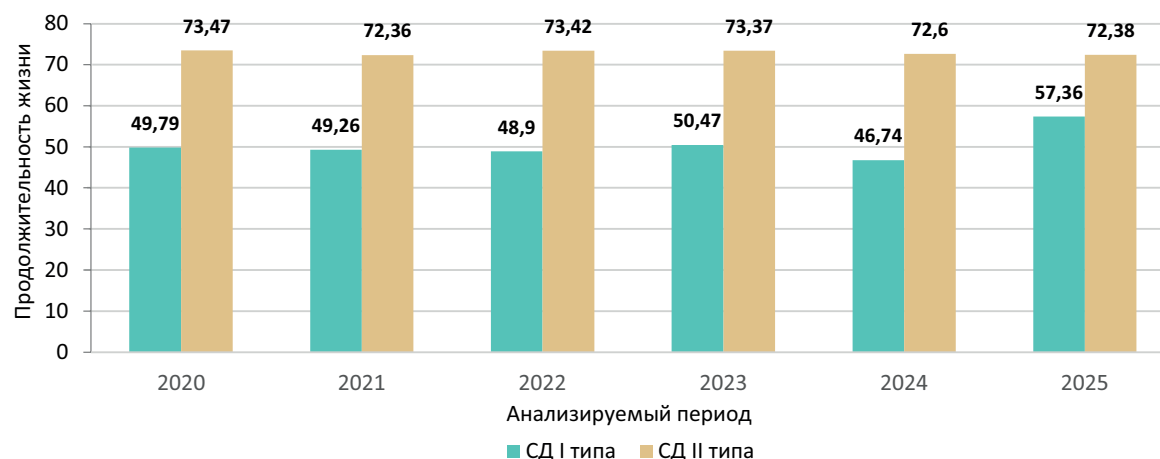


Рисунок 5 — Продолжительность жизни пациентов с сахарным диабетом, число лет

Таблица 1 — Деперсонифицированная характеристика контингента льготополучателей с сахарным диабетом в Ставропольском крае

Показатель	Годы					
	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Всего человек, в том числе	72828	73249	75131	77504	73648	77092
Сахарный диабет I типа						
Итого, чел.	3863	4026	4203	4391	4457	3515
Уд. вес, %	5,30	5,50	5,59	5,67	6,05	4,56
в т. ч. мужчин, чел., (%)	2144 (55,50)	2230 (55,39)	2312 (55,01)	2390 (54,43)	2408 (54,03)	1940 (55,19)
в т. ч. женщин, чел., (%)	1719 (44,50)	1796 (44,61)	1891 (44,99)	2001 (45,57)	2049 (45,97)	1575 (44,81)
Сахарный диабет II типа						
Итого, чел.	68965	69223	70928	73113	69191	73577
Уд. вес, %	94,70	94,50	94,41	94,33	93,95	95,44
в т. ч. мужчин, чел., (%)	22379 (32,45)	22724 (32,83)	23577 (33,24)	24665 (33,74)	23331 (33,72)	25085 (34,09)
в т. ч. женщин, чел., (%)	46586 (67,55)	46499 (67,17)	47351 (66,76)	48448 (66,26)	45860 (66,28)	48492 (65,91)

Таблица 2 — Мониторинг распределения льготополучателей с сахарным диабетом по гликированному гемоглобину (HbA_{1c})

Год	Всего чел.	Лабораторные данные HbA _{1c} , %							
		<7,0		от 7,0 до 7,9		от 8,0 до 8,9		≥9,0	
		чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%
СД I типа									
2020	1937	409	21,12	660	34,07	411	21,22	457	23,59
2021	2031	530	26,10	643	31,66	407	20,04	451	22,21
2022	2175	575	26,44	726	33,38	446	20,51	428	19,68
2023	2857	798	27,93	1246	43,61	415	14,53	398	13,93
2024	3958	1040	26,28	1402	35,42	665	16,80	851	21,50
2025	1986	475	23,92	716	36,05	340	17,12	455	22,91
СД II типа									
2020	24794	7914	31,92	9529	38,43	4490	18,11	2861	11,54
2021	28388	9742	34,32	10575	37,25	5235	18,44	2836	9,99
2022	27446	11248	40,98	9898	36,06	3820	13,92	2480	9,04
2023	43038	17096	39,72	18037	41,91	4540	10,55	3365	7,82
2024	59707	21933	36,73	24625	41,24	6996	11,72	6153	10,31
2025	33445	12013	35,92	13531	40,46	3849	11,51	4052	12,12

Примечание: СД — сахарный диабет.

Таблица 3 — Мониторинг распределения пациентов с сахарным диабетом по показателю индекса массы тела, %

Год	Всего чел.	Уровень пациентов (%) со значением ИМТ							
		<18,49		от 18,50 до 24,99		от 25,0 до 29,99		≥30,0	
		чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%
СД I типа									
2020	3031	293	9,67	1825	60,21	662	21,84	251	8,28
2021	3157	290	9.19	1892	59,93	697	22,08	278	8,80
2022	3475	443	12,75	2027	58,33	731	21,04	274	7,88
2023	3712	471	12,69	2136	57,54	795	21,42	310	8,35
2024	5088	585	11,50	3024	59,43	1112	21,86	367	7,21
2025	2821	85	3,01	1802	63,88	686	24,32	248	7,79
Средние значения ИМТ, %	—	—	9,80	—	59,89	—	22,09	—	8,22
СД II типа									
2020	46703	36	0,07	14638	31,34	11827	25,33	20202	43,26
2021	52868	46	0,09	16812	31,80	13695	25,90	22315	42,21
2022	54203	46	0,08	16518	30,47	13481	24,88	24158	44,57
2023	59559	59	0,09	18121	30,43	14747	24,76	26632	44,72
2024	80449	83	0,10	25117	31,23	20501	25,48	34748	43,19
2025	47574	59	0,12	14597	30,68	11763	24,73	21155	44,47
Средние значения ИМТ, %	—	—	0,09	—	30,99	—	25,18	—	43,74

Примечание: СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 4 — Группы препаратов, используемые в терапии льготополучателей с сахарным диабетом II типа, %

Годы	Производные сульфонилмочевины, A10BV	Инсулины, A10AB, A10AC, A10AD, A10AE	Ингибиторы ДПП-4, A10BN	иНГЛТ-2, A10BK	аГППП, A10BJ
2021	54,0	20,4	3,9	2,3	0,7
2022	53,3	20,4	5,6	4,2	0,8
2023	52,0	19,9	8,4	7,3	0,8
2024	51,6	20,4	13,2	12,6	1,3
2025	50,4	20,2	17,1	17,3	1,9

Примечание: ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; аГППП — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида.

В то же время рассчитанные показатели продолжительности жизни пациентов с СД ниже установленных целевых значений, указанных в краевой программе «Борьба с сахарным диабетом на территории Ставропольского края»⁷ (74,86 лет) и Указа Президента РФ № 309 от 07.05.2024 г. (78 лет)⁸.

Критерием ретроспективной оценки эффективности использования ССП или своевременного изменения терапии для льготополучателей с СД является показатель гликированного гемоглобина, который в рамках Федерального проекта «Борьба с сахарным диабетом» с 2023 г. является целевым индикатором программы⁹. В краевой программе «Борьба с сахарным диабетом на территории Ставропольского края»¹⁰ запланировано увеличение доли пациентов с СД, достигшим уровня гликированного гемоглобина менее или равным 7,0 на конец 2022 г. до 40,70%.

В таблице 2 представлены результаты ретроспективного мониторинга распределения льготополучателей по уровню HbA_{1c} за период с 2020 по 2025 гг.

Представленные данные наглядно демонстрируют увеличение удельного веса льготополучателей с СД I типа с уровнем HbA_{1c} до 7,0% (норма в соответствии с клиническими рекомендациями ≤7,0% или менее 42 ммоль/моль)^{11, 12}. Удельный вес льготополучателей с достижением целевого уровня HbA_{1c} до 7,0% в анализируемом периоде увеличивался с 21,12% (409 чел.) в 2020 г. до 26,28 % (3958 чел.) в 2024 г. Несмотря на то, что произошло незначительное снижение удельного веса в 2025 г. (23,92%, 475 чел.), этот показатель превысил данные за 2020 г. Положительным фактом является снижение удельного веса льготополучателей с высоким

уровнем HbA_{1c} — от 8,0 до 8,9% — удельный вес таких пациентов составлял в 2020 г. 21,22% (411 чел.), а в 2025 г. снизился до 17,12% (340 чел.), а также уменьшение доли льготополучателей со значением HbA_{1c} более 9,0% — с 23,59% (457 чел.) до 22,91% (455 чел.). Результаты снижения доли пациентов с высоким показателем HbA_{1c} свидетельствуют о положительных результатах в организации льготного лекарственного обеспечения пациентов и корректной терапии ССП.

При этом применение ССП обеспечивает положительную тенденцию в достижении нормы HbA_{1c} до 7,0% и для каждого третьего льготополучателей с СД II типа, удельный вес которых увеличился с 31,92% (7914 чел.) в 2020 г. до 35,92% (12013 чел.) в 2025 г. Значительным достижением является тенденция уменьшения удельного веса льготополучателей с более высокими значениями HbA_{1c} от 8,0 до 8,9, доля таких пациентов снизилась с 18,11% (4490 чел.) в 2020 г. до 11,51% (3849 чел.) в 2025 г., но при этом возрастает удельный вес пациентов со значениями HbA_{1c} от 7,0 до 7,9% и показателем свыше 9,0%.

Вместе с тем, доля льготополучателей с достижением уровня показателя HbA_{1c} до 7,0% зависит от типа СД. Так доля пациентов с СД II типа (35,92% в 2025 г.) превышает долю пациентов с СД I типа (23,92% в 2025 г.), но данные результаты все же ниже целевых показателей Федерального проекта «Борьба с сахарным диабетом» в котором указано, что доля пациентов, у которых уровень гликированного гемоглобина будет менее или равен 7,0%, в 2025 году должна составить более 42% от числа пациентов¹³. Полученные результаты указывают на автономное научного исследования использования ССП.

Результаты распределения льготополучателей по ИМТ представлены в таблице 3.

ИМТ позволяет определить удельный вес пациентов с избытком или недостатком веса, что может быть положено в основу корректировки сахароснижающей терапии льготополучателей. Представленные результаты свидетельствуют о том, что уровень недостаточности веса характерен для 9,80% пациентов с СД I типа и практически отсутствует для льготополучателей с СД II типа. ИМТ для более половины льготополучателей (59,89%) с СД I типа соответствует норме, а у каждого третьего пациента наблюдается ожирение. В тоже время, только каждый третий (30,99%) льготополучатель с СД II типа имеет нормативное значение ИМТ, а около 70,0% льготополучателей имеют избыточную массу тела.

Опубликованные результаты проведенных

⁷ Постановление Правительства Ставропольского края от 26.04.2024 № 230-п «Об утверждении краевой программы «Борьба с сахарным диабетом на территории Ставропольского края». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/document/2600202404270002?index=76>

⁸ Указ Президента РФ от 07.05.2024 № 309 «О национальных целях развития российской федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=470566>

⁹ Паспорт Федерального проекта «Борьбе с сахарным диабетом». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://diabetrda.ru/документы/borba-s-saharnym-diabetom/>

¹⁰ Постановление Правительства Ставропольского края от 26.04.2024 № 230-п «Об утверждении краевой программы «Борьба с сахарным диабетом на территории Ставропольского края».

¹¹ Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Рубрикатор КР. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/286_2

¹² Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Рубрикатор КР. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/290_2

¹³ Паспорт Федерального проекта по борьбе с сахарным диабетом. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://diabetrda.ru/документы/borba-s-saharnym-diabetom/>

исследований [28, 29] указывают на взаимосвязь увеличения ИМТ и ожирения с негативными последствиями для органов и систем организма и осложнениями при СД.

Также в результате ранее проведенного исследования [30] установлена структура потребления сахароснижающих средств в зависимости от типа СД: терапия льготополучателей с СД I типа основана только на инсулинотерапии, терапия больных с СД II типа включает применение инсулинов и ПСП. Дальнейшее изучение указанных назначений ЛП льготополучателям позволило выделить группы ЛП по АТХ, используемые для льготного лекарственного обеспечения лиц с СД II типа, для проведения сравнительного анализа использованы данные о количестве ЛП за 9 месяцев каждого года, таблица 4.

Представленные данные указывают на изменения в соотношении назначений ССП в структуре терапии СД и увеличение использования ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). При этом, соотношение уровня назначений пероральных ССП из группы иДПП-4 увеличилось на с 3,9% 2021 г. до 17,1% в 2025 г., в том числе на 29,5% за последний год. При этом темпы прироста назначаемых препаратов группы иНГЛТ-2 увеличивались — с 2,3% в 2020 г. до 17,3% в 2025 г., на 652,1% и на 37,3% за 2025 год. Увеличение удельного веса указанных групп ЛП свидетельствует об эффективности и безопасности ЛП как в монотерапии, так и комбинированной терапии СД [31, 32].

Следует отметить, что в анализируемом периоде отмечается незначительное снижение в назначении препаратов сульфонилмочевины — на 6,6%, уровень назначения инсулинотерапии остался практически без изменений. Группа препаратов агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида (арГПП) в структуре назначений также выросла на 171% за истекшие 5 лет — с 0,7% в 2020 г. до 1,9% в 2025 г., из которых за период 2024–2025 гг. рост составил 46,1%.

Таким образом, проведенный ретроспективный сравнительный анализ позволил получить основные характеристики льготополучателей с СД в Ставропольском крае, соотношения изменений в структуре использования ЛС, которые целесообразно сочетать с региональными особенностями при организации ЛЛО пациентов данной группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокий уровень распространенности тяжелых неинфекционных заболеваний является одной из главных проблем здравоохранения в современном мире. Одним из таких заболеваний

является сахарный диабет (СД). На конгрессе Американской диабетической ассоциации (ADA), традиционно представляющей последние достижения в диагностике и лечении СД в мире, были обнародованы новые результаты по распространенности данного заболевания. В соответствии с данными Атласа Международной федерации диабета (IDF, International Diabetes Federation) в 2021 году насчитывалось 237 млн человек с СД. В настоящее время численность таких пациентов возросла в 2,5 раза и достигла 588 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет — это практически каждый десятый житель планеты. По прогнозам IDF к 2050 году ожидается увеличение числа пациентов до 853,0 млн — каждый 8 житель. По другим прогнозам, численность достигнет 1,3 млрд, такие результаты многими исследователями связываются с последствиями урбанизации, увеличением продолжительности жизни и глобальным старением населения^{14, 15, 16}.

В контингенте пациентов с СД Ставропольского края преобладают лица с СД II типа, которые составляют немногим более 95,0%. Результаты возрастной структуры указывают на преобладание в контингенте льготополучателей лиц наиболее трудоспособного возраста, что увеличивает значимость организации лекарственного обеспечения для данной категории больных.

Сравнительный анализ половозрастной структуры показал преобладание мужчин среди льготополучателей СД I типа, и превалирование женщин среди пациентов с СД II типа, удельный вес которых свыше 65,0%. Среди пациентов с СД I типа преобладают лица в возрасте от 30 до 60 лет. В контингенте пациентов с СД II типа преобладают лица в возрасте от 60 до 80 лет, при этом удельный вес данной группы имеет тенденцию роста, также увеличивается удельный вес льготополучателей в возрасте от 30 до 60 лет. Так в исследовании J.M. Clements и соавт. (2012), проведенном в одном из штатов США, отмечено, что женщины, получающие лечение, чаще, чем мужчины, страдают СД II типа — 197571 (44,1%) мужчин против 250836 (55,9%) женщин [33].

Группировка контингента льготополучателей по длительности течения указывает на преобладание лиц с течением заболевания свыше 10 лет, отмечено незначительное, но стабильное повышение продолжительности жизни у пациентов с СД I

¹⁴ Сахарный диабет: новые эпидемиологические данные и механизмы прогрессирования в фокусе ADA 2025. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://medvestnik.ru/content/medarticles/Saharnyi-diabet-novye-epidemiologicheskie-dannye-i-mehanizmy-progressirovaniya-v-fokuse-ADA-2025.html>

¹⁵ Diabetes global report 2000–2050. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://diabetesatlas.org/data-by-location/global/>

¹⁶ Diabetes Rates by Country, 2025. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/diabetes-rates-by-country>

типа, продолжительность жизни пациентов с СД II типа остается практически стабильной, но ниже целевых значений, указанных в краевой программе «Борьба с сахарным диабетом на территории Ставропольского края». Одним из масштабных исследований по продолжительности жизни является работа S. Kaptoge и соавт. (2023) [34]. При постановке диагноза СД в возрасте 30–39 лет коэффициент опасности (КО) [95% ДИ] составил 2,69 (95% ДИ 2,43–2,97); 2,26 (2,08–2,45) в возрасте 40–49 лет; 1,84 (1,72–1,97) в возрасте 50–59 лет, 1,57 (1,47–1,67) в возрасте 60–69 лет и 1,39 (1,29–1,51) в возрасте 70 лет и старше. Используя показатели смертности в США, 50-летний человек с СД умирал в среднем на 14 лет раньше при постановке диагноза в возрасте 30 лет, на 10 лет раньше при постановке диагноза в возрасте 40 лет или на 6 лет раньше при постановке диагноза в возрасте 50 лет, чем человек без СД. Используя показатели смертности в ЕС, соответствующие оценки были сделаны на 13, 9 или 5 лет раньше.

Распределение льготополучателей по уровню HbA_{1c} как показателя оценки эффективности сахароснижающей терапии, подтверждает зависимость от типа СД и указывает на увеличение доли пациентов со значением уровня гликированного гемоглобина до 7,0%, и на недостижении принятых целевых показателей.

Увеличение доли льготополучателей с высокими значениями ИМТ указывают на возможные негативные последствия, связанные с осложнениями при СД, что может составить самостоятельное научное направления для изучения осложнений при СД, и которые необходимо учитывать при корректировке сахароснижающей терапии.

Установлено, что ИМТ тесно связан с развитием СД II типа, а HbA_{1c} ¹⁷ является объективным показателем контроля гликемии [35]. Перекрестное исследование с участием 200 пациентов с СД II типа было проведено. Регистрировали уровни ИМТ и HbA_{1c} . Пациенты были разделены на группы с нормальным весом (ИМТ <25 кг/м²), избыточным весом (25 ≤ ИМТ <30 кг/м²) и ожирением (ИМТ ≥30 кг/м²). Наблюдалась значимая положительная корреляция между ИМТ и уровнем HbA_{1c} ($r=0,45$, $p < 0,001$). У пациентов с ожирением уровень HbA_{1c} был достоверно выше (8,5 [7,8–9,0]%) по сравнению с пациентами с избыточной массой тела (7,7 [7,2–8,1]%, $p < 0,01$) и пациентами с нормальным весом (6,9 [6,4–7,5]%, $p < 0,001$). Градуированная взаимосвязь указывала на ухудшение контроля гликемии с увеличением ИМТ [36].

¹⁷ Use of Glycated Haemoglobin (HbA_{1c}) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2011. 2. Glycated haemoglobin (HbA_{1c}) for the diagnosis of diabetes. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304271/>

СД I и II типов — это серьезное заболевание, которое длится всю жизнь. С годами распространенность диабета во всем мире возросла, и он классифицируется как одна из ведущих причин высокой смертности и заболеваемости. Кроме того, СД создает огромное экономическое бремя из-за затрат на его лечение, а его осложнения от заболевания стремительно растут [37]. Традиционные лекарственные препараты для лечения сахарного диабета, направленные на секрецию инсулина и повышение чувствительности к инсулину (ИНГЛТ-2 и аргПП), вызывают нежелательные побочные эффекты у пациентов и приводят к несоблюдению требований врача, и, как следствие, к непродуктивности проводимого лечения. При медикаментозной терапии гипогликемическими препаратами важно уменьшить гипогликемию, использовать ИНГЛТ-2 и аргПП [38].

Выявленные изменения в соотношении назначений групп и торговых наименований ЛП в структуре терапии СД вызывают необходимость более детального изучения использования ССП в терапии СД.

Полученные результаты характеристики льготополучателей с СД могут быть использованы для совершенствования организации льготного лекарственного обеспечения пациентов с СД в сочетании с региональными особенностями обеспечения пациентов данной группы.

Ограничения исследования

В проведенном исследовании использована значительная часть численности пациентов с СД и полученные результаты являются достоверными при количественной характеристике пациентов с СД. Вместе с тем, в данном исследовании не рассматривалась вся система ЛЛО пациентов с СД в Ставропольском крае и не оценивались количественные и качественные показатели ее реализации. Также не изучены основные осложнения СД, связанные с увеличением ИМТ и длительностью течения заболевания, не рассматривалась используемая номенклатура ССП в терапии льготополучателей с высокими значениями HbA_{1c} . В работе фигурируют данные касательно медико-социальной характеристика льготополучателей, что в данном случае является важным аспектом понимания всех аспектов лекарственного обеспечения пациентов с СД I и II типов в Ставропольском крае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретроспективный анализ контингента льготополучателей по длительности течения заболевания показал увеличение удельного веса больных СД I типа и СД II типа с длительностью течения заболевания до 5 лет, что может быть

связано со своевременной организацией диагностирования заболевания СД. Увеличение численности пациентов с длительностью заболевания свыше 10 лет свидетельствуют о доступности медицинской помощи и лекарственного обеспечения для больных СД.

В анализируемом периоде отмечено незначительное, но стабильное повышение продолжительности жизни льготополучателей с СД I типа, для пациентов с СД II типа остается практически стабильной — около 73 лет, что выше продолжительности жизни при СД I типа. Полученные результаты являются позитивным фактором и свидетельствует о положительной организации ЛЛО пациентов.

Отмечена положительная тенденция в достижении нормы HbA_{1c} до 7,0% как для льготополучателей с СД I типа (удельный вес пациентов увеличивался с 21,12% в 2020 г. до

23,92% в 2025 г.), так и для каждого третьего пациента с СД II типа, но вместе с тем, достигнутые результаты все же ниже целевых показателей краевой программы «Борьба с сахарным диабетом» и Федерального проекта «Борьба с сахарным диабетом».

Значительным достижением является тенденция уменьшения удельного веса пациентов с более высокими значениями HbA_{1c} — от 8,0 до 8,9 — как для больных СД I типа и СД II типа. Результаты изучения уровня ИМТ свидетельствуют о наличии ожирения для каждого третьего льготополучателя с СД I типа и практически для 70,0% льготополучателей с СД II типа, что негативно может отразиться на работе органов и систем организма, способствуя развитию осложнений СД. Выявлены изменения в соотношении назначений групп и торговых наименований ЛП в структуре терапии СД.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Р.И. Ягудина — определение концепции, работа с данными, анализ данных, пересмотр и редактирование текста рукописи; О.Л. Листова — работа с данными, анализ данных, визуализация, валидация, написание черновика 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. Дубровин М.С., Полунин В.С. Медико-социальный портрет больного с травмой челюстно-лицевой области // Российский медицинский журнал. — 2013. — Т. 19. — № 3. — С. 9–11. DOI: 10.17816/rmj38054
2. В.В. Бирюков, А.В. Бреусов, А.В. Фомина, У.С. Пляскина Проблемные вопросы организации медицинской помощи пациентам с диабетической ретинопатией (обзор литературы) // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. — 2024. — № 5. — С. 649–667. DOI: 10.24412/2312-2935-2024-5-649-667. EDN: C1HXQW
3. Ларина В.Н., Кудина Е.В., Щербина Е.С., Михайлусова М.П., Орлов Д.А., Кладовикова О.В. Клинический портрет амбулаторного пациента старшего возраста // Терапия. — 2024. — Т. 10, № 3(75). — С. 41–51. DOI: 10.18565/therapy.2024.3.41-51. EDN: KZHASC
4. Моор Л.В., Рахмазова Л.Д. Социально-демографический портрет стационарной когорты больных с тревожно-фобическими расстройствами // Современные проблемы науки и образования. — 2018. — № 5. — С. 64. EDN: YMRKUH
5. Петров Д.С., Коновалов О.Е., Шустов Д.И. Медико-социальная характеристика пациентов дневного стационара психоневрологического диспансера и коммерческого медицинского центра // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. — 2019. — № 9. — С. 43–48. EDN: WNJAZD
6. Зубко А.В., Сабгайда Т.П., Землянова Е.В., Филатова А.Г., Какучая Т.Т., Запороженко В.Г., Полесский В.А. Социальный портрет пациента отделения кардиореабилитации крупного кардиохирургического центра // Здравоохранение Российской Федерации. — 2020. — Т. 64, № 3. — С. 124–131. DOI: 10.46563/0044-197X-2020-64-3-124-131. EDN: OXFQJ
7. Кецо В.А., Метельский С.М., Шпак П.А. «Портрет» амбулаторного пациента с бронхиальной астмой // Военная медицина. — 2022. — № 3(64). — С. 114–116. EDN: LJSNHI
8. Баласанянц Г.С., Божков И.А., Бучкина Н.Н., Гуткин М.Г., Деревянко А.В., Зайцев А.В., Новицкая И.Н., Силицын А.В.8, Щедрина С.В. Социальный портрет больного туберкулезом в мегаполисе // Кубанский научный медицинский вестник. — 2020. — Т. 27, № 6. — С. 94–108. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-6-94-108. EDN: OCKFHH
9. Халова К.В. Социальный портрет больного ортопедического профиля // Молодой ученый. — 2015. — № 5(85). — С. 93–96. EDN: TKLBWB
10. Ростова Н.Б., Иванова Э.С., Иванова Ю.Н., Киселева О.В. Портрет пациента как основа разработки предложений по оптимизации лекарственной терапии ВИЧ-инфекции // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2015. — Т. 134, № 3. — С. 87–91. EDN: UZOZRN

11. Мкртумян А.М. Медико-социальный портрет пациента с впервые выявленным сахарным диабетом на примере отбора участников в клиническое исследование лечения нарушенной толерантности к глюкозе // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 21. – С. 8–14. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-21-8-14. EDN: LNYGEC
12. Сагитова Г.Р., Нураденов Х.П., Сагитова Ф.И., Елисеев Г.Р. Медико-социальный портрет несовершеннолетнего пациента в современных условиях // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 2. – С. 156–158. EDN: RZQTUH
13. Запарий Н.С., Асриян А.Ю., Лецкая О.А., Бегма И.В., Кузина И.В. Характеристика общего контингента инвалидов, вследствие сахарного диабета среди взрослого населения за период 2017-2021 года // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2023. – № 3. – С. 48–55. DOI: 10.17238/issn1999-2351.2023.3.48-55. EDN: JMCJEK
14. А.Ю. Родионова, С.В. Столов, О.В. Макарова. Клинико-экспертная характеристика больных сахарным диабетом, освидетельствованных в бюро медико-социальной экспертизы // Боткинские чтения: Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 20–21 апреля 2023 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2023. – С. 224–225. EDN: RDHNGC
15. Дымочка М.А. Смирнова Ю.А., Веригина Н.Б. Результаты переосвидетельствования детей-инвалидов вследствие сахарного диабета, в том числе по достижении возраста 18 лет // Медико-социальные проблемы инвалидности. – 2023. – № 3. – С. 7–17. EDN: ALBNVI
16. Чикинова Л.Н., Бегма И.В., Запарий Н.С., Болтенко Ж.В. Комплексное исследование инвалидности вследствие сахарного диабета в Российской Федерации // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2018. Т. 21, № (1–2). – С. 55–59. DOI: 10.18821/1560-9537-2018-21-1-55-59
17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 104–123. DOI: 10.14341/DM13035
18. Бирюков В.В., Бреусов А.В. социальный портрет основного контингента пациентов с сахарным диабетом // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2025. – № 1. – С. 735–747. DOI: 10.24412/2312-2935-2025-1-735-747. EDN: UWXVKK
19. Лев И.В. Биологический возраст как новый фактор риска офтальмологических осложнений при сахарном диабете 2-го типа // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – № 2. – С. 311–322. DOI: 10.24412/2312-2935-2023-2-311-322. EDN: GJWEFZ
20. Кудряшов Е.А., Скибицкий В.В., Заболотских Т.Б., Кудряшова Ю.А. Клинический портрет амбулаторного пациента с сахарным диабетом 2 типа // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2022. – Т. 3, № 3. – С. 50–59. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-50-59
21. Гильманшин Т.Р., Кудашева З.А., Никитина А.Ф., Имаева А.Р., Старцева А.Ш. О некоторых аспектах медико-социального статуса пациентов с диабетической ретинопатией // Точка зрения. Восток – Запад. – 2025. – Т. 12, № 2. – С. 31–36. DOI: 10.25276/2410-1257-2025-2-31-36. EDN: GCSUMT
22. Китанина К.Ю., Хромушин В.А., Наумова Э.М., Жеребцова В.А. Обзор методов анализа средней продолжительности жизни населения в оценке здоровья популяции и эффективности методики восстановительной медицины // Клиническая медицина и фармакология. – 2017. – Т. 3, № 4. – С. 39–48. DOI: 10.12737/article_5a72e5f604d182.97834573. EDN: YNIBSI
23. 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., Бурумкулова Ф.Ф., Викулова О.К., Волеводз Н.Н., Галстян Г.Р., Гомова И.С., Григорян О.Р., Джемилова З.Н., Ибрагимов 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, № 25. – С. 1–157. DOI: 10.14341/DM13042
24. Сейдинова А.Ш., Абылайулы Ж. Влияет ли метод инсулинотерапии на индекс массы тела у пациентов с сахарным диабетом? // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2019. – № 1. – С. 342–345. EDN: EGFYXH
25. Самородская И.В. Индекс массы тела и парадокс ожирения // РМЖ. – 2014. – Т. 22, № 2. – С. 170–175. EDN: SKBPBEV
26. 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
27. Климонтов В.В., Юшин А.Ю., Семёнова Ю.Ф., Корбут А.И., Романов В.В. Избыточная масса тела и ожирение у больных сахарным диабетом 1 типа: ассоциации с сосудистыми осложнениями и биомаркерами сосудистого ремоделирования // Сахарный диабет. – 2024. – Т. 27, № 6. – С. 528–535. DOI: 10.14341/DM13209
28. Shukohifar M., Mozafari Z., Rahmanian M., Mirzaei M. Performance of body mass index and body fat percentage in predicting metabolic syndrome risk factors in diabetic patients of Yazd, Iran // BMC Endocr Disord. – 2022. – Vol. 22, No. 1. – P. 216. DOI: 10.1186/s12902-022-01125-0
29. Ягудина Р.И., Листова О.Л. Анализ льготного лекарственного обеспечения больных сахарным

- диабетом в Ставропольском крае // Фармация и фармакология. – 2025. – Т. 13, № 5. – С. 403–414. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-403-414
30. Сорокина Ю.А., Монахов А.А., Береснева Т.Л. Рациональная Комбинированная фармакотерапия при сахарном диабете 2 типа: от инсулина до глиптинов // Universum: медицина и фармакология. – 2018. – № 4(49). – С. 11–18. EDN: YVGVHM
31. Kosiborod M.N., Petrie M.C., Borlaug B.A., Butler J., Davies M.J., Hovingh G.K., Kitzman D.W., Møller D.V., Treppendahl M.B., Verma S., Jensen T.J., Liisberg K., Lindegaard M.L., Abhayaratna W., Ahmed F.Z., Ben-Gal T., Chopra V., Ezekowitz J.A., Fu M., Ito H., Lelonek M., Melenovský V., Merkely B., Núñez J., Perna E., Schou M., Senni M., Sharma K., van der Meer P., Von Lewinski D., Wolf D., Shah S.J.; STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes // N Engl J Med. – 2024. – Vol. 390, No. 15. – P. 1394–1407. DOI: 10.1056/NEJMoa2313917
32. Frias J.P., Deenadayalan S., Erichsen L., Knop F.K., Lingvay I., Macura S., Mathieu C., Pedersen S.D., Davies M. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial // Lancet. – 2023. – Vol. 402, No. 10403. – P. 720–730. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01163-7
33. Clements J.M., Rosca M., Cavallin C., Falkenhagen S., Ittoop T., Jung C.K., Mazzella M., Reed J.A., Schluntz M., VanDyke C. Type 2 Diabetes and Chronic Conditions Disparities in Medicare Beneficiaries in the State of Michigan // Am J Med Sci. – 2020. – Vol. 359, No. 4. – P. 218–225. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.01.013
34. Emerging Risk Factors Collaboration. Life expectancy associated with different ages at diagnosis of type 2 diabetes in high-income countries: 23 million person-years of observation // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2023. – Vol. 11, No. 10. – P. 731–742. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00223-1
35. Chu C., Zhang Y., Deng F., Zhang L. Long-term time in target range for body mass index, No. BMI) and diabetes incidence: insights from CHARLS // Nutr Diabetes. – 2025. – Vol. 15, No. 1. – P. 46. DOI: 10.1038/s41387-025-00404-8
36. Deng L., Jia L., Wu X.L., Cheng M. Association Between Body Mass Index and Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study // Diabetes Metab Syndr Obes. – 2025. – Vol. 18. – P. 555–563. DOI: 10.2147/DMSO.S508365
37. Tan S.Y., Mei Wong J.L., Sim Y.J., Wong S.S., Mohamed Elhassan S.A., Tan S.H., Ling Lim G.P., Rong Tay N.W., Annan N.C., Bhattamisra S.K., Candasamy M. Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention // Diabetes Metab Syndr. – 2019. – Vol. 13, No. 1. – P. 364–372. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.10.008
38. Araki A. Individualized treatment of diabetes mellitus in older adults // Geriatr Gerontol Int. – 2024. – Vol. 24, No. 12. – P. 1257–1268. DOI: 10.1111/ggi.14979

АВТОРЫ

Ягудина Роза Исмаиловна — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

(Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0002-9080-332X. E-mail: yagudina@inbox.ru

Листова Ольга Леонидовна — кандидат фармацевтических наук, заместитель министра здравоохранения Ставропольского края. E-mail: olgistova@yandex.ru

УДК 615.31:577.3



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

П.И. Макаревич¹, Н.А. Александрюшкина¹, П.А. Подлесная²,
Ю.Г. Казаишвили³, П.А. Белый⁴, К.Я. Заславская⁵, А.В. Таганов⁶, И.Н. Дьякова⁷,
Л.И. Щербакова⁷, К.Н. Корянова^{6,7}, Е.С. Мищенко⁷, В.С. Щербакова³

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

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

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

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

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

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

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

E-mail: victoria_kaptar@mail.ru

Получена 18.08.2025

После рецензирования 26.10.2025

Принята к печати 18.11.2025

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

E-mail: victoria_kaptar@mail.ru

Received 18 Aug 2025

After peer review 26 Oct 2025

Accepted 18 Nov 2025

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

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

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

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

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

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

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

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

ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

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

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

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

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

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

ЦЕЛЬЮ данного исследования стало проведение комплексного сравнительного

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемые образцы

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

Сравнительные исследования физико-химических свойств препаратов

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Проверка пригодности хроматографической системы (ППХС):

Хроматографическая система пригодна, если:

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

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

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

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

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

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

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

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

Проверка пригодности хроматографической системы (ППХС):

Хроматографическая система пригодна, если:

- Отношение сигнал/шум для пика

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

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

В таблице 2 отражены параметры программирования градиента.

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

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

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

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

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

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

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

Проверка пригодности хроматографической системы (ППХС):

Хроматографическая система пригодна, если:

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

Исследование биологической активности *in vitro*

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

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

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

Статистическая обработка

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

УФ-спектроскопия

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

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

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

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

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

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

Определение примесей

Результаты количественного определения примесей представлены в таблице 4.

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

Методом гель-фильтрационной ВЭЖХ произвели количественную оценку высокомолекулярных

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

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

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

Сравнительное исследование биологической активности *in vitro*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ОБСУЖДЕНИЕ

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

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

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

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

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

Оценка физико-химических свойств

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

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

Таблица 1 – Объекты исследования

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

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

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

Таблица 3 – Результаты спектрофотометрического анализа препаратов тирзепатида

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

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

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

Примечание: ОВУ — относительное время удерживания.

Таблица 5 – Результаты количественного определения высокомолекулярных соединений в исследуемых образцах

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

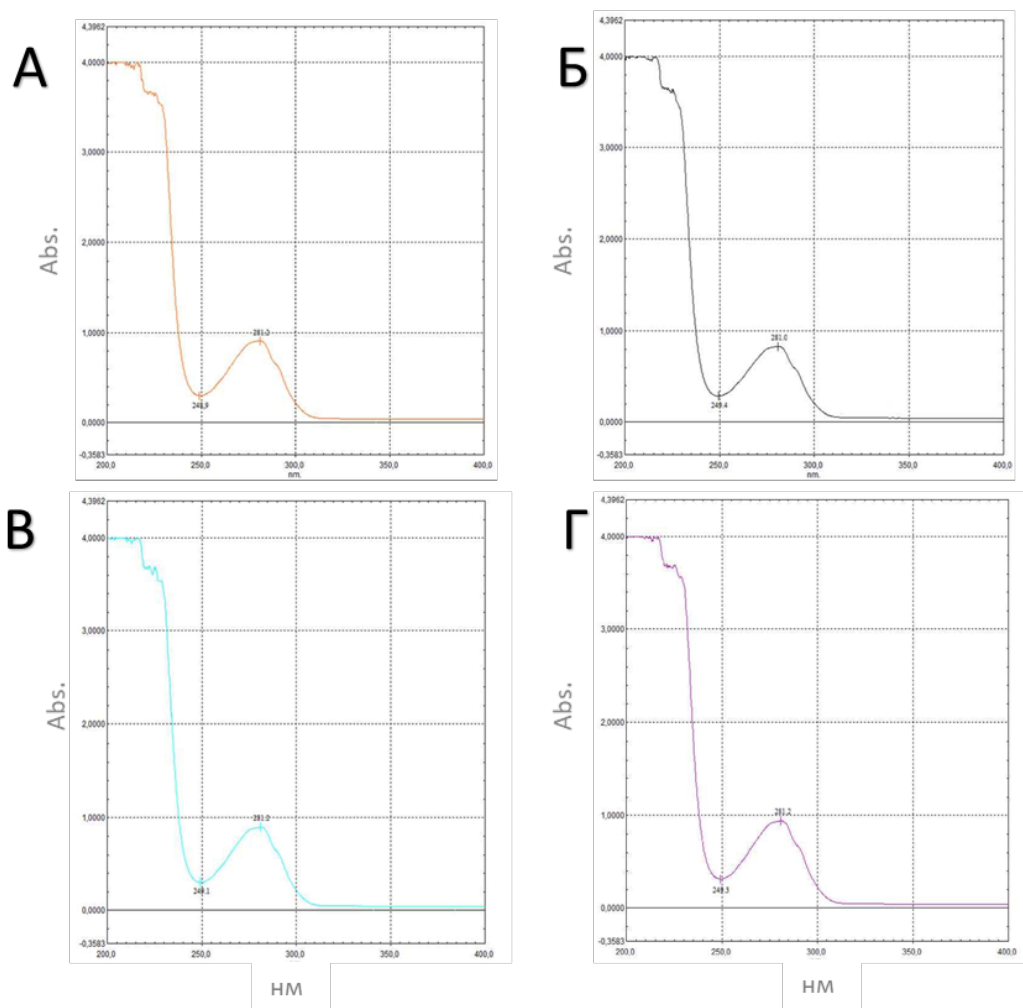


Рисунок 1 – Спектр поглощения лекарственных препаратов тирзепатида.

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

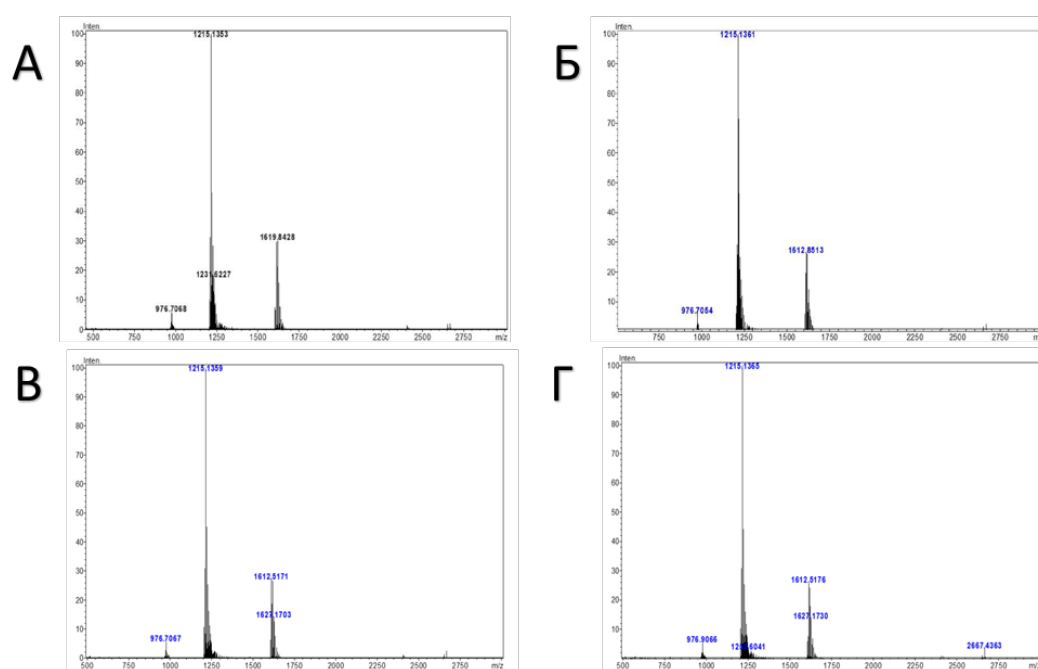


Рисунок 2 – Масс-спектры растворов лекарственных препаратов тирзепатида.

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

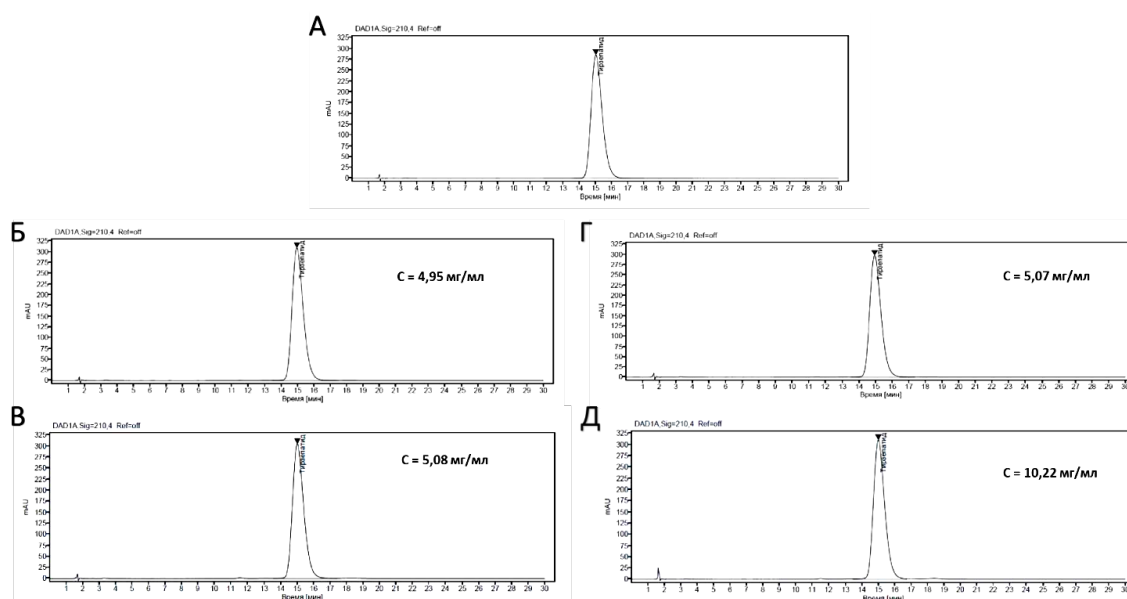


Рисунок 3 – Полученные хроматограммы исследуемых растворов тирзепатида.

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

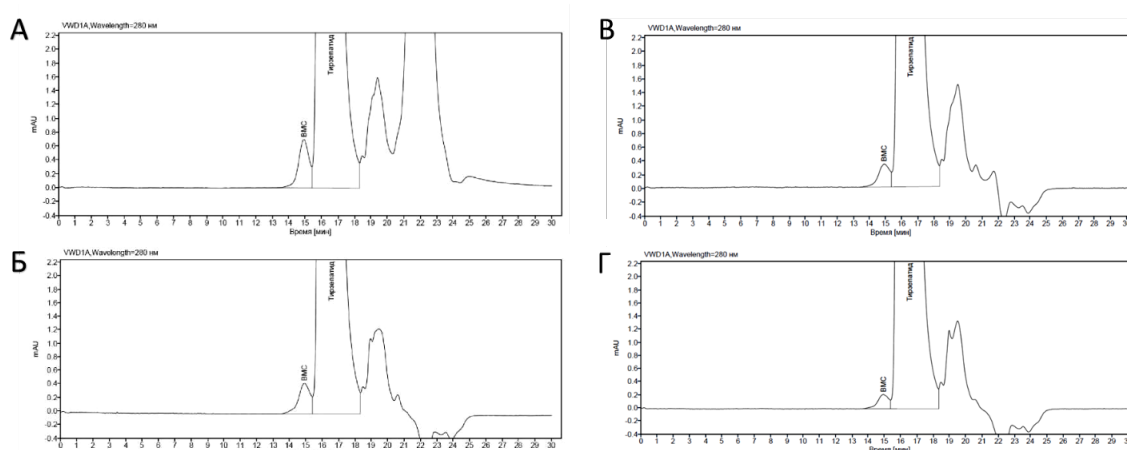


Рисунок 4 – Хроматограмма растворов лекарственных препаратов тирзепатида и примесей.

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

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

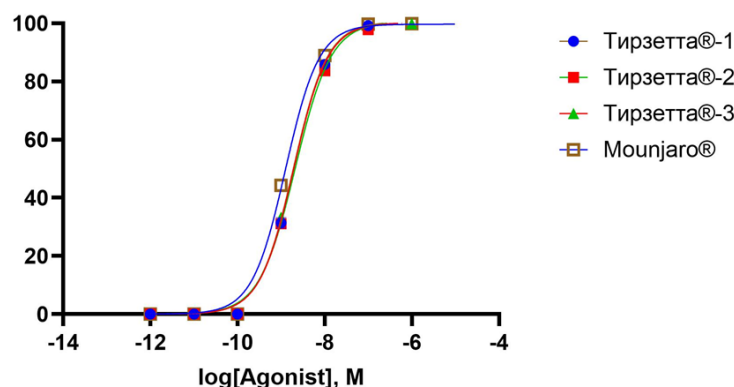


Рисунок 5 – Зависимость величины люминесцентного сигнала от концентрации внесенного агониста GLP-1R ($n=3$).

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

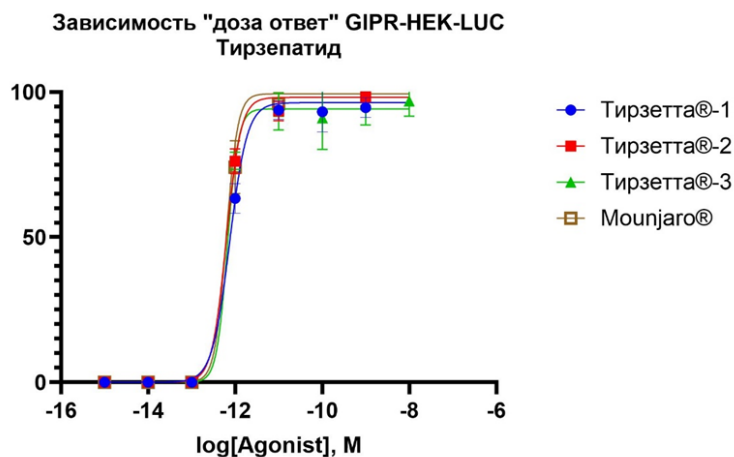


Рисунок 6 – Зависимость величины люминесцентного сигнала от концентрации внесенного агониста GIPR ($n=3$).

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

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

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

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

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

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

Оценка биологической активности *in vitro*

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

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

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

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

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

Клиническая эффективность

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

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

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

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

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

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

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

Ограничения исследования

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

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при поддержке компании ООО «Промомед Рус». Спонсор не оказывал влияние на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

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

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // Терапевтический архив. — 2019. — Т. 91, №10. — С. 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364
2. Агарков Н.М., Титов А.А., Корнеева С.И., Коломиец В.И., Аксёнов В.В., Колпина Л.В. Метаболический синдром как актуальная проблема здравоохранения (аналитический обзор) // Здравоохранение Российской Федерации. — 2023. — Т. 67, № 2. — С. 136–141. DOI: 10.47470/0044-197X-2023-67-2-136-141. EDN: PUBLXN
3. Janić M., Janež A., El-Tanani M., Rizzo M. Obesity: Recent Advances and Future Perspectives // Biomedicines. — 2025. — Vol. 13, No. 2. — P. 368. DOI: 10.3390/biomedicines13020368
4. GBD 2021 Adult BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021 // Lancet. — 2025. — Vol. 405, No. 10481. — P. 813–838.

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

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

АВТОРЫ

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

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

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

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

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

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

Таганов Алексей Викторович — доктор

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

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

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

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

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

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

