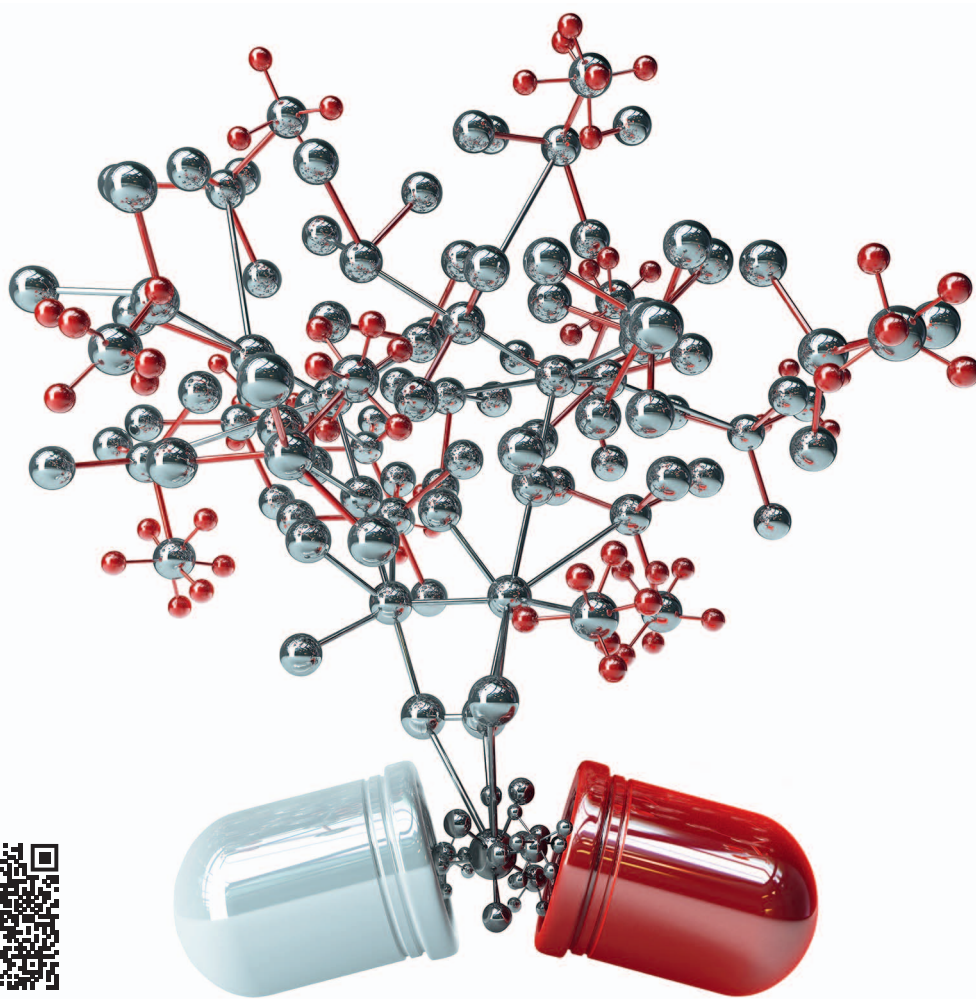


Том 16, № 3 2026
Vol. 16, No. 3

ISSN 3034-3062 (Print)
ISSN 3034-3453 (Online)

Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств



ГЛАВНАЯ ТЕМА

Инновации в фармацевтике: путь от научной идеи
к технологическому лидерству

QR-гид: документы в мгновенном доступе

Нормативные правовые акты, регулирующие вопросы разработки и внедрения новых лекарственных препаратов



Указ Президента РФ от 28.02.2024 № 145 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации»



Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза»



Указ Президента РФ от 07.05.2024 № 309 «О национальных целях развития РФ на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года»



Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза»



Указ Президента РФ от 18.06.2024 № 529 «Об утверждении приоритетных направлений научно-технологического развития и перечня важнейших наукоемких технологий»



Постановление Правительства РФ от 22.04.2019 № 479 (ред. от 05.09.2025) «Об утверждении Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2030 годы»



Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»



Распоряжение Правительства РФ от 20.05.2023 № 1315-р «Об утверждении Концепции технологического развития на период до 2030 года»



Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»



Распоряжение Правительства РФ от 07.06.2023 № 1495-р «Стратегия развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2030 года» («Фарма-2030»)



Распоряжение Правительства РФ от 31.12.2020 № 3684-р «Об утверждении Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы)»



Постановление Правительства РФ от 15.04.2023 № 603 «Об утверждении приоритетных направлений проектов технологического суверенитета и проектов структурной адаптации экономики Российской Федерации и Положения об условиях отнесения проектов к проектам технологического суверенитета и проектам структурной адаптации экономики Российской Федерации, о представлении сведений о проектах технологического суверенитета и проектах структурной адаптации экономики Российской Федерации и ведении реестра указанных проектов, а также о требованиях к организациям, уполномоченным представлять заключения о соответствии проектов требованиям к проектам технологического суверенитета и проектам структурной адаптации экономики Российской Федерации»

Расширенный перечень нормативных документов в области регулирования экспертизы и регистрации лекарственных средств представлен на сайте ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России <https://www.regmed.ru/activity/normativnye-pravovye-akty-ls/>





Уважаемые коллеги!

Ключевым направлением развития отрасли является формирование технологического суверенитета через создание целостной экосистемы трансляционной медицины. Данный выпуск журнала посвящен комплексному рассмотрению процессов создания и внедрения новых лекарственных препаратов, а также стратегиям достижения технологического превосходства в фармацевтической отрасли.

В открывающем номере интервью первый заместитель директора Центра трансфера медицинских технологий ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России Д.И. Федорова рассказывает о технологическом картировании – современном аналитическом подходе, который объединяет в еди-

ную модель данные о научных разработках, клинических исследованиях, патентной активности и регуляторных решениях. Такой подход позволяет выявлять перспективные направления развития технологий, потенциальные риски и точки технологического роста, обеспечивая информационно-аналитическую поддержку управленческих решений.

В контексте комплексного подхода авторы выпуска анализируют регуляторные и технологические вызовы в области фармацевтических разработок. В номере рассматриваются вопросы преодоления фрагментарности нормативной базы препаратов генной терапии в Российской Федерации и ЕАЭС, а также анализируется модель ускоренного вывода на рынок инновационных лекарств класса *first-in-class* на примере опыта Китая. Представлен обзор литературы, в котором систематизированы подходы к оптимизации технологий твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением.

В рамках инновационного развития фармацевтической отрасли важное место занимает анализ нормативных требований и гармонизация стандартов качества. Так, в статьях номера представлены результаты сравнительного анализа фармакопейных подходов к оценке субстанции и таблеток спиронолактона, а также анализ различий в нормативных требованиях, предъявляемых к показателям качества меда для его стандартизации как фармацевтической субстанции.

Уверена, что материалы этого номера будут полезны руководителям фармацевтических предприятий, специалистам научно-исследовательских центров, экспертам регуляторных органов и всем, кто заинтересован в создании эффективной экосистемы инноваций в отечественной фармации.

Искренне ваша,
главный редактор

**Косенко
Валентина Владимировна**

Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств

Рецензируемый научно-практический журнал

Учредитель и издатель:

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Главный редактор:

Косенко Валентина Владимировна, канд. фарм. наук

Шеф-редактор:

Федотова Ольга Федоровна
тел.: +7 (495) 121-06-00 (доб. 63-05)
Fedotovaof@expmed.ru

Ответственный редактор тематического выпуска:

Кошевенко Анастасия Сергеевна, канд. фарм. наук

Ответственный редактор:

Гойкалова Ольга Юрьевна, канд. биол. наук, доц.

Научные редакторы:

Ершов Павел Викторович, канд. биол. наук
Гулякин Илья Дмитриевич, канд. фарм. наук
Качанова Мария Владимировна, канд. мед. наук

Редактор:

Калиничев Сергей Анатольевич, канд. фарм. наук

Редактор перевода:

Малиновская Татьяна Петровна

Менеджер по развитию:

Мжельский Александр Анатольевич

Адрес учредителя, издателя и редакции:

127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2
тел.: +7 (499) 190-18-18 (доб. 63-42)
vedomosti@expmed.ru

www.vedomostincesmp.ru

Журнал основан в 1999 году.

Предыдущее название журнала: Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств (до мая 2024 г.).

Выходит шесть раз в год.

Журнал открытого доступа, индексируется в российских и международных реферативных и индексных базах данных: Chemical Abstracts (CAS), Embase, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), Russian Science Citation Index (RSCI), RUSMED. Архив журнала включен в базы крупнейших агрегаторов научных ресурсов и библиотек WorldCat, DOAJ, Российская государственная библиотека, Академия Google (Google Scholar), КиберЛенинка, BASE, Dimensions, Open Archives Initiative, ResearchBib, ЭБС ЛАНБ, Research4Life, Lens.org, Openaire.eu, Ulrichsweb, Mendeley, Unpaywall, OpenCitations и др.

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ (2025): 1,139.

Входит в Единый государственный перечень научных изданий (ЕГПНИ) – «Белый список» (уровень 2), а также в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (категория К1).

В журнале освещаются передовые достижения в сфере стандартизации и оценки качества лекарственных препаратов различных групп, разработки и совершенствования методик фармацевтического анализа, методологии экспертизы лекарственных средств, в том числе по установлению их взаимозаменяемости, обсуждаются новые высокотехнологические методы доклинических и клинических исследований лекарственных средств, рассматриваются актуальные проблемы фармакологии, клинической медицины, вопросы рационального применения лекарственных препаратов на основе принципов персонализированной терапии.

К публикации в журнале принимаются обзорные и оригинальные статьи, методические материалы, тематика которых соответствует медицинским, фармацевтическим и химическим отраслям науки и следующим научным специальностям:

- Промышленная фармация и технология получения лекарств;
- Фармацевтическая химия, фармакогнозия;
- Организация фармацевтического дела;
- Фармакология, клиническая фармакология.

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается
Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution International 4.0 (CC BY 4.0)

Подписано в печать:	29.06.2026
Дата выхода в свет	12.07.2026
Подписной индекс	в каталоге «Пресса России» – 57942
	в каталоге агентства «Урал-Пресс» – 57942

© Оформление, составление. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2026

Редакционная коллегия

Главный редактор

Косенко Валентина Владимировна, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Петров Владимир Иванович, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (Волгоград, Россия)

Гравель Ирина Валерьевна, д-р фарм. наук, проф., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Рождественский Дмитрий Анатольевич, канд. мед. наук, Департамент технического регулирования и аккредитации ЕЭК (Москва, Россия)

Консультативный редакционный совет

Астапенко Елена Михайловна, канд. техн. наук, Минздрав России (Москва, Россия)

Глаголев Сергей Владимирович, Минздрав России (Москва, Россия)

Дмитриев Виктор Александрович, канд. мед. наук, Ассоциация российских фармацевтических производителей (Москва, Россия)

Члены редакционной коллегии

Бунятян Наталья Дмитриевна, д-р фарм. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Гурина Наталия Сергеевна, д-р биол. наук, проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Республика Беларусь)

Дурнев Андрей Дмитриевич, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва, Россия)

Егорова Светлана Николаевна, д-р фарм. наук, проф., ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (Казань, Россия)

Звартау Эдвин Эдуардович, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Ивкин Дмитрий Юрьевич, канд. биол. наук, доцент, ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Кайтель Сьюзан, Ph.D. (Бонн, Германия)

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Кодина Галина Евгеньевна, канд. хим. наук, доцент, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Кошевенко Анастасия Сергеевна, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Кузьмина Наталия Евгеньевна, д-р хим. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук, НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (Ленинградская область, Россия)

Матуа Алиса Зауровна, канд. биол. наук, НИИ экспериментальной патологии и терапии Академии наук Абхазии (Сухум, Республика Абхазия)

Ордабаева Сауле Кутымовна, д-р фарм. наук, проф., Южно-Казахстанская медицинская академия (Шымкент, Республика Казахстан)

Потанина Ольга Георгиевна, д-р фарм. наук, проф., МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)

Сычев Дмитрий Алексеевич, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)

Сюбаев Рашид Даутович, д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Тернинко Инна Ивановна, д-р фарм. наук, доцент, ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Фарманова Нодири Тахировна, д-р хим. наук, проф., Ташкентский фармацевтический институт (Ташкент, Республика Узбекистан)

Чжао Вэньлун, канд. мед. наук, «Синофарм» (Пекин, Китайская Народная Республика)

Шиков Александр Николаевич, д-р фарм. наук, проф., ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Шимановский Николай Львович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Юсифова Джамиля Юсиф кызы, д-р фарм. наук, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджанская Республика)

Ягудина Роза Исмаиловна, д-р фарм. наук, проф., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Регистрация	Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-82931 от 14 марта 2022 г.
Исполнитель	ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 4, стр. 5
Типография	ООО «Издательство «Триада»: 170034, Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514
Тираж	50 экз. Цена свободная

Regulatory Research and Medicine Evaluation

Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv

A peer-reviewed research and practice journal

Founder and publisher:

Federal State Budgetary Institution 'Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products' of the Ministry of Health of the Russian Federation

Editor-in-Chief:

Valentina V. Kosenko,
Cand. Sci. (Pharm.)

Managing Editor:

Olga F. Fedotova
tel.: +7 (495) 121-06-00 (ext. 63-05)
Fedotovaof@expmed.ru

Guest Editor for the Special Issue:

Anastasia S. Koshevenko, Cand. Sci. (Pharm.)

Executive Editor:

Olga Yu. Goykalova, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof.

Science Editors:

Pavel V. Ershov, Cand. Sci. (Biol.)
Ilya D. Gulyakin, Cand. Sci. (Pharm.)
Maria V. Kachanova, Cand. Sci. (Med.)

Editor:

Sergey A. Kalinichev, Cand. Sci. (Pharm.)

Translation Editor:

Tatyana P. Malinovskaya

Development Manager:

Alexander A. Mzhelsky

Postal address of the founder, publisher, and editorial office:

8/2 Petrovsky Blvd., Moscow 127051
tel.: +7 (499) 190-18-18 (ext. 63-42)
vedomosti@expmed.ru

www.vedomostincesmp.ru

The journal was founded in 1999.

The journal was titled *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation* until May 2024.

The journal is published six times per year.

This is an open-access journal indexed in Russian and international abstracting and indexing databases: Chemical Abstracts (CAS), Embase, Russian Index of Science Citation (RISC), Russian Science Citation Index (RSCI), and RUSMED, with the archive included in major aggregator databases, such as WorldCat, DOAJ, Russian State Library, Google Scholar, CyberLeninka, BASE, Dimensions, Open Archives Initiative, ResearchBib, Lan' ELS, Research4life, Lens.org, Openaire.eu, Ulrichsweb, Mendeley, Unpaywall, OpenCitations, etc.

The journal's two-year impact factor is 1.139 (2025).

The journal is included in the Unified State List of Scientific Publications ("White List", level 2) and the List of peer-reviewed scientific publications that the State Commission for Academic Degrees and Titles recommends for publishing the main scientific results of theses for Candidate of Science and Doctor of Science degrees (category C1).

The journal covers advances in the areas of standardisation and quality control of various groups of medicines, development and improvement of analytical test procedures, and approaches to the evaluation of medicinal products, including the assessment of medicines interchangeability. It discusses new sophisticated methods of preclinical and clinical research, relevant issues of pharmacology and clinical medicine, and rational use of medicines based on personalised medicine principles.

The journal publishes reviews and original articles, guidance materials related to medical and pharmaceutical sciences and the following specialist fields:

- Pharmaceutical formulation and manufacturing;
- Pharmaceutical chemistry and pharmacognosy;
- Pharmaceutical management;
- Pharmacology, clinical pharmacology.

There is no fee for publishing an article and reviewing a manuscript
The content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International licence (CC BY 4.0)

Passed for printing:	29.06.2026
Date of publication:	12.07.2026
Subscription codes	Pressa Rossii catalogue: 57942
	Ural-Press agency catalogue: 57942

© Compilation, design. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2026

Editorial Board

Editor-in-Chief

Valentina V. Kosenko, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Deputy Editors-in-Chief

Vladimir I. Petrov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Irina V. Gravel, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Dmitry A. Rozhdestvensky, Cand. Sci. (Med.), Technical Regulation and Accreditation Department of the Eurasian Economic Commission (Moscow, Russia)

Editorial Council

Elena M. Astapenko, Cand. Sci. (Tech.), Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Sergey V. Glagolev, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Victor A. Dmitriev, Cand. Sci. (Med.), Association of the Russian Pharmaceutical Manufacturers (Moscow, Russia)

Editorial Board Members

Natalya D. Bunyatyan, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Dmitry V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Natalia S. Gurina, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus)

Andrey D. Durnev, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Zakusov Institute of Pharmacology (Moscow, Russia)

Svetlana N. Egorova, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Kazan Medical University (Kazan, Russia)

Edwin E. Zvartau, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Dmitry Yu. Ivkin, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (Saint Petersburg, Russia)

Susanne Keitel, Ph.D. (Bonn, Germany)

Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Galina E. Kodina, Cand. Sci. (Chem.), Assoc. Prof., National Medical Research Radiological Centre (Moscow, Russia)

Anastasia S. Koshevenko, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Natalia E. Kuz'mina, Dr. Sci. (Chem.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Marina N. Makarova, Dr. Sci. (Med.), Research-and-manufacturing Company 'HOME OF PHARMACY' (Leningrad Region, Russia)

Alisa Z. Matua, Cand. Sci. (Biol.), Research Institute of Experimental Pathology and Therapy (Sukhum, Republic of Abkhazia)

Saule K. Ordabaeva, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., South Kazakhstan Medical Academy (Shymkent, Republic of Kazakhstan)

Olga G. Potanina, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Dmitry A. Sychev, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Rashid D. Syubaev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Inna I. Terninko, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (Saint Petersburg, Russia)

Nodira T. Farmanova, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Tashkent Pharmaceutical Institute (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

Wenlong Zhao, Ph.D., Sinopharm (Beijing, People's Republic of China)

Alexander N. Shikov, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (Saint Petersburg, Russia)

Nikolay L. Shimanovskiy, Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Cemile Yu. Yusifova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Azerbaijan Medical University (Baku, Republic of Azerbaijan)

Roza I. Yagudina, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Registration	The journal is registered as a mass medium by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications. Certificate PI No. FS77-82931 dated March 14, 2022
Contract publisher	NEICON ISP LLC: 4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114
Printing office	Triada Publishing House: 9 Tchaikovsky Ave., office 514, Tver 170034
Print run	50 copies. Free price

Содержание

Том 16, № 3 2026

ГЛАВНАЯ ТЕМА:		ИННОВАЦИИ В ФАРМАЦЕВТИКЕ: ПУТЬ ОТ НАУЧНОЙ ИДЕИ К ТЕХНОЛОГИЧЕСКОМУ ЛИДЕРСТВУ
<i>Д.И. Федорова</i>	246	Технологическое картирование как новый механизм управления разработками лекарственных препаратов
<i>И.В. Новиков, Р.И. Ягудина</i>	252	Нормативно-правовая база, регулирующая обращение лекарственных препаратов генной терапии
<i>Е.Л. Шпеер, К.И. Зарубина, Е.А. Куликова, А.Б. Гусев</i>	265	Лекарственный суверенитет Китая в терапии серьезных или угрожающих жизни заболеваний: анализ номенклатуры препаратов, зарегистрированных в 2024 году
<i>Д.В. Матянкин, А.И. Матянкина, Д.С. Славков, З.С. Шпрах</i>	280	Разработка и оптимизация технологий производства твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением: обзор литературы
<i>З.Р. Хайбуллина, С.И. Исмаилов, Н.У. Махсумова, Н.М. Джураева, Х.В. Абдухалимова</i>	293	Мониторинг уровня такролимуса у реципиентов почечного трансплантата в аспекте значимости индексированных показателей и интраиндивидуальной вариабельности: обзор литературы
<i>А.А. Ковалева, Д.И. Поздняков, Н.Б. Шабанова, Ю.Ю. Жидкова, Л.И. Калюжная-Земляная, Д.В. Товпеко, Э.Ф. Степанова, О.А. Ватанская, Е.А. Климкина, Е.С. Смирнова</i>	308	Изучение регенеративной активности спреев, полученных на основе вартонова студня пуповины человека, в экспериментальном исследовании
		КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
<i>Е.А. Дроздова, Ю.А. Лукманова</i>	319	Показатели качества меда как фармацевтической субстанции: различия в нормативных требованиях
<i>Л. Изганина, А.С. Ворожейкин, О.Н. Зайцева</i>	332	Качество лекарственных средств на основе спиронолактона: сравнительный анализ фармакопейных требований
<i>Г.И. Горбачевич, Н.С. Гурина</i>	341	Фомитоидные трутовики: обоснование нормативных требований к качеству сырья
<i>И.В. Гравель, Д.В. Левушкин, Ю.Э. Генералова, В.В. Косенко, И.И. Тернинко</i>	351	Сравнительный анализ содержания микроэлементов в грудных сборах

Contents

Volume 16, No. 3 2026

MAIN TOPIC:		INNOVATION IN PHARMACEUTICS: FROM SCIENTIFIC IDEA TO TECHNOLOGICAL LEADERSHIP
<i>D.I. Fedorova</i>	246	Technology Mapping as a New Mechanism for Managing Medicinal Product Development
<i>I.V. Novikov, R.I. Yagudina</i>	252	Regulatory Framework for Gene Therapy Medicinal Products
<i>E.L. Shpeer, K.I. Zarubina, E.A. Kulikova, A.B. Gusev</i>	265	China's Medicinal Sovereignty in the Therapy of Serious and Life-Threatening Conditions: Analyzing the List of Medicinal Products Registered in 2024
<i>D.V. Matyankin, A.I. Matyankina, D.S. Slavkov, Z.S. Shprakh</i>	280	Development and Optimization of Manufacturing Technologies for Modified-Release Solid Dosage Forms: A Literature Review
<i>Z.R. Khaibullina, S.I. Ismailov, N.U. Makhsumova, N.M. Dzhuraeva, K.V. Abdukhaliimova</i>	293	Monitoring of Tacrolimus Concentration in View of Normalized Indicators and Its Intraindividual Variability in Kidney Transplant Recipients: A Literature Review
<i>A.A. Kovaleva, D.I. Pozdnyakov, N.B. Shabanova, Yu.Yu. Zhidkova, L.I. Kalyuzhnaya-Zemlyanaya, D.V. Tovpeko, E.F. Stepanova, O.A. Vatsanskaya, E.A. Klimkina, E.S. Smirnova</i>	308	Investigation of the Regenerative Activity of Sprays Derived from Human Umbilical Cord Wharton's Jelly in an Experimental Study
		PHARMACEUTICAL QUALITY CONTROL
<i>E.A. Drozdova, Iu.A. Lukmanova</i>	319	Quality Parameters of Honey as a Pharmaceutical Substance: Differences in Regulatory Requirements
<i>L. Izganina, A.S. Vorozheykin, O.N. Zaitseva</i>	332	Quality of Spironolactone-Based Medicinal Products: A Comparative Analysis of Pharmacopoeial Requirements
<i>H.I. Harbatsevich, N.S. Gurina</i>	341	Fomitoid Polypores: Justification of Regulatory Requirements for Raw Material Quality
<i>I.V. Gravel, D.V. Levushkin, Yu.E. Generalova, V.V. Kosenko, I.I. Terninko</i>	351	Comparative Analysis of Trace Element Content in Pectoral Species



Дарья ФЁДОРОВА:
**«Технологическое картирование переводит
оценку рисков из экспертных суждений
в воспроизводимую модель»**

Darya FEDOROVA:
**“Technology mapping transforms risk assessment
from expert judgments into a reproducible model”**

Д.И. Фёдорова

Технологическое картирование как новый механизм управления разработками лекарственных препаратов

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

✉ **Фёдорова Дарья Ильинична; fedorovadi@expmed.ru**

РЕЗЮМЕ

В интервью первый заместитель директора Центра трансфера медицинских технологий ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России Д.И. Фёдорова рассказывает о практических инструментах, которые помогают управлять научно-технологическим развитием фармацевтической отрасли на основе данных. Центральной темой беседы является технологическое картирование, позволяющее системно анализировать направления исследований, уровень зрелости технологий и потенциал их внедрения. Поясняется, как этот инструмент может использоваться органами государственной власти и другими лицами, принимающими решения, для корректировки приоритетов исследований, распределения ресурсов и снижения рисков, а также какую ценность он представляет для фармацевтических и биотехнологических компаний при формировании портфеля разработок.

Ключевые слова: технологическое картирование; лекарственные препараты; клинические исследования; регуляторная практика; жизненный цикл технологии; трансфер медицинских технологий

Для цитирования: Федорова Д.И. Технологическое картирование как новый механизм управления разработками лекарственных препаратов. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(3):246–251. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-246-251>

Darya I. Fedorova

Technology Mapping as a New Mechanism for Managing Medicinal Product Development

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd., Moscow 127051, Russian Federation

✉ Darya I. Fedorova; fedorovadi@expmed.ru

ABSTRACT

In this interview, D.I. Fedorova, First Deputy Director of the Medical Technology Transfer Centre at the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, describes practical, data-driven tools that support the management of scientific and technological development in the pharmaceutical sector. The central topic is technology mapping, an approach that enables a systems-level analysis of research directions, technology maturity levels, and implementation potential. The interview outlines how this tool can be used by government authorities and other decision-makers to adjust research priorities, allocate resources, and mitigate risks, and what value it provides to pharmaceutical and biotechnology companies when building development portfolios.

Keywords: technology mapping; medicinal products; clinical trials; regulatory practice; technology life cycle; medical technology transfer

For citation: Fedorova D.I. Technology mapping as a new mechanism for managing medicinal product development. *Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(3):246–251. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-246-251>

В условиях стремительного усложнения биотехнологических цепочек и появления гибридных терапевтических продуктов традиционные методы планирования все чаще уступают место решениям, основанным на системном анализе данных. В центре внимания данного интервью – технологическое картирование, аналитический подход, который объединяет научные публикации, патентную активность, клинические исследования и регуляторную практику в единую модель жизненного цикла технологии. Заместитель директора Центра трансфера медицинских технологий ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России Д.И. ФЕДОРОВА рассказывает, как этот инструмент помогает государству и бизнесу выявлять перспективные направления, структурировать оценку рисков и выстраивать обоснованную стратегию научно-технологического развития отрасли.

– Дарья Ильинична, сегодня, в условиях курса на технологический суверенитет, изменилась ли роль Научного центра экспертизы средств медицинского применения – от ведущей экспертной организации до полноценного драйвера инноваций и партнера разработчиков?

Ключевой миссией ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России остается содействие в обеспечении системы здравоохранения Российской Федерации качественными, эффективными

и безопасными лекарственными средствами. Однако роль Научного центра действительно трансформируется: сегодня это не просто учреждение, а площадка, где сочетаются научная экспертиза, управленческая координация и понимание запросов системы здравоохранения.

– Что позволяет Научному центру быть частью инновационной системы?

- Высокая экспертная компетенция в оценке медицинских технологий, что критически важно для отбора перспективных разработок;
- сильная связь с системой здравоохранения и регуляторной средой, позволяющая учитывать реальные потребности практического здравоохранения;
- опыт в методическом сопровождении и аналитической работе, необходимый для качественной трансляции научных результатов в клиническую практику;
- возможность выстраивать межведомственное и межорганизационное взаимодействие между разработчиками, медицинскими организациями, регуляторами и промышленностью.

Уже четыре года на базе Научного центра функционирует Центр трансфера медицинских технологий, ставший конкретным механизмом, который помогает разработчикам пройти весь путь от лабораторной идеи до готового медицинского продукта.

Благодаря этому Научный центр обладает всеми необходимыми компетенциями для помощи разработчикам во внедрении результатов прикладных исследований в практику.

– Какую роль играет Центр трансфера медицинских технологий в развитии инноваций в фармацевтике и как вы помогаете преодолеть разрыв между идеей и продуктом?

Центр трансфера медицинских технологий играет роль «моста» между научными разработками и практическим здравоохранением и представляет собой один из опорных элементов государственной системы трансляции инноваций в фармацевтике и медицине – от идеи до производства лекарственных препаратов и медицинских изделий, их доведения до пациентов, врачей и медицинских организаций.

Наша отличительная характеристика – полный цикл экспертного сопровождения перспективных проектов на всех этапах: от возникновения идеи до коммерциализации. Мы работаем по трем ключевым направлениям:

- 1) управление интеллектуальной собственностью: помогаем оформлять права разработчиков и обеспечиваем правовую основу для трансфера;
- 2) содействие коммерциализации: ведем базу данных потенциальных индустриальных партнеров, осуществляем по ней подбор для конкретных разработчиков-партнеров, организуем выставки и другие мероприятия для поиска партнеров;
- 3) методологическое сопровождение: помогаем структурировать исследования в соответствии с регуляторными требованиями.

С 2022 года Центр трансфера медицинских технологий оценил более 1000 проектов. Ключевые достижения:

- 13 проектов – на активном поиске коммерческих партнеров;
- 22 проекта переведены на следующий уровень технологической готовности;
- 29 проектов на сопровождении по приоритетным направлениям: иммунопрофилактика, кардиология, онкология, гастроэнтерология, неврология, травматология, урология, антибактериальная терапия, фтизиатрия. Среди них: 7 вакцин, 11 химических молекул, 3 растительных препарата, 7 высокотехнологичных лекарственных препаратов, 1 бактериофаг.

Особо значима наша поддержка проектов по разработке лекарственных средств, отобранных в рамках реализации Национального проекта «Новые технологии сбережения здоровья»:

по 7 проектам ищем партнеров для производства лекарственных препаратов, по 11 – обеспечиваем методологическое сопровождение.

Мы преодолеваем разрыв между идеей и продуктом, предоставляя системную экспертную поддержку без дублирования функций: от экспертной оценки до организации взаимодействия с регуляторами, производителями и рынком. Это ускоряет импортозамещение и укрепляет технологический суверенитет в фармацевтике.

– Расскажите, какие данные и инструменты сейчас используются для управления научно-технологическим развитием здравоохранения?

Сегодня для управления научно-технологическим развитием здравоохранения используются разнородные, но все более интегрируемые данные: результаты научных публикаций, патентные массивы, результаты клинических исследований, зарегистрированные лекарственные средства и медицинские изделия, а также данные реальной клинической практики.

Развитие цифровой аналитической инфраструктуры способствует расширению возможностей обработки этих данных. В частности, активно применяются системы бизнес-аналитики, платформы анализа больших данных и методы прогнозной аналитики, включая алгоритмы искусственного интеллекта. Их использование позволяет выявлять технологические тренды, оценивать динамику инновационной активности и формировать прогностические модели развития отрасли.

Существенную роль продолжают играть и классические аналитические инструменты:

- уровни готовности технологии, которые позволяют упорядочить и визуализировать зрелость разработок;
- патентные исследования, которые используются для выявления «технологических островов», конкурентных патентных стратегий и потенциальных правовых рисков;
- маркетинговые исследования, которые позволяют соотносить научно-технологический потенциал с реальной потребностью рынка, оценивать готовность врачей и пациентов к новым методам лечения и прогнозировать коммерческую целесообразность дальнейших инвестиций.

Следовательно, ориентация на данные становится ключевым элементом принятия решений, потому что именно через системный анализ данных можно переходить от экспертных оценок к более прозрачной и воспроизводимой оценке

технологических траекторий, зрелости разработок и потенциальных рисков. Это позволяет как органам государственной власти, так и фармацевтическим и биотехнологическим компаниям обоснованно корректировать приоритеты исследований, распределять ресурсы и формировать портфели разработок.

– В каких случаях органы государственной власти и частные компании сталкиваются с нехваткой системного понимания того, какие направления исследований действительно перспективны и где сосредоточены ключевые риски внедрения технологий?

Такая проблема возникает прежде всего в условиях ускоренного технологического развития, когда традиционные механизмы планирования и регулирования не успевают адаптироваться к новым научным и технологическим реалиям.

Часто это происходит при формировании стратегических программ и приоритетных направлений научных исследований, когда экспертные оценки не подкреплены агрегированным анализом публикаций, патентов и клинических исследований и возникает риск «перекоса» в уже освоенные, но не обязательно перспективные направления.

В корпоративной среде аналогичные проблемы возникают при формировании портфелей разработок, выборе терапевтических направлений и оценке конкурентной среды.

Ключевым фактором данных ограничений является отсутствие интегрированного анализа, объединяющего научные, патентные и клинические данные. В этих условиях возрастает значимость инструментов, обеспечивающих целостное представление о технологическом развитии, к числу которых относится технологическое картирование.

– Как вы определяете термин «технологическое картирование»?

Этот термин пока не является устоявшимся и используется в разных значениях.

В зарубежной практике «технологическое картирование» — это визуальное представление состояния технологии в определенной области, полученное путем обработки и анализа информации из баз данных патентов и научных статей, которое служит инструментом бизнес-стратегии для раннего выявления рыночных возможностей и угроз¹.

Мы доработали этот подход, расширив его область применения. В нашем понимании «технологическое картирование» — это аналитический подход, направленный на интеграцию данных о научных разработках, патентной активности, клинических исследованиях и регуляторных решениях в единую системную модель.

Его ключевая задача — сформировать сквозное представление о жизненном цикле технологии: от научной идеи до практического внедрения в систему здравоохранения.

Указанное направление работы особенно актуально в контексте обеспечения информационно-аналитической поддержки управленческих решений, развития механизмов управления и совершенствования риск-ориентированного подхода в сфере здравоохранения, изложено в Указе Президента Российской Федерации от 08.12.2025 № 896 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2030 года», а также в контексте положений Постановления Правительства Российской Федерации от 06.10.2025 № 1552 «О планировании технологической политики в Российской Федерации», допускающих использование методов прогнозирования и патентного анализа с применением современных аналитических технологий.

Практически технологическое картирование выполняет три основные задачи:

- выявление «точек сборки» — пересечений научных, патентных и клинических треков, где формируется потенциальный технологический прорыв;
- раннее обнаружение рисков (например, правовых барьеров, регуляторных коллизий, дефицита клинических данных) и возможностей для приоритизации инвестиций и НИОКР;
- поддержку долгосрочного прогнозирования развития технологий здравоохранения в соответствии с целями Стратегии развития здравоохранения Российской Федерации до 2030 года.

– В чем его отличие от традиционного патентного анализа, который давно применяется?

Традиционный патентный анализ и технологическое картирование преследуют разные цели и используют разные типы данных, поэтому они не взаимозаменяемы; скорее, патентный анализ является элементом технологического картирования.

¹ Castells PE, Salvador MR, Bosch RM. Technology mapping, business strategy, and market opportunities. *Comp Int Rev.* 2000;11(1):46–57. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6386\(2000031\)11:1%3C46::AID-CIR7%3E3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6386(2000031)11:1%3C46::AID-CIR7%3E3.0.CO;2-V)

Традиционный патентный анализ (включая патентные ландшафты) преимущественно фокусируется на самих патентных документах, включая исследование распределения патентов, активности заявителей и динамики патентования. Несмотря на его значимость, данный подход ограничен рамками анализа формализованных технических решений и не позволяет оценить их практическую реализацию.

Технологическое картирование расширяет патентный анализ до многомерной «карты инноваций», формируя тем самым более полное представление о развитии технологий. Помимо патентов, в анализ включаются:

- клинические данные (стадии, размеры выборки, результаты, исходы);
- регуляторная информация;
- коммерческие и рыночные факторы (планы вывода на рынок, стадия производства, пилотные проекты и т.п.).

Если патентный анализ отвечает на вопрос «что запатентовано», то технологическое картирование отвечает на вопросы: «в какую сторону движется отрасль?», «какие технологии имеют реальный путь от лаборатории до рынка?» и «какие технологии, несмотря на патенты, маловероятно будут коммерциализованы?».

Еще одной отличительной чертой является то, что к проведению технологического картирования, помимо патентного аналитика, привлекаются узкопрофильные специалисты по доклиническим и клиническим исследованиям, эксперты по регистрации лекарственных средств и медицинских изделий, а также научные консультанты по анализируемой тематике. Комплекс указанных компетенций обеспечивает глубину межотраслевой интерпретации данных и воспроизводимость аналитической модели, что затруднительно при фрагментарном отраслевом подходе.

– С чем связано развитие такого подхода?

Развитие технологического картирования напрямую связано с тем, что классические инструменты анализа (патентный, экспертный, статистический) уже не справляются с масштабом и сложностью изменений в здравоохранении и биотехнологиях.

Современные направления, такие как геномная и клеточная терапия, персонализированная медицина и мультикомбинированные продукты (лекарство + устройство + ИИ-платформа), создают гибридные продукты, требуют комплексного анализа, выходящего за рамки отдельных методов.

Традиционные практики хороши по отдельности, но не дают целостной картины. Технологическое картирование появляется как ответ на запрос отрасли: связать патенты, клинику, регуляторику и рынок в единую аналитическую модель; визуализировать и прогнозировать развитие технологий на долгосрочном горизонте.

– А как технологическое картирование соотносится с управлением рисками?

Технологическое картирование превращает оценку рисков из разрозненных экспертных суждений в системную процедуру, основанную на данных о развитии технологий, и переводит оценку рисков в структурированную и воспроизводимую форму. Оно позволяет выявлять зоны неопределенности, ранжировать риски по стадиям развития технологий и определять направления с повышенной регуляторной и клинической сложностью. Регулятор, опираясь на выявленные риски, может заранее усилить контроль, ввести специальные требования к данным, провести дополнительные консультации с экспертами или разработать пилотные схемы регулирования именно для этих «ключевых рисков зон».

– В чем вы видите методологическую новизну данного подхода?

Методологическая новизна подхода «технологическое картирование» состоит не в создании принципиально новых методов, а в системной интеграции и синхронизации уже существующих инструментов анализа. Ранее патентный анализ, оценка клинических исследований и регуляторный мониторинг часто проводились обособленно, по разным «логикам» и для разных целей. Технологическое картирование объединяет их в единую аналитическую систему координат. Кроме того, картирование не только фиксирует «срез» текущего состояния, но и добавляет временную ось развития технологий. Именно комбинация межвидовой интеграции и временного измерения придает подходу технологического картирования его методологическую новизну и практическую ценность.

– Дарья Ильинична, Центр трансфера медицинских технологий уже проводил подобного рода исследования? С какими трудностями вы столкнулись?

В прошлом году мы начали проработку пилотного проекта для технологического картирования. Нами было выбрано направление: «CAR-T клеточная терапия», в частности, в связи с Поручением Министра здравоохранения Российской Федерации от 17.01.2025 № 5 по формированию обзоров

по направлениям развития биотехнологий в мире, применимых в сфере здравоохранения.

Стратегическая значимость выбранного направления подтверждается Указом Президента Российской Федерации от 18.06.2024 № 529 «Об утверждении приоритетных направлений научно-технологического развития и перечня важнейших наукоемких технологий», закрепляющим приоритеты в области превентивной и персонализированной медицины, биомедицинских технологий, геномной инженерии и разработки лекарственных средств нового поколения. CAR-T-терапия находится на пересечении указанных критических и сквозных технологий. Она сочетает в себе несколько сложных технологических контуров, в том числе геномную инженерию, клеточные технологии, а также биопроцессинг и иммунологию. Кроме того, институциональная модель внедрения CAR-T-терапии имеет свои особенности. Технологическое картирование позволило проанализировать взаимосвязь этих компонентов и динамику их развития.

Основная сложность связана с обработкой больших объемов разнородных данных, содержащих сложную специализированную информацию в различных видах: текстовую часть, перечни последовательностей аминокислот, генетические и белковые конструкции, таблицы, чертежи, схемы, рисунки и другие графические иллюстрации.

Для повышения эффективности анализа нами применялись инструменты нейросетей (искусственного интеллекта, ИИ). Использование ИИ направлено на сокращение сроков работ, повышение эффективности и обоснованности патентного анализа при обработке больших массивов данных. Например, для выявления вариантов модификаций CAR (химерных антиген-рецепторных Т-клеток) и последующей группировки патентной коллекции по данным вариантам обработка информации осуществлялась с применением нейросети на основе специально сформированных запросов.

Использование инструментов нейросети позволило существенно сократить временные затраты на обработку информации при сохранении необходимого уровня точности, обеспечиваемого последующей экспертной верификацией.

– Каковы перспективы развития технологического картирования?

На данном этапе это направление находится в стадии становления. Однако с учетом роста

сложности технологий и требований к обоснованности решений можно ожидать, что такие подходы будут постепенно институционализироваться и становиться частью стандартного аналитического инструментария, наряду с такими методами, как horizon scanning и оценка медицинских технологий.

Таким образом, перспективы технологического картирования связаны с его переходом от экспериментального инструмента к устойчивой, институционально закрепленной части аналитики и стратегического планирования в здравоохранении и регулировании инноваций.

– Дарья Ильинична, вы сказали, что технологическое картирование пока находится в стадии становления. Какие конкретные шаги должны предпринять регуляторы, чтобы этот метод перешел из разряда экспериментальных пилотов в стандартный элемент стратегического управления?



Для того чтобы технологическое картирование стало стандартным управленческим инструментом, регуляторам и компаниям необходимо совершить переход от эпизодического анализа к формированию общей экосистемы данных и методологии. В частности, можно предложить регуляторам предусмотреть следующие шаги:

1. Закрепление методологии технологического картирования в отраслевых регламентах как инструмента обоснования приоритетов бюджетного финансирования, грантовой поддержки.
2. Создание единых информационных площадок (дата-хабов), объединяющих закрытые ведомственные реестры (результаты экспертиз, протоколы исследований) с открытыми данными патентной и научной аналитики для комплексного мониторинга жизненного цикла технологий.
3. Создание постоянно действующих рабочих групп, включающих регуляторов, ученых и представителей индустрии, для регулярной валидации полученных результатов по критически важным направлениям (например, биотехнологии, онкология, редкие заболевания).

Только при синхронизации усилий государства, научного сообщества и индустрии технологическое картирование станет воспроизводимым, институционально закрепленным инструментом, который объективно ускорит появление на рынке безопасных и эффективных лекарственных препаратов.

Беседовала Ольга Федотова



И.В. Новиков ✉ 
Р.И. Ягудина 

Нормативно-правовая база, регулирующая обращение лекарственных препаратов генной терапии

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

✉ Новиков Игорь Валерьевич; igornov89@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Стремительное развитие технологий генной терапии и расширение спектра их клинического применения опережают темпы адаптации нормативно-правовой базы. В Российской Федерации регулирование обращения препаратов клеточной и генной терапии характеризуется сложностью и фрагментарностью, обусловленной действием как национального законодательства, так и наднациональных норм Евразийского экономического союза.

ЦЕЛЬ. Анализ действующей нормативно-правовой базы, регулирующей жизненный цикл препаратов генной терапии в Российской Федерации (регистрация, производство, финансирование), выявление существующих правовых пробелов и коллизий, разработка рекомендаций по совершенствованию законодательства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В работе с нормативно-правовыми актами (НПА) применяли системный и проблемный методологические подходы. Исследование состояло из четырех этапов, включавших контент-анализ нормативной базы с выделением ключевых понятий, сопоставление требований различных НПА для выявления зон неопределенности и коллизий, группировку проблем методами структурно-функционального и логического анализа и разработку рекомендаций на основе обобщенных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В работе проанализированы положения Федеральных законов № 61-ФЗ и 180-ФЗ, решения Совета Евразийской экономической комиссии, а также подзаконные акты, регулирующие правила GMP и программу государственных гарантий (ПГГ). Препараты генной терапии могут классифицироваться как высокотехнологичные лекарственные препараты, биотехнологические лекарственные препараты или биомедицинские клеточные продукты, что сопряжено с особенностями регулирования регистрации, производства и обеспечения пациентов лечением при наличии у препаратов соответствующих классификационных признаков. В статье обсуждаются ключевые различия в регулировании персонализированных методов терапии и продуктов, изготавливаемых на стандартизированной основе. В отношении персонализированных препаратов отсутствует законодательно определенная возможность централизованного производства на промышленных площадках с транспортировкой биоматериала, что ограничивает масштабирование технологий. Отмечена необходимость дополнительной работы по совершенствованию механизмов оплаты медицинской помощи с использованием методов генной терапии, не требующих регистрации, для расширения доступа пациентам к другим видам лечения наряду с уже включенными в ПГГ в рамках высокотехнологической медицинской помощи IV перечня.

ВЫВОДЫ. Для обеспечения доступности инновационной терапии целесообразны гармонизация законов № 61-ФЗ, № 180-ФЗ и Решения Совета ЕЭК № 78, унификация классификационных критериев препаратов генной терапии и создание нормативной базы для централизованного производства





персонализированных продуктов, а также внедрение новых гибких механизмов тарификации для финансирования обеспечения пациентов.

Ключевые слова: генная терапия; нормативно-правовое регулирование; ВТЛП; БМКП; персонализированная медицина; ЕАЭС; регистрация лекарственных средств; финансирование здравоохранения

Для цитирования: Новиков И.В., Ягудина Р.И. Нормативно-правовая база, регулирующая обращение лекарственных препаратов генной терапии. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(3):252–264. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-252-264>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Р.И. Ягудина – член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2011 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Igor V. Novikov  
Roza I. Yagudina  

Regulatory Framework for Gene Therapy Medicinal Products

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation*

 Igor V. Novikov; igornov89@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Advances in gene therapy technologies and their expanding clinical use are progressing faster than the evolution of regulatory frameworks. In the Russian Federation, oversight of cell- and gene-based therapies remains complex and fragmented due to the interplay between national legislation and supranational regulations within the Eurasian Economic Union.

AIM. This study aims to examine the current regulatory framework governing the lifecycle of gene therapy products in the Russian Federation, including their authorization, manufacturing, and funding; to identify regulatory gaps and inconsistencies; and to propose directions for policy improvement.

MATERIALS AND METHODS. A combined systems-based and problem-oriented approach was applied to the analysis of regulatory legal acts. The study was conducted in four stages: first, a content analysis of the regulatory framework was performed to identify key concepts; second, requirements across different legal acts were compared to detect areas of ambiguity and regulatory inconsistency; third, the identified issues were systematized using structural-functional and logical analysis; and finally, recommendations were formulated based on the integrated findings.

RESULTS. The analysis covered Federal Laws No. 61 and No. 180, decisions of the Eurasian Economic Commission Council, and subordinate regulations governing Good Manufacturing Practice (GMP) and the State Guarantees Program (SGP). Depending on their characteristics, gene therapy products may fall under several regulatory categories, including advanced therapy medicinal products (ATMPs), biotechnological medicinal products, or biomedical cell products, each associated with distinct requirements for market authorization, manufacturing, and patient access. The study highlights fundamental differences in the regulatory treatment of personalized therapies compared with standardized products. Notably, there is currently no established legal framework permitting centralized, industrial-scale manufacturing of personalized therapies with subsequent transport of biological materials, which poses a significant barrier to scalability. In addition, further development of reimbursement mechanisms is needed for gene therapy interventions that do not require market authorization, in order to broaden patient access beyond those treatments already covered by the SGP, specifically within List 4 of High-Tech Medical Care.

CONCLUSIONS. Improving access to innovative therapies will require alignment of Federal Laws No. 61 and No. 180 with Decision No. 78 of the Eurasian Economic Commission Council, harmonization of classification criteria for gene therapy products, establishment of a regulatory pathway for centralized manufacturing of personalized therapies, and the introduction of more flexible reimbursement models to support patient access.

Keywords: gene therapy; regulatory framework; ATMP; BMCP; personalized medicine; EAEU; medicinal product market authorization; healthcare financing

For citation: Novikov I.V., Yagudina R.I. Regulatory framework for gene therapy medicinal products. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(3):252–264. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-252-264>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Roza I. Yagudina has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2011. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития медицины наблюдается активная интеграция достижений молекулярной биологии и генетической инженерии в клиническую практику, что открывает новые возможности для создания инновационных лекарственных препаратов. Одним из наиболее перспективных направлений в этой области является генная терапия, позволяющая воздействовать на патогенетические механизмы заболеваний на молекулярном уровне. Особую значимость данное направление приобретает в контексте лечения тяжелых наследственных и онкологических заболеваний, для которых традиционные методы терапии зачастую оказываются неэффективными или отсутствуют вовсе [1–3].

Мировой опыт демонстрирует возрастающий интерес к внедрению технологий генной терапии в систему здравоохранения. В государствах — членах Европейского союза и в США обращение препаратов клеточной и генной терапии регулируется на законодательном уровне с конца 1990-х годов, что создало необходимую правовую основу для их клинического применения и дальнейшего развития¹.

Стремительное развитие технологий генной терапии и расширение спектра их клинического применения опережают темпы адаптации нормативной правовой базы, регулирующей эту сферу деятельности [4]. В Российской Федерации регулирование обращения таких продуктов характеризуется сложностью и фрагментарностью, обусловленными особенностями как национального законодательства, так и наднациональных норм Евразийского экономического союза (ЕАЭС). В связи с этим представляется целесообразным провести системный анализ действующих нормативных правовых актов с выявлением конкретных зон неопределенности и коллизий, а также разработать практические рекомендации по их устранению.

В научной литературе за последние 7 лет были опубликованы отдельные исследования [4–10] по изучаемой тематике правового регулирования препаратов генной терапии. Однако в них отсутствует детальный разбор классификационных коллизий между понятиями «высокотехнологичный лекарственный препарат», «биотехнологический лекарственный препарат» и «биомедицинский клеточный продукт» применительно к персонализированным методам генной терапии, а также анализ механизмов финансирования незарегистрированных методов в системе обязательного медицинского страхования.

Цель работы — анализ действующей нормативной правовой базы, регулирующей жизненный цикл препаратов генной терапии в Российской Федерации (регистрация, производство, финансирование), выявление существующих правовых пробелов и коллизий, разработка рекомендаций по совершенствованию законодательства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали системный и проблемный методологические подходы, реализация которых осуществлялась с помощью контент-анализа, структурно-функционального, логического анализа, методов сравнения и описания. На первом этапе проведен контент-анализ нормативной базы Российской Федерации и ЕАЭС, выделены ключевые понятия и их дефиниции. На втором этапе выполнено сопоставление требований различных нормативных правовых актов (НПА), выявлены зоны неопределенности и коллизий. На третьем этапе осуществлена группировка проблем с помощью методов структурно-функционального и логического анализа, начиная от дифференциации понятия генной терапии и заканчивая доступностью данного типа лечения. На заключительном этапе на основе анализа полученных данных разработаны рекомендации, представленные в табличной форме.

¹ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-human-somatic-cell-therapy-and-gene-therapy>
CPMP/BWP/3088/99. Note for guidance on the quality, preclinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products. EMA; 2001.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение и классификация генной терапии

Понятие «генная терапия» может попадать под разные классификационные критерии, которые определяют, какими НПА регулируется обращение продукта. По методу доставки генная терапия классифицируется на генную терапию *in vivo* (прямое введение препарата в организм пациента) и генную терапию *ex vivo* (модификация клеток вне организма с последующей реимплантацией) [11, 12]. В зависимости от этого метод генной терапии может определяться как лекарственное средство или как продукт клеточной и регенеративной медицины и попадать под различные виды регулирования, описанные ниже.

В российском законодательстве препараты для генной терапии могут описываться при определенных условиях одним или несколькими понятиями. Согласно ст. 4 Федерального закона № 61-ФЗ² (далее ФЗ № 61) они могут рассматриваться как: биологические лекарственные препараты, включая подкатегории иммунобиологических, биотехнологических и непосредственно генотерапевтических; высокотехнологичные лекарственные препараты (ВТЛП) — как генотерапевтические или препараты на основе соматических клеток; биотехнологические лекарственные препараты (БТЛП), произведенные с использованием методов генной инженерии, гибридного метода и метода моноклональных антител; генотерапевтические лекарственные препараты, активной субстанцией которых выступает рекомбинантная нуклеиновая кислота.

С 2021 г. регистрация лекарственных препаратов в Российской Федерации осуществляется по процедурам ЕАЭС в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) № 78³, при этом национальные регистрационные удостоверения, выданные по ФЗ № 61⁴, подлежали приведению в соответствие с требованиями международных договоров и актов, составляющих право ЕАЭС до 31.12.2025⁵. Следует отметить, что формулировки в ФЗ № 61 гармонизированы с Решением Совета ЕЭК № 78 в отношении определения ВТЛП, но Решение Совета ЕЭК № 78 содержит дополнительную

классификацию, разделяя эти препараты на генотерапевтические, тканеинженерные и препараты на основе соматических клеток. При этом генотерапевтический препарат определяется через наличие в своем составе рекомбинантной нуклеиновой кислоты, обуславливающей терапевтический эффект. Генотерапевтические препараты подразделяются на две категории: препараты, содержащие генетически модифицированные микроорганизмы или вирусы, и препараты, содержащие генетически модифицированные клетки пациента.

Ключевая юридическая коллизия возникает при квалификации методов генной терапии *ex vivo*, представляющих собой комплекс, включающий генетически модифицированные клеточные линии. Если такой продукт состоит из клеточных линий и вспомогательных веществ, в том числе в сочетании с зарегистрированными лекарственными средствами, он подпадает под определение биомедицинского клеточного продукта (БМКП) согласно Федеральному закону № 180-ФЗ (ФЗ № 180)⁶. По данному закону к БМКП не относятся объекты трансплантации, а также ВТЛП, включая генотерапевтические лекарственные средства, подлежащие регистрации в соответствии с правом ЕАЭС или ФЗ № 61.

С точки зрения НПА генная терапия может относиться к биологическим лекарственным препаратам, БТЛП и ВТЛП или к БМКП. При этом понятие ВТЛП является более широким и может включать в себя продукты, относящиеся также к БМКП, так как включают в себя, среди прочего, препараты на основе соматических клеток. Это создает правовую неопределенность в выборе режима регулирования на этапе вывода продукта в обращение и доступности для пациентов. Решением данной проблемы могут выступать унификация классификационных критериев и разграничение сфер регулирования для ВТЛП и БМКП.

Основным вероятным классификационным фактором, по принадлежности к которому могут существовать различия между разными видами генной терапии, влияющие на доступность для пациентов, является принадлежность препарата к методам персонализированной медицины. В зависимости от отсутствия или наличия необходимости индивидуального изготовления

² Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

³ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

⁴ Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

⁵ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

⁶ Федеральный закон от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах».

препарата для конкретного пациента, терапия может подпадать под действие разных регулирующих НПА в области обращения лекарственных средств и/или организации медицинской помощи. В этом случае отличия в способах, сроках, объемах и порядках обеспечения доступности главным образом связаны с регистрационным статусом метода терапии.

Регистрация методов генной терапии

Ключевым фактором, определяющим доступность методов генной терапии для пациентов, является их регистрационный статус. Методы генной терапии можно разделить на требующие и не требующие регистрации. Так, согласно ст. 5 ФЗ № 61⁷ не подлежат государственной регистрации БТЛП, предназначенные для индивидуального медицинского применения, при соблюдении следующих условий:

- препараты должны быть специально изготовлены для конкретного пациента непосредственно в медицинской организации, где они применяются, и содержать соединения, синтезированные по результатам генетических исследований материала, полученного от данного пациента;
- порядок выдачи разрешений на применение таких препаратов, перечень уполномоченных медицинских организаций и требования к обращению утверждаются Правительством Российской Федерации⁸.

В свою очередь, Решение Совета ЕЭК № 78 допускает применение незарегистрированных препаратов в случаях и порядке, предусмотренных национальным законодательством. При этом документ прямо указывает на такую возможность в отношении ВТЛП, изготавливаемых на нестандартизированной (нерутинной) основе и применяемых на территории того же государства-члена в стационаре в целях исполнения индивидуального медицинского назначения лекарственного препарата, специально произведенного для отдельного пациента.

Таким образом, возникает ситуация правовой неопределенности относительно возможности применения незарегистрированных препаратов в целях исполнения индивидуального

медицинского назначения. В ФЗ № 61 обозначена возможность применения незарегистрированных БТЛП, но возможность применения незарегистрированных ВТЛП не обозначена. В Решении Совета ЕЭК № 78, напротив, обозначена возможность применения незарегистрированных ВТЛП, тогда как возможность применения незарегистрированных БТЛП не обозначена. При этом данная коллизия национальной и межгосударственных процедур не оказывает влияния на трактовку возможности регистрации генотерапевтических лекарственных препаратов, так как, согласно формулировкам в этих же законодательных актах, данные препараты относятся одновременно как к БТЛП, так и к ВТЛП.

Дополнительный уровень регулирования создает ФЗ № 180, который также предусматривает исключение из общего требования регистрации для БМКП, предназначенных для индивидуального медицинского назначения и произведенных непосредственно в медицинской организации для конкретного пациента (рис. 1).

В отношении методов генной терапии, которым требуется обязательная государственная регистрация, существуют свои особенности в законодательстве (рис. 1). ВТЛП, в том числе генотерапевтические лекарственные средства, регистрируются в соответствии с Решением Совета ЕЭК № 78, которое регламентирует специфические особенности генотерапевтических препаратов, которые должны быть описаны в регистрационном досье следующим образом⁹:

«1. Обязательное наличие системы прослеживаемости всех этапов производства и передвижения препарата.

2. Специальные требования к генотерапевтическим лекарственным препаратам:

- информацию необходимо представить по всем исходным материалам, используемым для производства активного вещества, включая продукты, необходимые для генетической модификации клеток человека и животных, и последующего культивирования и консервирования генетически модифицированных клеток (при необходимости), учитывая возможное отсутствие этапов очистки;

⁷ Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

⁸ Распоряжение Правительства РФ от 13.12.2024 № 3736-р «Об утверждении перечня медицинских организаций, имеющих право изготавливать и применять биотехнологические лекарственные препараты, предназначенные для применения в соответствии с индивидуальным медицинским назначением и специально изготовленные для конкретного пациента непосредственно в медицинской организации, имеющие в составе соединения, синтезированные по результатам генетических исследований материала, полученного от пациента, для которого изготовлен такой препарат».

⁹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Приложение № 1. Требования к документам регистрационного досье (в формате общего Технического документа).

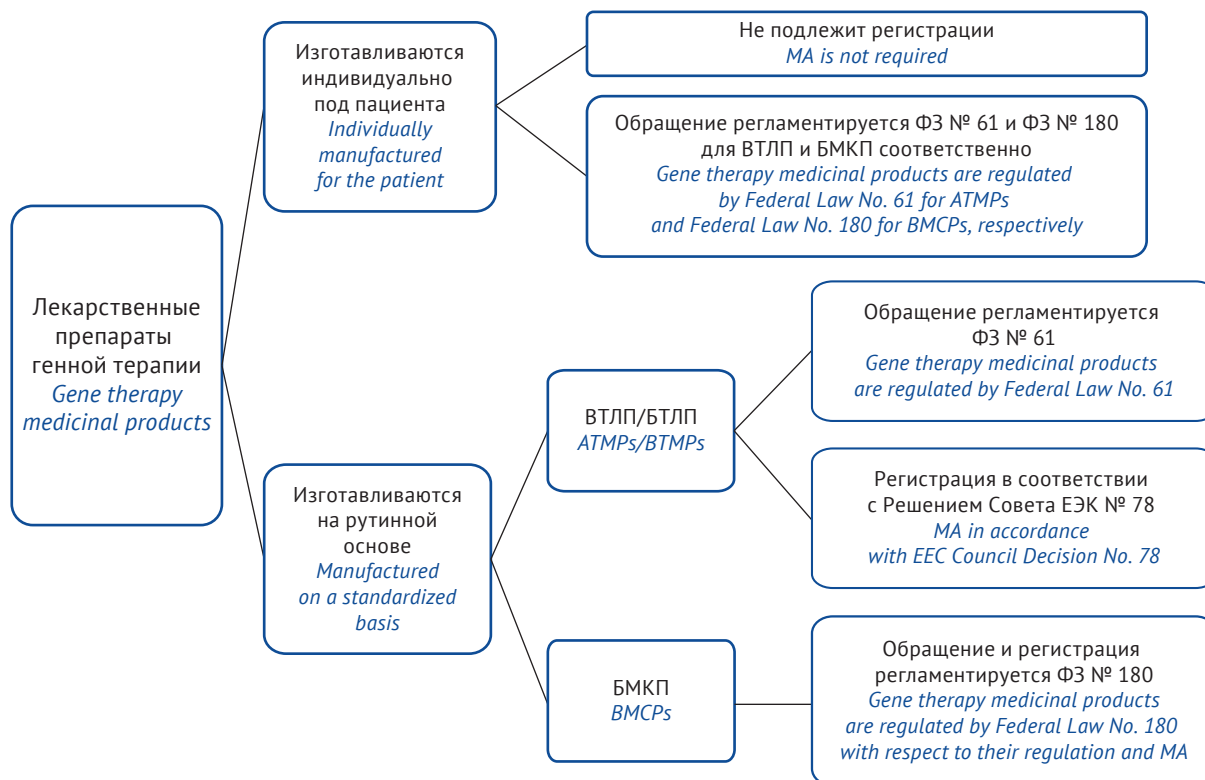


Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рис. 1. Особенности регистрации генной терапии в Российской Федерации. БМКП – биомедицинский клеточный продукт; ВТЛП – высокотехнологичные лекарственные препараты; БТЛП – биотехнологические лекарственные препараты.

Fig. 1. Features of market authorization (MA) of gene therapy in the Russian Federation. BMCP, biomedical cell product; ATMPs, advanced therapy medicinal products; BTMPs, biotechnological medicinal products.

- для продуктов, содержащих микроорганизмы (в том числе вирусы), необходимо представить данные о генетической модификации, секвенировании, аттенуации микроорганизмов, тропизме для определенных типов тканей и клеток, зависимости свойств микроорганизмов от клеточного цикла, патогенности и характеристиках родительского штамма;
- необходимо описать в соответствующих разделах регистрационного досье производственные и родственные примеси и в особенности контаминирующие агенты в виде способных к репликации вирусов, если вектор должен быть неспособен к репликации;
- для плазмид необходимо проводить количественное определение различных форм плазмид на протяжении срока годности продукта.

3. Особенности изучения фармакокинетики и фармакодинамики генотерапевтических препаратов:

- в фармакокинетических исследованиях у человека необходимо учесть исследования распространения (shedding studies), направ-

ленные на изучение экскреции генотерапевтических лекарственных препаратов;

- в фармакодинамических исследованиях необходимо изучить экспрессию и функции последовательности нуклеиновой кислоты после введения генотерапевтического лекарственного препарата;
- в исследованиях безопасности необходимо учесть возникновение векторов, способных к репликации; возникновение новых штаммов; реассортацию существующих геномных последовательностей; опухолевую пролиферацию вследствие вставочного мутагенеза.

В случае генетически модифицированных клеток в дополнение к определенным требованиям к генотерапевтическим лекарственным препаратам следует применять требования по качеству для лекарственных препаратов на основе соматических клеток и препаратов тканевой инженерии. Для них необходимо представить резюме о получении, заготовке и испытании тканей и клеток человека, использованных в качестве исходных материалов. Следует указать обоснование, если в качестве исходных материалов использовались нездоровые клетки или ткани.

Если популяции аллогенных клеток подверглись объединению, необходимо описать стратегию объединения и принять меры, обеспечивающие отслеживание.

При валидации процесса производства, описании свойств фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, аналитических методик, использованных в разработке, составлении спецификаций и определении стабильности, необходимо учитывать потенциальную вариабельность, обусловленную использованием тканей и клеток человека или животных.

В отношении клеточных лекарственных препаратов, полученных от генетически модифицированных животных, необходимо описать особые свойства клеток, обусловленные их генетической модификацией. Необходимо представить подробное описание метода создания и описания свойства трансгенных животных»¹⁰.

В остальном регистрация генотерапевтических лекарственных препаратов регламентируется общей для всех лекарственных средств процедурой.

БМКП регистрируются по форме регистрационного удостоверения биомедицинского клеточного продукта в соответствии с ФЗ № 180 и приказом Минздрава России № 567н¹¹. Согласно ФЗ № 180 для регистрации БМКП заявитель предоставляет в рамках регистрационного досье информацию о проведенных доклинических исследованиях биомедицинского клеточного продукта, о результатах международных многоцентровых клинических исследований биомедицинского клеточного продукта, часть из которых проведена в Российской Федерации, качественные и количественные характеристики клеточной линии, использованной для изготовления БМКП. Зарегистрированные БМКП вносятся в Государственный реестр БМКП.

«Государственная регистрация БМКП осуществляется по результатам:

- биомедицинской экспертизы БМКП, включающей: экспертизу качества БМКП, в том

числе экспертизу состава образцов БМКП и методов контроля его качества (далее – экспертиза качества БМКП); экспертизу документов для получения разрешения на проведение клинического исследования БМКП; экспертизу эффективности БМКП; экспертизу отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения БМКП;

- этической экспертизы возможности проведения клинического исследования БМКП (далее – этическая экспертиза);
- клинических исследований БМКП»¹².

Таким образом, регистрация биологических лекарственных препаратов по Решению Совета ЕЭК № 78 и БМКП по ФЗ № 180 имеет существенные общие основания – в частности, в требованиях к качеству, клинической эффективности и биоаналитическому контролю.

Ввод генной терапии в обращение

Ввод генной терапии в обращение связан с возможностями производства и последующего финансирования медицинской помощи с ее применением. Правила GMP (Good Manufacturing Practice) и GCP (Good Clinical Practice) для изготовления БЛТП и ВЛТП в России и ЕАЭС базируются на общих требованиях¹³, но имеют специальные дополнения, касающиеся биологических лекарственных препаратов, с фокусом на уникальные аспекты их производства: работа с клеточными линиями, вирусными векторами, контроль контаминации, валидация процессов и отслеживаемость, что регулируется специальными разделами в актах ЕЭК и Минздрава России¹⁴. При этом запрещается производство лекарственных средств, сведения о которых не содержатся в Государственном реестре лекарственных средств для медицинского применения¹⁵ и (или) едином реестре зарегистрированных лекарственных средств ЕАЭС¹⁶, за исключением лекарственных средств, производимых для проведения клинических исследований или для экспорта. Кроме того, допускается изготовление препаратов аптечными организациями, но при этом должны использоваться лекарственные препараты

¹⁰ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Приложение № 1. Требования к документам регистрационного досье (в формате общего Технического документа).

¹¹ Приказ Минздрава России от 28.08.2017 № 567н «Об утверждении формы регистрационного удостоверения биомедицинского клеточного продукта».

¹² Федеральный закон от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах». Ст. 8.

¹³ Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».

¹⁴ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

¹⁵ <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

¹⁶ <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register>

и (или) фармацевтические субстанции, включенные в Государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения, единый реестр зарегистрированных лекарственных средств ЕАЭС, в установленном порядке.

Таким образом, несмотря на отмеченную в ФЗ № 61 и Решении Совета ЕЭК № 78 возможность применения незарегистрированных БТЛП и ВТЛП, изготавливаемых по индивидуальному назначению, на текущий момент отсутствует законодательная база, регламентирующая производство таких продуктов.

Существует другая проблема, возникающая при анализе регулирования производства БМКП. Изготовление данных препаратов, включая контроль качества, предотвращение перекрестной контаминации, особенно при работе с аутологичными продуктами, маркировка и упаковка готовой продукции должны строго соответствовать установленным инструкциям, регламентам и нормативным актам. Произведенные серии БМКП должны находиться в карантине до выпуска¹⁷. Описанный выше регламент относится как к БМКП, изготавливаемым по индивидуальному назначению, так и БМКП, изготавливаемым на рутинной основе.

Однако ФЗ № 180 содержит важное ограничение, при котором производство БМКП для индивидуального медицинского назначения допускается непосредственно в той медицинской организации, где данный продукт будет применяться пациентом. Соответственно, нерешенным остается вопрос изготовления продукта для отдельного пациента с предварительной транспортировкой биоматериала такого пациента в стороннее учреждение, что сужает круг возможностей по производству персонализированных продуктов.

Механизмы финансирования обеспечения пациентов медицинской помощью с применением генной терапии

Возможность применения методов генной терапии в рамках системы здравоохранения напрямую зависит от наличия утвержденных механизмов финансового обеспечения. Базовые

гарантии бесплатного оказания медицинской помощи пациентам, в том числе лекарственного обеспечения, установлены Федеральным законом № 323-ФЗ (ФЗ № 323)¹⁸. Программа государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи формируется с учетом порядка оказания медицинской помощи, стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций (ч. 1 ст. 80 ФЗ № 323). Таким образом, доступность терапии для пациента определяется ее закреплением в указанных нормативных документах, что, в свою очередь, влияет на формирование тарифов в системе обязательного медицинского страхования (ОМС).

Закон об охране здоровья граждан не содержит норм, детально регламентирующих вопросы применения и финансирования генной терапии при оказании медицинской помощи. При этом механизмы и возможности обеспечения пациентов напрямую зависят от того, относится ли метод терапии к ВТЛП или БМКП и изготавливается ли по индивидуальному медицинскому назначению или на рутинной основе.

Методы генной терапии с применением препаратов, изготавливаемых на рутинной основе

Ключевым условием включения генной терапии в систему ОМС является ее присутствие в клинических рекомендациях, которые с 2025 г. учитываются при формировании ПГГ¹⁹. Включение в клинические рекомендации ВТЛП и БМКП, изготавливаемых на рутинной основе, возможно на основании клинических исследований, проведение которых регламентировано процедурой регистрации данных методов.

При оказании медицинской помощи в рамках ПГГ назначение и применение лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), осуществляется на основе клинических рекомендаций и с учетом стандартов медицинской помощи. Включение в перечень ЖНВЛП наряду с включением в клинические рекомендации имеет принципиальное значение для гарантированного

¹⁷ Приказ Минздрава России от 8.08.2018 № 512н «Об утверждении Правил надлежащей практики по работе с биомедицинскими клеточными продуктами».

¹⁸ Федеральный закон от 21.11.2011 № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

¹⁹ Постановление Правительства РФ от 29.12.2025 № 2188 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2026 год и на плановый период 2027 и 2028 годов».

Постановление Правительства РФ от 17.11.2021 № 1968 «Об утверждении Правил поэтапного перехода медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций, разработанных и утвержденных в соответствии с частями 3, 4, 6–9 и 11 статьи 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

лекарственного обеспечения пациентов методами генной терапии, относящимися к ВТЛП²⁰.

В соответствии с методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС, сформированными в соответствии с ПГГ, оплата медицинской помощи по ОМС в условиях круглосуточного и дневного стационаров осуществляется в виде тарифов на основе клинико-статистических групп (КСГ) и тарифов на высокотехнологическую медицинскую помощь (ВМП)²¹. Структура тарифа на оплату медицинской помощи включает в том числе затраты на приобретение лекарственных средств²².

Таким образом, для обеспечения максимально возможной доступности терапии методом генной терапии, по мнению авторов, должен быть включен в клинические рекомендации (для ВТЛП – также в перечень ЖНВЛП), затем должны быть сформированы способы оплаты медицинской помощи по ОМС (тарифы КСГ и/или ВМП) [13–15].

Методы генной терапии с применением препаратов, изготавливаемых по индивидуальному медицинскому назначению

Механизм финансового обеспечения медицинской помощи в рамках ПГГ бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, установленный нормами ФЗ № 323, предполагает регистрацию применяемых при оказании медицинской помощи медицинских технологий. Поэтому вышеописанные механизмы обеспечения не могут в той же мере применяться в отношении методов терапии и препаратов, изготавливаемых индивидуально под пациента и не проходящих государственную регистрацию. В настоящее время для их применения отсутствуют как классификационные критерии, так и тарификация в системе ОМС.

Согласно принятым в 2024 г. правилам²³ применение индивидуальных БМКП осуществляется в условиях дневного стационара или в стационарных условиях при наличии решения врачебной комиссии медицинской организации, которой предоставлено разрешение на производство и применение индивидуального БМКП, о назначении пациенту индивидуального БМКП. Необходимость стационарного применения индивидуальной генной терапии и отсутствие установленных тарифов в системе ОМС для данного вида помощи требуют создания соответствующих способов оплаты.

Исходя из содержания ст. 36.1 ФЗ № 323, закреплена возможность практического применения разработанных и ранее не применявшихся методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи для подтверждения доказательств их эффективности. Кроме того, согласно ч. 1 ст. 37 ФЗ № 323, медицинская помощь, за исключением медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации, организуется и оказывается на основе клинических рекомендаций и с учетом стандартов медицинской помощи. Однако действующий порядок организации клинической апробации²⁴ не предусматривает требования относительно применения продуктов генной терапии и биомедицинских клеточных технологий.

В отсутствие регистрационных клинических исследований для таких продуктов проведение клинической апробации может служить основанием для включения метода в клинические рекомендации. На основании клинических рекомендаций могут быть разработаны способы оплаты метода в системе ОМС. Так, в апреле 2026 г. внедрены тарифы ВМП в рамках IV Перечня на отдельные персонализированные

²⁰ Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

²¹ Постановление Правительства РФ от 5.05.2012 № 462 «О порядке распределения, предоставления и расходования субвенций из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования бюджетам территориальных фондов обязательного медицинского страхования на осуществление переданных органам государственной власти субъектов Российской Федерации полномочий Российской Федерации в сфере обязательного медицинского страхования».

²² Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (утв. Минздравом России и ФОМС 20.02.2026 № 31-2/И/2-2902/00-10-26-2-06/3109).

²³ Постановление Правительства РФ от 28.03.2024 № 384 «Об утверждении Правил обращения биомедицинских клеточных продуктов, предназначенных для исполнения индивидуального медицинского назначения биомедицинского клеточного продукта, специально произведенного для отдельного пациента непосредственно в медицинской организации, в которой применяется данный биомедицинский клеточный продукт».

²⁴ Приказ Минздрава России от 19.05.2023 № 245н «Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

пептидные и мРНК-вакцины, применяемые в онкологии, а также на CAR-T терапию лимфом²⁵.

В дальнейшем целесообразным выглядит включение группы методов в клинические рекомендации, а затем в тарифы ВМП или КСГ в программе госгарантий, так как возможность пересмотра клинических рекомендаций при появлении каждого отдельного метода терапии, применяемого в условиях только одного учреждения, представляется маловероятным.

Проведенный анализ нормативной правовой базы, регулирующей обращение генной терапии в Российской Федерации, выявил многоуровневую, но не полностью сформированную систему регулирования, которая должна охватывать регистрацию, производство и финансирование методов терапии и которая в настоящее время содержит определенные пробелы и коллизии (табл. 1). Авторами предложены пути решения

данных несоответствий посредством рекомендаций по улучшению законодательства, регулирующего обращение препаратов для генной терапии, по нескольким направлениям.

Полученные результаты согласуются с выводами М.А. Водяковой с соавт. [5], которые указали на неопределенность классификации клеточных препаратов при анализе законодательства ЕАЭС и Российской Федерации. В отличие от указанного исследования, наша работа систематизировала коллизии на уровне пересечения трех НПА (ФЗ № 61, ФЗ № 180, Решение Совета ЕЭК № 78) именно для генно-терапевтических препаратов. В других исследованиях анализировались правовые основы генной терапии в Российской Федерации, акцентируя внимание на доклинических и клинических исследованиях, страховании ответственности или фрагментарности наднационального регулирования [8, 9]. Однако

Таблица 1. Зоны для развития нормативно-правового регулирования генной терапии

Table 1. Areas for development of regulatory framework for gene therapy

Зона регулирования <i>Regulatory area</i>	Текущая проблема / Нормативный пробел <i>Current issue / Regulatory gap</i>	Предлагаемое направление улучшения <i>Suggested direction for improvement</i>
1. Классификация и дефиниции <i>Classification and definitions</i>	<p><u>Коллизия определений</u> Понятие высокотехнологичных лекарственных препаратов (ВТЛП) является широким и пересекается с понятием биомедицинских клеточных продуктов (БМКП), особенно в части препаратов на основе соматических клеток. Это создает правовую неопределенность <i>Inconsistency in definitions</i> <i>The definition of advanced therapy medicinal products (ATMPs) is broad and overlaps with the definition of biomedical cell products (BMCPs), particularly with regard to somatic cell-based products. This creates legal uncertainty</i></p>	<p><u>Гармонизация законодательства</u> Унификация классификационных критериев между ФЗ № 61, ФЗ № 180 и Решением Совета ЕЭК № 78. Четкое разграничение сфер регулирования для ВТЛП и БМКП <i>Harmonization of legislation</i> <i>Unification of classification criteria between Federal Law No. 61, Federal Law No. 180, and EEC Council Decision No. 78. Clear delineation of regulatory areas for ATMPs and BMCPs</i></p>
2. Правовой статус незарегистрированных препаратов <i>Legal status of medicinal products without market authorization</i>	<p><u>Отсутствие унификации</u> Возможность применения незарегистрированных препаратов (по индивидуальному назначению) в ФЗ № 61 и Решении Совета ЕЭК № 78 не регламентирована единообразно (разные подходы к ВТЛП и БТЛП) <i>Lack of unification</i> <i>The possibility of using medicinal products without market authorization (for individual purposes) is not regulated uniformly in Federal Law No. 61 and EEC Council Decision No. 78 (different approaches to ATMPs and BTMPs)</i></p>	<p><u>Устранение коллизий</u> Приведение норм ФЗ № 61 и наднациональных актов ЕАЭС к единому знаменателю в части возможности применения незарегистрированных препаратов генной терапии по жизненным показаниям <i>Resolution of conflicts</i> <i>Bringing the provisions of Federal Law No. 61 and acts of the EAEU to a common denominator in terms of the possibility of using gene therapy medicinal products without market authorization for vital indications</i></p>
3. Регламентация производства (индивидуальное назначение) <i>Production regulations (individually manufactured medicinal products)</i>	<p><u>Отсутствие правил производства</u> Несмотря на декларируемую возможность применения незарегистрированных ВТЛП/БТЛП, законодательная база, регламентирующая производство таких продуктов для конкретного пациента, отсутствует <i>Lack of manufacture rules</i> <i>Despite the declared possibility of using unregistered ATMPs and BTMPs, there is no legislative framework regulating the production of such products for a specific patient</i></p>	<p><u>Создание нормативной базы</u> Разработка и утверждение правил GMP/GCP для производства препаратов, изготавливаемых по индивидуальному назначению, внесение изменений в ФЗ № 61, чтобы легализовать процесс их создания <i>Creation of a regulatory framework</i> <i>Development and approval of GMP/GCP rules for the production of medicinal products individually manufactured for the patient, amendments to Federal Law No. 61 to provide a legal basis for the process</i></p>

²⁵ Постановление Правительства РФ от 02.04.2026 № 365 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации».

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Зона регулирования <i>Regulatory area</i>	Текущая проблема / Нормативный пробел <i>Current issue / Regulatory gap</i>	Предлагаемое направление улучшения <i>Suggested direction for improvement</i>
4. Логистика и оптимизация/ централизация производства <i>Logistics and optimization/ centralization of production</i>	Ограничение производственной базы Не решен вопрос изготовления продукта по индивидуальному назначению с предварительной транспортировкой биоматериала на стороннюю площадку. Привязка идет к «одной медицинской организации», что исключает из цепочки иные производственные центры <i>Limited production capacity</i> <i>The issue of manufacturing individually manufactured products requiring preliminary transport of biomaterial to a third-party site has not been resolved. Currently, the production is tied to a single medical organization, which excludes other production centers from the chain</i>	Легализация централизованного производства Внесение изменений, позволяющих передавать биоматериал пациента на сторонние лицензированные площадки для процессинга/производства с последующим возвратом готового продукта в клинику <i>Authorization of centralized production</i> <i>Amendments allowing the transfer of patient biomaterial to third-party licensed sites for processing/manufacturing, followed by the return of the finished product to the clinic</i>
5. Финансирование обеспечения генной терапией <i>Funding for gene therapy</i>	Отсутствие механизмов формирования способов оплаты для методов, не требующих регистрации Система оплаты выстроена в первую очередь для лекарственных средств (ЛС), изготавливаемых на рутинной основе. Включение каждого отдельного уникального метода генной терапии в клинические рекомендации (КР) нецелесообразно из-за их частого обновления. Текущая модель затрудняет тарификацию в системе обязательного медицинского страхования (ОМС) <i>Lack of mechanisms for developing payment methods for approaches that do not require MA</i> <i>The payment system is designed primarily for medicinal products manufactured on a routine basis. Including each unique gene therapy method in clinical guidelines (CG) is impractical due to their frequent updates. The current model complicates tariff setting in the Compulsory Health Insurance (CHI) system</i>	Внедрение групповых тарифов Включение в КР, а затем в тарифы ОМС не конкретных методов, а «групп методов» генной терапии для повышения доступности лечения <i>Implementation of group tariffs</i> <i>Inclusion in the CG and then in CHI tariffs of not specific methods but of "groups of methods" of gene therapy to increase the availability of treatment</i>

Таблица подготовлена авторами / The table was prepared by the authors

они не затрагивали проблему централизованного производства персонализированных продуктов и не предлагали конкретных механизмов тарификации для незарегистрированных методов. Таким образом, настоящее исследование восполняет указанные пробелы, выделяя коллизии и предлагая конкретные рекомендации по изменению законодательства.

Настоящая работа имеет ряд ограничений. Во-первых, авторы рассмотрели только правовой режим препаратов генной терапии и БМКП, не были проанализированы законодательные акты, регулирующие использование иных методов генной терапии: репродуктивного редактирования генома и митохондриального переноса, для которых в Российской Федерации не принята нормативная основа [10]. Во-вторых, исследование сфокусировано на выявлении системных коллизий и пробелов на уровне федеральных законов и наднациональных актов ЕАЭС, но не включает детальный анализ технических норм (например, специфических требований GMP к вирусным векторам) и не оценивает практику реализации правовых норм на уровне отдельных медицинских организаций. В-третьих,

рекомендации по тарификации основаны на анализе действующей системы ОМС и ПГГ и не учитывают возможные изменения в бюджетном законодательстве, которые могут потребовать дополнительной корректировки предложенных механизмов. В-четвертых, гармонизация законодательства в рамках ЕАЭС остается незавершенной [9] и наше исследование не охватывает все правовые особенности государств – членом Союза, ограничиваясь преимущественно НПА Российской Федерации. Вышеупомянутые ограничения указывают на необходимость дальнейшего анализа формирования правового контура и мониторинга гармонизации законодательства в рамках ЕАЭС в области репродуктивной генной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для обеспечения комплексного и эффективного регулирования генной терапии в соответствии с мировыми стандартами и потребностями российской системы здравоохранения необходимо внедрить единый подход к биотехнологическим продуктам, в котором найдут отражение различия и принципы отнесения методов терапии

к ВТЛП и БМКП, и нормативно-правовую базу, объединяющую ФЗ № 61 и ФЗ № 180.

Унификация подходов к классификации методов генной терапии в разных законодательных актах приведет к уточнению критериев отнесения методов к конкретной категории препаратов (ВТЛП и БТЛП) в разрезе требований к регистрации при рутинном и индивидуальном изготовлении.

Внесение уточнений в нормативно-правовую базу, регламентирующую производство персонализированных биотехнологических препаратов и БМКП не только в отдельно взятом лечебном учреждении, но и на централизованных производственных площадках с условиями для транспортировки биоматериала пациента, потребует разработки критериев к условиям транспортировки биоматериала пациента и готового продукта, а также к системе обеспечения качества.

В настоящее время сделан большой шаг по совершенствованию способов оплаты персонализированной генной терапии в онкологии путем внедрения тарифов ВМП IV Перечня в рамках ППГ. Целесообразно в дальнейшем при формировании правил разработки тарифов оплаты медицинской помощи, включающей персонализированные методы генной терапии, учитывать сложности и ограничения включения каждого отдельного препарата, производимого и применяемого в определенном учреждении,

в клинические рекомендации, и различия в объемах потребления этих препаратов и их стоимости.

Развитие генной терапии требует эволюции нормативно-правовой базы в направлении большей специализации, гармонизации различных уровней регулирования и создания интегрированной системы, охватывающей все этапы, от разработки препарата до его применения. Современное законодательство способствует регистрации и производству генотерапевтических препаратов, зарегистрированных в установленном порядке, но недостаточно гибко и эффективно регулирует персонализированные методы, новые технологические подходы и вопросы доступности инновационной терапии для российских пациентов, например отсутствие тарифов ОМС на индивидуальные БМКП.

Предложенные направления совершенствования, по мнению авторов, должны быть реализованы параллельно с укреплением отечественной научно-производственной базы, развитием международного сотрудничества в контексте новых требований к защите генетических данных и расширением компетенций медицинских и фармацевтических организаций в области генной терапии. Только такой комплексный подход обеспечит баланс между инновационностью, безопасностью пациентов и справедливым доступом к передовым методам лечения в условиях российской системы здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jogalekar MP, Rajendran RL, Khan F, et al. CAR T-Cell-Based gene therapy for cancers: new perspectives, challenges, and clinical developments. *Front Immunol.* 2022;13:925985. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.925985>
2. Мельникова ЕВ, Меркулов ВА, Меркулова ОВ. Генная терапия нейродегенеративных заболеваний: достижения, разработки, проблемы внедрения в клиническую практику. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2023;23(2):127–47. Melnikova EV, Merkulov VA, Merkulova OV. Gene therapy of neurodegenerative diseases: achievements, developments, and clinical implementation challenges. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2023;23(2):127–47 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-433>
3. Егорова ТВ, Пискунов АА, Потеряев ДА. Генная терапия наследственных заболеваний на основе аденоассоциированных вирусных векторов: современные проблемы применения и пути их решения. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2024;24(2):123–39. Egorova TV, Piskunov AA, Poteryaev DA. Adeno-associated virus vector-based gene therapy for hereditary diseases: Current problems of application and approaches to solve them. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2024;24(2):123–39 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-2-123-139>
4. Омеляновский ВВ, Мусина НЗ, Лемешко ВА и др. Готова ли система здравоохранения к применению препаратов генной терапии? (Обзор литературы). *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2020;28(5):883–92. Omelianovsky VV, Musina NZ, Lemeshko VA, et al. Is the health care system ready to apply gene therapy preparations? *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2020;28(5):883–92 (In Russ.). <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-5-883-892>
5. Водякова МА, Покровский НС, Семенова ИС и др. Классификация продуктов клеточной терапии по степени манипулирования клеток и выполняемым функциям: анализ международных регуляторных подходов. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2024;14(5):533–46. Vodyakova MA, Pokrovsky NS, Semenova IS, et al. Classification of cell therapy products by cell manipulation degree and functions performed: Analysis of international regulatory approaches. *Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2024;14(5):533–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-533-546>
6. Бушева ТИ, Касимова АР, Арсененко ЮС и др. Обзор нормативно-правовых документов в сфере регулирования разработки и применения генной терапии. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.*

- 2026;6(1):33–45. Busheva TI, Kasimova AR, Arsenenko YuS, et al. Review of regulatory documents governing the development and use of gene therapy. *Real-World Data & Evidence*. 2026;6(1):33–45 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrvd-095>
7. Вульф МА, Юрова КА, Скуратовская ДА, Литвинова ЛС. Законодательное регулирование и использование генетической информации в РФ и за рубежом. *Гены и клетки*. 2019;14(4):82–7. Vulf MA, Yurova KA, Skuratovskaia DA, Litvinova LS. Legislative regulation and use of genetic information in the Russian Federation and abroad. *Genes & Cells*. 2019;14(4):82–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.23868/201912037>
 8. Ширияева ОС, Дячук ВА, Акулин ИМ, Бигунец ВД. Правовое регулирование генной терапии в Российской Федерации. В сб.: *Медицина и право в XXI веке. Сборник трудов XVI ежегодной научно-практической конференции с международным участием*. СПб: Центр современной литературы и книги на Васильевском; 2025. С. 83–91. Shiryayeva OS, Dyachuk VA, Akulin IM, Bigunets VD. Legal regulation of gene therapy in the Russian Federation. In: *Medicine and Law in the 21st Century: Proceedings of the XVI Annual Scientific and Practical Conference with International Participation*. St Petersburg: Tsentr sovremennoy literatury i knigi na Vasilyevskom; 2025. P. 83–91 (In Russ.). EDN: [OVPEJR](https://doi.org/10.17803/lex-gen-2025-4-2-28-46)
 9. Пономарева ДВ. Правовой режим обращения высокотехнологичных лекарственных препаратов: опыт межгосударственных интеграционных объединений. *Lex Genetica*. 2025;4(2):28–46. Ponomareva DV. Legal regime for circulation of high-tech medicinal products: Experience of interstate integration associations. *Lex Genetica*. 2025;4(2):28–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.17803/lex-gen-2025-4-2-28-46>
 10. Ксенофонтова ДС. Правовые основы генной терапии: в поисках баланса интересов. *Lex Russica (Пусский закон)*. 2019;6(1):143–52. Ksenofontova DS. Gene therapy legal framework: In search of balance of interests. *Lex Russica*. 2019;6(1):143–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.17803/1729-5920.2019.151.6.143-152>
 11. Goswami R, Subramanian G, Silayeva L, et al. Gene therapy leaves a vicious cycle. *Front Oncol*. 2019;9:297. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00297>
 12. Mitchell MJ, Billingsley MM, Haley RM, et al. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(2):101–24. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0090-8>
 13. Дриго АЕ, Лаврентьева ЛИ, Желткевич ОВ. Состояние и перспективы развития государственного сегмента регионального фармацевтического рынка в системе лекарственной помощи населению. *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2022;9(3):81–2. Drigo AE, Lavrenteva LI, Zheltkevich OV. State and prospects of development of the state segment of the regional pharmaceutical market in the public drug care system. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2022;9(3):81–2 (In Russ.). EDN: [JNSVFH](https://doi.org/10.17803/1729-5920.2022.9.3.81-82)
 14. Ягудина РИ, Куликов АЮ, Логвинюк ПА и др. Анализ регистрации и включения лекарственных препаратов в перечни, формируемые в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 28.08.2014 г. № 871. *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2018;(3):5–19. Yagudina RI, Kulikov AYU, Logvinyuk PA, et al. Analysis of medicinal products marketing authorization and inclusion in lists formed in accordance with Governmental Decree of August 28, 2014 No. 871. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2018;(3):5–19 (In Russ.). EDN: [YWYQTR](https://doi.org/10.17803/1729-5920.2018.3.5-19)
 15. Спичак ИВ, Дерезлазова ЮС, Глембоцкая ГТ, Спичак АС. Методический подход к обеспечению преемственности фармакотерапии пациентам на всех этапах оказания лекарственной помощи на основе тандемного принципа. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2020;8(3):16–22. Spichak IV, Dereglazova YUS, Glembotskaya GT, Spichak AS. Methodological approach to ensuring the continuity of pharmacotherapy to patients at all stages of drug care based on the tandem principle. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2020;8(3):16–22 (In Russ.). <https://doi.org/10.30809/phe.3.2020.3>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *И.В. Новиков* — написание текста рукописи, формулирование выводов; *Р.И. Ягудина* — концепция работы, участие в формулировании выводов, утверждение окончательной версии статьи для публикации.

Использование генеративного искусственного интеллекта. Авторы заявляют, что не использовали генеративный ИИ при подготовке рукописи.

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. *Igor V. Novikov* drafted the manuscript and formulated the conclusions. *Roza I. Yagudina* conceptualized the work, participated in formulating the conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication.

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that no generative AI was used during the preparation of this manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Новиков Игорь Валерьевич / Igor V. Novikov

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8162-6809>

Ягудина Роза Исмаиловна, д-р мед. наук, профессор / Roza I. Yagudina, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9080-332X>

Поступила 09.02.2026

После доработки 27.04.2026






Принята к публикации 23.06.2026

Received February 9, 2026

Revised April 27, 2026

Accepted June 23, 2026



Е.Л. Шпеер  
К.И. Зарубина 
Е.А. Куликова 
А.Б. Гусев 

Лекарственный суверенитет Китая в терапии серьезных или угрожающих жизни заболеваний: анализ номенклатуры препаратов, зарегистрированных в 2024 году

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Центральный научно-исследовательский институт
организации и информатизации здравоохранения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Добролюбова, д. 11, Москва, 127254, Российская Федерация*

✉ Шпеер Евгений Львович; shpeerel@mednet.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Деятельность дружественных государств по достижению и укреплению государственного суверенитета в области лекарственной безопасности востребована при формировании стратегии развития фармацевтической отрасли в Российской Федерации. В условиях ускоренного развития биомедицинских технологий и усиления роли национальных регуляторных механизмов представляет интерес опыт Китая по разработке и выводу инновационных лекарственных препаратов на локальный рынок.

ЦЕЛЬ. Анализ номенклатуры лекарственных препаратов 1 класса по классификации Национального управления по медицинской продукции КНР, разработанных китайскими компаниями для терапии серьезных или угрожающих жизни заболеваний и зарегистрированных в Китае в 2024 г., для оценки их потенциала отнесения к first-in-class medicine, наличия ключевых технологических решений и потенциальной клинической значимости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Оценка лекарственных препаратов, разработанных в Китае по программе «прорывной терапии» и зарегистрированных в 2024 г., проведена по данным отчета Национального управления по медицинской продукции КНР (National Medical Products Administration, NMPA) за 2024 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Сформирован перечень из 9 препаратов, отнесенных при регистрации к 1 классу, предназначенных для терапии серьезных или угрожающих жизни заболеваний, разработанных национальными компаниями, включая препараты таргетной терапии, иммунной терапии, конъюгаты антитело – лекарственное средство и CAR-T-препараты. Для каждого препарата проанализированы механизм действия, технологические особенности разработки, наличие зарубежных аналогов и клинические данные регистрационных исследований. Показано, что один препарат (ивонесцимаб) может быть отнесен к категории «первый в классе», тогда как остальные относятся к категории «следующий в классе». Для ряда препаратов (ивонесцимаб, талетректиниб, цилтакабтаген аутолейцел) выявлен потенциал достижения характеристик категории «лучший в классе» на основании данных пострегистрационного периода. Отмечено, что ключевые технологические решения направлены на повышение селективности, преодоление резистентности, улучшение фармакокинетических свойств и профиля безопасности.





ВЫВОДЫ. Результаты анализа свидетельствуют о формировании в Китае зрелой модели ускоренной разработки инновационных лекарственных препаратов с высоким потенциалом клинической значимости. Полученные данные могут представлять интерес для российских разработчиков в свете действующих национальных программ для достижения технологического суверенитета в области фармацевтических разработок.

Ключевые слова: Национальное управление по медицинской продукции КНР; NMPA; инновационные лекарственные препараты; первый в классе; следующий в классе; таргетная терапия; иммунная терапия; конъюгаты антител — лекарственное средство; CAR-T-терапия; технологический суверенитет

Для цитирования: Шпеер Е.Л., Зарубина К.И., Куликова Е.А., Гусев А.Б. Лекарственный суверенитет Китая в терапии серьезных или угрожающих жизни заболеваний: анализ номенклатуры препаратов, зарегистрированных в 2024 году. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(3):265–279. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-856>

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Минздрава России, направленной на обеспечение деятельности координационного центра исследований и разработок в области медицинской науки ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evgeny L. Shpeer ✉ 
Kseniia I. Zarubina 
Ekaterina A. Kulikova 
Alexander B. Gusev 

China's Medicinal Sovereignty in the Therapy of Serious and Life-Threatening Conditions: Analyzing the List of Medicinal Products Registered in 2024

*Russian Research Institute of Health,
11 Dobrolyubov St., Moscow 127254, Russian Federation*

✉ *Evgeny L. Shpeer*; shpeerel@mednet.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The policy of friendly states aimed at achieving and maintaining the state sovereignty regarding drug safety is essential when forming Russian strategy of pharmaceutical development. Considering rapid advancement of biomedical technologies and the growing role of national regulatory frameworks, China's experience in developing and launching innovative medicinal products to the local market is of interest.

AIM. This study aimed to analyze the list of Class 1 medicinal products classified by National Medical Products Administration of China (NMPA) and developed by Chinese companies to treat serious and life-threatening conditions and registered in China in 2024, focusing on their potential first-in-class status, degree of innovation, key technological solutions, and potential clinical significance.

MATERIALS AND METHODS. Medicinal products developed in China within the breakthrough therapy program and registered in 2024 according to NMPA data were assessed. The analysis included the 2024 NMPA report.

RESULTS. Nine medicinal products first approved in China and developed by Chinese companies were identified that were registered as Class 1 medicinal products aimed at treating serious or life-threatening conditions. These included targeted therapies, immunotherapies, antibody–drug conjugates, and CAR-T cell therapies developed by Chinese manufacturers. For each product, the mechanism of action, process characteristics, availability of similar foreign preparations, and clinical evidence from approval trials were examined. One medicinal product (ivonescimab) may be classified as first-in-class, whereas the remaining products were categorized as next-in-class. For several products (ivonescimab, talrectinib, and ciltacabtagene autoleucel), post-registration data indicated a potential best-in-class profile. The analysis highlights that the key process strategies were primarily aimed at enhancing target selectivity, overcoming resistance mechanisms, optimizing pharmacokinetic properties, and improving safety profiles.

CONCLUSIONS. The findings demonstrate the emerging mature and structured model for the accelerated development of innovative medicinal products in China, characterized by a high potential for clinical impact. The obtained results may be of interest to Russian developers considering the current national programs aimed at achieving technological sovereignty in pharmaceutical development.

Keywords: National Medical Products Administration; NMPA; innovative medicinal products; first-in-class; next-in-class; targeted therapy; immunotherapy; antibody–drug conjugates; CAR-T therapy; technological sovereignty

For citation: Shpeer E.L., Zarubina K.I., Kulikova E.A., Gusev A.B. China's medicinal sovereignty in the therapy of serious and life-threatening conditions: Analyzing the list of medicinal products registered in 2024. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(3):265–279. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-856>

Funding. The study was conducted under financial support of the Ministry of Health aimed at maintaining the coordination center of medical development and research, Russian Research Institute of Health.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В свете развивающегося сотрудничества Российской Федерации с Китайской Народной Республикой (КНР) достигнуты договоренности об укреплении взаимодействия в сфере здравоохранения, в том числе в области лечения и профилактики инфекционных и онкологических заболеваний¹. В этой связи представляется целесообразным рассмотреть разработанные и зарегистрированные в недавней ретроспективе в КНР лекарственные препараты для терапии серьезных или угрожающих жизни заболеваний, отнесенные к 1 классу по классификации Национального управления по медицинской продукции КНР (National Medical Products Administration, NMPA), на предмет их потенциала для возможного отнесения к first-in-class medicine – первым в классе препаратам, наличия ключевых технологических решений и потенциальной клинической значимости в сравнении с применяемыми в мировой практике аналогами.

В 2015 г. в Китае была анонсирована программа «Сделано в Китае 2025», направленная на стратегию развития страны в качестве ведущей мировой технологической державы. Стратегия предусматривала 10 ключевых отраслей развития, в числе которых определены биотехнология и высокопроизводительное медицинское оборудование². В 2020 г. были введены в практику четыре пути регистрации лекарственных препаратов, включающие программу «прорывной терапии» для ускорения разработки препаратов, предназначенных для терапии серьезных или угрожающих жизни заболеваний³.

Программа прорывной терапии (Breakthrough Therapy Designation, BTD) была запущена в Китае

в 2015 г. как пилотная⁴. В июле 2020 г. NMPA выпустила документ “Announcement No. 24, 2020”, который официально закрепил три отдельные категории препаратов ускоренного вывода на рынок, в том числе препараты терапии прорыва. В 2022 г. в «Положениях о регистрации лекарственных средств» описана процедура BTD⁵. В 2024 г. Центр оценки лекарственных препаратов NMPA (Center for Drug Evaluation, CDE) принял и опубликовал консультативные документы и проекты руководств, уточняющие требования к суррогатным конечным точкам и качеству данных для BTD, особенно в области клеточной и генной терапии⁶. Статус прорывной терапии присуждается химическим и биологическим лекарственным препаратам классов 1 и 2 (по классификации NMPA). Главная цель – улучшить терапию и профилактику серьезных и угрожающих жизни заболеваний, для которых нет эффективной терапии, либо когда разрабатываемые лекарственные препараты демонстрируют явные клинические преимущества на основании данных клинических исследований I–II фазы. Программа предусматривает ряд преимуществ, направленных на ускорение регистрации инновационных лекарственных препаратов и снижение издержек при их разработке.

Анализ практики разработки и внедрения таких препаратов может представлять интерес как для дальнейшей оценки стратегии создания российских аналогов, так и для разработки препаратов, направленных на обеспечение импортозамещения.

Цель работы – анализ номенклатуры лекарственных препаратов 1 класса по классификации Национального управления по медицинской

¹ Совместное коммюнике по итогам 30-й регулярной встречи глав правительств России и Китая. 04.11.2025. <http://government.ru/news/56833/>

² Zenglein MJ, Holzmann A. Evolving made in China 2025. China's industrial policy in the quest for global tech leadership. Mercator Institute for China Studies. https://merics.org/sites/default/files/2020-04/MPOC_8_MadeinChina_2025_final_3.pdf

³ Provisions for drug registration. NMPA. 30.06.2022. https://english.nmpa.gov.cn/2022-06/30/c_785628.htm

⁴ 国家食品药品监督管理总局关于药品注册审评审批若干政策的公告(2015年第230号). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/2015111120001229.html>

⁵ Provisions for drug registration. NMPA. 30.06.2022 https://english.nmpa.gov.cn/2022-06/30/c_785628_6.htm

⁶ Technical guidelines for the pharmaceutical study and evaluation of in vivo gene therapy products (Trial). CCFDIE. 20.12.2024 <https://www.ccfdie.org/en/gzdt/webinfo/2024/12/1732613149410150.htm>

продукции КНР, разработанных китайскими компаниями для терапии серьезных или угрожающих жизни заболеваний и зарегистрированных в Китае в 2024 г., для оценки их потенциала отнесения к first-in-class medicine, наличия ключевых технологических решений и потенциальной клинической значимости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели проведена оценка лекарственных препаратов, разрабатываемых в Китае по программе «прорывной терапии» и зарегистрированных в 2024 г. по данным отчета Национального управления по медицинской продукции КНР за 2024 г., опубликованного в марте 2025 г.⁷ По состоянию на актуальную дату отчет китайского регуляторного органа о зарегистрированных в Китае лекарственных препаратах в 2025 г. недоступен⁸, что обусловило выбор указанного массива данных в качестве основной базы для анализа.

Сформирован перечень зарегистрированных в Китае в 2024 г. препаратов, разработанных по программе «прорывной терапии» и отнесенных к 1 классу по классификации NMPA. Из указанного перечня выбраны лекарственные препараты, разработанные китайскими компаниями. Принадлежность к китайским разработкам была установлена на основании опубликованных данных [1]. Проанализированы клинико-фармакологические характеристики выделенных препаратов, проведена оценка наличия зарегистрированных аналогов за рубежом, определены ключевые характеристики каждого препарата, выделяющие его среди остальных представителей данной группы (при наличии). На основе полученных результатов оценена возможность отнесения данных препаратов к категориям «первый в классе» (first-in-class), «следующий в классе» (next-in-class).

Под «первыми в классе» понимали лекарственные препараты, обладающие фармакологически новыми свойствами (действующие на новую мишень или новую комбинацию мишеней либо обладающие новым механизмом действия). Под «следующими в классе» понимали препараты, действующие аналогично препаратам своего класса (действующие на аналогичную мишень и имеющие аналогичный механизм действия),

для которых затруднено выделение очевидных преимуществ в сравнении с применяемыми препаратами внутри своего класса [2]. Оценку возможности отнесения к категории «лучший в классе» не проводили в связи с отсутствием прямых сравнительных исследований в рамках регистрационных исследований препаратов внутри своего класса.

Для отдельных препаратов был отмечен потенциал для отнесения к категории «лучший в своем классе» на основании данных, полученных в пострегистрационный период в течение 2025 г., связанных с продолжающейся клинической разработкой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Таргетные лекарственные препараты

Таргетную терапию немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) относят к одному из наиболее обнадёживающих прорывов в онкологии. Выявление мутаций у пациентов с распространенным НМРЛ привело к изменению тактики терапии, а внедрение таргетных препаратов, нацеленных на эти мутации, способствовало значительному снижению смертности [3].

Ингибитор ROS1 (транслокация (реаранжировка) генов протоонкогена тирозинкиназы 1) представляет собой онкогенные молекулярные изменения, вызывающие передачу сигналов и нарушение регуляции дифференцировки, пролиферации и выживаемости клеток. Эти мутации возникают редко, характерны для множества солидных опухолей, включая НМРЛ. Распространенность НМРЛ с ROS1 составляет в среднем 1,7% среди всех пациентов с НМРЛ [4]. Большинство таких пациентов женского пола, без курения в анамнезе, более молодого возраста в сравнении с общей популяцией пациентов с НМРЛ, патология диагностируется на поздней стадии (III–IV). Примерно у трети пациентов при выявлении такого вида НМРЛ отмечается метастазирование в головной мозг, которое может достигать 50% у ранее леченных пациентов [5].

Ингибиторы тирозинкиназы ROS1 (ИТК1) позволили улучшить клинические исходы при НМРЛ с ROS1. В настоящее время в мире одобрено несколько лекарственных препаратов ИТК1, предназначенных для лечения НМРЛ с ROS1 (табл. 1. Сведения о регистрационных

⁷ 2024 年度药品审评报告. Yangtze River Delta Center for Drug Evaluation and Inspection of NMPA. <https://www.ydcdei.org.cn/news/show/1099680197353156608>

⁸ Вероятно, его публикация состоится в марте 2026 г. по аналогии с отчетом за 2024 г., публикация которого состоялась в марте 2025 г.

данных и основных параметрах эффективности и безопасности препаратов группы ИТК1, одобренных для терапии ROS1-положительного немелкоклеточного рака легких. Опубликовано на сайте журнала⁹). К основной проблеме, связанной с данной группой препаратов, можно отнести развитие рефрактерности из-за приобретенной резистентности, неизбежно наступающей у пациентов [6].

В 2024 г. в Китае был зарегистрирован ИТК1 – талетректиниб. Разработка талетректиниба была направлена на снижение формирования резистентности, повышение профиля безопасности, а также обеспечение оптимального проникновения действующего вещества через гематоэнцефалический барьер. Талетректиниб относится к низкомолекулярным рецепторным ИТК 1, 2, 3, представляет собой пероральный селективный ингибитор ROS1, полученный методом химического синтеза. При его разработке применялись технологии структурно-ориентированного дизайна малых молекул, направленные на разработку высокоаффинного ингибитора ROS1 и пан-NTRK (ингибирующая активность в отношении всех нейротрофических рецепторных тирозинкиназ – 1, 2, 3) с активностью в отношении ключевых мутаций резистентности, прежде всего мутации ROS1 G2032R, при которой ранее зарегистрированные ИТК демонстрируют выраженное снижение эффективности [6, 7].

При разработке талетректиниба одной из ключевых задач была оптимизация молекулы для обеспечения высокой проницаемости через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и достижения достаточной концентрации в центральной нервной системе (ЦНС) [8]. Более высокая селективность талетректиниба к ROS1 при относительно низком ингибировании рецептора тирозинкиназы TrkB (рецепторной тирозинкиназы B – Tyrosine Receptor Kinase B) может быть одним из факторов, обуславливающих потенциально более благоприятный неврологический профиль препарата. TrkB кодируется геном *NTRK2*, который играет ключевую роль в регуляции нейрональной пластичности и сигнального каскада BDNF [9]. Согласно опубликованным данным, талетректиниб обладает 11–20-кратной селективностью в отношении ROS1 по сравнению с TrkB, что потенциально может обеспечить более низкую частоту, меньшую

выраженность и более ограниченный спектр нежелательных реакций со стороны ЦНС при клиническом применении препарата [10].

В регистрационном исследовании была продемонстрирована высокая эффективность препарата по показателям общего ответа, а также активность в отношении приобретенных мутаций резистентности G2032R, что делает его потенциально лучшим в своем классе ИТК ROS1 для пациентов с распространенным ROS1-положительным НМРЛ [10].

Талетректиниб был одобрен в США в 2025 г., получив во время клинической разработки статус «прорывной терапии»¹⁰. Компания-разработчик отметила, что вывод на мировой рынок талетректиниба можно рассматривать в качестве важной вехи в развитии таргетной терапии пациентов с ROS1-положительным НМРЛ: препарат характеризуется высокой эффективностью и продолжительным устойчивым действием. Это позволяет рассматривать талетректиниб в качестве потенциально нового стандарта таргетной терапии при данном типе НМРЛ¹¹.

Необходимо отметить, что сама молекула не является исключительно китайской разработкой. Талетректиниб был синтезирован японской компанией Daiichi Sankyo, которая провела ранние доклинические исследования, продемонстрировавшие потенциал препарата, в том числе в сравнении с ИТК1 первого поколения кризотинибом [7], после чего эксклюзивные права на разработку, производство и коммерциализацию по всему миру были переданы китайской компании AnHeart Therapeutics¹², продолжившей клинические исследования на территории Китая.

Первую регистрацию в мире ИТК1 следующего поколения на территории Китая можно рассматривать в качестве одного из пока немногих случаев, когда Китай стал страной первого выхода на мировой рынок препарата, имеющего глобальный потенциал для онкологии.

Ингибиторы KRAS G12C. Мутации в онкогенах KRAS относятся к наиболее распространенным факторам развития НМРЛ и напрямую связаны с плохим прогнозом для пациента. По опубликованным данным, доля НМРЛ с мутацией KRAS составляет примерно 25% случаев [15], при этом точечная миссенс-замена KRAS G12C

⁹ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-856-tables>

¹⁰ FDA approves taltrectinib for ROS1-positive non-small cell lung cancer. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-taltrectinib-ros1-positive-non-small-cell-lung-cancer>

¹¹ Taltrectinib approved for ROS1-positive NSCLC. <https://www.ajmc.com/view/taltrectinib-approved-for-ros1-positive-nsclc>

¹² Daiichi Sankyo out-licenses ROS1/NTRK inhibitor DS-6051 to AnHeart Therapeutics. Daiichi Sankyo. https://www.daiichisankyo.com/media/press_release/detail/index_3217.html

представляет собой самую большую подгруппу, на которую приходится примерно 30% [16].

Исторически химиотерапия была основным методом лечения пациентов с мутациями гена *KRAS*, хотя и с неоптимальными результатами. В 2013 г. ситуация изменилась с открытием нового сайта аллостерического связывания Switch II в мутировавшем белке *KRAS G12C*. Способность этого гидрофобного слоя связывать низкомолекулярные соединения привела к разработке первого ингибитора *KRAS G12C*, соторасиба, что стало важной вехой в борьбе с онкологическими заболеваниями с мутациями гена *KRAS* [16]. В 2022 г. в США был зарегистрирован адаграсиб, первый ингибитор *KRAS G12C*, продемонстрировавший в регистрационном исследовании противоопухолевую активность у пациентов с НМРЛ и метастазами в ЦНС [17], что выделило данный препарат в сравнении с уже присутствующим на рынке соторасибом (табл. 2. Сведения о регистрационных данных и основных параметрах эффективности и безопасности препаратов ингибиторов *KRAS G12C*, одобренных для терапии *KRAS G12C*-положительного НМРЛ. Опубликовано на сайте журнала¹⁵).

В 2024 г. в Китае было зарегистрировано сразу два препарата – ингибитора *KRAS G12C*: фулзерасиб и гарсорасиб, разработанные китайскими компаниями. Оба препарата были зарегистрированы на основании результатов клинических исследований II фазы, проведенных на китайской популяции пациентов [18, 19]. Доступная информация не позволяет выделить явные клинические преимущества китайских ингибиторов *KRAS*, в связи с чем представляется, что при оценке инновационности и значимости с точки зрения клинического применения данные препараты можно отнести к категории «следующий в классе» и рассматривать в качестве потенциальных препаратов выбора внутри своей группы препаратов.

Все четыре препарата относятся к одному классу низкомолекулярных ковалентных ингибиторов *KRAS G12C*, которые аллостерически связываются с участком Switch II гуанозиндифосфат-связанной (ГДФ-связанной) формы белка *KRAS* и образуют ковалентную связь с остатком Cys12, стабилизируя неактивное состояние белка и блокируя сигнализацию по RAS/MAPK-каскаду.

В отличие от ингибиторов *KRAS* первого и второго поколения, китайские ингибиторы *KRAS*

характеризуются более высокой специфичностью, меньшей токсичностью, в том числе при длительном применении, более предсказуемой фармакокинетикой и лучшей переносимостью комбинаций.

Гарсорасиб был разработан как ковалентный ингибитор *KRAS G12C*, взаимодействующий с *KRAS G12C* в состоянии, связанном с ГДФ, и не обладающий аксиальной хиральностью. По данным разработчиков, расположение метильных групп препарата формирует более благоприятную конформацию связывания по сравнению с соторасибом и имеет более стабильную конформацию [20]. Липофильность гарсорасиба значительно ниже, чем у других ингибиторов *KRAS G12C*, что способствует увеличению свободной концентрации препарата в плазме и потенциально улучшает проникновение через ГЭБ [20].

Фулзерасиб также относится к пероральным ковалентным ингибиторам *KRAS G12C*, однако основан на структурно отличной химической платформе и характеризуется новым лактамсодержащим тетрациклическим нафтирадиновым скэффолдом, что заметно отличает его от химических каркасов соторасиба и адаграсиба. Структурные особенности фулзерасиба, включая относительно низкую липофильность молекулы и наличие закрытого пиперазинового кольца, ассоциированы с улучшенной растворимостью, метаболической стабильностью, сниженным связыванием с белками плазмы и кислотоустойчивостью препарата. По данным разработчиков, это способствует более высокой концентрации препарата в очаге поражения и, вероятно, объясняет сочетание выраженной противоопухолевой активности с ожидаемо более низкой частотой желудочно-кишечных нежелательных явлений по сравнению с ранее разработанными ингибиторами *KRAS G12C*, при терапии которыми диарея и тошнота являются ведущими по частоте нежелательными реакциями. При этом фулзерасиб сохраняет профиль управляемой гематологической токсичности (анемия, нейтропения), что в совокупности позволяет рассматривать реализованные молекулярные решения как направленные на улучшение соотношения «эффективность – безопасность» в пределах класса *KRAS G12C*-ингибиторов [21].

Иммунотерапевтический агент с антиангиогенной активностью: ингибитор PD-1/VEGF. Мутации в тирозинкиназном домене EGFR представляют собой одно из наиболее распространенных поддающихся лекарственному

¹⁵ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-856-tables>

воздействию изменений при НМРЛ. Данный вид мутаций встречается почти исключительно при аденокарциноме легкого и составляет от 15 до 50% внутри данной группы в зависимости от этнической принадлежности [28].

Стандартной терапией первой линии для пациентов с НМРЛ с чувствительностью к EGFR являются ИТК. К основной проблеме терапии данной группой препаратов можно отнести неизбежно развивающуюся приобретенную резистентность, в том числе к ИТК последнего поколения [29]. Для таких пациентов варианты терапии остаются ограниченными.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и белок запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1) являются мишенями для различных противоопухолевых препаратов, так как способствуют ангиогенезу в опухоли и изменяют опухолевую среду соответственно. Сочетание иммунотерапевтического и антиангиогенного эффектов было заложено в разработку ивонесцимаба, зарегистрированного в 2024 г. в Китае.

Ивонесцимаб – гуманизированное биспецифическое моноклональное антитело, нацеленное на PD-1 и VEGF. Препарат имеет тетравалентную структуру, которая позволяет образовывать крупные комплексы с димерным VEGF, что обеспечивает высокую аффинность к PD-1. Это приводит к кооперативному связыванию, которое повышает сродство VEGF и PD-1 к опухолевым клеткам. К потенциальным ожидаемым преимуществам ивонесцимаба можно отнести одновременное воздействие на иммунную и ангиогенную оси с, возможно, более высокой безопасностью, чем классические комбинации ИТК и анти-VEGF препаратов.

В регистрационном клиническом исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности ивонесцимаба в комбинации с химиотерапевтическими препаратами – антифолатом пеметрекседом и препаратом платины карбоплатином¹⁴ в сравнении с той же комбинацией и плацебо. При медиане наблюдения 7,89 мес. разница в медиане выживаемости без прогрессирования составила 2,3 мес. в пользу пациентов, получавших ивонесцимаб (7,1 мес. в группе ивонесцимаба и 4,8 мес. в группе плацебо). Разработчики отметили, что в ходе анализа подгрупп пациентов было показано,

что применение ивонесцимаба в сочетании с химиотерапией позволило значительно улучшить показатели выживаемости без прогрессирования независимо от того, применялись ли ИТК последнего поколения в качестве препаратов первой или второй линии [30].

Препарат разработан китайской компанией Akeso Biopharma и одобрен в Китае для лечения НМРЛ с EGFR-мутацией в составе комбинированного применения с химиотерапией у пациентов с прогрессированием после терапии ИТК [31]. За счет воздействия на две мишени и отсутствия прямых аналогов по механизму действия препарат можно отнести к первому в своем классе [32].

В настоящее время продолжается разработка ивонесцимаба в направлении расширения показаний как на национальном, так и на международном уровне с участием различных подгрупп пациентов с раком легких. В 2025 г. ивонесцимаб получил одобрение NMPA в качестве препарата первой линии PD-L1-положительного НМРЛ на основании показанного превосходства в сравнении с пембролизумабом у китайской популяции пациентов. Разработчики отметили, что ивонесцимаб – первый препарат в мире, для которого было продемонстрировано статистически значимое превосходство в выживаемости без прогрессирования в сравнении с пембролизумабом в сравнительном исследовании III фазы, в связи с чем препарат может стать новым стандартом лечения НМРЛ первой линии без химиотерапии¹⁵.

TROP2-таргетный конъюгат антитело – лекарственное средство. Конъюгаты антитело – лекарственное средство (antibody–drug conjugates, ADC) относятся к классу препаратов, сочетающих эффективность цитотоксических агентов и избирательность моноклональных антител, что позволяет относить их к таргетной терапии [33].

Антиген 2 поверхности клеток трофобласта человека (TROP-2) экспрессируется на поверхности клеток при различных типах опухолей, способствуя их пролиферации, инвазии и метастазированию. Наиболее высокий уровень TROP-2 характерен для трижды негативно-го рака молочной железы (ТНПМЖ), что делает его привлекательной терапевтической мишенью

¹⁴ Стандартный рекомендованный режим адьювантной терапии для снижения риска рецидивирования.

¹⁵ Ivonescimab receives NMPA approval for first-line treatment of PD-L1-positive NSCLC, based on breakthrough head to head phase III trial demonstrating superior efficacy over pembrolizumab. News release; PR Newswire. <https://www.prnewswire.com/news-releases/ivonescimab-receives-nmpa-approval-for-first-line-treatment-of-pd-l1-positive-nsclc-based-on-breakthrough-head-to-head-phase-iii-trial-demonstrating-superior-efficacy-over-pembrolizumab-302438600.html>

при данном виде патологии [34]. Первым ингибитором TROP-2 стал сацитузумаб говитекан (СГТ), зарегистрированный в 2020 г. в США и представляющий собой конъюгат из гуманизованного моноклонального антитела (сацитузумаб), цитотоксического агента – ингибитора топоизомеразы иринотекана и линкера, который связывает оба компонента¹⁶. Препарат одобрен во многих странах мира для применения у пациентов с ТНПМЖ в качестве 3 линии терапии.

В 2024 г. в Китае был зарегистрирован препарат сацитузумаб тирумотека (СТТ), клиническая разработка которого велась по программе «прорывной терапии». Так же как и американский аналог, препарат представляет собой ADC и содержит в своем составе антитело, нацеленное на TROP-2, – сацитузумаб. К ключевым отличиям китайского препарата от СГТ можно отнести запатентованный линкер (пиримидин-тиол) и цитотоксический агент – ингибитор топоизомеразы белотекан. Несмотря на общую группу по механизму действия (оба цитотоксических компонента относятся к ингибиторам топоизомеразы и являются дериватами каптотецина), иринотекан является пролекарством [35], белотекан представляет собой непосредственно активное соединение.

На этапе доклинической разработки разработчиками СТТ были проведены сравнительные фармакологические исследования с СГТ, в ходе которых были отмечены более высокий период полувыведения, более выраженный таргетный эффект и противоопухолевая активность, а также благоприятные показатели стабильности и безопасности, что послужило основанием для ожидания возможных преимуществ при применении в клинической практике [36]. Прямых сравнительных клинических исследований СТТ с СГТ не проводилось, доступны опубликованные данные об основных показателях эффективности и безопасности, полученные в ходе регистрационных исследований обоих препаратов (табл. 3. Сведения о регистрационных данных и основных параметрах эффективности и безопасности сацитузумаба говитекана и сацитузумаба тирумотека. Опубликовано на сайте журнала¹⁷).

Представляется, что в настоящее время СТТ может быть отнесен к категории препаратов

«следующие в своем классе». СТТ был разработан китайской биофармацевтической компанией Kelun-Biotech, занимающейся исследованиями и разработкой инновационных биологических и низкомолекулярных лекарственных препаратов. Компания обладает собственной интегрированной платформой OptiDC™, предназначенной для разработки ADC, и позиционирует себя в качестве одной из первых в Китае и одной среди немногих в мире, позволяющих системно создавать, оптимизировать и масштабировать производство ADC и новые классы лекарственных конъюгатов¹⁸.

В конце 2025 г. компания Merck объявила о начале разработке СТТ за пределами Китая для лечения 6 типов злокачественных новообразований, включая рак молочной железы, эндометрия и легких¹⁹.

Адоптивная клеточная иммунотерапия

Внедрение аутологичной трансплантации стволовых клеток в конце XX в. существенно улучшило прогноз пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями. Адоптивная клеточная иммунотерапия с использованием химерных антигенных рецепторов (CAR) для терапии Т-клетками позволила значительно улучшить терапевтические результаты [39]. В настоящее время в мире зарегистрировано несколько CAR-T препаратов, направленных против BCMA (B-cell maturation antigen, антиген созревания В-клеток, также CD269).

CAR-T на основе аутологичных Т-лимфоцитов.

Множественная миелома (ММ) – злокачественное гетерогенное заболевание плазматических клеток, характеризующееся необратимым прогрессированием. У большинства пациентов с ММ в конечном итоге происходит рецидив заболевания, которое становится рефрактерным к применяемой терапии, с чем связан неблагоприятный прогноз.

Сконструированные химерные антигенные Т-клеточные рецепторы (CAR-T) представляют собой один из новейших видов терапии рефрактерной рецидивирующей множественной миеломы (РММ). На сегодняшний день в США и Европейском союзе (ЕС) зарегистрировано два CAR-T препарата, предназначенных для терапии

¹⁶ TRODELVY® (sacituzumab govitecan-hziy) for injection, for intravenous use. Initial U.S. Approval: 2020. Highlights of prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761115s059lbl.pdf

¹⁷ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-856-tables>

¹⁸ New Drug Research Platform. Kelun-Biotech. <https://en.kelun-biotech.com/platform.aspx?mid=191>

¹⁹ Merck enters into research and development funding agreement with Blackstone Life Sciences for sacituzumab tirumotecan (sac-TMT). Merck. <https://www.merck.com/news/merck-enters-into-research-and-development-funding-agreement-with-blackstone-life-sciences-for-sacituzumab-tirumotecan-sac-tmt/>

PPMM: Абесма и Carvykti (табл. 4. Сведения о регистрационных данных и основных параметрах эффективности и безопасности зарегистрированных в США, ЕС и Китае CAR-T препаратов для терапии рефрактерной рецидивирующей множественной миеломы. Опубликовано на сайте журнала²⁰).

В 2024 г. в Китае было зарегистрировано сразу два CAR-T препарата для лечения PPMM, имеющих статус «прорывной терапии» и разработанных китайскими компаниями: зеворкабтаген аутолейсел (торговое наименование Zevor-cel) и цилтакабтаген аутолейсел (торговое наименование Carvykti). Необходимо отметить, что из двух этих препаратов Zevor-cel был зарегистрирован впервые в мире, а Carvykti к моменту своей регистрации в Китае уже был зарегистрирован в США и ЕС. При этом для целей регистрации в США и ЕС доклиническая разработка осуществлялась китайской биотехнологической компанией с глобальной экспансией Legend Biotech, а клиническая часть разработки — крупнейшей транснациональной компанией Janssen Biotech, Inc. При регистрации Carvykti в Китае владельцем маркетинговой авторизации стал Legend Biotech. Примечательно, что в Китае Carvykti был одобрен для применения по аналогичному показанию, что и Zevor-cel: для лечения пациентов с PPMM после ≥ 3 линий терапии²¹, в то время как в США данный препарат был первично одобрен для применения ≥ 4 линий терапии, а в 2024 г. перечень показаний был расширен, и в настоящее время препарат одобрен для применения ≥ 1 линии терапии²². Это позволяет сделать вывод о том, что, несмотря на различия в регистрационном статусе и более узкие показания для применения Carvykti, в Китае позволяют рассматривать его в качестве возможной альтернативы Zevor-cel.

В октябре 2025 г. практически одновременно были опубликованы результаты оценки 60-месячной общей выживаемости пациентов с PPMM и с ≥ 3 предшествующими линиями терапии по результатам продолжающихся исследований при применении Carvykti (76,9% [40]) и Zevor-cel (46,0% [41]). Эти данные не подлежат прямому сопоставлению, так как в КИ с Zevor-cel получены на очень маленькой выборке пациентов, но тем не менее заслуживают внимания. Нельзя не отметить беспрецедентный ранее для данной

популяции пациентов результат, заявленный разработчиками для Carvykti: впервые в практике обозначен потенциальный терапевтический эффект у пациентов с PPMM, относящихся к группе, наиболее рефрактерной к терапии другими линиями препаратов [41].

Представляется, что Carvykti можно рассматривать в качестве «первого в своем классе» (более ранняя дата регистрации в сравнении с Zevor-cel) на территории Китая и обозначившего потенциал «лучшего в своем классе» в случае подтверждения заявленного разработчиками потенциального терапевтического эффекта у пациентов с PPMM.

Абесма и Carvykti отличаются структурой химерного антигенного рецептора: Абесма содержит один мышинный scFv-домен распознавания ВСМА, тогда как Carvykti разработан на основе двух верблюжьих VHH-доменов [60], обеспечивающих биэпитопное связывание, более высокую avidность и потенциально меньшую иммуногенность. Эти конструкционные различия согласуются с наблюдаемыми клиническими данными. По результатам непрямого сравнения двух препаратов, применение Carvykti было связано со статистически значимым улучшением частоты объективного ответа (отношение шансов [ОШ]: 94,93 [95% доверительный интервал [ДИ]: 21,86, 412,25; $p < 0,0001$]; относительный риск [ОР]: 1,34), частоты полной ремиссии (ОШ: 5,65 [95% ДИ: 2,51, 12,69; $p < 0,0001$]; ОР: 2,23), длительности ответа (отношение рисков [ОР]: 0,52 [95% ДИ: 0,30, 0,88; $p = 0,0152$]), выживаемости без прогрессирования (ВБП) (ОР: 0,38 [95% ДИ: 0,24, 0,62; $p < 0,0001$]) и общей выживаемости (ОВ) (ОР: 0,43 [95% ДИ: 0,22, 0,88; $p = 0,0200$]) по сравнению с Абесма [42].

Zevor-cel разрабатывается на принципиально иной технологической платформе, что не позволяет рассматривать его как полный биологический аналог Абесма и Carvykti и одновременно обосновывает его потенциальные клинические преимущества. Zevor-cel представляет собой аутологичную ВСМА-направленную CAR-T-терапию 2 поколения, в конструкции которой используется полностью человеческий ВСМА-специфический scFv (25C2) вариабельный фрагмент, характеризующийся высокой аффинностью связывания и повышенной

²⁰ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-856-tables>

²¹ Ciltacabtagene autoleucel injection approved for marketing by China NMPA. https://english.nmpa.gov.cn/2025-02/19/c_1073597.htm

MPA approves the NDA for CARsgen's BCMA CAR-T therapy zevorcabtagene autoleucel for relapsed or refractory multiple myeloma. <https://www.carsgen.com/en/news/20240301/>

²² Package insert and medication guide—CARVYKTI. <https://www.fda.gov/media/156560/download?attachment>

стабильностью²³, последовательно соединенный с шарнирным и трансмембранным доменами CD8 α , а также внутриклеточными доменами 4-1BB и CD3 ζ . Дополнительно при разработке Zevor-cel использована самоинактивирующаяся лентивирусная система третьего поколения [43], что, по данным разработчиков, повышает биобезопасность по сравнению с векторами 1–2 поколения, традиционно применяемыми при подготовке CAR-T-клеток и ассоциированными с более высоким теоретическим риском рекомбинации и генотоксичности [44].

Оптимизация полностью человеческого scFv 25C2 (высокая аффинность, высокая доля мономера)²⁴ ассоциируется с высокой частотой и глубиной ответов при приемлемом и управляемом профиле безопасности у пациентов с РРММ [40]. При этом прямых сравнений Zevor-cel с Abesma или Carvykti не проводилось, однако совокупность данных указывает на уникальность Zevor-cel как полностью человеческой BCMA-CAR-T-платформы с усовершенствованной конструкцией CAR и более современной векторной системой, что потенциально может транслироваться в улучшенный баланс эффективности и безопасности по сравнению с более ранними BCMA-CAR-T-препаратами. Zevor-cel – следующий в своем классе, является терапевтическим биопрепаратом первого класса по классификации NMPA и препаратом CAR-T второго поколения.

Иммунная терапия

Гуманизация терапевтических антител позволила устранить основные недостатки мышиных антител в качестве биологических терапевтических агентов. Длительный период полувыведения и обширные области применения открывают широкий перечень возможностей для терапии. В 2024 г. в Китае были зарегистрированы два лекарственных препарата, представляющих собой моноклональные антитела, разработанные китайскими разработчиками по программе «прорывной терапии»: бенмелстобарт – терапевтическое антитело, направленное на PD-L1 и одобренное для лечения

немелкоклеточного рака легкого (НМЛР) в составе терапии 1 линии в комбинации с анлотинибом, и стапокибарт – терапевтическое антитело, направленное на IL-4R α и одобренное для лечения пациентов с atopическим дерматитом средней и тяжелой степени при недостаточной эффективности топической терапии или при невозможности ее проведения.

Бенмелстобарт – терапевтическое антитело, направленное на PD-L1. Пятилетняя выживаемость пациентов с мелкоклеточным раком легкого (МРЛ) на распространенной стадии составляет около 5% [46]. Химиотерапия препаратами платины в комбинации с ингибитором топоизомеразы II длительное время оставалась стандартным методом терапии²⁵, медиана выживаемости составляла ~10 мес. [47].

Добавление к химиотерапии препаратов-ингибиторов PD-L1 позволило увеличить медиану выживаемости [48] и стало новым направлением для терапии пациентов с распространенным МРЛ – химиоиммунотерапией²⁶. В качестве первой линии терапии в комбинации с препаратом платины карбоплатином и ингибитором топоизомеразы II этопозидом в США и ЕС были одобрены ингибиторы PD-L1 атезолизумаб²⁷ и чуть позже – дурвалумаб (табл. 5. Сведения о регистрационных данных и основных параметрах эффективности и безопасности зарегистрированных в США, ЕС и Китае ингибиторов PD-L1, одобренных для применения в качестве терапии первой линии распространенного МРЛ. Опубликовано на сайте журнала²⁸).

В 2024 г. в Китае был зарегистрирован бенмелстобарт, представляющий собой новый ингибитор PD-L1. Данный препарат был одобрен для применения в качестве первой линии терапии МРЛ в составе с антиангиогенным низкомолекулярным препаратом анлотинибом и стандартной химиотерапией (препарат платины + ингибитор топоизомеразы II) при впервые выявленном распространенном МРЛ. На момент утверждения протокола регистрационного исследования бенмелстобарта в Китае не были зарегистрированы ингибиторы PD-L1 атезолизумаб

²³ NMPA approves the NDA for CARsgen's BCMA CAR-T therapy zevorcabtagene autoleucl for relapsed or refractory multiple myeloma. <https://www.prnewswire.com/news-releases/nmpa-approves-the-nda-for-carsgens-bcma-car-t-therapy-zevorcabtagene-autoleucl-for-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma-302076758.html>

²⁴ Phase II study of fully human BCMA-Targeted CAR T cells (Zevorcabtagene Autoleucl) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. <https://www.carsgen.com/media/o3nbxckn/2022-ash.pdf>

²⁵ National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: Small cell lung cancer (version 1.2019). NCCN; 2019

²⁶ Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/30_4

²⁷ TECENTRIQ® (atezolizumab) injection, for intravenous use. Initial U.S. Approval: 2016. Highlights of prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761034s059lbl.pdf

²⁸ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-856-tables>

и дурвалумаб, одобренные в США и других странах для лечения распространенного МРЛ, в связи с чем сравнительная оценка с этими препаратами в данном исследовании не проводилась (табл. 5) [49].

Бенмелстобарт нарушает взаимодействие PD-L1 с его рецепторами PD-1 и CD80 и отличается от других ингибиторов PD-L1 аминокислотными последовательностями в участках вариабельности, определяющих комплементарность. Препарат содержит генетически модифицированный Fc-фрагмент, предназначенный для снижения связывания с рецепторами Fc γ , что исключает антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность и комплемент-опосредованную цитотоксичность (ADCC/CDC) [50]. Доклинические и косвенные клинические данные (полученные вне рамок прямых сравнительных исследований) свидетельствуют о том, что бенмелстобарт может обладать более благоприятным профилем безопасности по сравнению с другими ингибиторами PD-L1 [51–53].

На сегодняшний день одобренная в Китае для лечения распространенного МРЛ четырехкомпонентная схема «ингибитор PD-L1 (бенмелстобарт) + антиангиогенный низкомолекулярный препарат (анлотиниб) + химиотерапия: препарат платины (карбоплатин) и ингибитор топоизомеразы II (этопозид)», не имеет прямого аналога в глобальных стандартах терапии МРЛ и применяется исключительно в Китае.

С точки зрения инновационности бенмелстобарт можно отнести к «следующему в классе» ингибитору PD-L1 с локальной (национальной) адаптацией режима терапии относительно принятых глобальных стандартов лечения распространенного МРЛ.

Стапокибарт – терапевтическое антитело, направленное на IL-4R α . Несмотря на то что топические кортикостероиды в сочетании с эмолентами составляют основу терапии атопического дерматита, данные группы препаратов не обеспечивают достаточный контроль заболевания у пациентов с симптомами атопического дерматита средней и тяжелой степени. Первым в мире препаратом иммунобиологической терапии, одобренным для лечения таких пациентов, стал дупилумаб [56] (табл. 6. Сведения о регистрационных данных и основных параметрах эффективности и безопасности зарегистрированных в США, ЕС и Китае

ингибиторах IL-4R α , одобренных для лечения атопического дерматита. Опубликовано на сайте журнала²⁹). Препарат представляет собой гуманизированное моноклональное антитело подкласса IgG4, направленное против альфа-цепи рецептора интерлейкина-4 (ИЛ-4). Блокируя альфа-субъединицу рецептора ИЛ-4, дупилумаб подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов [57].

В 2024 г. в Китае по программе «прорывной терапии» был зарегистрирован препарат стапокибарт, одобренный для применения при АД средней и тяжелой степени³⁰. Так же как и дупилумаб, стапокибарт представляет собой гуманизированное моноклональное антитело класса IgG4к, нацеленное на α -субъединицу рецептора интерлейкина-4 (IL-4R α).

В исследованиях *in vitro* была показана сопоставимая или даже немного более высокая биологическая активность по сравнению с дупилумабом. Прямые сравнительные *in vivo* фармакодинамические исследования стапокибарта с дупилумабом не проводились, однако разработчики сообщают: картирование эпитопов выявило, что стапокибарт связывается с участками IL-4R α , отличными от тех, с которыми взаимодействует дупилумаб [58], а это может привести к различным клиническим результатам [58].

С учетом ограниченных доступных данных этот препарат можно рассматривать в качестве «следующего в классе», ориентированного на обеспечение доступности иммунобиологической терапии АД в Китае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2024 г. в Китае по программе «прорывной терапии» было зарегистрировано 30 лекарственных препаратов. Из них впервые на территории Китая было зарегистрировано 9 препаратов (30%), разработанных китайскими компаниями. По видам терапии данные препараты относятся: к таргетной терапии ($n=4$), иммунной терапии ($n=3$), включая иммунную терапию с антиангиогенной активностью ($n=1$), адоптивной клеточной иммунной терапии ($n=2$) и представляют собой малые молекулы, полученные методом химического синтеза, моно- и биспецифические антитела и высокотехнологичные препараты на основе аутологичных соматических клеток ($n=2$). Восемь из девяти препаратов предназначены для применения в области онкологии, один – в области аллергологии.

²⁹ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-856-tables>

³⁰ Stapokibart injection approved for marketing by China NMPA. https://english.nmpa.gov.cn/2025-02/19/c_1073594.htm

К «первому в своем классе» отнесен препарат ивонесцимаб, представляющий собой биспецифическое антитело с антиангиогенной активностью, действие которого направлено на комбинацию известных по отдельности мишеней, однако в настоящее время отсутствуют зарегистрированные препараты, фармакологическое действие которых направлено на обе мишени одновременно. К «следующим в своем классе» отнесены остальные 8 препаратов.

Для трех препаратов отмечен потенциал для отнесения к «лучшему в классе» в силу наличия данных в пользу возможных не достижимых ранее клинических преимуществ:

1) ивонесцимаб (препарат иммунной терапии) – в части продемонстрированного превосходства в сравнении со стандартом терапии в рамках нового одобренного в 2025 г. показания (в 2025 г. показания для применения ивонесцимаба были расширены на основании продемонстрированного превосходства в сравнительном исследовании с пембролизумабом, входящим в стандарты терапии немелкоклеточного рака легких с экспрессией PD-L1);

2) талетректиниб (препарат таргетной терапии, ингибитор тирозинкиназы 1) – в части потенциального превосходства в сравнении с другими ингибиторами тирозинкиназы 1 по параметру эффективности;

3) цилтакабтаген аутолейсел (препарат адоптивной клеточной терапии CAR-T на основе аутологичных Т-лимфоцитов) – в части получения клинического эффекта, не достижимого ранее у целевой популяции пациентов: в 2025 г. разработчиками заявлен продемонстрированный курабельный эффект у пациентов с рефрактерной рецидивирующей миеломой.

Пять препаратов можно отнести к разработкам, направленным на импортозамещение оригинальных препаратов, разработанных и зарегистрированных ранее за рубежом. При разработке данных препаратов использованы технологии, не позволяющие отнести их к полным аналогам по химической или биологической структуре, а также реализованы решения, направленные на повышение профиля эффективности и безопасности данных препаратов в сравнении с замещаемыми препаратами.

Проанализированные препараты относятся к инновационным препаратам, вышедшим на мировой рынок в относительно недавней ретроспективе. Для большинства из них

отмечается относительно невысокая продолжительность времени между выходом на мировой рынок первых представителей своей группы и национальных препаратов следующего класса на рынок Китая. Наиболее короткий период такого выхода можно отметить для препаратов, относящихся к CAR-T на основе аутологичных Т-лимфоцитов и одобренных для лечения рецидивирующей рефрактерной множественной миеломы (РРММ), который составил 4 года.

Анализ опубликованных планов разработки китайских фармацевтических компаний позволяет предположить, что в ближайшие 3–5 лет существует высокая вероятность выхода как на китайский, так и мировой фармацевтические рынки не только «следующих», но и, возможно, «первых» и «лучших в своем классе» препаратов.

Рассмотренные лекарственные препараты, разработанные китайскими компаниями и зарегистрированные в КНР в 2024 г. по программе «прорывной терапии», демонстрируют ускоряющееся развитие национальной фармацевтической индустрии и высокий уровень технологической зрелости. Это развитие во многом отражает стратегическое направление, обозначенное в государственной программе «Сделано в Китае 2025», направленной на формирование собственной научно-технологической базы в высокотехнологичных отраслях, включая биофармацевтику. Сопоставимая логика прослеживается и в современной российской повестке: Стратегия развития здравоохранения на период до 2030 г. подчеркивает необходимость роста доли отечественных лекарственных препаратов и стимулирования инновационных разработок как ключевых факторов обеспечения национальной медицинской безопасности³¹. Таким образом, анализ китайского опыта приобретает дополнительную значимость в контексте задач, стоящих перед российской системой здравоохранения и фармацевтической промышленностью.

Технологические решения, реализованные в изученных китайских препаратах, демонстрируют общую тенденцию смещения в сторону создания более селективных и более безопасных лекарственных средств. Для таргетной терапии ключевым акцентом являлось повышение селективности ингибиторов и их способности преодолевать механизмы лекарственной резистентности при одновременном улучшении проникновения в ЦНС, что потенциально снижает риск нейротоксичности и повышает клиническую

³¹ Указ Президента РФ от 08.12.2025 № 896 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2030 года». <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202512090003>

эффективность. В разработке ADC применялись усовершенствованные линкеры и новые варианты цитотоксической нагрузки, ориентированные на улучшение фармакокинетики, стабильности и управляемости профиля безопасности. CAR-T-препараты демонстрируют эволюцию платформенных технологий — от конструкции рецептора (полностью человеческие scFv, биэпитопные домены) до более безопасных лентивирусных векторов, что повышает как эффективность, так и потенциальную переносимость терапии. Появление биспецифических иммунных препаратов, сочетающих иммунотерапевтический и антиангиогенный эффекты (например, PD-1/VEGF), расширяет возможности комбинированного воздействия на опухолевую микросреду в рамках одной молекулы.

Совокупность рассмотренных технологических подходов позволяет заключить, что китайские разработки ориентированы на достижение улучшенного баланса эффективности и безопасности по сравнению с ранними представителями

соответствующих терапевтических классов. В ряде случаев (ивонесцимаб, талетректиниб, CAR-T-терапия) уже имеются признаки возможного превосходства над существующими аналогами. Для России этот опыт представляет интерес прежде всего с точки зрения реализации задач по достижению технологического суверенитета в области фармацевтических разработок. Как отмечается в «Стратегии развития здравоохранения до 2030 года»³², ключевыми целями являются не только увеличение доли отечественных препаратов, но и развитие биотехнологий и внедрение передовых решений. Изучение факторов успеха китайской модели, обеспечившей ускоренный переход от импортозамещения к импортоопережению, в частности, в направлениях фармацевтических разработок, которые составляют неудовлетворенную медицинскую потребность, может способствовать формированию эффективных национальных стратегий и развитию высокотехнологичной фармацевтической индустрии в России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhi X, Li Q, Shao L. Approvals by the China NMPA in 2024. *Nat Rev Drug Discov.* 2025;24(3):160–1. <https://doi.org/10.1038/d41573-025-00028-8>
- Lanthier M, Miller KL, Nardinelli C, Woodcock J. An improved approach to measuring drug innovation finds steady rates of first-in-class pharmaceuticals, 1987–2011. *Health Aff (Millwood).* 2013;32(8):1433–9. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2012.0541>
- Majeed U, Manochkian R, Zhao Y, Lou Y. Targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer: current advances and future trends. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):108. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01121-2>
- Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol.* 2012;30(8):863–70. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6345>
- Gendarme S, Bylicki O, Chouaid C, Guisier F. ROS-1 fusions in non-small-cell lung cancer: evidence to date. *Curr Oncol.* 2022;29(2):641–58. <https://doi.org/10.3390/curroncol29020057>
- Boulanger MC, Schneider JL, Lin JJ. Advances and future directions in ROS1 fusion-positive lung cancer. *Oncologist.* 2024;29(11):943–56. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae205>
- Katayama R, Gong B, Togashi N, et al. The new-generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models. *Nat Commun.* 2019;10(1):3604. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11496-z>
- Nagasaka M, Brazel D, Ou SI. Talatrectinib for the treatment of ROS-1 positive non-small cell lung cancer: a drug evaluation of phase I and II data. *Expert Opin Investig Drugs.* 2024;33(2):79–84. <https://doi.org/10.1080/13543784.2024.2305131>
- Johnson AW, Chen X, Crombag HS, et al. The brain-derived neurotrophic factor receptor TrkB is critical for the acquisition but not expression of conditioned incentive value. *Eur J Neurosci.* 2008;28(5):997–1002. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06383.x>
- Pérol M, Li W, Pennell NA, et al. Talatrectinib in ROS1+ non-small cell lung cancer: TRUST. *J Clin Oncol.* 2025;43(16):1920–9. <https://doi.org/10.1200/JCO-25-00275>
- Cui JJ, Tran-Dubé M, Shen H, et al. Structure based drug design of crizotinib (PF-02341066), a potent and selective dual inhibitor of mesenchymal-epithelial transition factor (c-MET) kinase and anaplastic lymphoma kinase (ALK). *J Med Chem.* 2011;54(18):6342–63. <https://doi.org/10.1021/jm2007613>
- Lin JJ, Shaw AT. Recent advances in targeting ROS1 in lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12(11):1611–25. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.08.002>
- Menichincheri M, Ardini E, Magnaghi P, et al. Discovery of entrectinib: A new 3-aminoindazole as a potent anaplastic lymphoma kinase (ALK), c-ros oncogene 1 kinase (ROS1), and pan-tropomyosin receptor kinases (pan-TRKs) inhibitor. *J Med Chem.* 2016;59(7):3392–408. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00064>
- Tang H, Ouyang L, Sun Q. Repotrectinib (TPX-0005): A macrocyclic ALK/ROS1/TRK inhibitor for the treatment of non-small cell lung cancer. In: Yu B, Zhan P, eds. *Drug Discovery Stories*. Vol. 2. Elsevier; 2025. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-33885-4.00022-6>
- Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, et al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2008;14(18):5731–4. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0646>
- Zeng J, Jiang W, Wu L. Is KRAS (G12C) inhibitor monotherapy for non-small cell lung cancer possible? A review of current literature. *J Transl Res.* 2025;2(1). <https://doi.org/10.1080/29947448.2024.2427647>
- Negrao MV, Spira AI, Heist RS, et al. Intracranial efficacy of adagrasib in patients from the KRYSTAL-1 trial with KRASG12C-mutated non-small-cell lung cancer who have untreated CNS metastases. *J Clin Oncol.* 2023;41(28):4472–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00046>

³² Там же.

18. Li Z, Dang X, Huang D, et al. Garsorasib in patients with KRASG12C-mutated non-small-cell lung cancer in China: An open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2024;12(8):589–98. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00110-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00110-3)
19. Zhou Q, Meng X, Sun L, et al. Efficacy and safety of KRASG12C inhibitor IBI351 monotherapy in patients with advanced NSCLC: Results from a phase 2 pivotal study. *J Thorac Oncol.* 2024;19(12):1630–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.08.005>
20. Shi Z, Weng J, Niu H, et al. D-1553: A novel KRASG12C inhibitor with potent and selective cellular and in vivo antitumor activity. *Cancer Sci.* 2023;114(7):2951–60. <https://doi.org/10.1111/cas.15829>
21. Yuan Y, Deng Y, Jin Y, et al. Efficacy and safety of IBI351 (fulzerasib) monotherapy in KRASG12C inhibitor-naïve Chinese patients with KRASG12C-mutated metastatic colorectal cancer: A pooled analysis from phase I part of two studies. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10(1):241. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02315-7>
22. Zhu K, Li C, Wu KY, et al. Modeling receptor flexibility in the structure-based design of KRASG12C inhibitors. *J Comput Aided Mol Des.* 2022;36(8):591–604. <https://doi.org/10.1007/s10822-022-00467-0>
23. Fell JB, Fischer JP, Baer BR, et al. Identification of the clinical development candidate MRTX849, a covalent KRASG12C inhibitor for the treatment of cancer. *J Med Chem.* 2020;63(13):6679–93. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b02052>
24. Jiang T, Lin C, Le S, et al. Discovery of fulzerasib (GFH925) for the treatment of KRAS G12C-mutated solid tumors. *J Med Chem.* 2025;68(15):15386–402. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c03183>
25. Li Z, Dang X, Huang D, et al. Garsorasib in patients with KRASG12C-mutated non-small-cell lung cancer in China: An open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2024;12(8):589–98. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00110-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00110-3)
26. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2371–81. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103695>
27. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRASG12C mutation. *N Engl J Med.* 2022;387(2):120–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204619>
28. Tan AC, Tan DSW. Targeted therapies for lung cancer patients with oncogenic driver molecular alterations. *J Clin Oncol.* 2022;40(6):611–25. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01626>
29. Yang Y, Li S, Wang Y, Zhao Y, Li Q. Protein tyrosine kinase inhibitor resistance in malignant tumors: Molecular mechanisms and future perspective. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):329. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01168-8>
30. HARMONi-A Study Investigators, Fang W, Zhao Y, Luo Y, et al. Ivonescimab plus chemotherapy in non-small cell lung cancer with EGFR variant: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2024;332(7):561–70. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.10613>
31. Dhillon S. Ivonescimab: First approval. *Drugs.* 2024;84(9):1135–42. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02073-w>
32. Vallathol DH, Menon A, Warriar AR. Ivonescimab: The two pronged attack. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2025;46(5):499–502. <https://doi.org/10.1055/s-0045-1809539>
33. Xi M, Zhu J, Zhang F, et al. Antibody-drug conjugates for targeted cancer therapy: Recent advances in potential payloads. *Eur J Med Chem.* 2024;276:116709. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116709>
34. Sakach E, Sacks R, Kalinsky K. Trop-2 as a therapeutic target in breast cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(23):5936. <https://doi.org/10.3390/cancers14235936>
35. Hageman MJ, Morozowich W. Case study: Irinotecan (CPT-11), a water-soluble prodrug of SN-38. In: Stella VJ, Borchardt RT, Hageman MJ, eds. *Prodrugs. Biotechnology: Pharmaceutical Aspects.* New York: Springer; 2007. P. 1269–79. https://doi.org/10.1007/978-0-387-49785-3_44
36. Cheng Y, Yuan X, Tian Q, et al. Preclinical profiles of SKB264, a novel anti-TROP2 antibody conjugated to topoisomerase inhibitor, demonstrated promising antitumor efficacy compared to IMMU-132. *Front Oncol.* 2022;12:951589. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.951589>
37. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitcan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1529–41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485>
38. Yin Y, Fan Y, Ouyang Q, et al. Sacituzumab tirumotecan in previously treated metastatic triple-negative breast cancer: A randomized phase 3 trial. *Nat Med.* 2025;31(6):1969–75. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03630-w>
39. Pu J, Liu T, Sharma A, et al. Advances in adoptive cellular immunotherapy and therapeutic breakthroughs in multiple myeloma. *Exp Hematol Oncol.* 2024;13(1):105. <https://doi.org/10.1186/s40164-024-00576-6>
40. Fu C, Chen W, Cai Z, et al. Long-term follow-up of zevorcel in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Adv.* 2026;10(2):468–78. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025017365>
41. Jagannath S, Martin TG, Lin Y, et al. Long-term (≥5-year) remission and survival after treatment with ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE-1 patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2025;43(25):2766–71. <https://doi.org/10.1200/JCO-25-00760>
42. Martin T, Usmani SZ, Schechter JM, et al. Updated results from a matching-adjusted indirect comparison of efficacy outcomes for ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE-1 versus idecabtagene vicleucel in KarMMa for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Curr Med Res Opin.* 2023;39(1):81–9. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2139052>
43. Chen W, Fu C, Fang B, et al. Phase II study of zevorcabtagene autoleucel, a fully human BCMA-targeting CAR T cell therapy, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Exp Hematol Oncol.* 2025;14(1):119. <https://doi.org/10.1186/s40164-025-00710-y>
44. Milone MC, O'Doherty U. Clinical use of lentiviral vectors. *Leukemia.* 2018;32(7):1529–41. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0106-0>
45. Chekol Abebe E, Yibeltal Shiferaw M, Tadele Admasu F, Asmamaw Dejenie T. Ciltacabtagene autoleucel: The second anti-BCMA CAR T-cell therapeutic armamentarium of relapsed or refractory multiple myeloma. *Front Immunol.* 2022;13:991092. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.991092>
46. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, et al. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):3. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00235-0>
47. Foster NR, Renfro LA, Schild SE, et al. Multitrial evaluation of progression-free survival as a surrogate end point for overall survival in first-line extensive-stage small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(7):1099–106. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000548>
48. Zhou T, Zhang Z, Luo F, et al. Comparison of first-line treatments for patients with extensive-stage small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2015748. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.15748>
49. Cheng Y, Chen J, Zhang W, et al. Bemmelstobart, anlotinib and chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: A randomized phase 3 trial. *Nat Med.* 2024;30(10):2967–76. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03132-1>
50. Li N, Xia J, Gao X, et al. First-line bemmelstobart plus anlotinib and chemotherapy in advanced or metastatic/

- recurrent esophageal squamous cell carcinoma: A multicenter phase 2 study. *Signal Transduct Target Ther.* 2024; 9(1):303. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02008-7>
51. Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, et al. Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIN Solid Tumor): Dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):599–610. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30240-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30240-1)
 52. Desai J, Fong P, Moreno V, et al. A phase 1/2 study of the PD-L1 inhibitor BGB-A333 alone and in combination with the PD-1 inhibitor tislelizumab in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer.* 2023;128(8):1418–28. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02128-3>
 53. Xue J, Xue L, Tang W, et al. TQB2450 in patients with advanced malignant tumors: Results from a phase I dose-escalation and expansion study. *Ther Adv Med Oncol.* 2024;16:17588359231220516. <https://doi.org/10.1177/17588359231220516>
 54. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated overall survival and PD-L1 subgroup analysis of patients with extensive-stage small-cell lung cancer treated with atezolizumab, carboplatin, and etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol.* 2021;39(6):619–30. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01055>
 55. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10212):1929–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6)
 56. Chokevittaya P, Jirattikanwong N, Thongngarm T, et al. Factors associated with dupilumab response in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(11):3044–56. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.08.054>
 57. D'Ippolito D, Pisano M. Dupilumab (Dupixent): An interleukin-4 receptor antagonist for atopic dermatitis. *P T.* 2018;43(9):532–5. PMID: PMC6110636
 58. Liu W, Zhao Y, He Y, et al. Stapokibart (CM310) targets IL-4Rα for the treatment of type 2 inflammation. *iScience.* 2024;27(9):110721. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110721>
 59. Zhao Y, Zhang L, Zhang J, et al. Efficacy and safety of stapokibart (CM310) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2024;91(5):984–6. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2024.07.1447>
 60. Sjöstrand M, Sadelain M. Driving CARs to new places: Locally produced BCMA CAR T cells to treat multiple myeloma. *Haematologica.* 2023;108(7):1721–3. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282053>

Дополнительная информация. Таблицы 1–6 размещены на сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств». <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-856-tables>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Е.Л. Шпеер – систематизация и оформление результатов анализа, участие в написании текста рукописи; К.И. Зарубина – участие в написании текста рукописи, сбор и анализ источников литературы; Е.А. Куликова – концепция работы, написание текста рукописи, формулирование выводов; А.Б. Гусев – критический пересмотр текста и утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Supplementary information. Tables 1–6 are available on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-856-tables>

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Evgeny L. Shpeer analyzed the data obtained, collated the analysis results, and drafted the manuscript. Kseniia I. Zarubina drafted the manuscript, collected and analyzed literature data. Ekaterina A. Kulikova conceptualized the study, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. Alexander B. Gusev critically revised the manuscript and approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шпеер Евгений Львович, канд. мед. наук / **Evgeny L. Shpeer**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7284-9723>

Зарубина Ксения Игоревна, канд. мед. наук / **Kseniia I. Zarubina**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2947-6398>

Куликова Екатерина Александровна / **Ekaterina A. Kulikova**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6003-7461>

Гусев Александр Борисович, канд. экон. наук / **Alexander B. Gusev**, Cand. Sci. (Econ.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9063-0601>

Поступила 22.12.2025

После доработки 11.02.2026

Принята к публикации 11.02.2026

Online first 14.04.2026





Received December 22, 2025

Revised February 11, 2026

Accepted February 11, 2026

Online first April 14, 2026



Д.В. Матянкин¹ ✉ 
А.И. Матянкина^{1,2} 
Д.С. Славков¹ 
З.С. Шпрах³ 

Разработка и оптимизация технологий производства твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением: обзор литературы

¹ Общество с ограниченной ответственностью «МАКИЗ-ФАРМА», Автомобильный пр-д, д. 6, стр. 5, Москва, 109029, Российская Федерация

² Общество с ограниченной ответственностью «АМЕДАРТ», Волгоградский пр-т, д. 42, к. 24, Москва, 109316, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Каширское шоссе, д. 23, Москва, 115522, Российская Федерация

✉ Матянкин Даниил Владимирович; daniil.matyankin@hetero.com, veterveter1900@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Несмотря на широкое применение твердых лекарственных форм (ТЛФ) с модифицированным высвобождением (МВ), обобщающих работ, охватывающих полный цикл их разработки – от выбора технологической платформы до применения цифровых инструментов оптимизации, – в литературе выявлено немного. Имеющиеся публикации, как правило, рассматривают отдельные технологические платформы, не затрагивая вопросы цифровой оптимизации.

ЦЕЛЬ. Систематизация и критическая оценка современных подходов к оптимизации технологии получения твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением и определение роли цифровых инструментов в повышении эффективности фармацевтической разработки.

ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ научных публикаций показал, что гидрофильные матрицы на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) остаются ведущей платформой для разработки пролонгированных форм. Однако контроль высвобождения высокорастворимых субстанций требует комбинирования гидрофильных и гидрофобных полимеров. Осмотические системы обеспечивают рН-независимый профиль высвобождения, но их применение сопряжено с риском раздражения желудочно-кишечного тракта. Мультипартикулярные формы снижают вероятность непреднамеренного высвобождения всей дозы; при этом качество полимерного пленочного покрытия определяет воспроизводимость кинетики высвобождения. Экструзия горячего расплава в сочетании с 3D-печатью методом послойного наплавления (Fused Deposition Modeling, FDM) позволяет формировать заданный профиль высвобождения путем варьирования геометрии лекарственной формы. Установлено, что концепция встроенного качества (Quality by Design) и методы машинного обучения существенно сокращают объем экспериментальных работ, хотя проблемы интерпретируемости глубоких нейронных сетей и дефицит внешней валидации интеллектуальных моделей остаются нерешенными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Матричные системы на основе ГПМЦ занимают лидирующее положение среди технологий пролонгированного высвобождения благодаря масштабируемости и предсказуемой кинетике, однако оптимальный выбор технологии получения твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением определяется физико-химическими свойствами субстанции и фармакокинетическим профилем. Применение методов планирования эксперимента при разработке ТЛФ с МВ и машинного обучения позволяет сократить






число экспериментальных работ. Перспективное направление дальнейших исследований связано с разработкой интерпретируемых прогнозных моделей и адаптацией нормативной базы к лекарственным формам, получаемым аддитивными методами (трехмерной печатью).

Ключевые слова: твердая лекарственная форма; модифицированное высвобождение; матричная таблетка; мультипартикулярные системы; осмотическая система доставки; концепция встроенного качества; корреляция *in vitro*–*in vivo*

Для цитирования: Матянкин Д.В., Матянкина А.И., Славков Д.С., Шпрах З.С. Разработка и оптимизация технологий производства твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением: обзор литературы. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(3):280–292. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-280-292>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Daniil V. Matyankin¹  
Anna I. Matyankina^{1,2} 
Dmitry S. Slavkov¹ 
Zoya S. Shprakh³ 

Development and Optimization of Manufacturing Technologies for Modified-Release Solid Dosage Forms: A Literature Review

¹ MAKIZ-PHARMA LLC,
6/5 Avtomobilny Lane, Moscow 109029, Russian Federation

² AMEDART LLC,
42/24 Volgogradsky Ave, Moscow 109316, Russian Federation

³ N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology,
23 Kashirskoe Hwy, Moscow 115522, Russian Federation

✉ Daniil V. Matyankin; daniil.matyankin@hetero.com,
veterveter1900@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Despite the widespread use of solid dosage forms (SDFs) with modified release (MR), there is a paucity in the literature of comprehensive reviews covering the full development cycle – from selection of a technological platform to the application of digital optimization tools. Existing publications typically focus on individual technological platforms without addressing digital optimization.

AIM. To systematically review and critically evaluate modern approaches to optimizing the manufacturing technology for obtaining of modified-release solid dosage forms, and to determine the role of digital tools in enhancing the efficiency of pharmaceutical development.

DISCUSSION. The analysis of scientific publications showed that hydrophilic matrices based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) remain the leading platform for the development of prolonged-release formulations. However, controlling the release of highly soluble drugs requires combining hydrophilic and hydrophobic polymers. Osmotic systems provide a pH-independent release profile, but their use is associated with the risk of gastrointestinal irritation. Multiparticulate forms reduce the likelihood of unintentional release of dose dumping; in such systems, the quality of the polymer film coating governs the reproducibility of release kinetics. Hot-melt extrusion combined with 3D printing using fused deposition modeling (FDM) enables the creation of a desired release profile by varying the geometry of the dosage form. It has been established that the Quality by Design concept and machine learning methods substantially reduce the experimental workload, although challenges related to the interpretability of deep neural networks and the lack of external validation of predictive models remain unresolved.

CONCLUSIONS. Matrix systems based on HPMC hold a leading position among prolonged-release technologies owing to their scalability and predictable kinetics; however, the optimal choice of technology for solid dosage forms with modified

release is determined by the physicochemical properties of the substance and the pharmacokinetic profile. The application of design of experiments methods and machine learning in the development of MR SDFs can substantially reduce the number of laboratory experiments. A promising direction for future research lies in the development of interpretable predictive models and the adaptation of the regulatory framework to dosage forms produced by additive manufacturing (three-dimensional printing).

Keywords: solid dosage forms; modified release; matrix tablets; multiparticulate systems; osmotic delivery systems; Quality by Design; *in vitro*–*in vivo* correlation

For citation: Matyankin D.V., Matyankina A.I., Slavkov D.S., Shprakh Z.S. Development and optimization of manufacturing technologies for modified-release solid dosage forms: A literature review. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(3):280–292. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-280-292>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пероральный путь введения лекарственных препаратов, согласно академическим работам, остается наиболее востребованным в клинической практике [1, 2]; по данным отраслевого аналитического обзора рынка пероральных лекарственных форм¹, твердые лекарственные формы (ТЛФ) занимают свыше 60% общего объема рынка готовых дозированных форм. Однако обычные таблетки и капсулы обладают ограничением: быстрое нарастание концентрации действующего вещества (ДВ) в плазме крови неизбежно сопровождается его пиковыми колебаниями, вслед за которыми содержание лекарственного препарата стремительно падает ниже терапевтического диапазона. Это требует многократного приема лекарственного препарата в течение суток, что затрудняет соблюдение пациентом режима лечения [3, 4]. Ответом на эти ограничения стало развитие ТЛФ с модифицированным высвобождением (МВ). В отличие от стандартных форм, они позволяют пролонгировать терапевтическую активность препарата, снизить его токсическое действие за счет сглаживания пиков концентрации, защитить ДВ от деградации в кислой среде желудка и обеспечить его направленное высвобождение в заданном сегменте желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – в совокупности это предопределило широкое развитие данного класса лекарственных форм². За последние десять-пятнадцать лет

количество технологических подходов к созданию таких лекарственных форм заметно увеличилось: от классических матричных таблеток и резервуаров доставки ДВ до таблеток с осмотически контролируемым высвобождением, мультипартикулярных систем и форм, получаемых методом экструзии горячего расплава (hot-melt extrusion, HME) и 3D-печати [5, 6]. Несмотря на большое число работ, охватывающих полный цикл разработки ТЛФ с МВ – от выбора технологической платформы до внедрения методов оптимизации на основе принципов «концепция встроенного качества» (Quality by Design, QbD) и прогнозных алгоритмов машинного обучения, – публикаций по данной теме по-прежнему недостаточно.

Наблюдается разнородность регуляторных требований к подтверждению профиля высвобождения ДВ в зависимости от страны регистрации и типа лекарственной формы: в рамках ЕАЭС они регламентированы правилами проведения исследований биоэквивалентности³, тогда как в США и ЕС – руководствами Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration (FDA) и Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) соответственно⁴.

Цель работы – систематизация и критическая оценка современных подходов к оптимизации

¹ Reanin Research. Oral solid dosage pharmaceutical formulations market size & share analysis – Growth trends and forecast (2025–2032). 2025. <https://www.reanin.com/reports/global-oral-solid-dosage-pharmaceutical-formulation-market>

² Рекомендация Коллегии ЕЭК от 16.01.2018 № 2 «О Руководстве по качеству лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь».

³ Решение Совета ЕЭК от 3.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

⁴ Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. EMA; 2014. EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1. SUPAC-MR: Modified release solid oral dosage forms. Scale-up and postapproval changes. Guidance for industry. FDA; 1997. <https://www.fda.gov/media/70956/download>

технологии получения твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением и определение роли цифровых инструментов в повышении эффективности фармацевтической разработки.

Поиск литературы проводили в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, а также в поисковой системе Google Scholar и на платформе научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU. Период поиска охватил публикации 2000–2025 гг. Использовали ключевые слова: «modified release solid dosage forms», «sustained release matrix tablets», «controlled release optimization», «Quality by Design oral drug delivery», «hot-melt extrusion modified release», «3D printing tablets», «osmotic drug delivery system», «multiparticulate systems», «IVIVC extended release», а также их русскоязычные эквиваленты. Критерии включения: рецензируемые оригинальные и обзорные статьи на английском и русском языках, посвященные технологии разработки, оптимизации состава или процесса производства ТЛФ с МВ. Критерии исключения: тезисы конференций без полного текста, патентные описания без экспериментальных данных, статьи, посвященные лекарственным формам с другими путями введения (парентеральным, трансдермальным, ингаляционным и др.). Всего отобрано и проанализировано 44 источника.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Классификация твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением

Согласно Государственной фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ XV изд.)⁵ и терминологии ЕМА⁶, модифицированное высвобождение — это любое отклонение кинетики высвобождения ДВ от стандартного (немедленного) профиля для данного пути введения. Различают следующие виды модифицированного высвобождения: пролонгированное (замедленное непрерывное), отсроченное (delayed-release), пульсирующее (прерывистое) и ускоренное высвобождение [7]. Пролонгированные формы применяют при хронических заболеваниях, когда требуется длительное поддержание стабильной концентрации ДВ (сердечно-сосудистые, антидиабетические средства); отсроченные — для защиты ДВ от желудочного сока или адресной доставки в разные отделы ЖКТ (месалазин при воспалительных

заболеваниях кишечника); пульсирующие — для реализации хронотерапевтических подходов, учитывающих циркадные ритмы организма [8]. В обзорной статье Б.Б. Сысуева с соавт. [9] предложили классификацию, охватывающую понятие контролируемого высвобождения с кинетикой нулевого порядка и системы типа GITS (Gastrointestinal Therapeutic System — гастроинтестинальная терапевтическая система) / ZOK (Zero-Order Kinetics — кинетика нулевого порядка). Предложенная систематика не утратила актуальности; сопоставимая классификация с учетом современных технологий приведена в обзоре М. Chountoulesі с соавт. [10]. Классификация ТЛФ с МВ по механизму контроля высвобождения приведена в *таблице 1*.

Технологические возможности и ограничения каждой из перечисленных систем рассмотрены ниже.

Матричные системы: состав, механизм высвобождения, оптимизация

Матричные таблетки остаются наиболее распространенной формой МВ в промышленном масштабе — в силу относительной простоты производства и гибкости подбора состава [11]. Ключевой элемент матрицы — полимер, в котором распределено ДВ. В зависимости от природы полимера различают гидрофильные, гидрофобные и инертные матрицы. Гидрофильные системы на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ, Methocel™) наиболее подробно охарактеризованы в литературе и широко применяются в фармацевтическом производстве [12, 13]. При контакте с желудочным соком ГПМЦ образует гелевый слой, препятствующий быстрой диффузии ДВ. Одновременно происходит эрозия внешних слоев матрицы, и профиль высвобождения определяется балансом этих двух процессов [14]. Как подчеркивает С.В. Трофимов [15], зависимость между молекулярной массой (вязкостью) эфира целлюлозы и кинетикой высвобождения ДВ носит нелинейный характер, что требует тщательного подбора марки полимера на этапе скрининга.

Группа ученых Z. Khizer с соавт. [16] подтвердили эту закономерность на примере глипизида: при переходе от марки ГПМЦ Methocel™ K4M к K15M и K100M скорость высвобождения снижалась, эрозия матрицы уменьшалась, а время

⁵ ОФС.1.4.1.0015 Таблетки. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁶ ЕМА/CHMP/QWP/428693/2013. Guideline on quality of oral modified release products. EMA; 2014.

Таблица 1. Основные типы твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением**Table 1.** Main types of solid dosage forms with modified release

Тип системы <i>System type</i>	Принцип действия <i>Mechanism of action</i>	Примеры промышленных реализаций <i>Examples of commercial products</i>
Матричные системы (гидрофильные, гидрофобные, инертные) <i>Matrix systems (hydrophilic, hydrophobic, inert)</i>	АФС диспергирована в полимерной матрице; высвобождение за счет диффузии и/или эрозии <i>API dispersed in a polymer matrix; release via diffusion and/or erosion</i>	Таблетки на основе ГПМЦ <i>HPMC-based matrix tablets (Glucophage XR®, Toprol-XL®)</i>
Резервуарные (мембранные) системы <i>Reservoir (membrane) systems</i>	Ядро с ДВ окружено полимерной мембраной, контролирующей скорость диффузии <i>Drug-containing core surrounded by a rate-controlling polymer membrane</i>	Капсулы с покрытыми пеллетами <i>Capsules containing coated pellets (Effexor XR®)</i>
Осмотические системы <i>Osmotic systems</i>	Высвобождение за счет осмотического давления через калиброванное отверстие в полупроницаемой мембране <i>Drug release driven by osmotic pressure through a laser-drilled orifice in a semipermeable membrane</i>	OROS®-таблетки <i>OROS®-tablets (Procardia XL®, Concerta®)</i>
Мультипартикулярные системы <i>Multiparticulate systems</i>	Доза распределена между множеством мелких единиц (пеллеты, гранулы, мини-таблетки) с индивидуальным полимерным покрытием; высвобождение контролируется диффузией через полимерную пленку каждой единицы <i>Dose distributed among multiple discrete units (pellets, granules, mini-tablets), each with an individual polymeric coating; release controlled by diffusion through the intact polymeric film of each unit</i>	Капсулы, MUPS-таблетки, SODAS® (Ritalin LA®) <i>Capsules, MUPS-tablets, SODAS® (Ritalin LA®)</i>

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. АФС – активная фармацевтическая субстанция; ГПМЦ – гидроксипропилметилцеллюлоза; ДВ – действующее вещество; OROS – пероральные терапевтические осмотические системы; MUPS – мультипартикулярные лекарственные формы; SODAS – пероральная система абсорбции лекарственного средства на основе сфероидальных гранул.

Note. API, active pharmaceutical ingredient; HPMC, hydroxypropyl methylcellulose; OROS, osmotic-controlled release oral delivery system; MUPS, multiple-unit pellet system; SODAS, spheroidal oral drug absorption system.

достижения максимальной концентрации (T_{max}) в условиях *in vivo* увеличивалось с 6 до 8 и 10 ч соответственно. Аналогичные результаты были получены для метформина гидрохлорида, где ГПМЦ K200M в концентрации 26% обеспечивала 12-часовое пролонгированное высвобождение; кинетику этого процесса описывала модель Хигучи с квазификковским диффузионным механизмом [17].

Одного гидрофильного полимера недостаточно для контроля высвобождения высокорастворимых субстанций. Установлено, что комбинация этилцеллюлозы с ГПМЦ в соотношении 25:75 существенно замедляет высвобождение высокорастворимой субстанции по сравнению с монополимерными матрицами; при увеличении молекулярной массы ГПМЦ от 500 до 1150 кДа и повышении усилия прессования T_{80} достигало почти 8 ч [18]. В работе W. Nadinugroho с соавт. [19] предложен иной подход – негативное формирование «в матрице» на основе эфира лимонной кислоты и камеди рожкового дерева (Citric Acid-Locust Bean Gum, CA-LBG), которая ускоряет дезинтеграцию таблетки до гранул, после чего каждая гранула с ГПМЦ набухает самостоятельно,

устраняя так называемое «формирование остаточного полимерного каркаса, лишённого действующего вещества» (по англ. “ghost matrix”). Следует заметить, что CA-LBG не является фармакопейным сырьем, а сам подход верифицирован авторами рассматриваемой работы лишь на одной модельной субстанции – кетопрофене.

В.Б. Климашевич с соавт. [20] при разработке воспроизведенного лекарственного средства на основе ранолазина показали, что применение комбинированной матричной системы, состоящей из pH-зависимого метакрилового полимера (Eudragit® L100-55) и ГПМЦ, позволяет воспроизвести профиль растворения оригинального препарата в средах с pH 1,2; 4,5; 6,8. При этом авторы идентифицировали тип и марку полимера, усилие прессования и геометрические характеристики таблетки как ключевые риски для качества [20].

К факторам, определяющим профиль высвобождения из матричных систем, относятся следующие:

1) тип и молекулярная масса (вязкость) матричного полимера, непосредственно влияющие на толщину и проницаемость гелевого слоя [13, 15, 16];

- 2) соотношение гидрофильных и гидрофобных компонентов, обуславливающее баланс диффузионного и эрозионного механизмов [18];
- 3) размер частиц и растворимость ДВ – высоко-растворимые субстанции склонны к начальному выбросу (burst effect), который минимизируют подбором типа и концентрации матричного полимера [14];
- 4) метод получения таблетки (прямое прессование, влажное или сухое гранулирование), формирующий различную микроструктуру матрицы и, как следствие, различную пористость [20];
- 5) усилие прессования, влияющее на пористость и механическую прочность.

Осмотические системы доставки

Технология пероральных терапевтических осмотических систем (Osmotic-controlled Release Oral Delivery System, OROS), разработанная корпорацией ALZA, использует осмотическое давление как движущую силу для выталкивания раствора ДВ через калиброванное лазерное отверстие в полупроницаемой мембране таблетки, отделяющей ее ядро от внешней среды ЖКТ [21]. Преимущество осмотических таблеток – независимость скорости высвобождения от pH среды, моторики ЖКТ и присутствия пищи, что обеспечивает предсказуемый фармакокинетический профиль [22, 23].

В ходе развития осмотических технологий сформировалось несколько поколений систем. Элементарный осмотический насос (Elementary osmotic pump, EOP) пригоден для хорошо растворимых ДВ. «Двухслойная «push-pull»» таблетка (Push-Pull Osmotic Pump, PPOP) дополнена выталкивающим (push) слоем из набухающего полимера, что позволяет доставлять плохо растворимые субстанции. В этой системе ДВ суспендировано в вязком полимере лекарственного слоя, а набухающий push-слой выталкивает суспензию через калиброванное отверстие [21]. Дальнейшие модификации осмотических систем привели к появлению системы контролируемой пористости (Controlled Porosity Osmotic Pump, CPOP), в которой множественные микропоры в мембране образуются при контакте с водой благодаря вымыванию порообразователя (сорбитол, маннитол) [23].

Препарат Concerta® (метилфенидат) для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) спроектирован с нарастающим профилем высвобождения после того, как применение классической кинетики нулевого порядка не обеспечило устойчивого терапевтического эффекта из-за развития быстрого

привыкания организма [22, 23]. Procardia XL® (нифедипин) обеспечивает однократный прием вместо трехкратного при стенокардии, а Invega® (палиперидон) – стабильное поддержание терапевтической концентрации при лечении шизофрении [22]. S. Faroqi с соавт. [24] показали, что оптимизация состава ядра метоклопрамидовых осмотических таблеток методом центрального композиционного плана (Central Composite Design, CCD) позволяет достичь кинетики нулевого порядка в пределах 12 ч при снижении разброса результатов.

Применение осмотических систем сопряжено с ограничениями как производственного, так и клинического характера. Лазерное сверление требует точного контроля диаметра отверстия, а нерастворимая оболочка таблетки (каркас) способна раздражать слизистую ЖКТ. Показательным примером является препарат Osmosin (индометацин), отозванный с рынка из-за риска перфорации кишечника, вызванного локальной гиперконцентрацией активного вещества [25].

Мультипартикулярные лекарственные формы и технология пленочного покрытия

Альтернативу монолитным (матричным) системам доставки лекарственных средств представляют мультипартикулярные лекарственные формы (МПЛФ, англ. Multiple Unit Pellet Systems, MUPS), в которых ДВ распределено между мелкими пеллетами, микрогранулами или мини-таблетками [26, 27]. Эти формы, как правило, покрыты функциональной полимерной оболочкой и затем помещены в капсулу либо спрессованы в распадающуюся таблетку.

После высвобождения из капсулы (либо таблетки) отдельные частицы ДВ равномерно распределяются по слизистой ЖКТ, снижая локальное раздражение и уменьшая зависимость всасывания от моторики [3, 26]. Внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров оказывается меньше, чем у монолитных (матричных) систем, поскольку случайное повреждение отдельной единицы МПЛФ не приводит к непреднамеренному быстрому высвобождению ДВ из лекарственной формы, предназначенной для контролируемого или пролонгированного высвобождения (dose-dumping) [27]. При сравнении четырех типов мультипартикулярных систем F. Priesе с соавт. [28] установили, что покрытые пеллеты обеспечивают наиболее воспроизводимый процесс высвобождения с лаг-фазой и кинетикой первого

порядка, тогда как покрытые мини-таблетки – более длительную биодegradацию, пригодную для 24-часовых систем.

Предпочтение мини-таблеток перед пеллетами обусловлено несколькими практическими соображениями [26, 28, 29]:

- 1) лучшая механическая прочность и меньшая вариабельность между партиями за счет контролируемых геометрических характеристик;
- 2) более экономичное нанесение покрытия благодаря стабильной удельной площади поверхности и ее однородности;
- 3) применение в педиатрии, поскольку мини-таблетки проще дозировать и они совместимы с ородисперсными матрицами.

Ключевым этапом производства МПЛФ служит нанесение полимерного покрытия, которое в значительной мере определяет профиль высвобождения. В промышленных условиях для этого используют либо аппарат Вурстера – пеллеты подхватываются восходящим воздушным потоком и многократно проходят через зону распыления полимерной дисперсии, либо перфорированные барабанные установки, в которых субстанции перекачиваются в горизонтально вращающемся барабане под распылением полимерного раствора; сушка осуществляется подачей воздуха через отверстия в корпусе. Данная конфигурация применяется для таблеток: отсутствие восходящего воздушного потока, характерного для аппарата Вурстера, снижает риск механического повреждения субстанций при нанесении покрытия. Для пеллет диаметром 0,1–2 мм чаще выбирают именно Вурстер-технологию: циклическое прохождение пеллет через зону распыления полимерной дисперсии позволяет наращивать пленку послойно с хорошей равномерностью [30].

P. Gorria и J. Revel [31] обращают внимание на то, что воспроизводимость кинетики высвобождения из резервуарных и мультипартикулярных систем зависит не от природы полимера, а от однородности пленки по толщине, распределения по поверхности ядра пеллеты и прочности сцепки с ядром. Среди полимеров, прочно вошедших в практику нанесения покрытий: этилцеллюлозные дисперсии (Surelease, Aquacoat), метакрилатные сополимеры Eudragit® (NE 30D, RL, RS – для пролонгирования; L, S – для кишечнорастворимых оболочек), поливиниловый спирт. Параметры толщины и состава пленки всегда связаны с растворимостью ДВ: если субстанция растворяется легко, барьерный слой покрытия приходится делать толще или комбинировать

нерастворимый полимер с порообразователем – это необходимые условия для контролируемого высвобождения [28, 30].

Прессование покрытых пеллет в таблетку является важной операцией: избыточное сдавливание разрушает полимерную пленку и ведет к утрате модифицированных свойств. Для решения проблемы используют амортизирующие (cushioning) вспомогательные вещества и оптимизацию режима прессования [3].

Экструзия горячего расплава и 3D-печать

Начиная с 2000-х годов в области ТЛФ с МВ применяют технологии экструзии горячего расплава (ЭГР) (Hot melt extrusion, HME) и аддитивного производства (трехмерной печати). ЭГР – это непрерывный процесс, не требующий применения органических растворителей, при котором смесь ДВ, полимера и пластификатора (триэтилцитрат, полиэтиленгликоль, триацетин) пропускается через шнековый экструдер при заданной температуре; на выходе формируется гомогенный экструдат, который затем может быть нарезан, сферонизирован или использован в качестве филамента (расходного материала) для 3D-печати [32]. Двухшнековый экструдер (Twin-Screw Extruder, TSE) позволяет гибко настраивать конфигурацию шнеков, совмещая в одном аппарате смешение, гранулирование и даже сушку, а подключение датчиков, использующих излучение в ближней инфракрасной области спектра (БИК-датчики), обеспечивает мониторинг однородности смеси в режиме реального времени [32].

Модифицированное высвобождение в ЭГР-экструдатах обеспечивается природой полимерного носителя, а не самим процессом экструзии. Применительно к пролонгированию высвобождения ДВ наиболее изучены нерастворимые полиметакрилаты Eudragit® RL и RS. Y. Mansuroglu и J. Dressman [33] показали, что профиль высвобождения флурбипрофена из ЭГР-экструдатов определяется двумя главными переменными – типом полимера и степенью измельчения экструдата: для Eudragit® RL доля высвобожденного за 12 ч ДВ варьировалась от 6% (экструдат в форме нитей диаметром 2 мм, т.е. при минимальном измельчении) до 84% (тонкоизмельченный порошок с размером частиц менее 125 мкм) – закономерность, обусловленная увеличением удельной поверхности контакта с растворяющей средой по мере уменьшения размера частиц, – тогда как Eudragit® RS обеспечивал значительно более медленное высвобождение при тех же условиях.

ЭГР в сочетании с 3D-печатью методом послойного наплавления (Fused Deposition Modeling, FDM) позволяет создавать персонализированные лекарственные формы, в которых профиль высвобождения задается геометрией объекта. Z. Zhang с соавт. [34] разработали многофункциональную модель «ядро–оболочка» с использованием двухшнекового экструдера и FDM-принтера: оболочка из Eudragit® RS PO обеспечивала пролонгированный характер выхода ацетаминофена в ЖКТ, а внутрь оболочки могли быть загружены жидкие, полутвердые или твердые агрегатные состояния ДВ. В 2024 году P. Zhang с соавт. [35] создали таблетки кофеина с тремя различными профилями высвобождения (отсроченным, бимодальным и хронотерапевтическим) путем варьирования геометрии печатного объекта на двухсупловом FDM-принтере.

С использованием 3D-печати создана первая зарегистрированная FDA таблетка «Spritam®» (леветирацетам), изготовленная аддитивным методом (технология ZipDose) [6]. FDM рассматривают как перспективную платформу для форм с модифицированным высвобождением. С использованием FDM можно изготавливать формы со сложными внутренними геометрическими характеристиками: полые каналы, решетчатые и спиральные структуры, от конфигурации которых напрямую зависит скорость растворения [36].

Технологии ЭГР и FDM различаются по принципам формообразования. Однако есть несколько общих черт, принципиальных с точки зрения производства ТЛФ с МВ:

- 1) ЭГР легко встраивать в непрерывную производственную цепочку, и допускается подключение средств процессной аналитической технологии (process analysis technology, PAT), что обеспечивает возможность потокового контроля качества ТЛФ с МВ [32];
- 2) использование ЭГР и FDM исключает применение органических растворителей, что устраняет проблему их остаточного содержания и снижает экологическую нагрузку на производство ТЛФ с МВ [34];
- 3) дозу и профиль высвобождения ДВ можно менять, варьируя геометрию печатного объекта, без какого-либо вмешательства в рецептуру ТЛФ с МВ [34, 35];

4) разработчики 3D-печати создали предпосылки для децентрализованного изготовления персонализированных лекарственных форм непосредственно в аптеке при медицинском учреждении согласно концепции производства на месте оказания медицинской помощи (англ. «point-of-care manufacturing») [36].

Переход 3D-печати на промышленный уровень пока не осуществлен: вопросы производительности, воспроизводимости межсерийных параметров и валидации в рамках действующих нормативных документов остаются открытыми.

QbD-подход и цифровые инструменты в разработке модифицированных лекарственных форм

Ранее разработку лекарственных средств вели в рамках подхода Quality by Testing (QbT), при котором качество подтверждалось путем контроля конечного продукта. С принятием рекомендаций ICH Q8-Q11⁷ фармацевтическую отрасль стали переводить на концепцию Quality by Design (QbD), при которой качество закладывается в продукт еще на этапе проектирования процесса. QbD предполагает определение целевого профиля качества продукта (Quality Target Product Profile, QTPP), идентификацию критических параметров качества (Critical Quality Attributes, CQA), оценку рисков и выстраивание пространства технологических параметров (design space): диапазона значений состава лекарственной формы и параметров производственного процесса, при которых характеристики продукта гарантированно отвечают установленным требованиям к качеству [37, 38].

Для ТЛФ с МВ применение подхода QbD продиктовано зависимостью между внешними факторами и кинетикой высвобождения ДВ. A.S. Sousa с соавт. [39] в обзоре, посвященном QbD в разработке пероральных форм с пролонгированным высвобождением, показали, что наиболее часто используемыми инструментами служат полный и дробный факторный план (полный и дробный факторный эксперимент), метод поверхности отклика (Response Surface Methodology, RSM), реализуемый, в частности, через CCD или план Бокса-Бенкена (Box-Behnken Design, BBD).

⁷ ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development. Step 4. ICH; 2009.
ICH Q9 (R1) Quality risk management. Step 4. ICH; 2023.
ICH Q10 Pharmaceutical quality system. Step 4. ICH; 2008.
ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (Chemical entities and biotechnological/biological entities). Step 4. ICH; 2012.

Сравнительная характеристика основных инструментов планирования экспериментов (Design of Experiments, DoE), применяемых при разработке ТЛФ с МВ, приведена в таблице 2.

Новый виток развития концепции QbD связан с интеграцией методов машинного обучения (Machine Learning, ML). Искусственные нейронные сети способны прогнозировать профиль растворения таблеток кветиапина фумарата с МВ, причем точность прогноза в исследовании оказалась выше по сравнению с классической полиномиальной регрессией [40]. Нейросетевая модель, примененная в работе P.K. Singh с соавт. [41], показала наилучшее совпадение с экспериментальными данными среди всех исследованных методов предиктивного моделирования, что позволяет существенно сократить объем лабораторных экспериментов при разработке таблеток с МВ. В обзоре V. Muñiz Castro с соавт. [42] авторы отмечают, что ML-модели уже применяются для прогноза стабильности твердых дисперсий, классификации типов профилей растворения и оптимизации параметров 3D-печати для более 900 систем доставки ДВ.

Вместе с тем внедрение искусственного интеллекта в фармацевтическое производство сопряжено со следующими проблемами:

- 1) малый объем и гетерогенность данных, что типично для исследований в области фармацевтики;
- 2) проблема интерпретируемости глубоких нейронных сетей, затрудняющая обоснование механизма оптимизации перед регуляторными органами;
- 3) необходимость внешней валидации – как отмечает A.J. Gormley [43], большинство публикаций в области ML для систем доставки ДВ не предоставляют открытого доступа к исходным данным, не стандартизируют представление результатов и не описывают внешнюю проверку моделей.

Оценка *in vitro* профиля высвобождения и корреляция с *in vivo* данными

Критерием качества любой ТЛФ с МВ остается фармакокинетический профиль *in vivo*. Однако на этапе разработки основная нагрузка ложится на тест «Растворение» *in vitro*. Методы оценки высвобождения⁸ (аппараты USP I–IV)

Таблица 2. Инструменты планирования эксперимента, применяемые при QbD-оптимизации ТЛФ с МВ

Table 2. Design of Experiments (DoE) tools used for QbD optimization of modified-release solid dosage forms

Метод планирования экспериментов DoE method	Число факторов Number of factors	Назначение Purpose	Типичное применение Typical application
Полный факторный план (2 ^k , 3 ^k) Full factorial design (2 ^k , 3 ^k)	Любое; на практике до 4–5 Any; in practice, up to 4–5	Скрининг факторов, оценка взаимодействий Factor screening, interaction assessment	Отбор полимеров и определение диапазонов концентраций Polymer selection and determination of concentration ranges [18]
Дробный факторный план Fractional factorial design	Обычно 4–8 и более Typically 4–8 or more	Скрининг при большом числе факторов Screening in the presence of many factors	Определение значимых процессных параметров ЭГР Identification of significant HME process parameters [32]
Метод поверхности отклика (центральный композиционный план, план Бокса–Бенкена) Response surface methodology (central composite design, Box–Behnken design)	Обычно 2–5 Typically 2–5	Поиск оптимума; моделирование нелинейных зависимостей «фактор–отклик» Determination of optimal conditions; modeling of nonlinear factor–response relationships	Оптимизация соотношения полимеров и содержания ДВ Optimization of polymer–polymer ratio and drug content [39]
Решетчатый план для смесей Simplex–lattice design	≥2 компонентов смеси ≥2 mixture components	Оптимизация состава смеси Mixture composition optimization	Подбор оптимального соотношения ГПМЦ и камеди рожкового дерева Determination of the optimal HPMC–CA–LBG ratio [19]

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. QbD – концепция встроенного качества; ТЛФ с МВ – твердые лекарственные формы с модифицированным высвобождением; ЭГР – экструзия горячего расплава; ДВ – действующее вещество; ГПМЦ – гидроксипропилметилцеллюлоза
Note. QbD, quality by design; HME, hot-melt extrusion; HPMC, hydroxypropyl methylcellulose; CA–LBG, citric acid–locust bean gum

⁸ USP (711) Dissolution. In: United States Pharmacopeia and National Formulary (USP–NF). Rockville: USP; 2023.

USP (724) Drug Release. In: United States Pharmacopeia and National Formulary (USP–NF). Rockville: USP; 2023.

регламентированы ГФ РФ XV изд.⁹ и Фармакопеей Евразийского экономического союза (ФЕАЭС)¹⁰, однако для форм с МВ корреляция *in vitro* – *in vivo* (IVIVC) нередко оказывается проблематичной. Это вызвано тем, что тест «Растворение» не воспроизводит физиологические условия: перистальтику, вариабельность рН в разных отделах ЖКТ, наличие пищевого химуса [44].

Согласно руководству FDA¹¹, IVIVC подразделяется на несколько уровней [45].

Корреляция уровня А:

- 1) представляет собой поточечное соответствие между профилем растворения *in vitro* и фракцией ДВ, абсорбированной *in vivo*;
- 2) устанавливается методом деконволюции (математического разделения суммарного фармакокинетического сигнала на составляющие) и является важным параметром для регуляторных органов при обосновании изменений в составе, производственном процессе или площадке производства без проведения дополнительных биоэквивалентных исследований, поскольку позволяет прогнозировать фармакокинетический профиль на основании данных растворения.

Корреляция уровня В:

- 1) использует принципы статистического моментного анализа – среднее время растворения *in vitro* сопоставляется со средним временем пребывания (mean residence time, MRT) *in vivo*;

2) данный уровень менее информативен, поскольку не является поточечным [45, 46].

Корреляция уровня С:

- 1) связывает один параметр растворения (например, процент высвобождения за определенное время) с одним фармакокинетическим параметром (C_{max} или AUC);
- 2) полезна на ранних стадиях разработки, но недостаточна для обоснования биоэвивера.

Множественная корреляция уровня С, основанная на нескольких временных точках, приближается по информативности к корреляции уровня А [46].

Для подтверждения устойчивости профиля высвобождения между производственными сериями применяется фактор сходства f_2 , при этом значение $f_2 \geq 50$ считается приемлемым [17]. В целях сближения результатов лабораторных и клинических исследований при разработке форм с МВ промежуточные фармакокинетические данные, получаемые от участников испытания, используются для последовательной корректировки состава прототипа непосредственно в ходе клинического исследования, что позволяет достичь целевого профиля высвобождения в рамках единственного клинического цикла [47].

Сравнительная характеристика методов тестирования высвобождения, применяемых для ТЛФ с МВ, представлена в таблице 3.

Таблица 3. Методы тестирования высвобождения для ТЛФ с МВ

Table 3. Dissolution testing methods for modified-release solid dosage forms

Аппарат <i>Apparatus</i>	Принцип <i>Principle</i>	Применимость к ТЛФ с МВ <i>Suitability for modified-release solid dosage forms</i>
Аппарат I (корзинка) <i>Apparatus I (basket)</i>	Вращающаяся корзинка <i>Rotating basket</i>	Матричные таблетки, осмотические системы <i>Matrix tablets, osmotic systems</i>
Аппарат II (лопастная мешалка) <i>Apparatus II (paddle)</i>	Вращающаяся лопасть <i>Rotating paddle</i>	Таблетки, капсулы, суспензии <i>Tablets, capsules, suspensions</i>
Аппарат III (возвратно-поступательный цилиндр) <i>Apparatus III (reciprocating cylinder)</i>	Перемещение в средах с разным рН <i>Sequential exposure to media of varying pH</i>	Формы с отсроченным высвобождением, энтеросолюбильные покрытия <i>Delayed-release forms, enteric coatings</i>
Аппарат IV (проточная ячейка) <i>Apparatus IV (flow-through cell)</i>	Непрерывный поток среды <i>Continuous flow of medium</i>	Плохорастворимые ДВ, имплантаты, микросферы <i>Poorly soluble drugs, implants, microspheres</i>

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. ТЛФ с МВ – твердые лекарственные формы с модифицированным высвобождением; ДВ – действующее вещество.

⁹ ОФС.1.4.2.0014 Растворение для твердых дозированных лекарственных форм. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹⁰ Решение Коллегии ЕЭК от 11.08.2020 № 100 «О Фармакопее Евразийского экономического союза».

¹¹ Extended release oral dosage forms: Development, evaluation, and application of *in vitro* / *in vivo* correlations. Guidance for industry. FDA; 1997.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы термин «разработка твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением» приобрел новое содержание. Если в ранних исследованиях разработчики подбирали полимерную матрицу и режим пресования, то в настоящее время используют множество способов: матричные системы на основе ГПМЦ, осмотические платформы, мультипартикулярные формы и технологии 3D-печати. Матрицы используются в ситуациях, когда для разработки твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением нужны масштабируемость и «предсказуемая» кинетика; осмотические системы – когда при разработке важна независимость скорости высвобождения от pH среды, моторики ЖКТ и присутствия пищи; мультипартикулярные формы – при необходимости минимизировать риск непреднамеренного высвобождения всей дозы; ЭГР и 3D-печать – при индивидуализации дозы под конкретного пациента. Не менее значим и сдвиг в методоло-

гии: переход от итеративного подхода к подбору рецептур к концепции QbD, подкрепленной статистическим моделированием и алгоритмами машинного обучения. Нерешенным остается вопрос масштабирования аддитивных технологий (трехмерной печати) до промышленных объемов и их валидации.

Дальнейшие исследования целесообразно направить на решение ряда задач:

- 1) совершенствование подходов IVVC для новых типов лекарственных форм, включая 3D-печатные;
- 2) разработку интерпретируемых моделей машинного обучения, пригодных для регулирования;
- 3) стандартизацию подходов к валидации непрерывных процессов с использованием PAT-инструментов;
- 4) адаптацию нормативно-правовой базы к регистрации персонализированных лекарственных форм, изготовленных аддитивными методами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shaikh R, O'Brien DP, Croker D, Walker GM. The development of a pharmaceutical oral solid dosage form. In: Reklaitis GV, Seider WD, Henson M, eds. *Process systems engineering for pharmaceutical manufacturing*. Amsterdam: Elsevier; 2018. P. 27–65. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63963-9.00002-6>
2. Jiang J, Ma X, Ouyang D, Williams RO. Emerging artificial intelligence (AI) technologies used in the development of solid dosage forms. *Pharmaceutics*. 2022;14(11):2257. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112257>
3. Al-Hashimi N, Begg N, Alany RG, et al. Oral modified release multiple-unit particulate systems: Compressed pellets, microparticles and nanoparticles. *Pharmaceutics*. 2018; 10(4):176. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040176>
4. Апханова ТВ, Марченкова ЛА, Кончугова ТВ. Приверженность лечению при распространенных хронических неинфекционных заболеваниях: современные вызовы для врачей и системы здравоохранения. Обзор литературы. *Вестник восстановительной медицины*. 2025;24(5):142–57. Apkhanova TV, Marchenkova LA, Konchugova TV. Adherence to treatment in common chronic non-communicable diseases: Current challenges for physicians and the healthcare system. A literature review. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2025;24(5):142–57 (In Russ.). <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2025-24-5-142-157>
5. Brunaugh AD, Moraga-Espinoza D, Bahamondez-Canas T, et al. Modified release solid oral dosage forms. In: *Essential pharmaceutics. AAPS introductions in the pharmaceutical sciences*. Vol. 12. Springer, Cham; 2024. P. 73–89. https://doi.org/10.1007/978-3-031-52520-9_5
6. Scoutaris N, Ross SA, Douroumis D. 3D printed “Star-mix” drug loaded dosage forms for paediatric applications. *Pharm Res*. 2018;35(2):34. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2284-2>
7. Qiu Y, Zhang G. Development of modified-release solid oral dosage forms. In: *Developing solid oral dosage forms*. Elsevier; 2009. P. 501–17. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53242-8.00021-7>
8. Rajput A, Pingale P, Telange D, et al. A current era in pulsatile drug delivery system: Drug journey based on chronobiology. *Heliyon*. 2024;10(10):e29064. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29064>
9. Сысуйев ББ, Плетнева ИВ. Современное состояние исследований разработок в области инновационных лекарственных форм и их модификаций. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2014;(4):7–12. Sysuev BB, Pletneva IV. Current state of research and development in innovative dosage forms and their modifications. *Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2014;(4):7–12 (In Russ.). EDN: [TDOBGL](https://doi.org/10.26907/2542-0275.2014.4.7-12)
10. Chountoules M, Demetzos C, Vlachou M. Modified-release drug delivery systems with emphasis on oral dosage forms. In: *From current to future trends in pharmaceutical technology*. Academic Press; 2024. P. 329–43. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91111-5.00009-3>
11. Nokhodchi A, Raja S, Patel P, Asare-Addo K. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. *BiolImpacts*. 2012;2(4):175–87. <https://doi.org/10.5681/bi.2012.027>
12. Li CL, Martini LG, Ford JL, Roberts M. The use of hypromellose in oral drug delivery. *J Pharm Pharmacol*. 2005;57(5):533–46. <https://doi.org/10.1211/0022357055957>
13. Siepman J, Peppas NA. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv Drug Deliv Rev*. 2012;64(Suppl):163–74. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.028>
14. Park C, Lee JH, Jin G, et al. Release kinetics of hydroxypropyl methylcellulose governing drug release and hydrodynamic changes of matrix tablet. *Curr Drug Deliv*. 2022;19(5):520–33. <https://doi.org/10.2174/1567201818666210820101549>
15. Трофимов СВ. Высокомолекулярные эфиры целлюлозы. Механизмы действия в матричных таблетках пролонгирующего действия. Зависимость профиля высвобождения активной субстанции от молекулярной массы и гидروفильных свойств полимера. *Фармация и фармакология*. 2015;3(5):18–25. Trofimov SV. High-molecular cellulose

- ethers. Mechanisms of action in sustained-release matrix tablets. Dissolution profile of active drug depending on molecular weight and hydrophilic properties of polymers. *Pharmacy and Pharmacology*. 2015;3(5):18–25 (In Russ.). [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2015-3-5\(12\)-18-25](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2015-3-5(12)-18-25)
16. Khizer Z, Akram MR, Sarfraz RM, et al. Plasticiser-free 3D printed hydrophilic matrices: Quantitative 3D surface texture, mechanical, swelling, erosion, drug release and pharmacokinetic studies. *Polymers*. 2019;11(7):1095. <https://doi.org/10.3390/polym11071095>
 17. Roy H, Brahma CK, Nandi S, Parida KR. Formulation and design of sustained release matrix tablets of metformin hydrochloride: Influence of hypromellose and polyacrylate polymers. *Int J Appl Basic Med Res*. 2013;3(1):55–63. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.112242>
 18. Penkov D, Lukova P, Manev H, et al. Polymer tablet matrix systems for the controlled release of dry *Betula pendula* leaf extract. *Polymers (Basel)*. 2023;15(17):3558. <https://doi.org/10.3390/polym15173558>
 19. Hadinugroho W, Martodihardjo S, Fudholi A, et al. Hydroxypropyl methylcellulose as hydrogel matrix and citric acid-locust bean gum as negative matrix for controlled release tablet. *ACS Omega*. 2023;8(8):7767–78. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07432>
 20. Климашевич ВБ, Казючиц ОА, Жебентяев АИ, и др. Технологические аспекты фармацевтической разработки лекарственного средства на основе ранолозина. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2019;18(4):98–112. Klimashevich VB, Kazuychits OA, Zhebentyaev AI, et al. Technological aspects of the pharmaceutical development of the ranolazine-based drug. *Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2019;18(4):98–112 (In Russ.). <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2019.4.98>
 21. Ogueri KS, Shamblin SL. Osmotic-controlled release oral tablets: Technology and functional insights. *Trends Biotechnol*. 2022;40(5):606–19. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2021.10.001>
 22. Conley R, Gupta SK, Sathyan G. Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery system (OROS), an advanced oral delivery form. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1879–92. <https://doi.org/10.1185/030079906x132613>
 23. Swanson J, Gupta S, Lam A, et al. Development of a new once-a-day formulation of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: Proof-of-concept and proof-of-product studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(2):204–11. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.2.204>
 24. Farooqi S, Yousuf RI, Shoaib MH, et al. Quality by Design (QbD)-based numerical and graphical optimization technique for the development of osmotic pump controlled-release metoclopramide HCl tablets. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:5217–34. <https://doi.org/10.2147/dddt.s278918>
 25. Malaterre V, Ogorka J, Loggia N, Gurny R. Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009;73(3):311–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2009.07.002>
 26. Abdul S, Chandewar AV, Jaiswal SB. A flexible technology for modified-release drugs: Multiple-unit pellet system (MUPS). *J Control Release*. 2010;147(1):2–16. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.05.014>
 27. Varum FJ, Merchant HA, Basit AW. Oral modified-release formulations in motion: The relationship between gastrointestinal transit and drug absorption. *Int J Pharm*. 2010;395(1–2):26–36. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.04.046>
 28. Priese F, Wiegel D, Funaro C, et al. Comparison of mini-tablets and pellets as multiparticulate drug delivery systems for controlled drug release. *Coatings*. 2023;13(11):1891. <https://doi.org/10.3390/coatings13111891>
 29. Gaber DM, Nafee N, Abdallah OY. Mini-tablets versus pellets as promising multiparticulate modified release delivery systems for highly soluble drugs. *Int J Pharm*. 2015;488(1–2):86–94. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.04.021>
 30. Maniyar D, Kadu P, Baig MIR. Critical variables affecting the layering method of pelletization. *Futur J Pharm Sci*. 2023;9:68. <https://doi.org/10.1186/s43094-023-00522-z>
 31. Gorria P, Revel J. Modified-release formulations: Improving efficacy and patient compliance. *Pharm Technol*. 2019;2019:s6–8.
 32. Patil H, Vemula SK, Narala S, et al. Hot-melt extrusion: From theory to application in pharmaceutical formulation – where are we now? *AAPS PharmSciTech*. 2024;25(2):37. <https://doi.org/10.1208/s12249-024-02749-2>
 33. Mansuroglu Y, Dressman J. Factors that influence sustained release from hot-melt extrudates. *Pharmaceutics*. 2023;15(7):1996. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071996>
 34. Zhang Z, Feng S, Almotairy A, et al. Development of multifunctional drug delivery system via hot-melt extrusion paired with fused deposition modeling 3D printing techniques. *Eur J Pharm Biopharm*. 2023;183:102–11. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.01.004>
 35. Zhang P, Li J, Ashour EA, et al. Development of multiple structured extended release tablets via hot melt extrusion and dual-nozzle fused deposition modeling 3D printing. *Int J Pharm*. 2024;653:123905. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.123905>
 36. Tan DK, Maniruzzaman M, Nokhodchi A. Advanced pharmaceutical applications of hot-melt extrusion coupled with Fused Deposition Modelling (FDM) 3D printing for personalised drug delivery. *Pharmaceutics*. 2018;10(4):203. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040203>
 37. Yu LX, Amidon G, Khan MA, et al. Understanding pharmaceutical quality by design. *AAPS J*. 2014;16(4):771–83. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9598-3>
 38. Yang S, Hu X, Zhu J, et al. Aspects and implementation of pharmaceutical quality by design from conceptual frameworks to industrial applications. *Pharmaceutics*. 2025;17(5):623. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17050623>
 39. Sousa AS, Serra J, Esteves C, et al. A quality by design approach in oral extended release drug delivery systems: Where we are and where we are going? *J Pharm Investig*. 2023;53(2):269–306. <https://doi.org/10.1007/s40005-022-00603-w>
 40. Sheth TS, Acharya F. Optimization and evaluation of modified release solid dosage forms using artificial neural network. *Sci Rep*. 2024;14(1):16358. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-67274-5>
 41. Singh PK, Kumar V, Parihar A, et al. AI-powered predictive modeling to optimize pharmaceutical formulation and precise drug delivery in modified release tablets. *J Pharm Innov*. 2026;21:52. <https://doi.org/10.1007/s12247-025-10283-2>
 42. Muñoz Castro B, Elbadawi M, Ong JJ, et al. Machine learning predicts 3D printing performance of over 900 drug delivery systems. *J Control Release*. 2021;337:530–45. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.07.046>
 43. Gormley AJ. Machine learning in drug delivery. *J Control Release*. 2024;373:23–30. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.06.045>
 44. Nokhodchi A, Asare-Addo K. Drug release from matrix tablets: Physiological parameters and the effect of food. *Expert Opin Drug Deliv*. 2014;11(9):1401–18. <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.924498>
 45. Emami J. In vitro – in vivo correlation: From theory to applications. *J Pharm Pharm Sci*. 2006;9(2):169–89. <https://doi.org/10.18434/jppsc.v9i2.169>

46. Shen J, Burgess DJ. In vitro – in vivo correlation for complex non-oral drug products: Where do we stand? *J Control Release*. 2015;219:644–51. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.09.052>
47. Tompson DJ, Whitaker M, Pan R, et al. Development of a prototype, once-daily, modified-release formulation for the short half-life RIPK1 inhibitor GSK2982772. *Pharm Res*. 2021; 38(7):1235–45. <https://doi.org/10.1007/s11095-021-03059-z>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.В. Матянкин – концепция работы, написание текста рукописи, формулировка выводов; А.И. Матянкина – сбор, анализ и интерпретация данных литературы; З.С. Шпрах – составление табличного материала Д.С. Славков – участие в формулировании выводов, утверждение окончательной версии статьи для публикации.

Использование генеративного искусственного интеллекта. Авторы заявляют, что не использовали генеративный ИИ при подготовке рукописи.

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Daniil V. Matyankin* conceptualized the work, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. *Anna I. Matyankina* collected, analyzed, and interpreted the literature data. *Zoya S. Shprakh* compiled the tabular data. *Dmitry S. Slavkov* participated in the formulation of the conclusions and approved the final version of the manuscript for publication.

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that no generative AI was used during the preparation of this manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Матянкин Даниил Владимирович / *Daniil V. Matyankin*

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5340-6990>

Матянкина Анна Игоревна / *Anna I. Matyankina*

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5139-8539>

Славков Дмитрий Сергеевич / *Dmitry S. Slavkov*

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8611-4509>

Шпрах Зоя Сергеевна, д-р фарм. наук / *Zoya S. Shprakh*, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3034-750X>

Поступила 09.03.2026

После доработки 29.04.2026







Принята к публикации 23.06.2026

Received March 9, 2026

Revised April 29, 2026

Accepted June 23, 2026



З.Р. Хайбуллина^{1,3} 
С.И. Исмаилов^{1,3} 
Н.У. Махсумова²  
Н.М. Джураева¹ 
Х.В. Абдухалимова¹ 

Мониторинг уровня такролимуса у реципиентов почечного трансплантата в аспекте значимости индексированных показателей и интраиндивидуальной вариабельности: обзор литературы

¹ Государственное учреждение «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В.В. Вахидова», ул. Кичик Халка йули, д. 10, г. Ташкент, 100010, Республика Узбекистан

² Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан, ул. Озод, проезд К. Умарова, д. 16, г. Ташкент, 100102, Республика Узбекистан

³ Ташкентский государственный медицинский университет, ул. Фаробий, д. 2, г. Ташкент, 100109, Республика Узбекистан

✉ Махсумова Наргиза Усманджановна;
nargizamahsumova999@gmail.com, zrkhaybullina-1@gmail.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Такролимус (ТАС) в комбинации с микофенолата мофетиллом и глюкокортикоидами составляют основу иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки. Высокая интраиндивидуальная вариабельность концентрации такролимуса является индикатором нестабильности иммуносупрессии, что связано с риском отторжения трансплантата и требует постоянного мониторинга.

ЦЕЛЬ. Оценка методов определения уровня такролимуса в крови у реципиентов почечного трансплантата и сравнение различных подходов к мониторингу его концентрации.

ОБСУЖДЕНИЕ. Метод жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС) является стандартом количественной оценки ТАС в различных видах биоматериала. В клинической практике внедрены иммунохимические методы его определения в цельной крови, однако они могут давать перекрестную реакцию с неактивными метаболитами ТАС, завышая получаемые результаты. Метод иммунохемилюминесценции на магнитных частицах обеспечивает надежность результата и позволяет определять концентрации ТАС до 0,5 нг/мл, а коэффициент вариации результата не превышает 15% в сравнении с референсным методом ЖХ-МС/МС. ТАС характеризуется узким терапевтическим окном, а его содержание у реципиентов почки как в крови (цельная кровь, плазма), так и в мононуклеарах крови отличается высокой интраиндивидуальной вариабельностью (IPV). Это обуславливает необходимость разработки новых подходов к оценке целевых уровней ТАС, включая выбор биоматериала и метода определения ТАС у пациентов из группы риска дисфункции почечного трансплантата. Наибольшую клиническую значимость из показателей эффективности иммуносупрессии имеет равновесная концентрация ТАС в крови, соотношение C/D предложено использовать для прогноза токсичности. Уменьшение этого соотношения может быть предиктором неблагоприятного прогноза ввиду токсичности ТАС у реципиентов почки. Показатель IPV напрямую отражает стабильность экспозиции препарата у конкретного пациента, позволяет оценить риск отторжения и токсичности. Высокая IPV является независимым предиктором неблагоприятных исходов у реципиентов почечного трансплантата. Величина IPV концентрации ТАС зависит от эндогенных и экзогенных факторов, таких как полиморфизм *CYP3A5*, особенности диеты, лекарственные взаимодействия,

клинические ситуации. Регулярный контроль IPV и устранение влияющих факторов позволяют обеспечить хороший результат выживаемости трансплантата, как непосредственный, так и отдаленный.







ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Такролимус характеризуется узким терапевтическим окном, а его содержание в крови у реципиентов почки отличается высокой интраиндивидуальной вариабельностью. Проведение межлабораторных сличений и разработка нормализованных показателей позволит минимизировать разночтения в оценке концентрации TAC, а учет IPV позволит снизить риск неблагоприятных событий при краткосрочном и долгосрочном наблюдении реципиентов почки. Это обосновывает пересмотр подходов к мониторингу концентрации TAC для улучшения результатов лечения, повышения выживаемости почечного трансплантата и реципиента.

Ключевые слова: такролимус; TAC; лекарственный мониторинг; аналитические методы; реципиенты почки; интраиндивидуальная вариабельность; концентрация

Для цитирования: Хайбуллина З.Р., Исмаилов С.И., Махсумова Н.У., Джураева Н.М., Абдухалимова Х.В. Мониторинг уровня такролимуса у реципиентов почечного трансплантата в аспекте значимости индексированных показателей и интраиндивидуальной вариабельности: обзор литературы. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2026;16(3):293–307. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-850>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Zarina R. Khaibullina^{1,3} 
Saidmurad I. Ismailov^{1,3} 
Nargiza U. Makhsumova²  
Nigora M. Dzhuraeva¹ 
Khanum V. Abdukhalimova¹ 

Monitoring of Tacrolimus Concentration in View of Normalized Indicators and Its Intraindividual Variability in Kidney Transplant Recipients: A Literature Review

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Surgery named after Academician V. Vakhidov, 10 Kichik Xalqa Yo'li St., Tashkent 100010, Republic of Uzbekistan

² Center for Pharmaceutical Products Safety, 16 Ozod St., K. Umarov Pass., Tashkent 100102, Republic of Uzbekistan

³ Tashkent State Medical University, 2 Farobiy St., Tashkent 100109, Republic of Uzbekistan

✉ **Nargiza U. Makhsumova;** nargizamahsumova999@gmail.com, zrkhaybullina-1@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. Tacrolimus (TAC) in combination with mycophenolate mofetil and glucocorticoids is a cornerstone of immunosuppressive therapy after kidney transplantation. The analytical sensitivity of methods used to determine TAC concentrations in blood samples varies widely and associated with the risk of transplant rejection that requires regular monitoring.

AIM. To evaluate methods for measuring tacrolimus blood concentrations in kidney transplant recipients and compare different approaches to monitoring tacrolimus exposure.

DISCUSSION. Liquid chromatography with mass spectrometry (LC/MS/MS) is the standard for quantitatively assessing TAC in various biomaterials. Immunochemical methods for TAC determination in whole blood have been introduced into clinical practice; however, due to cross-reactivity with inactive TAC metabolites, the results may be overestimating. Immunochemiluminescence method, using magnetic particles, ensures reliable results and allows to determine TAC concentrations down to 0.5 ng/mL, while the coefficient of variation values does not exceed 15% compared to the reference LC/MS/MS method. TAC has a narrow therapeutic

window, and its levels in kidney transplant recipients, both in whole blood / plasma and in mononuclear cells, are characterized by high intra-patient variability (IPV). It necessitates the development of new approaches to assessing target TAC levels, including the choice of biomaterial and the method for TAC determination in patients with risk of kidney transplant dysfunction. The most clinically significant marker of immunosuppressive efficacy is the steady-state concentration of TAC in the blood. The C/D ratio has been proposed for toxicity prediction: a decrease in C/D ratio may be a predictor of an unfavorable prognosis due to TAC toxicity in kidney transplant recipients. The IPV directly reflects the stability of drug exposure in a given patient and allows for assessing the risk of transplant rejection and toxicity. A high IPV is an independent predictor of adverse outcomes in kidney transplant recipients. The IPV of TAC concentration depends on endogenous and exogenous factors, such as CYP3A5 polymorphism, dietary factors, drug-drug interactions, and clinical situations. Regular monitoring of IPV and elimination of influencing factors help ensure both immediate and long-term good survival of transplants.

CONCLUSIONS. Tacrolimus has a narrow therapeutic window, and its blood levels in kidney transplant recipients exhibit high IPV. Inter-laboratory comparison and the development of normalized values will minimize variability in TAC concentration assessments, while accounting for IPV will reduce the risk of adverse events during short- and long-term follow-up of kidney transplant recipients. This justifies a revision of approaches to monitoring TAC concentrations to improve treatment outcomes and increase kidney transplant and recipient survival.

Keywords: tacrolimus; TAC; therapeutic drug monitoring; analytical methods; kidney transplant recipients; intra-patient variability; concentration

For citation: Khaibullina Z.R., Ismailov S.I., Makhsumova N.U., Dzhuraeva N.M., Abdukhalimova K.V. Monitoring of tacrolimus concentration in view of normalized indicators and its intraindividual variability in kidney transplant recipients: A literature review. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(3):293–307. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-850>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Спрос на трансплантацию солидных органов прогрессивно увеличивается. В 2022 г. каждый час в мире проводилось около 18 трансплантаций, а ежегодный прирост проведенных операций достиг 9% [1, 2]. Потенциальная потребность в пересадке почки из расчета 75 на 1 млн населения составляет 1152–2468 операций в год¹. Начиная с 2018 г. в Республике Узбекистан отмечен значительный прогресс в развитии и реализации программы трансплантации. Число родственной трансплантации почки (ТП) возросло с 123 в 2018 г. до 409 операций в 2023 г., что составляет 12,2 на 1 млн населения [3, 4]. Увеличение количества реципиентов почки в Республике Узбекистан, которые пожизненно получают иммуносупрессивную терапию, диктует необходимость совершенствования подходов к ее мониторингу [5].

Адекватная иммуносупрессивная терапия является залогом жизнеспособности трансплантата [6, 7]. Такролимус (ТАС) в комбинации с микофенолатом мофетилом и глюкокортикои-

дами составляет основу иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки [8]. Персонификация подходов при титровании дозы ТАС является приоритетом при трансплантации солидных органов ввиду множества влияющих факторов, ассоциированных с фармакокинетикой препарата и индивидуальными особенностями организма реципиента.

Высокая интраиндивидуальная вариация (IPV) концентрации ТАС в крови отражает нестабильность иммуносупрессии, что напрямую связано с риском острого и хронического отторжения [9, 10]. Многочисленные исследования показали, что высокая IPV ассоциирована с неблагоприятными долгосрочными исходами, такими как потеря трансплантата и снижение функции, а низкая IPV – с большей стабильностью функции трансплантата и меньшей частотой отторжений [11].

Цель работы – оценка методов определения уровня такролимуса в крови у реципиентов почечного трансплантата и сравнение различных подходов к мониторингу его концентрации.

¹ GODT – Global Observatory on Donation and Transplantation.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Методические подходы к определению такролимуса у пациентов с трансплантатом почки

Залогом оптимальной иммуносупрессии является постоянный мониторинг концентрации ТАС [12]. Огромное значение при этом имеет точность определения его концентрации в лаборатории. В соответствии с европейским консенсусом предел количественного определения ТАС не должен превышать 1 нг/мл [13]. Жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС) – самый аналитически точный метод определения ТАС; «в исследовании, проведенном Международной ассоциацией по контролю за терапевтическими лекарственными средствами и клинической токсикологией (IATDMCT), ЖХ-МС/МС был определен как «золотой стандарт» мониторинга ТАС из-за его высокой специфичности в 53% обследованных лабораторий – 76 лабораторий в 14 разных странах» [14, 15].

Метод позволяет измерить только активную форму ТАС, без его неактивных метаболитов, а различные метаболиты такролимуса, включая M-I (13-O-demethyl), M-II (31-O-demethyl), M-III (15-O-demethyl), M-V (15,31-di-O-demethyl), дают перекрестную реакцию в иммунохимических тестах определения ТАС, с чем связано завышение показателя концентрации такролимуса в крови [13, 16]. Метод ЖХ-МС/МС характеризуется точностью при низких концентрациях ТАС (3–5 нг/мл), что особенно важно при снижении дозы препарата, имеет минимум ложноположительных результатов, высокую воспроизводимость и стабильность.

Точность метода очень высока, что следует из значений коэффициента вариации (CV%) от 3 до 5%; систематическая ошибка (intercept) минимальна; систематическое завышение (bias) $\leq 5\%$; линейность – в диапазоне от 0,1 до 20 пг/мл [17]. Поэтому ЖХ-МС/МС рассматривается как референсный метод и наилучшее решение для трансплантологических центров, где есть материальная база для установки и обслуживания такого типа приборов, которые производят, например, Sciex, Waters, Thermo Fisher. Однако, как известно, постановка метода ЖХ-МС/МС сопряжена со значительными финансовыми вложениями, требует наличия высококвалифицированного персонала, а анализ занимает достаточно много времени.

Метод ультра-высокоэффективной/высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ или флуоресцентным детектором (UPLC-UV и HPLC-FLD соответственно) считается менее специфичным; возможно наложение хроматографических пиков, что мешает четкому разделению компонентов; CV% составляет от 6 до 10%, значение показателя «bias» $\pm 10\%$ относительно ЖХ-МС/МС. Метод также дорогостоящий и мало подходит для клинических целей [18].

Альтернативой хроматографическим являются иммунохимические методы, которые хоть и менее точны и селективны, чем ЖХ-МС/МС, но удовлетворяют решению клинических задач рутинного определения ТАС. На заре развития трансплантологии применялся метод иммуноферментного анализа (ИФА), затем микроиммуноферментный анализ (МИФА), на смену которым пришли более точные иммунохимические методы: иммунохемилюминесцентный метод (ИХЛА), метод хемилюминесцентного иммуноанализа на парамагнитных микрочастицах (ИХЛАМЧ) и электрохемилюминесцентный иммуноанализ (ЭИХЛА) [19]. Метод ИХЛА используется, например, в анализаторах Maglumi (Snibe, China), а метод ИХЛАМЧ – в анализаторах Abbott Architect (США). Принципиальное различие между этими методами заключается в типах носителя и механизмах захвата антигена (табл. 1).

Электрохемилюминесцентный иммуноанализ сочетает в себе преимущества электрохимических методов и ИХЛА. В основе ЭИХЛА лежит принцип электрохемилюминесценции – излучения света в видимом диапазоне в результате электрохимических реакций. Комбинация метода электрохемилюминесценции с тем или иным форматом иммуноанализа позволяет повысить чувствительность и регистрировать как макромолекулы, так и низкомолекулярные соединения. Сравнительная характеристика методов определения ТАС представлена по показателям предела обнаружения (минимальное определяемое значение, LOD), которое не должно превышать 1 нг/мл, а также точности (CV%), уровня систематического завышения значений (bias) и линейности² [20–22] (табл. 2).

Как видно, методы ИХЛА, ЭИХЛА и ИХЛАМЧ могут быть использованы в клинической практике и сравнимы между собой по рассматриваемым параметрам [23].

Говоря о преимуществах и недостатках иммунохимических методов, следует отметить,

² Statistical quality control for quantitative measurement procedures: Principles and definitions. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.

Таблица 1. Сравнительная характеристика хемилюминесцентного иммуноанализа и хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах

Table 1. Comparative characteristic of chemiluminescent immunoassay and chemiluminescent microparticle immunoassay

Параметр <i>Parameter</i>	Хемилюминесцентный иммуноанализ <i>Chemiluminescent immunoassay</i>	Хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах <i>Chemiluminescent microparticle immunoassay</i>
Типы реакций <i>Reaction types</i>	Одностадийные или двухстадийные <i>One-step or two-step assays</i>	Двухстадийный «сэндвич» – метод или конкурентный формат <i>Two-step "sandwich" or competitive assay</i>
Тип носителя <i>Solid support</i>	Твердая фаза (обычно поверхность лунки, магнитная/пластиковая) <i>Solid phase (typically well surface, magnetic or plastic)</i>	Микрочастицы (магнитные полимерные частицы) <i>Microparticles (magnetic polymer particles)</i>
Механизм захвата антигена <i>Antigen capture mechanism</i>	Фиксация на поверхности или через магнитные гранулы <i>Immobilization on a solid surface or via magnetic beads</i>	Иммунореакция на поверхности микрочастиц, увеличивающей площадь для взаимодействия <i>Immunoreaction on the surface of microparticles providing increased interaction area</i>
Разделение связанного/свободного <i>Bound/free separation</i>	Промывка или магнитное отделение <i>Washing or magnetic separation</i>	Магнитное разделение <i>Magnetic separation</i>
Источник сигнала <i>Signal source</i>	Хемилюминесцентная реакция (чаще акридиний или люцифераза) <i>Chemiluminescent reaction (commonly acridinium ester or luciferase)</i>	Акридиний-эфир (реакция с H ₂ O ₂ , триггером) <i>Acridinium ester (reaction with H₂O₂ and trigger solution)</i>
Чувствительность <i>Analytical sensitivity</i>	Высокая (пг/мл – нг/мл) <i>High (pg/mL – ng/mL)</i>	Очень высокая (пг/мл) благодаря увеличенной поверхности частиц <i>Very high (pg/mL), due to the increased particle surface area</i>

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Таблица 2. Сравнительная характеристика иммунохимических методов определения такролимуса в крови

Table 2. Comparative characteristic of immune-chemical methods of tacrolimus detection in blood

Метод <i>Method</i>	Пример типового оборудования <i>Examples of typical equipment</i>	Минимальное определяемое значение, нг/мл <i>LOD, ng/mL</i>	Коэффициент вариации относительно ЖХ-МС/МС, % <i>CV% relatively to LC-MS/MS</i>	Систематическое завышение, % <i>Bias, %</i>	Диапазон линейности (нг/мл) <i>Linearity (ng/mL)</i>
МИФА <i>MEIA</i>	Siemens Viva-E	~2,0	20–35	+20–30	2–30
ИХЛА <i>CLIA</i>	Beckman Access	~1,5	15–25	+20–25	2–30
ИХЛА <i>CLIA</i>	Snibe Maglumi X3/X8	~0,5	8–15	+10–25	0,5–30
ЭИХЛА <i>ECLIA</i>	Roche Cobas e411/601	~0,5–1,0	7–12	+10–20	1–30
ИХЛАМЧ <i>CMIA</i>	Abbott Architect i1000SR/i2000SR	1,5–2,0	~10	+15–20	2–30
ЖХ-МС/МС <i>LC-MS/MS</i>	Thermo Fisher TSQ Altis, TSQ Quantum	~0,2	0	0	0,2–100

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. МИФА – микроиммуноферментный анализ; ИХЛА – иммунохемилюминесцентный анализ; ИХЛАМЧ – хемилюминесцентный иммуноанализ на парамагнитных микрочастицах; ЭИХЛА – электрохемилюминесцентный иммуноанализ; ЖХ-МС/МС – жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией.

Note. ELISA, microenzyme-linked immunosorbent assay; CLIA, chemiluminescent immunoassay; CMIA, chemiluminescent microparticle immunoassay (using paramagnetic microparticles); ECLIA, electrochemiluminescent immunoassay; LC-MS/MS, liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LOD, limit of detection; CV%, coefficient of variation, %.

что вероятность перекрестной реактивности антител к ТАС и его метаболитам — метильным производным — обуславливает завышение значений концентрации ТАС. Повышение чувствительности метода возможно через автоматизацию предварительной обработки образца, увеличение стабильности реагентов для снижения возможного матричного эффекта и разработку новых реагентов на основе анти-ТАС антител [15].

Знание чувствительности и специфичности различных методов при определении ТАС важно для принятия клинических решений, при этом рекомендуется определять ТАС у пациента одним и тем же методом во избежание межлабораторных различий, которые могут привести к неверному выбору дозы препарата. Вышесказанное обуславливает необходимость разработки коэффициентов пересчета получаемых значений ТАС (нормализованных значений) при переходе на другой метод анализа.

Обсуждая вид биоматериала для определения ТАС, следует отметить преимущества плазмы крови, содержащей активную фракцию ТАС, однако в рутинной клинической практике ТАС определяют в цельной крови, подвергнутой предварительной пробоподготовке таким образом, чтобы получить ТАС из разрушенных клеток крови и плазмы. Относительно использования плазмы, форменных элементов периферической крови, высушенной крови мнения исследователей разноречивы.

T.R. Zijp с соавт., принимая во внимание тот факт, что в эритроцитах фракция ТАС не активная, указывают на предпочтительное определение ТАС в плазме методом ЖХ-МС/МС. На основе анализа 2333 образцов крови от 1325 реципиентов, в том числе 1714 образцов от реципиентов почки, установили медианное значение концентрации ТАС в плазме, которое составило 0,15 мкг/л для реципиентов почки [24]. На содержание ТАС в цельной крови сильно влияет гематокрит, а побочные эффекты ТАС ассоциированы с его несвязанной фракцией в плазме крови, поэтому представляет интерес то, как соотносятся между собой концентрации ТАС в крови и плазме.

J.V. Koopen с соавт., изучив 1973 образца плазмы и 1961 образец цельной крови, установили, что содержание ТАС в цельной крови на уровне 31,0–40,4 нг/мл соответствует содержанию ТАС в плазме на уровне 0,19–0,29 нг/мл, а оптимальным уровнем ТАС в плазме для реципиентов почки является 0,06–0,26 нг/мл по результатам ЖХ-МС/МС [25].

Предсказательная ценность определения ТАС в крови для дисфункции и отторжения трансплантата почки значительно ниже, чем таковая в лимфоцитах; альтернативой является определение концентрации ТАС в мононуклеарах периферической крови, что изучено в эксперименте с помощью метода UPLC МС/МС, но клиническая ценность данного подхода до конца не изучена [26]. Выявлено, что уровень ТАС в мононуклеарах составляет 3,6% от уровня в цельной крови; концентрации ТАС в цельной крови и мононуклеарах положительно коррелируют между собой на 7 и 14 сут после трансплантации почки, а также через 3 и 6 мес.; содержание ТАС в мононуклеарах коррелирует с уровнем креатинина и скоростью клубочковой фильтрации на всех сроках наблюдения. У больных с наличием донор-специфических антител (DSA) IPV концентрации ТАС в мононуклеарах крови была статистически значимо выше, чем у пациентов без DSA, а при определении ТАС в цельной крови таких особенностей не было выявлено, что указывает на преимущества определения ТАС в мононуклеарах относительно определения его в цельной крови [27].

Таким образом, в настоящее время метод ЖХ-МС/МС является «золотым стандартом» оценки ТАС как в цельной крови, так и в плазме крови, а для широкой клинической практики внедрены иммунохимические методы определения ТАС в цельной крови, подвергнутой пробоподготовке. Важными преимуществами иммунохимических методов являются следующие: высокая скорость проведения теста и легкость в исполнении, что не требует особых навыков от персонала, тогда как метод ЖХ-МС/МС требует специальной квалификации и дорогостоящих расходных материалов. Метод иммунохемилюминесценции на магнитных частицах является приемлемым для клинической практики, так как обеспечивает надежность результата и способен определять ТАС в низких концентрациях (до 0,5 нг/мл), при этом в сравнении с референс-методом ЖХ-МС/МС значение CV% результата не превышает 15%. Имея оптимальное соотношение цена/качество, метод ИХЛА широко используется в лабораторной практике для определения концентрации ТАС.

Тем не менее имеется проблема межлабораторных различий при определении ТАС, связанная с использованием для анализа как различного биоматериала (цельная кровь, плазма, сыворотка, мононуклеары), так и разных методов (ИФА, ИХЛА, ИХЛАМЧ), что затрудняет подбор дозы препарата у реципиента и поддержание

иммуносупрессии на должном уровне [21, 22]. Содержание ТАС в биоматериале отличается высокой IPV у реципиентов почки с наличием антидонорских антител и риском отторжения трансплантата. Уровень ТАС в плазме крови отражает его несвязанную фракцию, с увеличением которой ассоциированы побочные эффекты ТАС, что обуславливает выбор биоматериала и метода определения ТАС у пациентов группы риска для прогноза дисфункции почечного трансплантата [24].

Клиническое значение показателей эффективности иммуносупрессии

Регулярный лекарственный мониторинг является обязательным условием при назначении ТАС, так как препарат имеет узкое терапевтическое окно – 5–15 нг/мл в цельной крови. При выходе за эти пределы наблюдается либо недостаточная иммуносупрессия и отторжение/дисфункция трансплантата, либо токсичность ТАС. Как отмечает Ф. Клим, в большинстве случаев для успешной иммуносупрессии при трансплантации почки концентрация ТАС в крови не должна превышать 20 нг/мл, однако целевые уровни ТАС зависят от срока, прошедшего после трансплантации почки (10–20 нг/мл – в ранний послеоперационный период, 8–10 нг/мл – в более поздние сроки, что зависит от клинических условий и режима иммуносупрессии), от возраста пациента и других факторов [28, 29]. По мнению А.А. Кудри, «даже небольшие изменения в режиме дозирования и/или концентрации в крови могут приводить к существенному снижению терапевтического эффекта (при уменьшении дозировки и/или концентрации) или развитию токсичности (при увеличении дозировки и/или концентрации)» [30]. Тщательный подбор дозы ТАС, как правило, проводится в стационаре в течение периода госпитализации реципиента почки, который в среднем длится от 25 до 45 сут. Эти сроки широко варьируют в зависимости от тяжести состояния пациентов, при этом используется метод, налаженный для определения ТАС в данном лечебном учреждении, равно как и идентичный биоматериал при определении ТАС в динамике.

При подборе дозы ТАС в составе иммуносупрессивной терапии важно использовать рекомендации KDIGO³, а также разрабатывать локальные клинические протоколы с учетом собственного опыта. В локальных протоколах ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. академика В. Вахидова» (ГУ «РСНПМЦХ

им. ак. В. Вахидова», Ташкент, Республика Узбекистан) прописано несколько схем ведения реципиентов и несколько режимов иммуносупрессивной терапии. Наиболее часто у реципиентов почки проводится трехкомпонентная иммуносупрессия с назначением метилпреднизолона, микофенолата мофетила и такролимуса. Первую дозу ТАС реципиенты почки получают за 2 сут до трансплантации в дозе 0,1 мг/кг/сут, далее доза поддерживается для достижения целевой концентрации на уровне 8–10 нг/мл ТАС в первые 90 сут, затем доза снижается индивидуально.

А.В. Шабунин и соавт. считают, что целевая концентрация ТАС в раннем послеоперационном периоде должна составлять 10–12 нг/мл [31]. Ранний послеоперационный период является критическим для реципиентов почки из-за высокого риска острой нефротоксичности ТАС, поскольку рекомендуемые дозы и концентрации препарата наиболее высокие. В основе острой нефротоксичности лежит изменение гемодинамики на микроциркуляторном уровне и дисфункция эндотелиальных клеток, поскольку ингибиторы кальциневрина снижают продукцию оксида азота на фоне гиперпродукции активных форм кислорода и азота [31]. Итогом являются вазоконстрикция приносящей артериолы нефрона, гипоксия и повреждение канальцев, развитие тромботической микроангиопатии и нарушение ионного обмена, приводящие к снижению скорости клубочковой фильтрации, увеличению креатинина в плазме [32]. Исследователи едины во мнении, что в отдаленном периоде доза ТАС и его целевая концентрация могут быть снижены, так как к 12 мес. после трансплантации снижается скорость клиренса ТАС. В связи с этим Е.В. Парабина и соавт. рекомендуют снижать дозу до достижения целевого уровня 3 нг/мл ТАС в крови для минимизации нефротоксичности в отдаленные сроки после трансплантации [33].

В то же время мнения исследователей расходятся относительно того, на какой показатель лучше ориентироваться при определении достаточности иммуносупрессии, прогнозировании выживаемости трансплантата [34, 35]. В настоящее время нет единого мнения об информативности таких показателей, как концентрация после последнего приема препарата при стабильной дозе (C_0) – равновесная концентрация; соотношение равновесной концентрации после последнего приема к дозе (C/D); площадь под фармакокинетической кривой (AUC) для серии почасовых

³ <https://kdigo.org/guidelines/>

измерений TAC; определение концентрации TAC в лимфоцитах [36–38].

Соотношение C/D такролимуса – это не просто фармакокинетический параметр, а прямой суррогатный маркер скорости метаболизма препарата, который имеет клиническую прогностическую ценность для исходов трансплантации [39]. Низкое C/D указывает на то, что пациенту нужна более высокая доза для поддержания терапевтического уровня, так как он является быстрым метаболизатором лекарства (часто носитель экспрессора CYP3A5). Высокое C/D свидетельствует о том, что такому пациенту достаточно малой дозы для достижения целевого стабильного уровня – равновесной концентрации C_0 и этот пациент является медленным метаболизатором TAC.

Поскольку C/D отражает скорость метаболизма препарата, то оно может использоваться как простой и надежный маркер для прогнозирования долгосрочной функции почечного трансплантата [40]. В исследовании E. Kwiatkowska с соавт. было показано, что значение C/D в среднем составило 1,63 при наблюдении 170 пациентов в течение 10 лет и достоверно увеличивалось в динамике (12–120 мес.). Авторы обнаружили отрицательную корреляцию между C/D и уровнем креатинина к концу периода наблюдения, на основании чего сделан вывод о том, что более низкое значение C/D связано с худшими показателями креатинина и риском снижения функции почки [39].

Возможно, низкое значение показателя C/D, который указывает на то, что пациент принимает достаточно высокую дозу препарата для достижения целевой концентрации TAC в крови, обуславливает нефротоксичность TAC, что вызывает снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение креатинина. В то же время E.C. Hryniewiecka с соавт. на опыте изучения 506 реципиентов почки и печени выявили, что доступный и простой в применении в клинической практике показатель C/D не может рассматриваться как параметр, напрямую отражающий скорость образования основных метаболитов TAC как у реципиентов печени, так и у реципиентов почки [41].

J.B. Woillard с соавт. изучили 1325 пациентов, получавших такролимус (3827 измерений C_0 и расчетов AUC серии почасовых измерений TAC), и выявили, что наименьшая относительная вариабельность между двумя последовательными визитами наблюдалась для соотношения AUC/ C_0 (95% доверительный интервал (ДИ)):

от минус 43% до +44%, в то время как для AUC она составляла от минус 77% до +72%, для AUC/D – от минус 82% до +98%, для C_0 – от минус 81% до +80%, а для C_0/D – от минус 94% до +117%. Корреляция между последовательными измерениями также была наилучшей для AUC/ C_0 ($r=0,33$ и $r=0,34$ при разных интервалах между визитами) по сравнению с C_0 ($r=0,21$ и $r=0,22$) и AUC ($r=0,19$ и $r=0,28$) [42]. Регрессионный анализ AUC_{0–24} и C_0 показал, что у части пациентов стандартные целевые значения C_0 соответствовали нетипичным значениям AUC.

Так как AUC/ C_0 остается стабильным в течение длительного периода, предложен алгоритм расчета индивидуализированных целевых значений C_0 на основании AUC – как при наличии предшествующих данных AUC, так и при их отсутствии. X.H. Wang с соавт. считают оптимальной схемой проведения мониторинга определение концентрации TAC через 2, 4, 6, 10 ч после введения TAC (AUC_{0–12h}: $C_2-C_4-C_6-C_{10}$ ($r^2=0,989$)), для амбулаторных больных может быть использована модель $C_{0,5}-C_6$ ($r^2=0,849$) [43]. Однако до настоящего времени не определены целевые показатели экспозиции C_0 против AUC; не уточнено, насколько стабилен и полезен показатель AUC/ C_0 как индивидуальный «паспорт» и можно ли по нему динамически пересчитывать персональные C_0 -цели.

S. Udomkarnjananun с соавт. измерили концентрацию TAC в цельной крови и внутри клеток на 6 ± 1 сут (до приема, через 4 и 8 ч после дозы) и на 14 ± 3 сут (до приема) после трансплантации, а также провели фармакокинетический анализ с использованием программного обеспечения для нелинейного моделирования смешанных эффектов (NONMEM). В работе установлено, что доза преднизолона влияла на скорость абсорбции TAC, в то время как уровень гемоглобина, носительство аллеля CYP3A4*22 и статус экспрессии гена CYP3A5 были ассоциированы с пероральным клиренсом TAC ($p<0,001$) [44]. Полиморфизм CYP3A5*3 существенно влияет на фармакокинетику и концентрацию TAC в крови. У пациентов без экспрессии CYP3A5 наличие аллеля CYP3A4*22 оказывало значимое влияние на показатель соотношения равновесной концентрации к дозе (C_0/D) и дозу, необходимую для достижения терапевтического уровня, даже после внесения поправки на эффект CYP3A5*3. У пациентов, несущих аллель CYP3A4*22, наблюдалось достоверное повышение плазменного соотношения C_0/D TAC и снижение потребности в суточной дозе препарата для достижения целевого минимального уровня после трансплантации почки.

Внутриклеточные концентрации ТАС коррелировали с внутриклеточной продукцией интерлейкина-2, а расчет показателя C/D на 3-м и 6-м мес. после трансплантации может способствовать выявлению пациентов с повышенным риском развития острого отторжения и последующего ухудшения функции трансплантата [34]. Метаанализ, включающий 8 исследований ($n=2683$) с участием 2683 реципиентов почки, показал, что носительство аллеля *CYP3A4*22* было достоверно связано с более высоким соотношением C_p/D (средняя разница MD составила 0,57 нг/мл/мг, 95% ДИ: от 0,28 до 0,86, $p=0,0001$) и с меньшей средней суточной дозой ТАС (MD составила минус 2,02 мг/сут, 95% ДИ: от минус 2,55 до минус 1,50, $p<0,00001$) [45, 46].

Таким образом, ТАС характеризуется узким терапевтическим окном, а целевая концентрация определяется временем, прошедшим после трансплантации, и клиническими особенностями реципиентов. Уровень ТАС в крови необходимо тщательно контролировать для достижения баланса между эффективностью и дозозависимой токсичностью. Большинство трансплантологов ориентируются на равновесную концентрацию ТАС в крови, а соотношение C/D предлагают использовать для прогноза токсичности ТАС, так как уменьшение этого соотношения может быть предиктором неблагоприятного прогноза ввиду токсичности ТАС у реципиентов почки.

Фармакокинетика и лекарственные взаимодействия при иммуносупрессии такролимусом

При пероральном приеме ТАС всасывается на протяжении всего желудочно-кишечного тракта, а достижение пиковой концентрации происходит через 1–3 ч, причем она выше у детей, чем у взрослых (30 и 25 нг/мл соответственно); биодоступность ТАС составляет 19–20% после пересадки почки [26, 47]. Жирная пища увеличивает время достижения пиковой концентрации в крови в 3–5 раз – с $1,4\pm 0,6$ до $6,5\pm 3,0$ ч [48].

Наличие сопутствующих заболеваний у реципиента, таких как артериальная гипертония, инфекционные осложнения, диарея, почечная недостаточность и другие, сопровождается назначением дополнительных лекарственных препаратов, что повышает риск развития нежелательных лекарственных взаимодействий. Дополнительное назначение лекарственных препаратов должно проводиться с учетом их

потенциального влияния на концентрацию ТАС. Такролимус метаболизируется цитохромом P450 3A4 (*CYP3A4*) в печени. Уровень ТАС резко повышается при приеме ингибиторов *CYP3A4*. Увеличение ТАС в крови происходит при приеме макролидов (klarитромицин, эритромицин), азолов (флуконазол, кетоконазол, итраконазол), блокаторов кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем), антиретровирусных препаратов (ритонавир, индинавир). К ингибиторам *CYP3A4* также относятся хлорамфеникол, циклоспорин, амфотерицин В [47]. К индукторам *CYP3A4* относятся кортикостероиды, фенитоин, рифампицин, сиролimus, омепразол, а также барбитураты [49, 50]. При приеме индукторов *CYP3A4* метаболизм ТАС ускоряется, что требует корректировки дозы. Известно о 731 препарате, взаимодействующем с такролимусом⁴, из них 231 взаимодействует существенно. Установлено, что полиморфизм гена *CYP3A5* также влияет на скорость метаболизма ТАС. В частности, носители аллеля *CYP3A5* 6986GG имели более высокие показатели AUC_{0-12h} в мононуклеарах периферической крови по сравнению с носителями 6986AA или GA генотипа ($p=0,026$); носители *ABCB1* 3435TT генотипа имели более высокий показатель AUC_{0-12h} относительно носителей *ABCB1* 3435CC и CT генотипа ($p=0,046$) [43].

Таким образом, выявление полиморфизма метаболизирующих ТАС цитохромов P450 (*CYP3A5* и *CYP3A4*), сопутствующих заболеваний, состава микробиоты кишечника, уровня эндотоксемии, лекарственных взаимодействий у каждого реципиента, а также его приверженность к лечению имеют важное значение для выбора дозы и минимизации колебаний концентрации ТАС в крови.

Интраиндивидуальная вариабельность концентрации такролимуса

Важным параметром оценки адекватности иммуносупрессии ТАС является интраиндивидуальная вариабельность (IPV) его концентрации. Этот показатель является интегральным и отражает влияние внешних и внутренних факторов на уровень такролимуса в крови [51]. Именно показатель IPV напрямую отражает стабильность экспозиции препарата у конкретного пациента и позволяет оценить риск отторжения и токсичности. IPV измеряется на основании 4–5 последовательных определений концентрации такролимуса в крови пациента при приеме неизменной дозы (в течение 2 нед. – 1 мес.) с расчетом коэффициента вариации (CV%). Если

⁴ www.drugs.com

CV% \leq 15%, то вариабельность низкая (приемлемая), если \geq 20%, то вариабельность высокая. Точных данных относительно пороговых значений IPV для предсказания неблагоприятных исходов нет. Большинство авторов считают, что высокая IPV является независимым предиктором неблагоприятных исходов, а регулярный контроль IPV и устранение влияющих факторов позволяют обеспечить хороший как непосредственный, так и отдаленный результат выживаемости трансплантата [52]. Однако необходимо отметить, что вопрос частоты и синхронизации отбора проб на ТАС до конца не решен: неизвестно, какой интервал между заборами проб и какое количество проб необходимы, чтобы оценка IPV была надежной, так как эти данные варьируют в количестве от 3 до 8 определений (в среднем 4–5).

Нестабильность концентрации ТАС, то есть широкий диапазон результатов ее измерения в крови при неизменной дозе препарата, являетсястораживающей ситуацией и может приводить к ухудшению результатов трансплантации почки [53]. Было установлено, что вероятность потери трансплантата у реципиентов с коэффициентом вариабельности концентрации ТАС \geq 30%, а именно с IPV от 30 до 44% и \geq 45%, составляет 32 и 66% соответственно [57].

Многочисленные исследования показали, что высокая IPV ассоциирована с худшими долгосрочными исходами (потеря трансплантата, снижение функции); низкая IPV – с большей стабильностью функции трансплантата и меньшей частотой отторжений. В ходе исследований с участием 174 пациентов было выявлено, что ускоренный метаболизм ТАС через 6 мес. после трансплантации ($n=174$) был ассоциирован со снижением функции почечного трансплантата в отдаленном периоде: через 1 год (OR=2,141, 95% ДИ: 1,044–4,389, $p=0,038$); через 2 года после операции (OR=4,654, 95% ДИ: 1,197–18,097, $p=0,026$); коэффициент вариабельности концентраций ТАС (IPV, выраженная через значение CV%) был связан со снижением скорости клубочковой фильтрации через 3 года после трансплантации. Уровень липокалина (NGAL) – молекулы-биомаркера повреждения почек, который быстро высвобождается из клеток тубулярного эпителия и нейтрофилами в ответ на острое повреждение почек (гипоксия, ишемия, токсины), – коррелировал с индексами интерстициального фиброза / тубулярной атрофии (IF/TA) и хроническими повреждениями через 3 мес., а также отрицательно коррелировал с минимальной концентрацией ТАС (C_0) и показателем C/D через 3 мес. и 1 год [7].

Также важно учитывать индивидуальные факторы риска высокой IPV: приверженность к терапии (пропуск доз, нерегулярный прием) [46, 51]; фармакогенетические особенности (полиморфные варианты генов CYP3A5 и ABCB1); взаимодействие с другими лекарствами (ингибиторы/индукторы CYP3A) [50]; клинические состояния (инфекции, диарея, изменения функции печени) [52].

Значимыми факторами, влияющими на концентрацию ТАС в крови, являются следующие: специфика фармакокинетики (интенсивность метаболизма ТАС посредством CYP3A4 и CYP3A5 и роль генетического полиморфизма данных изоферментов); участие Р-гликопротеина (MDR1/ABCB1) в транспорте ТАС через клеточные мембраны [53] и активность сигнальных путей с вовлечением кальциневрина (Ca^{2+} /кальмодулин/кальциневрин/NFAT). Концентрация ТАС зависит от связывания с белком FKBP12. Токсичность ТАС зависит от влияния на биохимические каскады апоптоза, баланса глутатиона (GSH/GSSG), активности супероксиддисмутазы и каталазы, а также от состояния печени, почек, абсорбтивной функции желудочно-кишечного тракта, сопутствующих заболеваний, фармакотерапии и приверженности к лечению.

Факторы, влияющие на увеличение IPV, указаны на *рисунке 1*.

Помимо генетических факторов, количество эритроцитов и уровень альбумина являются независимыми факторами, ассоциированными с концентрацией препарата в крови и с соотношением C/D. При анемии и гипоальбуминемии концентрация ТАС в цельной крови снижается, поскольку уменьшается количество белков, с которыми он связывается, и выведение происходит быстрее. Это также объясняет феномен снижения дозы с увеличением срока после операции, поскольку у большинства реципиентов сниженные в раннем периоде уровни гематокрита и альбумина восстанавливаются до нормы с течением времени. При печеночно-клеточной недостаточности наблюдается снижение активности системы цитохромов P450, что увеличивает время полувыведения препарата, поэтому его концентрация повышается; при механической желтухе концентрация также повышается из-за нарушения выведения желчи.

Нерешенные вопросы по IPV такролимуса заключаются в том, как правильно измерять и выражать IPV. К сожалению, ни один из показателей (CV% по C_0 , вариабельность C/D, вариабельность AUC) не стал «золотым стандартом». Отсутствует

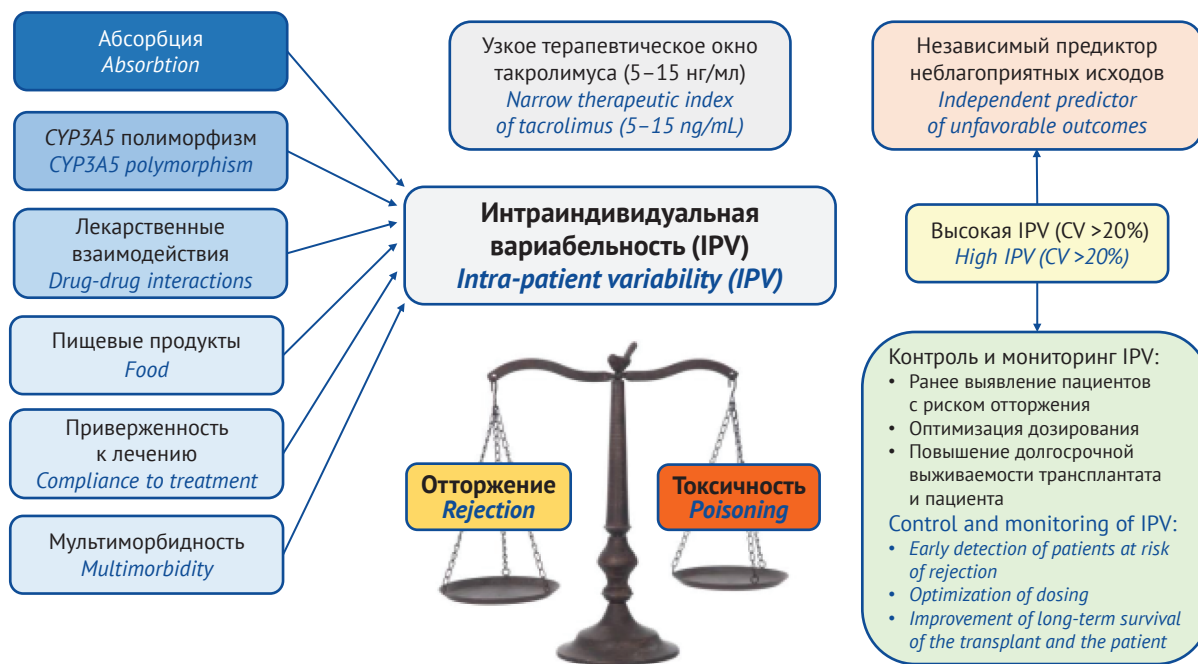


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Значимость оценки интраиндивидуальной вариабельности такролимуса и факторы, влияющие на нее

Fig. 1. Importance of interpatient variability of tacrolimus and influence of factors

точный порог клинической значимости, то есть значения универсального порога отсечения (cut-off) для разных периодов после трансплантации и разных групп риска вследствие варьирования данных от 15 до 30%. Не определены фармакодинамические маркеры (антидонорские антитела, цитокины, клеточная активация), которые лучше всего коррелируют с IPV. Нуждаются в детализации механизмы развития высокой IPV – в частности, механизм дифференциации низкой приверженности и истинной высокой IPV, вклад кишечных факторов (диарея, энтерит, микробиота, Р-гликопротеин) и редких вариантов полиморфизма цитохромов P450 системы микросомального окисления (МОС) кишечника и печени (CYP3A5/CYP3A4/ABCB1/NR1I2 и редких вариантов), вклад различий фармакокинетики при приеме оригинального препарата и его аналогов, а также лекарственные взаимодействия (индукторы и ингибиторы ферментов МОС) [50, 54].

Отдельного внимания заслуживает связь IPV с клиническими исходами. Например, высокая IPV – это маркер отторжения или маркер нестабильности иммуносупрессии. Учитывая генетические и клинические аспекты IPV, М. Yu с соавт. предложили комбинированную фармакогенетическую и клиническую оценку для титрования дозы ТАС. Модель позволяет прогнозировать непредсказуемую фармакодинамику и высокую интраиндивидуальную вариабельность ТАС

в раннем периоде после операции в 46% случаев, тогда как на основании оценки полиморфизма цитохромов P450 – лишь в 16% случаев. В работе показано, что высокая концентрация ТАС в раннем послеоперационном периоде после трансплантации почки связана с острым отторжением, но не связана с отсроченной функцией трансплантата почки [55].

До настоящего времени до конца не ясно, насколько различается порог «опасной» IPV для почки в разные периоды после вмешательства, как именно IPV связана с появлением вновь образованных донор-специфических антител. Важнейшая задача при этом – разработка стратегии снижения IPV. Компонентами этой стратегии могут быть пролонгированные формы ТАС, терапевтические напоминания или датчики приема, телемониторинг, фармакогенетически ориентированная доза, нутритивные протоколы, а также протоколы мониторинга. При этом важно знать, окупается ли частый мониторинг по фармакокинетическим кривым (AUC-guided TDM) и цифровой контроль приема. Важно дифференцировать категории пациентов, в отношении которых требуется усилить наблюдение и осуществлять более частый мониторинг (подростки, высокий титр предрасполагающих панель-реактивных антител, нестабильный уровень C_0 , экспрессоры CYP3A5, дети (быстрый рост длины тела и веса), пожилые люди (полипрагмазия, мультиморбидность)). Нужно определить

необходимость персональных траекторий C_0 и их допустимые «амплитуды» в зависимости от времени после трансплантации, наличия антидонорских антител, инфекций (ВК-вирус/цитомегаловирус) и нефротоксичности [54, 55].

Таким образом, именно показатель IPV напрямую отражает стабильность экспозиции препарата у конкретного пациента и позволяет оценить риск отторжения и токсичности. Регулярный контроль IPV и устранение влияющих факторов позволяют обеспечить хороший результат выживаемости трансплантата, как непосредственный, так и отдаленный. Высокая интраиндивидуальная вариабельность концентрации ТАС зависит от эндогенных и экзогенных факторов. Ключевым аспектом является полиморфизм цитохромов P450, что определяет скорость биотрансформации ТАС, а также особенности диеты, приема других лекарств, которые также метаболизируются в печени. Расчет весовых коэффициентов для изучения вклада факторов, влияющих на IPV ТАС у реципиентов почки, представляет значительный интерес.

Клинический мониторинг токсических эффектов такролимуса

Анализ 18 исследований (5 рандомизированных контролируемых испытаний и 13 обсервационных исследований, 4030 пациентов) показал отсутствие значимой связи между минимальными концентрациями ТАС в цельной крови и развитием неврологических побочных эффектов, таких как тремор, головная боль и бессонница. В то же время женский пол и афроамериканское происхождение, а также пожилой возраст ассоциировались с повышенной распространенностью неврологических осложнений. Данные относительно того, сопровождаются ли формы ТАС с пролонгированным высвобождением меньшей частотой неврологических нарушений по сравнению с формами немедленного высвобождения, оказались противоречивыми [6].

Токсичность ТАС реализуется через нарушения энергетического обмена, снижение активности естественных антиоксидантов и ферментов антиоксидантной системы, в частности системы

с участием глутатиона, а также дисрегуляцию глюконеогенеза, путей обмена валина, изолейцина, аспартата, пиримидинов и орнитинового цикла мочевинообразования.

Выделено несколько метаболитов – мембранных фосфолипидов, связанных с окислительным стрессом и мембранодеструкцией при токсичности такролимуса. Методом высокоточной ЖХ-МС и стандартными лабораторными методами выявлены специфические сывороточные метаболиты, коррелирующие с уровнями ТАС: фосфатидилсерин, фосфатидилглицерин, фосфатидилэтаноламин, арахидил-пальмитолеат, церамид, уровень Mg^{2+} и мочевой кислоты; авторы доказали валидность использования этих метаболитов в качестве потенциальных маркеров с помощью трех алгоритмов машинного обучения: Naïve Bayes (наивный байесовский классификатор), Random Forest (метод случайного леса) и Logit model (логистическая регрессия) [56]. Однако в настоящее время только биопсия почки позволяет точно судить о наличии токсичности ТАС [54].

Таким образом, специфический маркер токсичности ТАС для клинической практики не найден, однако именно токсичность ТАС является предиктором неблагоприятных исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммуносупрессия у реципиентов почечного трансплантата требует постоянного мониторинга, так как такролимус характеризуется узким терапевтическим окном, а его содержание в крови у реципиентов почки отличается высокой интраиндивидуальной вариабельностью. Проведение межлабораторных сличений и разработка нормализованных показателей позволит минимизировать разночтения в оценке концентрации ТАС, а учет IPV позволит снизить риск неблагоприятных событий при краткосрочном и долгосрочном наблюдении реципиентов почки. Это обосновывает пересмотр подходов к мониторингу концентрации ТАС для улучшения результатов лечения, повышения выживаемости почечного трансплантата и реципиента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Исмаилов СИ, Бахритдинов ФШ, Маткаримов ЗТ и др. Статистика изменений показателя количества операций родственной трансплантации почки в Республике Узбекистан. *Проблемы биологии и медицины*. 2024;(3):94–101. Ismailov SI, Bakhriddinov FSh, Matkarimov ZT, et al. Statistics of changes in the number of living-related kidney transplantations in the Republic of Uzbekistan. *Problems of Biology and Medicine*. 2024;(3):94–101 (In Russ.).
2. Bellini MI, Nozdrin M, Pengel L, et al. How good is a living donor? Systematic review and meta-analysis of the effect of donor demographics on post kidney transplant outcomes. *J Nephrol*. 2022;35(3):807–20. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01231-7>
3. Порханов ВА, Исмаилов СИ, Назыров ФГ и др. Родственная трансплантация печени в Республике Узбекистан: нынешнее состояние и перспективы развития. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023;(11):34–46. Porkhanov VA, Ismailov SI, Nazzyrov FG, et al. Living-re-

- lated liver transplantation in the Republic of Uzbekistan: Current status and development prospects. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2023;(11):34–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia202311134>
4. Назыров ФГ, Ибадов РА, Бахритдинов ФШ и др. Анализ потребности в трансплантации почки у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью в республике Узбекистан. *Медицинский журнал Узбекистана*. 2019;2(4):2–6. Nazirov FG, Ibadov RA, Bakhriddinov FSh, et al. Analysis of the need for kidney transplantation in patients with end-stage chronic renal failure in the Republic of Uzbekistan. *Medical Journal of Uzbekistan*. 2019;(4):2–6 (In Russ.).
 5. Хайбуллина ЭР, Бабаджанов АХ, Джураева НМ, Тургунбаев ЭК. Особенности системы гемостаза и метаболизма у больных с терминальной стадией болезни печени как предпосылки для развития осложнений при ее трансплантации. *Хирургия Узбекистана*. 2023;(4):56–63. Khaibullina ER, Babadjanov AX, Dzuraeva NM, Turgunbaev EK. Features of hemostasis and metabolism in patients with end-stage liver disease as prerequisites for complications during transplantation. *Surgery of Uzbekistan*. 2023;(4):56–63 (In Russ.).
 6. King CP, Cossart AR, Isabel NM, et al. The association between tacrolimus exposure and tremor, headache and insomnia in adult kidney transplant recipients: A systematic review. *Transplant Rev (Orlando)*. 2024;38(1):100815. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2023.100815>
 7. Maslauskienė R, Vaiciuniene R, Radzeviciene A, et al. The influence of tacrolimus exposure and metabolism on the outcomes of kidney transplants. *Biomedicines*. 2024;12(5):1125. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051125>
 8. Degraeve A, Moudio S, Haufroid V, et al. Predictors of tacrolimus pharmacokinetic variability: Current evidence and future perspectives. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(9):769–82. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1803277>
 9. van Gelder T, Gelinck A, Meziyerh S, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus after kidney transplantation: Trough concentration or AUC-based monitoring? *Br J Clin Pharmacol*. 2025;91(6):1600–6. <https://doi.org/10.1111/bcp.16098>
 10. Lee DH, Lee H, Yoon HY, et al. Association of P450 oxidoreductase gene polymorphism with tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Pharmaceutics*. 2022;14(2):261.
 11. Kim JS, Shim S, Yee J, et al. Effects of CYP3A4*22 polymorphism on tacrolimus trough concentration in kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1201083. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1201083>
 12. Frohlich E. Understanding and preventing adverse effects of tacrolimus metabolism in transplant patients. *Curr Drug Metab*. 2019;20(13):1039–40. <https://doi.org/10.2174/1389200219666180806154433>
 13. Wallemacq P, Goffinet JS, O'Morchoe S, et al. Multi-site analytical evaluation of the Abbott ARCHITECT tacrolimus assay. *Ther Drug Monit*. 2009;31(2):198–204. <https://doi.org/10.1097/ftd.0b013e31819c6a37>
 14. Shimada T, Kawakami D, Fujita A, et al. Validation of an automated sample preparation module connected to LC-MS/MS and comparison with conventional immunoassays for quantitation of tacrolimus and cyclosporine A in a clinical setting. *J Pharm Health Care Sci*. 2024;10(1):5. <https://doi.org/10.1186/s40780-023-00318-6>
 15. Гичкун ОЕ. Контроль концентрации такролимуса в крови. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2020;22(2):165–70. Gichkun OE. Monitoring tacrolimus whole blood concentrations. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020;22(2):165–70 (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-165-170>
 16. Polledri E, Mercadante R, Ferraris Fusarini C, et al. Immunosuppressive drugs in whole blood: Validation of a commercially available liquid chromatography/tandem mass spectrometry kit and comparison with immunochemical assays. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2017;31(13):1111–20. <https://doi.org/10.1002/rcm.7887>
 17. Bodnar-Broniarczyk M, Warzyszyńska K, Czerwinska K, et al. Development and validation of the new liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of unbound tacrolimus in the plasma ultrafiltrate of transplant recipients. *Pharmaceutics*. 2022;14(3):632.
 18. Veld AE, Grievink HW, Saghari M, et al. Immunomonitoring of tacrolimus in healthy volunteers: The first step from PK- to PD-based therapeutic drug monitoring? *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4710. <https://doi.org/10.3390/ijms20194710>
 19. Gounden V, Soldin SJ. Tacrolimus measurement: Building a better immunoassay. *Clin Chem*. 2014;60(4):575–6. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.220012>
 20. Li JL, Wang XD, Wang CX, et al. Rapid and simultaneous determination of tacrolimus (FK506) and diltiazem in human whole blood by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Application to a clinical drug-drug interaction study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2008;867(1):111–8. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2008.03.024>
 21. Cremers S, Lyashchenko A, Rai AJ, et al. Challenged comparison of tacrolimus assays. *Scand J Clin Lab Invest*. 2022;82(3):246–50. <https://doi.org/10.1080/00365513.2022.2056858>
 22. Woodard K, Kisler T, Dasgupta A. Good correlation between tacrolimus concentrations using improved CMIA on the Alinity i analyzer and LC-MS/MS method from a reference laboratory but unexpected negative bias with another LC-MS/MS method from a different reference laboratory. *Am J Clin Pathol*. 2024;162(1):2–6. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aaqe005>
 23. Fu M, Chen S, Zheng X, et al. MAGLUMI® tacrolimus (CLIA) assay: Analytical performance and comparison with LC-MS/MS and ARCHITECT CMIA. *Clin Chem Lab Med*. 2025; 63(11):2264–71. <https://doi.org/10.1515/cclm-2025-0181>
 24. Zijp TR, Knobbe TJ, van Hateren K, et al. Expedient quantification of plasma tacrolimus with liquid chromatography tandem mass spectrometry in solid organ transplantation. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2023;1222:123709. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2023.123709>
 25. Koomen JV, Knobbe TJ, Zijp TR, et al. A joint pharmacokinetic model for the simultaneous description of plasma and whole blood tacrolimus concentrations in kidney and lung transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2023;62(8):1117–28. <https://doi.org/10.1007/s40262-023-01259-x>
 26. Guo P, Zhang R, Zhou J, et al. Intracellular tacrolimus concentration correlates with impaired renal function through regulation of the ISAHR-ABC transporter in peripheral blood mononuclear cells. *Int Immunopharmacol*. 2024;126:111233. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.111233>
 27. You J, Chen R, Chai Y, et al. Comparing tacrolimus level monitoring in peripheral blood mononuclear cells and whole blood within one year after kidney transplantation: A single-center, prospective, observational study. *Front Pharmacol*. 2025;16:1622702. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1622702>
 28. Шабунин АВ, Дроздов ПА, Нестеренко ИВ и др. Факторы риска отсроченной функции почечного трансплантата от посмертного донора. *Трансплантология*. 2022;14(3):265–77. Shabunin AV, Drozdov PA, Nesterenko IV, et al. Risk factors for delayed kidney graft function from a deceased donor. *Transplantologiya. The Russian*

- Journal of Transplantation*. 2022;14(3):265–77 (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-3-265-277>
29. Клим Ф. Такролимус при трансплантации почки. Сообщение I. *Нефрология*. 2007;11(2):7–25. Klim F. Tacrolimus in the kidney transplantation. Communication I. *Nephrology*. 2007;11(2):7–25 (In Russ.). EDN: [IUEQOB](https://doi.org/10.1007/s1012860)
 30. Кудря АА. Определение уровня такролимуса в крови у реципиентов почечного трансплантата в отдаленном периоде после трансплантации. В кн.: *Физико-химическая биология как основа современной медицины. Тезисы докладов участников Международной научной конференции, посвященной 75-летию со дня рождения профессора Е.В. Барковского*. Минск; 2021. С. 152–4. Kudrya AA. Determination of tacrolimus blood levels in kidney transplant recipients in the long-term post-transplant period. In: *Physical and chemical biology as the basis of modern medicine. Abstracts of the international scientific conference dedicated to the 75th anniversary of Prof. E.V. Barkovsky*. Minsk; 2021. P. 152–4 (In Russ.). EDN: [GZYZME](https://doi.org/10.1007/tp.000000000004405)
 31. Шабунин АВ, Дроздов ПА, Makeev ДА и др. Персонализированный протокол назначения пролонгированной формы такролимуса реципиентам почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023;25(1):52–61. Shabunin AV, Drozdov PA, Makeev DA, et al. Personalized dosing protocol for extended-release tacrolimus in kidney transplant recipients in the early postoperative period. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2023;25(1):52–61 (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-1-52-61>
 32. Hořková L, Málek I, Kopkan L, Kautzner J. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiol Res*. 2017;66(2):167–80. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933332>
 33. Парабина ЕВ, Фатенков ОВ, Мякотных МН и др. Оценка результатов лечения реципиентов почки на амбулаторном этапе на фоне минимизации иммуносупрессивной терапии. *Лечащий Врач*. 2023;(9):15–21. Parabina EV, Fatenkov OV, Myakotnykh MN. Evaluation of the results of treatment of kidney recipients at the outpatient stage against the background of minimizing immunosuppressive therapy. *Lechaschi Vrach*. 2023;(9):15–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.002>
 34. Schagen MR, Volarevic H, Francke MI. Individualized dosing algorithms for tacrolimus in kidney transplant recipients: Current status and unmet needs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2023;19(7):429–45. <https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2250251>
 35. Han A, Jo AJ, Kwon H, et al. Optimum tacrolimus trough levels for enhanced graft survival and safety in kidney transplantation: A retrospective multicenter real-world evidence study. *Int J Surg*. 2024;110(10):6711–22. <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000001800>
 36. Francke MI, Hesselink DA, Li Y, et al. Monitoring the tacrolimus concentration in peripheral blood mononuclear cells of kidney transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(4):1918–29. <https://doi.org/10.1111/bcp.14585>
 37. Sikma MA, van Maarseveen EM, Hunault CC, et al. Unbound plasma, total plasma, and whole-blood tacrolimus pharmacokinetics early after thoracic organ transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(6):771–80. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00854-1>
 38. Tron C, Woillard JB, Houssel-Debry P, et al. Pharmacogenetic-whole blood and intracellular pharmacokinetic-pharmacodynamic (PG-PK2-PD) relationship of tacrolimus in liver transplant recipients. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230195. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230195>
 39. Kwiatkowska E, Ciecchanowski K, Domanski L, et al. Intra-patient variability (IPV) and the blood concentration normalized by the dose (C/D Ratio) of tacrolimus – Their correlations and effects on long-term renal allograft function. *Biomedicines*. 2022;10(11):2860. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112860>
 40. Khong J, Lee M, Warren C, et al. Tacrolimus dosing in liver transplant recipients using phenotypic personalized medicine: A phase 2 randomized clinical trial. *Nat Commun*. 2025;16(1):4558. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-59739-6>
 41. Hryniewiecka E, Zegarska J, Zochowska D, et al. Dose-adjusted concentrations of mycophenolic acid reflect metabolic ratios in contrast with tacrolimus and cyclosporine. *Biosci Rep*. 2019;39(9):BSR20182031. <https://doi.org/10.1042/bsr20182031>
 42. Woillard JB, Monchaud C, Saint-Marcoux F, et al. Can the area under the curve/trough level ratio be used to optimize tacrolimus individual dose adjustment? *Transplantation*. 2023;107(1):e27–e35. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000004405>
 43. Wang XH, Shao K, An HM, et al. The pharmacokinetics of tacrolimus in peripheral blood mononuclear cells and limited sampling strategy for estimation of exposure in renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(8):1261–72. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03215-9>
 44. Udomkarnjananun S, Schagen MR, Volarević H, et al. Prediction of the intra-T lymphocyte tacrolimus concentration after kidney transplantation with population pharmacokinetic modeling. *Clin Pharmacol Ther*. 2025;117(1):162–73. <https://doi.org/10.1002/cpt.3419>
 45. Cheng F, Li Q, Cui Z, et al. Tacrolimus concentration prediction using combined clinical and genetic factors in the perioperative period of kidney transplantation. *J Immunol Res*. 2022;2022:3129389. <https://doi.org/10.1155/2022/3129389>
 46. Jiao W, Zhang Z, Xu Y, et al. Butyric acid normalizes hyperglycemia caused by tacrolimus-induced gut microbiota. *Am J Transplant*. 2020;20(9):2413–24. <https://doi.org/10.1111/ajt.15880>
 47. Клим Ф. Такролимус при трансплантации почки. Сообщение II. *Нефрология*. 2007;11(4):18–27. Klim F. Tacrolimus in the kidney transplantation. Communication II. *Nephrology*. 2007;11(4):18–27 (In Russ.). EDN: [JTYGIX](https://doi.org/10.1007/tp.0000000000001800)
 48. Bekersky I, Dressler D, Mekki QA. Effect of low- and high-fat meals on tacrolimus absorption following 5 mg single oral doses to healthy human subjects. *Clin Pharmacol* 2001; 41(2):176–82. <https://doi.org/10.1177/00912700122009999>
 49. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(1):19–24. <https://doi.org/10.1002/cpt.113>
 50. Moreau C, Debray D, Lorio MA, et al. Interaction between tacrolimus and omeprazole in a pediatric liver transplant recipient. *Transplantation*. 2006;81(3):487–8. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000194861.59543.b9>
 51. Concha J, Sangüesa E, Saez-Benito AM, et al. Importance of pharmacogenetics and drug-drug interactions in a kidney transplanted patient. *Life (Basel)*. 2023;13(8):1627. <https://doi.org/10.3390/life13081627>
 52. Aouad H, Faucher Q, Sauvage FL, et al. A multi-omics investigation of tacrolimus off-target effects on a proximal tubule cell-line. *Pharmacol Res*. 2023;192:106794. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106794>
 53. van Gelder T, Gelinck A, Meziyerh S, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus after kidney transplantation: Trough concentration or area under curve-based monitoring? *Br J Clin Pharmacol*. 2025;91(6):1600–6. <https://doi.org/10.1111/bcp.16098>
 54. Hirai T, Morikawa Y, Onishi R, et al. Impact of glycaemic control and CYP3A5 polymorphisms on tacrolimus trough concentrations after adult kidney transplantation. *Br J Clin*

- Pharmacol.* 2023;89(6):1852–61. <https://doi.org/10.1111/bcp.15662>
55. Yu M, Liu M, Zhang W, Ming Y. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation. *Curr Drug Metab.* 2018;19(6):513–22. <https://doi.org/10.2174/1389200219666180129151948>
56. Burgehelea D, Moisoiu T, Ivan C, et al. The use of machine learning algorithms and the mass spectrometry lipidomic profile of serum for the evaluation of tacrolimus exposure and toxicity in kidney transplant recipients. *Biomedicines.* 2022;10(5):1157. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051157>
57. Süsal C, Döhler B. Late intra-patient tacrolimus trough level variability as a major problem in kidney transplantation: A collaborative transplant study report. *Am J Transplant.* 2019;19(10):2805–13. <https://doi.org/10.1111/ajt.15346>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: З.Р. Хайбуллина – концепция работы, написание текста рукописи, формулировка выводов и заключения, утверждение окончательной версии статьи для публикации; С.И. Исмаилов – концепция работы, участие в написании текста рукописи, консультативная помощь; Н.У. Махсумова – работа с источниками литературы; Н.М. Джураева – участие в написании основной части; Х.В. Абдухалимова – техническая коррекция текста рукописи.

Благодарности. Коллектив авторов благодарит профессора Ф.Ш. Бахритдинова за ценные консультации при обсуждении материалов статьи.

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Zarina R. Khaibullina* conceptualized and designed the study, drafted the manuscript, formulated the conclusions and approved the final version of the manuscript for publication. *Saidmurad I. Ismailov* conceptualized the study, participated in drafting the manuscript and provided consultative assistance. *Nargiza U. Makhsumova* searched and analyzed the literature data. *Nigora M. Dzhuraeva* participated in drafting the main body of the manuscript. *Khanum V. Abdukhalimova* performed technical editing and proofreading of the manuscript.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to professor Fazliddin Sh. Bakhritdinov for valuable consultations and expert advice during the discussion of the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Хайбуллина Зарина Руслановна, д-р мед. наук, профессор / **Zarina R. Khaibullina**, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-0745>

Исмаилов Саидмурад Ибрагимович, д-р мед. наук, профессор / **Saidmurad I. Ismailov**, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4646-3938>

Махсумова Наргиза Усманджановна / **Nargiza U. Makhsumova**
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6675-5284>

Джураева Нигора Мухсумовна, д-р мед. наук, профессор / **Nigora M. Dzhuraeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2232-8264>

Абдухалимова Ханум Валентиновна, канд. мед. наук / **Khanum V. Abdukhalimova**, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3294-4183>

Поступила 24.11.2025

После доработки 20.03.2026

Принята к публикации 21.04.2026

Online first 29.04.2026









Received November 24, 2026

Revised March 20, 2026

Accepted April 21, 2026

Online first April 29, 2026



А.А. Ковалева¹ ✉ 
Д.И. Поздняков² 
Н.Б. Шабанова² 
Ю.Ю. Жидкова¹ 
Л.И. Калюжная-Земляная¹ 
Д.В. Товпеко¹ 
Э.Ф. Степанова² 
О.А. Ватанская¹ 
Е.А. Климкина¹ 
Е.С. Смирнова¹ 

Изучение регенеративной активности спреев, полученных на основе вартонова студня пуповины человека, в экспериментальном исследовании

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

² Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр-т Калинина, д. 11, г. Пятигорск, 357532, Российская Федерация

✉ Ковалева Анастасия Александровна; kafedra_farmacii@vmeda.org, kovaleva.a.al@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Для реализации государственной стратегии «Фарма 2030» необходимо создание высокотехнологичных отечественных препаратов, в том числе бесклеточных тканеинженерных композиций, характеризующихся высокой эффективностью и низкой иммуногенностью. В рамках этой задачи проводится разработка и изучение фармакологических свойств спрея регенеративного действия для лечения ожоговых ран IIb–IIIa степени, который представляет собой тканеинженерную композицию из бесклеточного биоматериала пуповины человека и антимикробного компонента.

ЦЕЛЬ. Оценка регенеративной активности экспериментальных составов спрея, полученных на основе вартонова студня пуповины человека, на модели ожога у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Разработанные составы спрея включали биодegradуемый лиофилизированный гидролизат бесклеточного матрикса вартонова студня пуповины человека и антибактериальные препараты: состав № 1 — с добавлением гентамицина сульфата, состав № 2 — неомицина сульфата. В качестве препарата сравнения использовали аэрозоль «Олазол» («Алтайвитамины», Россия). Исследование проводили на модели глубокого ожога у взрослых крыс. Животные были разделены на группы, получавшие лечение экспериментальными составами спреев, препаратом сравнения, группу контроля (без лечения), группу интактных животных. Оценка регенеративной активности включала измерение площади раневого дефекта, а также концентрации лейкоцитов, С-реактивного белка (СРБ) и эпидермального фактора роста (ЭФР) при исследовании крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ. К 28-м суткам наблюдения оба состава спрея статистически значимо превосходили препарат сравнения по уменьшению площади ожоговой раны: состав № 1 — на 66%, состав № 2 — на 20%. Применение экспериментальных составов спрея и препарата сравнения сопровождалось снижением уровня лейкоцитов и СРБ до значений, сопоставимых с таковыми у интактных животных. Концентрация ЭФР в экспериментальных группах статистически значимо повысилась: при лечении составом № 1 — на 104,0%, составом № 2 — на 76,5% относительно группы контроля и на 106,5 и 78,8% соответственно относительно группы интактных животных.

ВЫВОДЫ. Экспериментальные составы спрея, полученные на основе вартонова студня пуповины человека, обладают высокой регенеративной активностью, статистически значимо ускоряя заживление глубоких ожоговых ран и уменьшая выраженность воспалительного ответа у крыс. Результаты работы свидетельствуют о целесообразности их дальнейшего доклинического и клинического изучения с перспективой внедрения в клиническую комбустиологию.

Ключевые слова: регенеративный спрей; вартонов студень пуповины человека; гентамицин; неомицин; тканевая инженерия; регенерация тканей; модель ожога у крыс; эпидермальный фактор роста

Для цитирования: Ковалева А.А., Поздняков Д.И., Шабанова Н.Б., Жидкова Ю.Ю., Калюжная-Земляная Л.И., Товпеко Д.В., Степанова Э.Ф., Ватанская О.А., Климкина Е.А., Смирнова Е.С. Изучение регенеративной активности спреев, полученных на основе вартонова студня пуповины человека, в экспериментальном исследовании. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2026;16(3):308–318. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-308-318>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anastasiya A. Kovaleva¹ ✉ 
Dmitry I. Pozdnyakov² 
Natalia B. Shabanova² 
Yunna Yu. Zhidkova¹ 
Lidia I. Kalyuzhnaya-
Zemlyanaya¹ 
Dmitry V. Tovpeko¹ 
Eleonora F. Stepanova² 
Olga A. Vatanskaya¹ 
Ekaterina A. Klimkina¹ 
Elena S. Smirnova¹ 

Investigation of the Regenerative Activity of Sprays Derived from Human Umbilical Cord Wharton's Jelly in an Experimental Study

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov,
6G Academician Lebedev St., St. Petersburg 194044, Russian Federation

² Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute,
branch of the Volgograd State Medical University,
11 Kalinin Ave., Pyatigorsk 357532, Russian Federation

✉ Anastasiya A. Kovaleva; kafedra_farmacii@vmeda.org,
kovaleva.a.al@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Implementation of the state strategy “Pharma 2030” requires the development of high-tech domestic drugs, including acellular tissue-engineered composites characterized by high efficacy and low immunogenicity. As part of this effort, a regenerative spray for the treatment of grade IIb–IIIa burn wounds is being developed and its pharmacological properties are being studied. This spray is a tissue-engineered composite of acellular human umbilical cord biomaterial and an antimicrobial component.

AIM. To evaluate the regenerative activity of experimental spray formulations derived from human umbilical cord Wharton's jelly in a rat burn model.

MATERIALS AND METHODS. The developed spray formulations contained a biodegradable lyophilized hydrolysate of the acellular matrix of human umbilical cord Wharton's jelly and antibacterial agents: formulation No. 1 included gentamicin sulfate, formulation No. 2 included neomycin sulfate. Olazol aerosol (Altayvitamins, Russia) was used as the reference drug. The study was performed on a deep burn model in adult rats. The animals were divided into groups that received treatment with the experimental sprays, the reference drug, a control group (no treatment), and a group of intact animals. Regenerative activity was assessed by measuring the wound defect area and by determining blood leukocyte count, C-reactive protein (CRP) concentration, and epidermal growth factor (EGF) level.

RESULTS. By day 28 of observation, both spray formulations showed a statistically significant advantage over the reference drug in reducing the burn wound area: formulation No. 1 by 66%, formulation No. 2 by 20%. Treatment with the experimental formulations and the reference drug resulted in a decrease in leukocyte count and CRP level to values comparable with those of intact animals. The blood EGF concentration increased significantly in the experimental groups: with formulation No. 1 by

104.0% and with formulation No. 2 by 76.5% compared with the control group, and by 106.5% and 78.8%, respectively, compared with the intact animal group.

CONCLUSIONS. The experimental spray formulations derived from human umbilical cord Wharton's jelly demonstrate high regenerative activity, significantly accelerating the healing of deep burn wounds and reducing the severity of the inflammatory response in rats. The results support the feasibility of further preclinical and clinical investigation of these compositions, with a view to their introduction into clinical combustingology.

Keywords: regenerative spray; human umbilical cord Wharton's jelly; gentamicin; neomycin; tissue engineering; tissue regeneration; rat burn model; epidermal growth factor

For citation: Kovaleva A.A., Pozdnyakov D.I., Shabanova N.B., Zhidkova Yu.Yu., Kalyuzhnaya-Zemlyanaya L.I., Tovpeko D.V., Stepanova E.F., Vatskaya O.A., Klimkina E.A., Smirnova E.S. Investigation of the regenerative activity of sprays derived from human umbilical cord Wharton's jelly in an experimental study. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(3):308–318. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-308-318>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Стратегией развития фармацевтической отрасли «Фарма 2030» поставлены четкие цели по переходу российских производителей от производства дженериков к оригинальным лекарственным препаратам. Особенно востребованы исследования в области разработки новых высокотехнологичных лекарственных средств, в том числе включающих тканеинженерные препараты [1].

Тканеинженерные препараты, как правило, содержат модифицированные клетки или ткани человеческого либо животного происхождения, выполняющие в организме реципиента иную функцию, чем в организме донора. Такие препараты предназначены для применения в целях регенерации, репарации или замены ткани человека, их способность стимулировать биологические механизмы открывает новые возможности в различных областях медицины¹.

Большинство зарегистрированных тканеинженерных препаратов представляют собой клеточные продукты, но наряду с этим стремительно развивается направление по изготовлению бесклеточных тканеинженерных композиций из тканей животных и человека [2]. Одним из примеров создания ксеногенных композиций является децеллюляризация дермы свиньи и наложение ее в качестве трансплантата на раневую поверхность человека. За счет удаления клеток животного, но при сохранении структурных коллагеновых волокон создается оптимальная среда для миграции клеток пациента [3]. За рубежом опубликованы работы [4–6] по изучению

возможности применения в лечении пациентов тканеинженерных препаратов из биоматериала животных. Несмотря на положительный регенеративный эффект, такие трансплантаты имеют серьезные недостатки: иммунный ответ реципиента, достаточно агрессивные реагенты для децеллюляризации тканей, цитотоксичные для клеток реципиента, сохранение некоторых эпителиев, вызывающих воспаление и отторжение трансплантата у пациента [7, 8].

Представляется перспективным использование вартонова студня (ВС) пуповины человека в качестве биологического материала для изготовления тканеинженерных лекарственных препаратов. ВС представляет собой соединительную ткань пупочного канатика и обладает богатым биохимическим составом, наделяющим его высокой регенеративной активностью. В ВС было обнаружено 566 белков, большая часть из которых – это множественные типы коллагена, в основном фибриллярные (типы I, III, V, VI), а также связанные с фибриллами (тип XII) и сетевые (тип IV) [9]. Помимо различных типов коллагенов, в ВС выявлено высокое содержание гиалуроновой кислоты и сульфатированных гликозаминогликанов (ГАГ) [10]. В меньших количествах, но не менее значимых по биологической активности, были обнаружены трансформирующий фактор роста (TGF-β3), люмикан, декорин, тенасцин, фибронектин и библикан, играющие ключевую роль в регуляции регенеративного процесса раны [9].

Способность ВС улучшать регенерацию тканей детерминирована его внеэмбриональным

¹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

происхождением и является следствием сохранности уникальных фенотипических характеристик, свойственных периоду внутриутробного развития, в том числе способности к заживлению без формирования рубца. ВС служит уникальным источником активных молекул, формирующих выраженную противовоспалительную среду. Важной особенностью эмбриональных и внеэмбриональных тканей является специфический цитокиновый профиль. К основным цитокинам, выявляемым в ВС, относятся: противовоспалительные интерлейкин-10 (IL-10) и интерлейкин-1RA (IL-1RA), интерлейкин-6 (IL-6), который может проявлять не только провоспалительные, но и регенераторные свойства, интерлейкин-8 (IL-8), обладающий ангиогенной активностью. При этом именно высокий уровень IL-10 рассматривается как один из ключевых факторов, обеспечивающих противовоспалительную и регенераторную направленность действия бесклеточных продуктов на основе пуповины. IL-10 супрессирует провоспалительные сигнальные пути, ограничивая избыточное воспаление и создавая благоприятные условия для репаративных процессов [11].

Помимо перечисленных иммуномодулирующих цитокинов, важнейшую роль в регуляции репаративных процессов играют изоформы трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), которые контролируют пролиферацию фибробластов и синтез внеклеточного матрикса. Для тканей фетального фенотипа, в том числе для пуповины человека, характерен особый профиль этих изоформ: концентрация профибротической изоформы TGF- β 1 остается низкой, тогда как уровень регуляторной изоформы TGF- β 3 значительно выше. Именно количественное преобладание TGF- β 3 над TGF- β 1 рассматривается в качестве одного из центральных молекулярных механизмов, предотвращающих избыточное отложение коллагена и, как следствие, образование грубого рубца в процессе заживления раны. Таким образом, баланс изоформ TGF- β 1/TGF- β 3 является критическим детерминантом, направляющим раневой процесс в сторону регенерации, а не фиброзного рубцевания [12, 13].

Сотрудниками Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова разработана технология получения биodeградируемого лиофилизированного гидролизата бесклеточного матрикса ВС. Ключевыми характеристиками конечного продукта являются сохранение активных компонентов в составе и естественной архитектуры внеклеточного матрикса, высокая пористость

и гигроскопичность, отсутствие цитотоксичности и иммуногенности. Экспериментальные исследования подтвердили ускорение формирования грануляционной ткани, стимуляцию ангиогенеза в зоне раневого дефекта и сокращение времени эпителизации раневой поверхности [14]. Разработанный гидролизат представляет собой перспективный материал для лечения обширных раневых дефектов, трофических язв и ожогов, который обеспечивает эффективный каркас для клеточной миграции и неоваскуляризации [9, 15, 16].

В настоящее время проводится разработка лекарственных препаратов с включением лиофилизированного гидролизата бесклеточного матрикса ВС, в частности спрея регенерирующего действия для наружного применения. Использование такого спрея возможно в терапии ожоговых ран IIb и IIIa степени, характеризующихся глубоким некрозом тканей и деструкцией дермального слоя. Отсутствие полноценного дермального каркаса приводит к длительной и часто неполноценной реэпителизации, высокому риску инфицирования и формированию рубцов [17]. Применение спрея, полученного на основе ВС, позволяет обеспечить рану необходимым субстратом и ускоряет восстановление дермального слоя. Преимущество спрея как лекарственной формы состоит в значительном сокращении времени обработки ожоговой поверхности, равномерном распределении и безболезненном нанесении. Поскольку наиболее частым осложнением ожоговых ран является инфицирование, то целесообразно внесение в состав спрея антимикробного компонента, который на ранних этапах будет препятствовать развитию раневой инфекции.

Цель работы – оценка регенеративной активности экспериментальных составов спрея, полученных на основе вартонова студня пуповины человека, на модели ожога у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Изготовление лиофилизированного гидролизата бесклеточного матрикса ВС. Методика включает двухэтапную обработку, начинающуюся с удаления сосудов из нативного образца вартонова студня пуповины человека (рис. 1) и последующей децеллюляризации 0,05% раствором додецилсульфата натрия (Zhishang Chemical Co., Ltd, Китай) в течение суток для полного удаления клеточных компонентов, после чего следует первичная лиофилизация полученного бесклеточного матрикса.



Фотография выполнена авторами / The photograph was taken by the authors

Рис. 1. Вартонов студень пуповины человека после удаления сосудов

Fig. 1. Wharton's jelly of the human umbilical cord after removal of vessels

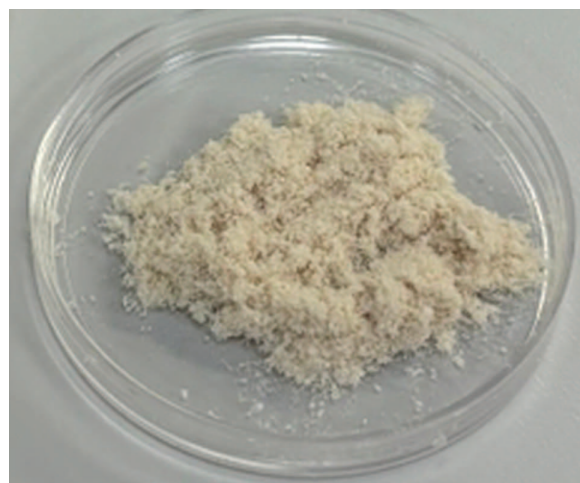
На следующем этапе осуществляется ферментативный гидролиз матрикса солянокислым раствором пепсина (1:3000, Servicebio, Китай, CAS 9001-75-6) в течение 72 ч при контролируемых температурных условиях с последующей лиофилизацией, позволяющей получить его лиофилизированный гидролизат (рис. 2), который может быть подвергнут радиационной стерилизации при 25 кГр.

Экспериментальные препараты. Проведенный анализ данных литературы показал, что микробиота ожоговых ран характеризуется высоким уровнем обсемененности и доминированием таких патогенов, как *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* [18, 19]. С учетом данного микробиологического профиля в качестве вариантов на роль антимикробного компонента в состав спрея было отобрано два антибиотика: гентамицина сульфат, обладающий выраженной активностью против *P. aeruginosa*² [20], и неомицина сульфат, направленный на подавление грамположительной микрофлоры, в первую очередь *S. aureus*³ [21].

Для проведения исследования было смоделировано два экспериментальных состава спрея. Состав № 1 содержал в качестве действующих веществ лиофилизированный гидролизат бесклеточного матрикса ВС и гентамицина сульфат, состав № 2 – лиофилизированный гидролизат бесклеточного матрикса ВС и неомицина сульфат. В качестве растворителя в обоих составах использовалась вода. Разработанные образцы не имеют аналогов среди зарегистрированных лекарственных препаратов, поэтому

препаратом сравнения был выбран аэрозоль «Олазоль» («Алтайвитамины», Россия), обладающий регенеративным, антибактериальным и анальгезирующим эффектами.

Экспериментальные животные. Работа выполнена на 35 крысах-самцах линии Wistar массой 240–260 г, возрастом 10–12 недель, полученных из питомника «Рапполово» (Всеволожский район, Ленинградская область, д. Рапполово). В ходе эксперимента животных содержали в полипропиленовых боксах группами по 7 особей. В помещениях для животных поддерживали режим день/ночь, температуру на уровне



Фотография выполнена авторами / The photograph was taken by the authors

Рис. 2. Лيوфилизированный гидролизат бесклеточного матрикса вартонова студня пуповины человека

Fig. 2. Lyophilized hydrolysate of the acellular matrix of human umbilical cord Wharton's jelly

² Гентамицин – описание вещества, фармакология, применение, противопоказания. <https://www.rlsnet.ru/active-substance/gentamicin-104>

³ Неомицин – описание вещества, фармакология, применение, противопоказания, активное вещество Неомицин. <https://www.rlsnet.ru/active-substance/neomicin-1498>

20–26 °С и относительную влажность воздуха 30–70%. Корм и вода были в свободном доступе. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС о защите животных, используемых для научных целей, от 22.09.2010 и Рекомендациями Коллегии ЕЭК от 14.11.2023 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований» и было одобрено независимым Этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, протокол № 297 от 17.12.2024.

В зависимости от проводимого лечения животных разделили на четыре группы (по 7 особей в каждой): 1 – контроль (без лечения), 2 – препарат сравнения, 3 – спрей (экспериментальный состав № 1), 4 – спрей (экспериментальный состав № 2). Дополнительно сформировали группу интактных животных без моделирования ожога и без лечения, которая служила группой сравнения для выявления различий в показателях крови между здоровыми животными и животными с ожоговой травмой.

Методы

Моделирование ожоговой травмы. В модели глубокого ожога у взрослых крыс использовали термическое воздействие на кожу животных с помощью металлической пластины диаметром 23 мм, нагретой до 100 °С. Перед моделированием травмы крыс анестезировали внутрибрюшинной инъекцией хлоралгидрата (350 мг/кг). Участок кожи на правом боку выбривали, после чего на него помещали металлическую пластину, предварительно нагретую до температуры 100 °С с помощью электрического нагревателя. Воздействие продолжалось 10 сек, после чего пластину удаляли. До полного пробуждения животных содержали под согревающей лампой для поддержания температуры тела (+25 °С) [22]. Площадь ожоговой раны оценивали планиметрически с помощью инфракрасной камеры сразу после нанесения повреждения и на 7, 14, 21, 28 сут исследования. Для этого животных анестезировали внутрибрюшинной инъекцией хлоралгидрата (350 мг/кг) и фиксировали в ре-стрейнере. Полученные тепловые карты использовали для расчета площади раневого дефекта, который выражали в квадратных миллиметрах (мм²). Общий период наблюдения за состоянием ожоговой раны составил 28 сут, в течение которых ее ежедневно обрабатывали экспериментальными препаратами.

Проведение исследований крови. Образцы крови для определения концентрации лейкоцитов отбирали из подъязычной вены животных в гепаринизированные микропробирки. Для проведения биохимического анализа осуществляли забор цельной крови из брюшной аорты в вакутейнеры с ЭДТА-К3. Полученные образцы центрифугировали при 1000 g в течение 20 мин для получения сыворотки крови, которую в дальнейшем использовали для проведения иммуноферментного анализа.

Концентрацию лейкоцитов определяли на ветеринарном гематологическом анализаторе Mindray BC 2800vet (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics, КНР) с использованием метода кондуктометрии (импедансного метода). Принцип метода основан на регистрации изменений электрического импеданса в апертуре детектора при прохождении через нее клеток крови. Амплитуда возникающих при этом импульсов пропорциональна объему клеток, а их количество соответствует числу клеточных элементов. Анализ клеток проводили в установленном диапазоне размеров с использованием программных дискриминаторов.

Концентрации С-реактивного белка (СРБ) и эпидермального фактора роста (ЭФР) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реагентов (Clou-Clone Corp., США). Анализ сыворотки крови проводили в соответствии с протоколом производителя, который включал последовательную инкубацию с анализируемым образцом, детектирующими антителами и конъюгатом с последующими циклами промывки. Ферментативную реакцию визуализировали с помощью ТМБ-субстрата (триметилбензол) и останавливали стоп-раствором (1М раствор серной кислоты). Оптическую плотность регистрировали на иммуноферментном микропланшетном автоматическом анализаторе Infinite F50 (Tecan Austria GmbH, Австрия), для количественной оценки применяли программное обеспечение Magellan 7.0 (Tecan Austria GmbH, Австрия).

Статистический анализ данных проводили с использованием программного комплекса StatPlus 7.0 (AnalystSoft, США). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка, а однородность дисперсий – с помощью теста Левена. Для оценки статистически значимых различий между группами применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). В случае выявления значимых

различий проводили пост-хок анализ: при нормальном распределении данных – тестом Тьюки, а при отклонении от нормального распределения – критерием Краскела – Уоллиса с последующим парным сравнением по методу Данна. Во всех случаях статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние экспериментальных препаратов на площадь ожоговой раны у крыс

После нанесения повреждения площадь ожогового дефекта не отличалась между группами испытуемых особей. В течение последующих 28 сут наблюдения летальных исходов среди крыс не отмечалось, установлена положительная динамика течения раневого процесса вследствие ожогового повреждения. Так, в группе контроля к 28 сут площадь нанесенной ожоговой раны уменьшалась на 78%. Препарат сравнения не оказывал существенного влияния на динамику раневого процесса по сравнению с группой контроля. К 28 сут размеры ожогового дефекта отличались между группами только на уровне тенденции – на 26,8%.

Терапия экспериментальным составом № 1 приводила к статистически значимому уменьшению площади ожогового дефекта по сравнению с группой контроля и группой препарата сравнения начиная с 14 сут наблюдения. К 28 сут

медиана площади раны в сравнении с группой контроля была меньше на 70% ($p < 0,05$), а по сравнению с группой препарата сравнения – на 66% ($p < 0,05$).

Применение экспериментального состава № 2 также способствовало более быстрому заживлению ожогового дефекта. Статистически значимые отличия по сравнению с группой контроля и группой препарата сравнения отмечались начиная с 14 сут наблюдения, к 28 сут медиана площади ожоговой раны в группе, получавшей лечение экспериментальным составом № 2 была меньше по сравнению с этими группами на 30% ($p < 0,05$) и 20% ($p < 0,05$) соответственно.

Также было установлено, что применение экспериментального состава № 1 оказывало более выраженное положительное влияние на течение раневого процесса по сравнению составом № 2, различия в размерах площади ожогового дефекта достигали статистически значимых значений во все сроки наблюдения (табл. 1, 2).

Влияние экспериментальных препаратов на концентрацию лейкоцитов в крови у крыс на фоне терапии ожоговой раны

Ожоговая травма вызывала выраженный лейкоцитоз: в группе контроля уровень лейкоцитов превышал показатели в группе интактных животных на 105,7%. Данное увеличение является

Таблица 1. Динамика площади ожоговых ран у крыс в различные сроки после нанесения повреждения и последующей обработки экспериментальными препаратами (Me [Q_{25} ; Q_{75}], мм²)

Table 1. Dynamics of burn wound area in rats at different time points after injury and subsequent treatment with experimental formulations (Me [Q_{25} ; Q_{75}], mm²)

№ п/п Item No.	Группа Group	Срок наблюдения Observation period				
		0 сут Day 0	7 сут Day 7	14 сут Day 14	21 сут Day 21	28 сут Day 28
1	Контроль Control	449,7 [448,8; 450,7]	406,1 [404,2; 411,6]	328,3 [327,6; 329,0]	246,2 [245,7; 246,8]	101,0 [95,5; 107,0]
2	Препарат сравнения Comparator drug	464,6 [443,8; 474,7]	418,1 [399,0; 434,4]	297,1 [271,2; 323,8]	222,8 [203,4; 242,8]	89,6 [86,1; 96,9]
3	Состав № 1 Composition No. 1	457,6 [430,3; 451,1]	391,0 [389,7; 393,6]	246,8 [229,4; 261,0]	160,4 [149,1; 169,6]	31,1 [30,1; 31,5]
4	Состав № 2 Composition No. 2	448,8 [431,1; 463,3]	403,9 [383,3; 408,5]	290,1 [288,5; 292,9]	204,1 [202,0; 212,6]	71,1 [69,7; 76,5]
<i>p</i> -уровень, ANOVA <i>p</i> -value, ANOVA		(1÷4)=0,6857	(1÷4)=0,0951	(1÷4)=0,0009	(1÷4)=0,0002	(1÷4)=0,0003
<i>p</i> -уровень, тест Тьюки <i>p</i> -value, Tukey test				(1-3)=0,0017 (1-4)=0,014 (2-3)=0,0163 (3-4)=0,0104	(1-3)=0,0039 (1-4)=0,0141 (2-3)=0,045 (3-4)=0,0039	(1-3)=0,0005 (1-4)=0,0039 (2-3)=0,0039 (2-4)=0,0021 (3-4)=0,0021

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Таблица 2. Динамика заживления ожоговых ран у крыс в различные сроки после нанесения повреждения и последующей обработки экспериментальными препаратами

Table 2. Dynamics of burn wound healing in rats at different time points after injury and subsequent treatment with experimental formulations

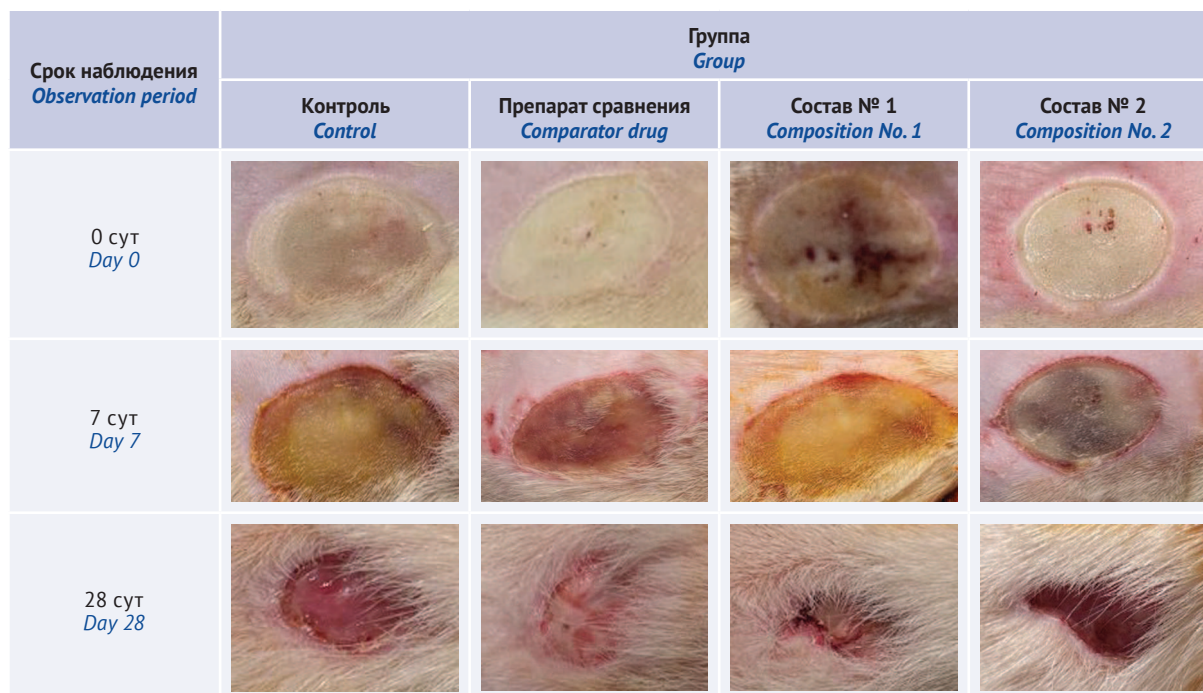


Таблица составлена авторами по собственным данным, фотографии выполнены авторами / The table was prepared by the authors using their own data, the photographs were taken by the authors

Таблица 3. Концентрация лейкоцитов, С-реактивного белка (СРБ), эпидермального фактора роста (ЭФР) в крови у крыс после нанесения повреждения и последующей обработки экспериментальными препаратами (Ме [Q₂₅; Q₇₅])

Table 3. Blood concentrations of leukocytes, C-reactive protein (CRP), and epidermal growth factor (EGF) in rats after injury and subsequent treatment with experimental formulations (Me [Q₂₅; Q₇₅])

№ п/п <i>Item No.</i>	Группа <i>Group</i>	Количество лейкоцитов, ×10 ⁹ /л <i>Leukocyte count, ×10⁹/L</i>	Концентрация СРБ, нг/мл <i>CRP concentration, ng/mL</i>	Концентрация ЭФР, пг/мл <i>EGF concentration, pg/mL</i>
1	Контроль <i>Control</i>	9,0 [8,7; 9,2]	27,9 [27,6;28,3]	242,4 [214,62; 261,6]
2	Препарат сравнения <i>Comparator drug</i>	4,4 [4,4; 4,6]	18,2 [18,1;18,4]	204,0 [202,1;205,2]
3	Состав № 1 <i>Composition No. 1</i>	4,5 [4,4; 4,7]	17,7 [17,6;17,9]	494,5 [490,9; 497,6]
4	Состав № 2 <i>Composition No. 2</i>	4,6 [4,5; 4,7]	17,7 [17,6;17,9]	427,8 [424,7; 430,0]
<i>p-уровень, тест Тьюки p-value, Tukey test</i>		(1-2)<0,001 (1-3)<0,001 (1-4)<0,001	(1-2)<0,001 (1-3)<0,001 (1-4)<0,001	(1-3)<0,001 (1-4)<0,001 (2-3)<0,001 (2-4)<0,001

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

типичным патофизиологическим ответом, отражающим развитие системного воспаления в ответ на обширное повреждение тканей. Применение всех экспериментальных препаратов как различных составов спрея (№ 1, 2), так и препарата сравнения, оказывало выраженный

противовоспалительный эффект. Во всех случаях терапия приводила к статистически значимому уменьшению концентрации лейкоцитов относительно группы контроля, возвращая ее к уровню, сопоставимому с группой интактных животных (табл. 3).

Влияние экспериментальных препаратов на концентрацию С-реактивного белка в сыворотке крови у крыс на фоне терапии ожоговой раны

Уровень СРБ определяли в качестве маркера острой фазы воспаления. Его концентрация закономерно возрастает при системном воспалительном ответе, что позволяет объективно оценить тяжесть воспалительного процесса и эффективность противовоспалительной терапии [23]. У крыс группы контроля было зафиксировано значительное увеличение концентрации СРБ по сравнению с интактными животными – на 238,2%, что подтверждает развитие выраженного системного воспаления в ответ на ожоговую травму. Применение всех экспериментальных препаратов приводило к статистически значимому снижению уровня СРБ по сравнению с группой контроля: в группе препарата сравнения на 34,9%, в группе экспериментального состава № 1 на 36,6%, в группе экспериментального состава № 2 на 36,6%. Значения концентрации СРБ в этих группах приближались к показателям интактных животных, статистически значимых различий между группами не отмечалось (табл. 3).

Влияние экспериментальных препаратов на концентрацию эпидермального фактора роста в сыворотке крови у крыс на фоне терапии ожоговой раны

Оценка концентрации ЭФР является важным показателем в контексте изучения регенеративных свойств исследуемого спрея. ЭФР – это ключевой регулятор пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, оказывающий значимое влияние на скорость эпителизации раневой поверхности [24]. В группе контроля и у животных, получавших препарат сравнения, концентрация ЭФР статистически значимо превышала показатели интактных животных на 62,3 и 36,6% соответственно, что отражает компенсаторную активацию эндогенных регенеративных механизмов. У крыс, раны которых обрабатывали экспериментальными составами № 1 и 2, концентрация ЭФР была значительно выше по сравнению с группой контроля – на 104,0 и 76,5% соответственно, а также по сравнению с группой, получающей терапию препаратом сравнения, – на 142,3 и 109,7% соответственно (табл. 3). Полученные результаты демонстрируют, что экспериментальные составы спрея с лиофилизированным гидролизатом бесклеточного матрикса ВС и антибиотиками обладают выраженной

способностью стимулировать эндогенную продукцию ЭФР, существенно превосходя по этому показателю как группу контроля, так и группу препарата сравнения.

При интерпретации результатов необходимо учитывать некоторые ограничения исследования. Ограничения связаны с малым размером выборки ($n=7$ в группе), использованием только крыс-самцов линии Wistar, отсутствием гистологического анализа и оценки ряда иммунологических маркеров (провоспалительные цитокины, оксидативный стресс). Дальнейшие направления исследований включают проведение гистологического анализа, оценку токсичности и тестирование экспериментальных составов спрея на других моделях ран.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальные составы спрея, полученные на основе вартонова студня пуповины человека, показали высокую эффективность при лечении глубокого ожога у крыс. Составы № 1 и 2 статистически значимо превосходили препарат сравнения по уменьшению площади ожогового дефекта на 66 и 20% соответственно. Биохимический анализ крови подтвердил противовоспалительное действие и способность экспериментальных составов спрея стимулировать регенерацию: повышение концентрации ЭФР относительно группы контроля составило для состава № 1 – 104,0% ($p<0,05$), для состава № 2 – 76,5% ($p<0,05$). Экспериментальный состав № 1, содержащий гентамицина сульфат, продемонстрировал более выраженный терапевтический эффект и может быть рекомендован для дальнейших исследований.

Полученные данные свидетельствуют о перспективности экстраполяции полученных результатов на человека, целесообразности дальнейшего доклинического и клинического изучения разработанных экспериментальных составов спрея с лиофилизированным гидролизатом бесклеточного матрикса вартонова студня пуповины человека и антибактериальными препаратами с возможностью их дальнейшего внедрения в практику лечения ожогов. Применение таких препаратов может способствовать сокращению сроков заживления ран, снижению частоты инфекционных осложнений и летальности, а также расширению номенклатуры отечественных высокотехнологичных лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пономарева ДВ. Правовой режим обращения высокотехнологичных лекарственных препаратов: опыт межгосударственных интеграционных объединений. *Lex Genetica*. 2025;4(2):28–46. Ponomareva DV. Legal regime of circulation of high-tech medicinal products: Experience of interstate integration associations. *Lex Genetica*. 2025;4(2):28–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.17803/lex-gen-2025-4-2-28-46>
2. Liang R, Pan R, He L, et al. Decellularized extracellular matrices for skin wound treatment. *Materials (Basel)*. 2025;18(12):2752. <https://doi.org/10.3390/ma18122752>
3. Lin Z, Nica C, Sculean A, Asparuhova MB. Enhanced wound healing potential of primary human oral fibroblasts and periodontal ligament cells cultured on four different porcine-derived collagen matrices. *Materials (Basel)*. 2020;13(17):5819. <https://doi.org/10.3390/ma13173819>
4. Li T, Javed R, Ao Q. Xenogeneic decellularized extracellular matrix-based biomaterials for peripheral nerve repair and regeneration. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(12):2152–63. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666201111103815>
5. Wermker K, Hogrebe M, Gellrich NC, et al. Covering skin defects with a xenogeneic collagen matrix in comparison with a skin graft – A multicenter randomized controlled trial. *J Craniomaxillofac Surg*. 2024;52(1):101–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2023.10.009>
6. Chintalapudi N, Rice OM, Hsu JR. The use of xenogenic dermal matrices in the context of open extremity wounds: where and when to consider? *OTA Int*. 2023;6(4 Suppl):e237. <https://doi.org/10.1097/O19.0000000000000237>
7. Özdemir BH. Navigating immunological barriers in xenotransplantation: recent advances and promising strides. *Exp Clin Transplant*. 2025;23(6):421–30. <https://doi.org/10.6002/ect.2023.0351>
8. Ko J, Lee G, Kim HW, et al. Current status of xenotransplantation from an immunobiological standpoint. *Clin Transplant Res*. 2025;39(2):97–115. <https://doi.org/10.4285/ctr.24.0065>
9. Товпеко ДВ, Кондратенко АА, Околитенко МС и др. Оценка структурных и биологических характеристик децеллюляризованного матрикса из вартонова студня пуповины человека. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2025;28(8):45–56. Товпеко DV, Kondratenko AA, Okolitenko MS, et al. Evaluation of structural and biological characteristics of decellularized Wharton's jelly from human umbilical cord. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2025;28(8):45–56 (In Russ.). EDN: **TVEKSI**
10. Руснак МВ, Калюжная ЛИ, Кондратенко АА, Товпеко ДВ. Анализ состава гидрогеля из внеклеточного матрикса пуповины человека. *Гены и клетки*. 2022;17(3):199. Rusnak MV, Kalyuzhnaya LI, Kondratenko AA, Topko DV. Analysis of the composition of hydrogel from human umbilical cord extracellular matrix. *Genes & Cells*. 2022;17(3):199 (In Russ.). EDN: **LRCUFH**
11. Gupta A, El-Amin SF 3rd, Levy HJ, et al. Umbilical cord-derived Wharton's jelly for regenerative medicine applications. *J Orthop Surg Res*. 2020;15(1):49. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-1553-7>
12. Li H, et al. From fetal tendon regeneration to adult therapeutic modalities: TGF-β3 in scarless healing. *Regen Med*. 2023;18(10):791–800. <https://doi.org/10.2217/rme-2023-0112>
13. Leavitt T, Hu MS, Marshall CD, et al. Scarless wound healing: finding the right cells and signals. *Cell Tissue Res*. 2016;365(3):483–93. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2424-8>
14. Кондратенко АА, Товпеко ДВ, Калюжная ЛИ. Биологические эффекты бесклеточного тканеинженерного продукта из пуповины человека. *Патогенез*. 2022;20(4):53–62. Kondratenko AA, Topko DV, Kalyuzhnaya LI. Biological effects of a cell-free engineering product from the human umbilical cord. *Patogenez*. 2022;20(4):53–62 (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2022.04.53-62>
15. Калюжная ЛИ, Волов ДА, Чеботарев СВ и др. Опыт применения бесклеточного гидролизата пуповины человека в лечении пациентов с глубокими ранами. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024;26(S):187. Kalyuzhnaya LI, Volov DA, Chebotarev SV, et al. Experience of using acellular human umbilical cord hydrolyzate in the treatment of patients with deep wounds. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024;26(S):187 (In Russ.). EDN: **KTWFKO**
16. Хоминец ВВ, Калюжная-Земляная ЛИ, Кондратенко АА и др. Способ применения бесклеточного лиофилизированного продукта из пуповины человека для заживления ран. Патент Российской Федерации № 2816034 С1; 2024. Khominets VV, Kalyuzhnaya-Zemlyanaya LI, Kondratenko AA, et al. Method of using cell-free lyophilized human umbilical cord product for wound healing. Patent of the Russian Federation No. 2816034 C1; 2024 (In Russ.). EDN: **HFADTH**
17. Симонян ЕВ, Осиков МВ, Агеева АА и др. Современные аспекты патофизиологии термической травмы. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(3):141. Simonyan EV, Osikov MV, Ageeva AA, et al. Modern aspects of pathophysiology of thermal injury. *Modern Problems of Science and Education*. 2020;(3):141 (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.29723>
18. Сахаров СП, Козлов ЛБ, Иванов ВВ. Анализ микробного пейзажа раневой инфекции при тяжелой термической травме у детей. *Фундаментальные исследования*. 2013;(9-3):468–71. Sakharov SP, Kozlov LB, Ivanov VV. The analysis of the microbic landscape of the wound infection at the heavy thermal trauma at children. *Fundamental Research*. 2013;(9-3):468–71 (In Russ.). EDN: **RCHRLZ**
19. Özkaçmaz A, Dicle Y, Bayram Y, et al. The distribution and the antimicrobial susceptibility features of microorganisms isolated from the burn wounds: a 10-year retrospective analysis. *J Burn Care Res*. 2024;45(2):384–97. <https://doi.org/10.1093/jbcr/irad158>
20. Cooly J, Obaidi N, Dias V, et al. Delivery of topical gentamicin cream via the platform wound device to reduce wound infection – A prospective, controlled, randomized clinical trial. *Int Wound J*. 2023;20(5):1426–35. <https://doi.org/10.1111/iwj.13998>
21. Алексеев АА, Бобровников АЭ. Местное консервативное лечение ожогов. М.: МИА; 2015. Alekseev AA, Bobrovnikov AE. Local conservative treatment of burns. Moscow: MIA; 2015 (In Russ.). EDN: **ZGYOTB**
22. Фисталь ЭЯ, Солошенко ВВ, Фисталь НН. Некоторые особенности течения раневого процесса в ожоговой ране при комбинированной травме по данным экспериментального исследования. *Таврический медико-биологический вестник*. 2014;17(4):112–5. Fistal EYa, Soloshenko VV, Fistal NN. Experimental data on the wound process features in a burn wound at combined injuries. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik*. 2014;17(4):112–5 (In Russ.). EDN: **UCMXZR**
23. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: A critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805–12. <https://doi.org/10.1172/JCI18921>
24. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010;89(3):219–29. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.А. Ковалева – изготовление образцов спрея, написание текста рукописи; Д.И. Поздняков – дизайн исследования, статистическая обработка и анализ данных; Н.Б. Шабанова – моделирование ран, лечение и уход за животными; Ю.Ю. Жидкова – научное руководство, редактирование текста рукописи; Л.И. Калюжная-Земляная – редактирование текста рукописи, утверждение окончательной версии статьи для публикации; Д.В. Товпеко – изготовление лиофилизированного гидролизата бесклеточного матрикса вартонова студня пуповины человека; Э.Ф. Степанова – редактирование текста рукописи; О.А. Ватанская, Е.А. Климкина, Е.С. Смирнова – сбор и обработка информации, редактирование текста рукописи, оформление разделов, формулировка выводов, оформление раздела «Литература».

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено на заседании независимого Этического комитета при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, протокол № 297 от 17.12.2024.

Использование генеративного искусственного интеллекта. Авторы заявляют, что не использовали генеративный ИИ при подготовке рукописи.

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Anastasiya A. Kovaleva* prepared the spray samples and drafted the manuscript. *Dmitry I. Pozdnyakov* developed the study design, performed the statistical analysis and analyzed the data. *Natalia B. Shabanova* modeled the wounds, treated the animals, and provided care. *Yunna Yu. Zhidkova* supervised the scientific work and edited the manuscript. *Lidia I. Kalyuzhnaya-Zemlyanaya* edited the manuscript and approved the final version of the manuscript for publication. *Dmitry V. Tovpeko* prepared the lyophilized hydrolysate of the acellular matrix of human umbilical cord Wharton's jelly. *Eleonora F. Stepanova* edited the manuscript. *Olga A. Vatanckaya, Ekaterina A. Klimkina, Elena S. Smirnova* collected and processed information, edited the manuscript, designed the sections, formulated the conclusions, and prepared the references.

Ethics approval. The study was approved by the independent Ethics Committee at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (minutes No. 297 dated December 17, 2024).

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that no generative AI was used during the preparation of this manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ковалева Анастасия Александровна / *Anastasiya A. Kovaleva*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9726-0946>

Поздняков Дмитрий Игоревич, д-р фарм. наук / *Dmitry I. Pozdnyakov*, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>

Шабанова Наталья Борисовна, канд. фарм. наук / *Natalia B. Shabanova*, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7693-5182>

Жидкова Юнна Юрьевна, канд. фарм. наук / *Yunna Yu. Zhidkova*, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0151-6626>

Калюжная-Земляная Лидия Ивановна, д-р мед. наук, ст. науч. сотр. / *Lidia I. Kalyuzhnaya-Zemlyanaya*, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6698-4872>

Товпеко Дмитрий Викторович / *Dmitry V. Tovpeko*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0286-3056>

Степанова Элеонора Федоровна, д-р фарм. наук, профессор / *Eleonora F. Stepanova*, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4082-3330>

Ватанская Ольга Алексеевна, канд. фарм. наук / *Olga A. Vatanckaya*, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9125-8757>

Климкина Екатерина Александровна, канд. фарм. наук / *Ekaterina A. Klimkina*, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3391-7208>

Смирнова Елена Сергеевна, канд. фарм. наук / *Elena S. Smirnova*, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4820-4313>

Поступила 13.02.2026

После доработки 29.05.2026



Принята к публикации 23.06.2026

Received February 13, 2026

Revised May 29, 2026

Accepted June 23, 2026



Е.А. Дроздова 
Ю.А. Лукманова 

Показатели качества меда как фармацевтической субстанции: различия в нормативных требованиях

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

✉ Лукманова Юлия Айратовна; lukmanova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В Российской Федерации отсутствует фармакопейный стандарт на мед как фармацевтическую субстанцию, а действующие нормативные документы (ГОСТ 19792-2017, зарубежные фармакопеи) предъявляют различные требования к его качеству, которые отличаются по контролируемым показателям, методикам и нормам. Для разработки единых подходов к фармакопейной стандартизации актуальным представляется проведение сравнительного анализа национальных и зарубежных требований к качеству меда.

ЦЕЛЬ. Сравнительный анализ показателей качества меда, регламентируемых зарубежными фармакопеями и ГОСТ 19792-2017, для обоснования перечня критических показателей, который может быть использован при разработке фармакопейной статьи на мед как фармацевтическую субстанцию.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведен обзор источников литературы в базах данных PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU за 2015–2025 гг. Проведен сравнительный анализ действующих монографий на мед в Европейской (Ph. Eur.), Корейской (KP), Китайской (ChP), Японской (JP) фармакопеях и Фармакопее США (USP), а также ГОСТ 19792-2017 (ГОСТ). В Российской Федерации зарегистрировано 8 лекарственных препаратов (ЛП), содержащих мед, причем в трех из них он выступает как действующее вещество, в пяти – как вспомогательное. Сравнительный анализ монографий выявил существенные различия в подходах к стандартизации меда как фармацевтической субстанции. В Ph. Eur. подлинность подтверждается по профилю сахаров методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), в USP – качественной реакцией на пролин. Содержание глюкозы, фруктозы и их соотношение определяют только в ChP и ГОСТ. Наиболее критические расхождения обнаружены для показателей термической обработки меда и его фальсификации: нормы для 5-гидроксиметилфурфуrolа (5-ГМФ) от 25 млн⁻¹ в ГОСТ до 80 ppm в Ph. Eur. и KP, а перечень контролируемых примесей в ChP, JP и ГОСТ не совпадает. Контроль примесей, свидетельствующих о фальсификации, предусмотрен в ChP, JP и ГОСТ, но критерии отличаются: качественная реакция с йодом на крахмал и декстрин (ChP, KP, JP), реакция с таниновой кислотой (KP, JP), ТСХ на олигосахариды и ВЭЖХ на сахарозу/мальтозу (ChP), массовая доля сахарозы (ГОСТ). Определение диастазного числа предусмотрено только ГОСТ. Зарубежные производители ЛП ориентируются на требования Ph. Eur., отечественные – на ГОСТ и внутренние спецификации, что создает препятствия для гармонизации. Полученные данные обосновывают необходимость унификации требований к меду как фармацевтической субстанции и пересмотра действующих нормативных документов.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Впервые проведен системный сравнительный анализ требований российских и зарубежных нормативных документов к качеству меда, что позволило выявить критические расхождения и установить наиболее значимый перечень показателей качества меда, требующих гармонизации, сформировать перспективный перечень показателей качества, который может быть использован при разработке фармакопейной статьи на мед как фармацевтическую субстанцию.

Ключевые слова: мед; фармацевтическая субстанция; фармакопейный анализ; стандартизация; 5-гидрокси-метилфурфурол; диастазное число; контроль качества

Для цитирования: Дроздова Е.А., Лукманова Ю.А. Показатели качества меда как фармацевтической субстанции: различия в нормативных требованиях. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(3):319–331. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-319-331>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Elena A. Drozdova 
Iuliia A. Lukmanova  

Quality Parameters of Honey as a Pharmaceutical Substance: Differences in Regulatory Requirements

*Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd., Moscow 127051, Russian Federation*

 **Iuliia A. Lukmanova;** lukmanova@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The Russian Federation does not have a pharmacopeial standard for honey as a pharmaceutical substance, and the current regulatory documents (GOST 19792-2017, foreign pharmacopoeias) impose different quality requirements that vary in terms of controlled parameters, test methods, and acceptance criteria. A comparative analysis of national and foreign requirements for honey quality is therefore relevant for the development of unified approaches to pharmacopeial standardization.

AIM. To perform a comparative analysis of the honey quality parameters specified in foreign pharmacopoeias and GOST 19792-2017 in order to substantiate a list of critical quality attributes that can be used in the development of a pharmacopeial monograph for honey as a pharmaceutical substance.

DISCUSSION. A literature review was conducted using the PubMed, Google Scholar, and eLIBRARY.RU databases for the period 2015–2025. A comparative analysis of the current monographs on honey in the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), the Korean Pharmacopoeia (KP), the Pharmacopoeia of the People's Republic of China (ChP), the Japanese Pharmacopoeia (JP), and the United States Pharmacopoeia (USP), as well as GOST 19792-2017 (GOST), was performed. Eight medicinal products (MPs) containing honey are registered in the Russian Federation; of these, honey serves as the active substance in three products and as an excipient in five. The comparative analysis of the monographs revealed substantial differences in the approaches to the standardization of honey as a pharmaceutical substance. In the Ph. Eur., identity is confirmed by the sugar profile using thin-layer chromatography (TLC); in the USP, by a qualitative reaction for proline. The content of glucose, fructose, and their ratio is determined only in the ChP and GOST. The most critical discrepancies were found for the parameters related to the thermal treatment of honey and its adulteration: the limits for 5-hydroxymethylfurfural (5-HMF) range from 25 million⁻¹ in GOST to 80 ppm in the Ph. Eur. and the KP, while the lists of controlled impurities in the ChP, the JP, and GOST do not coincide. Control of impurities indicative of adulteration is provided for in the ChP, the JP, and GOST, but the criteria differ: the qualitative reaction with iodine for starch and dextrin (the ChP, the KP, the JP), the reaction with tannic acid (the KP, the JP), TLC for oligosaccharides and HPLC for sucrose/maltose (the ChP), and the mass fraction of sucrose (GOST). Determination of the diastase number is provided for only in GOST. Foreign manufacturers of MPs rely on the requirements of the Ph. Eur., while domestic manufacturers rely on GOST and internal specifications, creating obstacles to harmonization. The data obtained substantiate the need for the unification of requirements for honey as a pharmaceutical substance and the revision of the current regulatory documents.

CONCLUSIONS. For the first time, a systematic comparative analysis of Russian and foreign regulatory requirements for honey quality was conducted. The analysis allowed us to identify critical discrepancies, establish a list of the most important honey quality parameters requiring harmonization, and develop a prospective list of quality parameters that can be used in the development of a pharmacopeial monograph for honey as a pharmaceutical substance.

Keywords: honey; pharmaceutical substance; pharmacopeial analysis; standardization; 5-hydroxymethylfurfural; diastase number; quality control

For citation: Drozdova E.A., Lukmanova Ju.A. Quality parameters of honey as a pharmaceutical substance: Differences in regulatory requirements. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(3):319–331. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-319-331>

Funding. This study was conducted at the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00061-26-00 (R&D state registration No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря широкому спектру фармакологического действия мед используется в фармацевтической промышленности в качестве действующего вещества [1, 2], а также как вспомогательное вещество для улучшения органолептических свойств лекарственных препаратов [3]. В настоящее время, согласно данным Государственного реестра лекарственных средств¹, мед входит в состав 8 лекарственных препаратов (табл. 1).

Государственная фармакопея Российской Федерации (ГФ РФ) включает фармакопейную статью на лекарственный препарат ФС.3.4.0030.22 «Мед натуральный, раствор для подкожного введения». Фармакопейные статьи на другие лекарственные формы, содержащие мед, и на фармацевтическую субстанцию меда отсутствуют.

В Российской Федерации стандартизация меда осуществляется по ГОСТ 19792-2017².

Таблица 1. Современные лекарственные препараты, содержащие мед

Table 1. Modern medicinal products containing honey

Торговое наименование <i>Brand name</i>	Лекарственная форма <i>Dosage form</i>	Действующее вещество <i>Active substance</i>	Вспомогательное вещество <i>Excipient</i>
Простоурит <i>Prostourit</i>	Суппозитории ректальные <i>Rectal suppositories</i>	+	–
Гептронг <i>Geptrong</i>	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular injection</i>	+	–
Метроп ГП <i>Metrop GP</i>	Раствор для подкожного введения <i>Solution for subcutaneous injection</i>	+	–
Клиофит <i>Clioiphyte</i>	Эликсир <i>Elixir</i>	–	+
Эвалар <i>Evalar</i>	Эликсир <i>Elixir</i>	–	+
Кедровит <i>Kedrovit</i>	Эликсир <i>Elixir</i>	–	+
Доктор Тайсс сироп с подорожником <i>Dr. Theiss Plantain Syrup</i>	Сироп <i>Syrup</i>	–	+
Подорожника сироп <i>Plantain syrup</i>	Сироп <i>Syrup</i>	–	+

Таблица составлена авторами по данным Государственного реестра лекарственных средств / The table was prepared by the authors based on the data from the State Register of Medicinal Products

Примечание. «–» – отсутствие меда в соответствующей категории (действующее/вспомогательное вещество).

Note. A dash (–) indicates the absence of honey in the corresponding category (active substance/excipient).

¹ <https://grls.minzdrav.gov.ru/>

² ГОСТ 19792-2017. Мед натуральный. Технические условия.

Требования зарубежных фармакопей (монографии Европейской (Ph. Eur.), Китайской (ChP), Японской (JP) и Корейской (KP) фармакопей, а также Фармакопеи США (USP))³ к качеству меда существенно различаются по перечню контролируемых показателей, методикам и нормам. Примерами значимых расхождений являются нормы содержания 5-гидроксиметилфурфура (5-ГМФ) (в ГОСТ 19792-2017 – 25 млн⁻¹; в Ph. Eur. и KP – до 80 ppm) и разные подходы к идентификации (тонкослойная хроматография по профилю сахаров в Ph. Eur., реакция на пролин в USP). Такие различия создают препятствия для регистрации и контроля качества лекарственных препаратов, содержащих мед.

Стандартизация меда по ГОСТ 19792-2017 осуществляется преимущественно для пищевого продукта [4], что не учитывает специфику его фармацевтического применения. Зарубежные фармакопеи также не предлагают единого референтного стандарта, что приводит к ориентации производителей на разные документы и различиям в качестве готовых лекарственных средств.

В настоящей работе впервые проведен системный сравнительный анализ требований ведущих мировых фармакопей (Ph. Eur., USP, ChP, JP, KP) и ГОСТ 19792-2017 к меду как фармацевтической субстанции. Авторами предложена стратегия сопоставления показателей по группам (органолептические свойства, идентификация, количественное содержание основных компонентов, примеси, физико-химические и микробиологические показатели) с выявлением критических расхождений и обоснованием перечня параметров для национальной фармакопейной статьи. Такой подход позволит унифицировать требования, повысить безопасность и качество лекарственных средств, содержащих мед.

Цель работы – сравнительный анализ показателей качества меда, регламентируемых зарубежными фармакопеями и ГОСТ 19792-2017, для обоснования перечня критических параметров, который может быть использован при разработке фармакопейной статьи на мед как фармацевтическую субстанцию.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- 1) провести сравнительный анализ требований зарубежных фармакопей и ГОСТ 19792-2017 к качеству меда;
- 2) установить критические показатели качества меда, в том числе перечень примесей меда естественного происхождения, продуктов деструкции и веществ, добавляемых с целью фальсификации;
- 3) разработать подходы к оценке качества меда как фармацевтической субстанции (выбор показателей качества, методов анализа и нормативных требований), которые послужат основой для контроля качества лекарственных средств, содержащих мед.

Поиск источников литературы проводили в базах данных PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU за период 2015–2025 гг. по ключевым словам: «мед», «фармацевтическая субстанция», «фармакопейный анализ», «стандартизация», «качество»; «honey», «pharmaceutical substance», «pharmacopeial analysis», «standardization», «quality». Поиск действующих монографий на мед проводили в Ph. Eur., KP, ChP, JP, USP.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Источники variability состава меда

Мед имеет высокую variability состава, которая в значительной степени зависит от его ботанического, энтомологического и географического происхождения [5, 6]. На состав и консистенцию меда также могут оказывать влияние условия хранения и технология переработки [5, 6].

Внешний вид меда и его органолептические свойства зависят от источника нектара. Например, липовый мед имеет золотисто-желтый цвет и длительно сохраняет прозрачность и текучесть, а мед из разнотравья имеет более темный цвет и быстрее кристаллизуется [7]. Падевый мед, который пчелы производят из выделений насекомых, растительной росы, смолы, отличается темным, иногда почти черным цветом, густой, вязкой, смолообразной консистенцией, менее сладкий на вкус, горьковатый, может иметь специфический запах в зависимости от исходного сырья (например, запах хвои) [8].

В USP, ChP, JP и KP происхождение исходного сырья, которое пчелы используют для производства меда (нектар и смола растений, выделения

³ Honey. European Pharmacopoeia, 11.8th ed.; 2024.
Honey. Pharmacopoeia of the People's Republic of China; 2020.
Honey. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed.; 2021.
Honey. Korean Pharmacopoeia. 12th ed; 2024.
Purified Honey. United States Pharmacopoeia USP 48–NF43; 2025.

насекомых), не нормируется. В Ph. Eur. мед описан как продукт, перерабатываемый пчелами из нектара или выделений растений. ГОСТ 19792-2017, который распространяется на пищевую продукцию и отрасли народного хозяйства, разграничивает требования к цветочному, падевому и смешанному меду. Нормы по ряду показателей также различаются для меда из белой акации, липового, каштанового, верескового и эвкалиптового.

В зарубежных фармакопеях указывается вид производящего насекомого: в Ph. Eur.⁴ и USP⁵ – *Apis mellifera* (пчела медоносная), в ChP⁶ и JP⁷ – *Apis cerana* (восковая пчела) или *Apis mellifera*, в KP⁸ – *Apis mellifera* или *Apis indica* (подвид азиатской медоносной пчелы).

Таким образом, описание меда варьирует в зависимости от нормативного документа, что требует указания ботанического происхождения (цветочный/падевый) в разрабатываемой фармакопейной статье (табл. 2). Вопрос о необходимости указания вида производящего насекомого остается дискуссионным.

Идентификация и количественное определение основных компонентов меда

Мед на 60–80% состоит из сахаров (глюкозы, фруктозы, сахарозы, мальтозы), содержит белки, аминокислоты, витамины, органические и неорганические кислоты, микроэлементы, а также более 15 ферментов, вырабатываемых железами пчел. Консистенция меда и его склонность к кристаллизации зависят от содержания глюкозы и фруктозы [9]. Кроме подтверждения наличия глюкозы и фруктозы важным критерием является количественное определение основных компонентов и их соотношение. В натуральном и зрелом меде суммарное содержание глюкозы и фруктозы должно составлять не менее 60,0% при соотношении 1:1 в соответствии с требованиями ChP. ГОСТ 19792-2017 нормирует суммарную массовую долю фруктозы и глюкозы в зависимости от происхождения меда.

Важным маркером подлинности меда является содержание свободной аминокислоты пролина, которая входит в состав нектара растений и в неизменном виде попадает в мед [10].

Таблица 2. Сравнительный анализ требований к меду по описанию

Table 2. Comparative analysis of honey requirements by description

Нормативный документ <i>Regulatory document</i>	Требование <i>Requirement</i>
ГОСТ 19792-2017 <i>GOST 19792-2017</i>	Внешний вид: жидкий, частично или полностью закристаллизованный. Аромат: приятный, от слабого до сильного, без постороннего запаха. Вкус: сладкий, приятный, без постороннего привкуса <i>Appearance: liquid, partially or completely crystallized. Odor: pleasant, ranging from faint to strong, with no foreign odors. Taste: sweet, pleasant, with no foreign taste</i>
Ph. Eur.	Вязкая жидкость, которая может быть частично кристаллической, от почти белого до темно-коричневого цвета <i>A viscous liquid that may be partially crystalline, ranging in color from nearly white to dark brown</i>
KP, JP	Сиропоподобная жидкость от бледно-желтого до бледно-желтовато-коричневого цвета. Обычно прозрачная, но иногда может стать непрозрачной вследствие кристаллизации. Имеет характерный запах, сладкий вкус <i>A syrupy liquid ranging in color from pale yellow to pale yellowish-brown. Usually transparent, but may sometimes become opaque due to crystallization. Has a characteristic odor and a sweet taste</i>
ChP	Прозрачная блестящая и вязкая масса, от белого до бледно-желтого или от оранжево-желтого до желтовато-коричневого цвета; при хранении или охлаждении постепенно выделяются белые зернистые кристаллы. Вкус – очень сладкий <i>A clear, shiny, and viscous mass, ranging in color from white to pale yellow or orange-yellow to yellowish-brown; white granular crystals gradually form during storage or cooling. Taste: very sweet</i>

Таблица составлена авторами по данным нормативных документов согласно Примечанию / The table was prepared by the authors based on the data from the regulatory documents referenced in the Note

Примечание. ГОСТ 19792-2017. Межгосударственный стандарт. Мед натуральный. Технические условия; Ph. Eur. – Европейская фармакопея 11.8 изд., 2024; ChP – Китайская фармакопея, 2020; JP – Японская фармакопея 18 изд., 2021; KP – Корейская фармакопея 12 изд., 2024.

Note. GOST 19792-2017. Interstate standard. Natural honey. Specifications; Ph. Eur., European Pharmacopoeia 11.8th ed., 2024; ChP, Pharmacopoeia of the People's Republic of China, 2020; JP, Japanese Pharmacopoeia 18th ed., 2021; KP, Korean Pharmacopoeia 12th ed., 2024.

⁴ Honey. European Pharmacopoeia, 11.8th ed.; 2024.

⁵ Purified Honey. United States Pharmacopoeia USP 48–NF43; 2025.

⁶ Honey. Pharmacopoeia of the People's Republic of China; 2020.

⁷ Honey. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed.; 2021.

⁸ Honey. Korean Pharmacopoeia. 12th ed; 2024.

Аминокислота пролин термически лабильна, поэтому нагревание меда приводит к снижению ее содержания [4]. ГОСТ 19792-2017 для определения содержания пролина предлагает использовать качественную реакцию с нингидрином с последующей спектрофотометрией (СФМ).

Другим маркером подлинности меда служит диастазное число, которое показывает меру активности фермента диастазы [4, 11, 12]. При длительном хранении меда (более 4 лет) или при нагревании выше 50 °С активность фермента диастазы снижается [13, 14]. Кроме того, низкое диастазное число определяется в меде пчел, которых кормили сахаром [13]. В соответствии с требованиями ГОСТ 19792-2017 норма диастазного числа устанавливается в зависимости от ботанического происхождения меда.

Подлинность меда подтверждается разными методами: в Ph. Eur. — по профилю сахаров методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), в USP — качественной реакцией на пролин. Количественное содержание глюкозы и фруктозы, их соотношение, а также диастазное число нормируются в ChP и ГОСТ 19792-2017, но отсутствуют в большинстве зарубежных фармакопей.

Таким образом, подтверждение подлинности меда требует комплексного подхода, включающего качественное и количественные определение сахаров, содержание пролина и определение диастазного числа (табл. 3).

Физико-химические показатели меда

Качественный и количественный состав меда влияет на физико-химические характеристики (относительная плотность, показатель преломления, электропроводность, оптическое вращение), что используется для косвенного подтверждения качества продукта [12].

Ведущие фармакопей нормируют показатель «Относительная плотность», однако нормы существенно отличаются: ChP — не менее 1,349; USP — 1,400–1,435; JP, KP — не менее 1,111. ГОСТ 19792-2017 регламентирует нормы показателя «Электропроводность» в зависимости от происхождения меда. Расхождение норм требует их унификации (табл. 4).

Контроль примесей меда

Примеси меда можно разделить на примеси естественного происхождения, технологические, продукты деградации и примеси, свидетельствующие о фальсификации [6, 15–17]. Наиболее

частой примесью естественного происхождения в меде является пыльца; KP, JP допускают содержание пыльцевых зерен в меде. Источником неорганических примесей [18] могут быть тара, фильтры, а также зольные элементы, которые попадают в мед из растительного сырья. Содержание примесей хлоридов и сульфатов нормируется в монографиях USP, Ph. Eur., KP и JP; в USP и KP также предусмотрено определение общей золы с нормой 0,3 и 0,4% соответственно.

Согласно ГОСТ 19792-2017, определяют массовую долю не растворимых в воде примесей; норма зависит от способа получения меда. Наличие механических примесей не допускается.

При нагревании, неправильном или слишком длительном хранении в меде может накапливаться продукт деградации моносахаров 5-гидроксиметилфурфурол (5-ГМФ), обладающий канцерогенным действием; через несколько лет хранения концентрация 5-ГМФ может превышать исходную в сотни раз [14, 19, 20].

Согласно требованиям ГФ РФ⁹ содержание родственной примеси 5-ГМФ регламентируется нормой — не более 0,5 ppm. Для других лекарственных форм, содержащих мед, данный показатель не нормируется.

В соответствии с требованиями ГОСТ 19792-2017, качественная реакция на содержание 5-ГМФ должна быть отрицательной; при положительной реакции содержание 5-ГМФ определяют количественно физико-химическими методами. В Ph. Eur., ChP, KP регламентируется содержание 5-ГМФ; нормы при этом отличаются в несколько раз.

Критически важным для обеспечения качества меда, его безопасности и подлинности является определение примесей, которые могут свидетельствовать о фальсификации: крахмал и декстрин, сахароза, олигосахариды [4, 5, 11, 16, 21]. При этом в ChP нормируется наличие олигосахаридов, крахмала и декстрина, массовая доля сахарозы и мальтозы; в KP, JP содержание крахмала и декстрина определяется качественными реакциями с йодом и дубильной кислотой; в ГОСТ 19792-2017 нормируется массовая доля сахарозы в зависимости от ботанического происхождения меда.

Таким образом, наиболее существенные различия в нормах, требующие гармонизации, выявлены для 5-ГМФ и маркеров фальсификации. Содержание неорганических примесей

⁹ ФС.3.4.0030.22 Мед натуральный, раствор для подкожного введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

Таблица 3. Качественное и количественное определение основных компонентов меда

Table 3. Qualitative and quantitative determination of the main components of honey

Показатель, метод <i>Parameter, method</i>	Нормативный документ <i>Regulatory document</i>	Требование <i>Requirement</i>
Идентификация <i>Identification</i>		
ТСХ <i>TLC</i>	Ph. Eur.	Интенсивная коричневая зона (фруктоза), интенсивная серо-голубая зона (глюкоза); допускаются 2–3 коричневато-серые зоны <i>Intense brown band (fructose), intense gray-blue band (glucose); 2–3 brownish-gray bands are permissible</i>
Качественная реакция с нингидрином, СФМ <i>Qualitative reaction with ninhydrin, SPM</i>	USP	Фиолетовая окраска раствора, аналогичная или более интенсивная, чем окраска стандартного раствора. Оба раствора имеют максимум при одной и той же длине волны, около 520 нм <i>The solution has a violet color similar to or more intense than that of the standard solution. Both solutions exhibit an absorption maximum at the same wavelength, about 520 nm</i>
Количественное определение <i>Quantitative determination</i>		
Глюкоза и фруктоза, ВЭЖХ <i>Glucose and fructose, HPLC</i>	ChP	Не менее 60,0% при соотношении 1:1 <i>Not less than 60.0% at a 1:1 ratio</i>
Массовая доля редуцирующих сахаров, ВЭЖХ <i>Mass fraction of reducing sugars, HPLC</i>	ГОСТ 19792-2017 <i>GOST 19792-2017</i>	Не менее 65% <i>Not less than 65%</i>
Массовая доля фруктозы и глюкозы суммарно, ВЭЖХ <i>Mass fraction of total fructose and glucose, HPLC</i>		Для падевого и смешанного меда – не менее 45%; для цветочного меда – не менее 60% <i>For honeydew and blended honey: not less than 45%; for blossom honey: not less than 60%</i>
Соотношение массовых долей фруктозы к глюкозе, ВЭЖХ <i>Mass fraction ratio of fructose to glucose, HPLC</i>		Не менее 1,05 <i>Not less than 1.05</i>
Массовая доля пролина, качественная реакция с нингидрином, СФМ (с использованием стандартного образца пролина) <i>Mass fraction of proline, qualitative reaction with ninhydrin, SPM (using a standard proline sample)</i>		От 170 до 770 млн ⁻¹ (мг/кг) <i>170–770 ppm (mg/kg)</i>
Диастазное число, СФМ <i>Diastase number, SPM</i>		Для всех видов меда: не менее 8 ед. Готе <i>For all types of honey: not less than 8 Gothe units</i> Для меда белой акации (при 5-ГМФ не более 15 млн ⁻¹ (мг/кг)): не менее 5 ед. Готе <i>For white acacia honey (with 5-HMF not exceeding 15 ppm (mg/kg)): not less than 5 Gothe units</i>

Таблица составлена авторами по данным нормативных документов согласно Примечанию / The table was prepared by the authors based on the data from the regulatory documents referenced in the Note

Примечание. ГОСТ 19792-2017. Межгосударственный стандарт. Мед натуральный. Технические условия; Ph. Eur. – Европейская фармакопея 11.8 изд., 2024; USP – Фармакопея США, USP 48–NF43, 2025; ChP – Китайская фармакопея, 2020; ТСХ – тонкослойная хроматография; СФМ – спектрофотометрия; ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; 5-ГМФ – 5-гидрокси-метилфурфурол.

Note. GOST 19792-2017. Interstate standard. Natural honey. Specifications; Ph. Eur., European Pharmacopoeia 11.8th ed., 2024; USP, United States Pharmacopoeia, USP 48–NF43, 2025; ChP, Pharmacopoeia of the People's Republic of China, 2020; TLC, thin-layer chromatography; SPM, spectrophotometry; HPLC, high-performance liquid chromatography; 5-HMF, 5-hydroxymethylfurfural.

Таблица 4. Сравнительный анализ требований к меду по физическим характеристикам**Table 4.** Comparative analysis of honey requirements by physical characteristics

Показатель <i>Parameter</i>	Нормативный документ <i>Regulatory document</i>	Требование <i>Requirement</i>
Относительная плотность <i>Relative density</i>	ChP	Не менее 1,349 <i>Not less than 1.349</i>
	USP	1,400–1,435
	KP, JP	Не менее 1,111 <i>Not less than 1.111</i>
Показатель преломления <i>Refractive index</i>	Ph. Eur.	Не менее 1,487 (при содержании воды 20%) <i>Not less than 1.487 (at 20% water content)</i>
	USP	1,4900–1,4992
Электропроводность <i>Electrical conductivity</i>	ГОСТ 19792-2017 GOST 19792-2017	Для всех видов меда и их смесей, кроме указанных ниже и смесей с ними: не более 0,8 мСм/см <i>For all types of honey and their blends, except those listed below and blends containing them: not more than 0.8 mS/cm</i>
		Для падевого, каштанового и смесей с ними: не менее 0,8 мСм/см <i>For honeydew, chestnut, and blends containing them: not less than 0.8 mS/cm</i>
		Для липового, верескового, эвкалиптового: не регламентируется <i>For linden, heather, and eucalyptus honey: not regulated</i>
	Ph. Eur.	Не более 800 мкСм×см ⁻¹ <i>Not more than 800 μS×cm⁻¹</i>
Оптическое вращение <i>Optical rotation</i>	Ph. Eur.	Не более +0,6° <i>Not more than +0.6°</i>

Таблица составлена авторами по данным нормативных документов согласно Примечанию / The table was prepared by the authors based on the data from the regulatory documents referenced in the Note

Примечание. ГОСТ 19792-2017. Межгосударственный стандарт. Мед натуральный. Технические условия; Ph. Eur. – Европейская фармакопея 11.8 изд., 2024; USP – Фармакопея США, USP 48–NF43, 2025; ChP – Китайская фармакопея, 2020; JP – Японская фармакопея 18 изд., 2021; KP – Корейская фармакопея 12 изд., 2024.

Note. GOST 19792-2017. Interstate standard. Natural honey. Specifications; Ph. Eur., European Pharmacopoeia 11.8th ed., 2024; USP, United States Pharmacopoeia, USP 48–NF43, 2025; ChP, Pharmacopoeia of the People's Republic of China, 2020; JP, Japanese Pharmacopoeia 18th ed., 2021; KP, Korean Pharmacopoeia 12th ed., 2024.

и показатель общей золы относятся к общим требованиям к фармацевтическим субстанциям и не требуют отдельного рассмотрения (табл. 5).

Содержание воды и кислотность меда

Еще один способ получения некачественного меда – заготовка и последующее обезвоживание «незрелого» меда, извлекаемого из незапечатанных ячеек. Зрелый мед содержит меньше воды, больше фруктозы, имеет более низкую кислотность по сравнению с незрелым [22]. Избыточное содержание воды в меде может вызывать бродильные процессы, ферментативное разложение сахаров с образованием спирта этилового и углекислого газа (повышению кислотности), что делает продукт неприятным на вкус и непригодным для применения [23]. В зрелом и натуральном меде уровень pH обусловлен наличием органических кислот [10].

В KP нормировано содержание в меде не более 24% воды, в USP – от 15,0 до 18,6%, в ГОСТ

19792-2017 – не более 20%. Нормы кислотности приведены в KP, JP, ChP и ГОСТ 19792-2017.

Таким образом, необходима унификация норм содержания воды и кислотности меда при разработке фармакопейной статьи (табл. 6).

Микробиологическая чистота

Антимикробные свойства меда обусловлены высоким содержанием углеводов, обеспечивающих осмотический эффект, а также присутствием органических кислот, ферментов и протеинов [10, 24]. Ухудшение микробиологических показателей меда возможно при его неправильном хранении, при наличии недопустимых примесей, избыточном содержании воды.

Требования контроля микробиологической чистоты содержатся в USP и KP (табл. 7). В Ph. Eur., ChP, JP приведены общие требования к микробиологической чистоте фармацевтических субстанций. Данный показатель является общим для всех фармацевтических субстанций.

Таблица 5. Сравнительный анализ требований к меду по содержанию примесей

Table 5. Comparative analysis of honey requirements by impurity content

Показатель <i>Parameter</i>	Нормативный документ <i>Regulatory document</i>	Требование <i>Requirement</i>
Неорганические и механические примеси <i>Inorganic and mechanical impurities</i>		
Хлориды <i>Chlorides</i>	USP, Ph. Eur., KP, JP	Не более 0,035% <i>Not more than 0.035%</i>
Сульфаты <i>Sulfates</i>		Не более 0,025% <i>Not more than 0.025%</i>
Общая зола <i>Total ash</i>	USP	Не более 0,3% <i>Not more than 0.3%</i>
	KP	Не более 0,4% <i>Not more than 0.4%</i>
Массовая доля не растворимых в воде примесей <i>Mass fraction of water-insoluble impurities</i>	ГОСТ 19792-2017 <i>GOST 19792-2017</i>	Для всех видов меда, кроме прессового: не более 0,1% <i>For all types of honey, except pressed honey: not more than 0.1%</i>
		Для прессового меда: не более 0,5% <i>For pressed honey: not more than 0.5%</i>
Механические примеси <i>Mechanical impurities</i>	ГОСТ 19792-2017 <i>GOST 19792-2017</i>	Не допускаются <i>Not permitted</i>
	KP, JP	Не допускаются (кроме пыльцы) <i>Not permitted (except for pollen)</i>
Определение примеси 5-ГМФ <i>Determination of 5-HMF</i>		
1. Качественная реакция (Селиванова–Фиге) 2. ВЭЖХ, СФМ, ФКМ <i>1. Qualitative reaction (Selivanov–Fige)</i> <i>2. HPLC, SPM, PCM</i>	ГОСТ 19792-2017 <i>GOST 19792-2017</i>	Отрицательная <i>Negative</i> Не более 25 млн ⁻¹ (мг/кг) (0,0025%) <i>Not more than 25 ppm (mg/kg) (0.0025%)</i>
СФМ <i>SPM</i>	Ph. Eur.	Не более 80 ppm (0,008%) в пересчете на сухое вещество <i>Not more than 80 ppm (0.008%) based on dry matter</i>
ВЭЖХ <i>HPLC</i>	ChP	Не более 0,004% <i>Not more than 0.004%</i>
СФМ <i>SPM</i>	KP	Не более 80 ppm (0,008%) <i>Not more than 80 ppm (0.008%)</i>
Примеси, которые могут свидетельствовать о фальсификации меда <i>Impurities that may indicate honey adulteration</i>		
Крахмал и декстрин <i>Starch and dextrin</i>	ChP, KP, JP	Качественная реакция с йодом: не должно появляться синее, зеленое или красновато-коричневое окрашивание <i>Qualitative reaction with iodine: no blue, green, or red-dish-brown coloration should appear</i>
	KP, JP	Качественная реакция с раствором дубильной (таниновой) кислоты: не должно наблюдаться помутнения <i>Qualitative reaction with tannic acid solution: no cloudiness should be observed</i>
Массовая доля сахарозы <i>Mass fraction of sucrose</i>	ГОСТ 19792-2017 <i>GOST 19792-2017</i>	Колориметрический, ВЭЖХ. Для цветочного меда: не более 5%. Меда из нектара белой акации: не более 10%. Падевого и смешанного медов: не более 15% <i>Colorimetric, HPLC.</i> <i>For floral honey: not more than 5%.</i> <i>For white acacia nectar honey: not more than 10%.</i> <i>For honeydew and blended honeys: not more than 15%</i>

Продолжение таблицы 5

Table 5 (continued)

Показатель <i>Parameter</i>	Нормативный документ <i>Regulatory document</i>	Требование <i>Requirement</i>
Олигосахариды <i>Oligosaccharides</i>	ChP	Ни одна полоса на хроматограмме, полученной с испытуемым раствором, не должна быть видна ниже соответствующей полосы на хроматограмме, полученной с раствором сравнения (мальтопентоза), ТСХ <i>No band on the chromatogram obtained with the test solution should be visible below the corresponding band on the chromatogram obtained with the reference solution (maltopentose), TLC</i>
Сахароза и мальтоза <i>Sucrose and maltose</i>	ChP	Не более 5,0% сахарозы и не более 5,0% мальтозы, ВЭЖХ <i>Not more than 5.0% sucrose and not more than 5.0% maltose, HPLC</i>

Таблица составлена авторами по данным нормативных документов согласно Примечанию / The table was prepared by the authors based on the data from the regulatory documents referenced in the Note

Примечание. ГОСТ 19792-2017. Межгосударственный стандарт. Мед натуральный. Технические условия; Ph. Eur. – Европейская фармакопея 11.8 изд., 2024; USP – Фармакопея США, USP 48–NF43, 2025; JP – Японская фармакопея 18 изд., 2021; KP – Корейская фармакопея 12 изд., 2024; ChP – Китайская фармакопея, 2020; ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; СФМ – спектрофотометрия; ФКМ – фотокolorиметрия; ТСХ – тонкослойная хроматография; 5-ГМФ – 5-гидроксиметилфурфурол.

Note. GOST 19792-2017. Interstate standard. Natural honey. Specifications; Ph. Eur., European Pharmacopoeia 11.8th ed., 2024; USP, United States Pharmacopoeia, USP 48–NF43, 2025; JP, Japanese Pharmacopoeia 18th ed., 2021; KP, Korean Pharmacopoeia 12th ed., 2024. ChP, Pharmacopoeia of the People's Republic of China, 2020; HPLC, high-performance liquid chromatography; SPM, spectrophotometry; PCM, photocolormetry; TLC, thin-layer chromatography; 5-HMF, 5-hydroxymethylfurfural.

Таблица 6. Сравнительный анализ требований к меду по содержанию воды и кислотности

Table 6. Comparative analysis of honey requirements by water content and acidity

Нормативный документ <i>Regulatory document</i>	Требование, метод <i>Requirement, method</i>
Содержание воды <i>Water content</i>	
ChP	Не более 24%, рефрактометрия <i>Not more than 24%, refractometry</i>
USP	От 15 до 18,6%, титриметрия <i>15%–18.6%, titrimetry</i>
ГОСТ 19792-2017 <i>GOST 19792-2017</i>	Не более 20%, рефрактометрия <i>Not more than 20%, refractometry</i>
Кислотность <i>Acidity</i>	
KP, JP	Раствор 10 г меда в 50 мл воды в присутствии фенолфталеина титруют 0,1 М раствора гидроксида натрия не более 0,5 мл <i>A solution of 10 g of honey in 50 mL of water in the presence of phenolphthalein is titrated with 0.1 M sodium hydroxide; not more than 0.5 mL is required</i>
ChP	Раствор 10 г меда в 50 мл воды в присутствии фенолфталеина и раствора гидроксида натрия дает розовое окрашивание, сохраняющееся в течение 10 секунд <i>A solution of 10 g of honey in 50 mL of water in the presence of phenolphthalein and sodium hydroxide solution produces a pink color that persists for 10 seconds</i>
ГОСТ 19792-2017 <i>GOST 19792-2017</i>	Раствор 10 г меда в 90 мл воды титруют раствором 0,1 М натрия гидроксида до pH 8,30. Не более 40,0 мэкв/кг, потенциометрия <i>A solution of 10 g of honey in 90 mL of water is titrated with 0.1 M sodium hydroxide solution to pH 8.30. Not more than 40.0 mEq/kg, potentiometry</i>

Таблица составлена авторами по данным нормативных документов согласно Примечанию / The table was prepared by the authors based on the data from the regulatory documents referenced in the Note

Примечание. ГОСТ 19792-2017. Межгосударственный стандарт. Мед натуральный. Технические условия; ChP – Китайская фармакопея, 2020; USP – Фармакопея США, USP 48–NF43, 2025; JP – Японская фармакопея 18 изд., 2021; KP – Корейская фармакопея 12 изд., 2024.

Note. GOST 19792-2017. Interstate standard. Natural honey. Specifications; ChP, Pharmacopoeia of the People's Republic of China, 2020; USP, United States Pharmacopoeia, USP 48–NF43, 2025; JP, Japanese Pharmacopoeia 18th ed., 2021; KP, Korean Pharmacopoeia 12th ed., 2024.

Таблица 7. Сравнительный анализ требований к меду по микробиологической чистоте

Table 7. Comparative analysis of honey requirements by microbiological purity

Нормативный документ <i>Regulatory document</i>	Требование <i>Requirement</i>
USP, КР	Общее количество аэробных микроорганизмов составляет не более 1000 КОЕ, а общее количество дрожжей/плесени – не более 100 КОЕ на 1 г меда <i>The total number of aerobic microorganisms is not more than 1,000 CFU, and the total number of yeasts and molds is not more than 100 CFU per 1 g of honey</i>
КР	Отсутствие: кишечная палочка, сальмонелла, синегнойная палочка и золотистый стафилококк <i>Absence of Escherichia coli, Salmonella, Pseudomonas aeruginosa, and Staphylococcus aureus</i>
USP	Для детей младше 1 года – отсутствие Clostridium <i>For children under 1 year of age: absence of Clostridium</i>

Таблица составлена авторами по данным нормативных документов согласно Примечанию / The table was prepared by the authors based on the data from the regulatory documents referenced in the Note

Примечание. КР – Корейская фармакопея 12 изд., 2024; USP – Фармакопея США, USP 48–NF43, 2025; КОЕ – колониеобразующая единица.

Note. КР, Korean Pharmacopoeia 12th ed., 2024; USP, United States Pharmacopeia, USP 48–NF43, 2025; CFU, colony-forming unit.

Обоснование перечня перспективных показателей качества, который может быть использован при разработке фармакопейной статьи на мед как фармацевтическую субстанцию

Сравнительный анализ выявил значительные различия в требованиях к меду как фармацевтической субстанции – от органолептических характеристик до норм содержания 5-ГМФ и маркеров фальсификации. Наиболее критичными показателями, требующими гармонизации, являются идентификация (углеводы/пролин), диастазное число, 5-ГМФ, вода и примеси (сахароза, крахмал).

На основе проведенного анализа сформирован перспективный перечень показателей качества, который может быть использован при разработке фармакопейной статьи на мед как фармацевтическую субстанцию:

- «Описание» (с указанием ботанического происхождения);
- «Подлинность» (глюкоза/фруктоза методом ТСХ, реакция на пролин, диастазное число);
- «Количественное определение» (содержание фруктозы и глюкозы, их соотношение);
- «Примеси» (неорганические примеси, 5-ГМФ, сахароза, крахмал);
- «Вода»;
- «Кислотность»;
- «Относительная плотность»;
- «Показатель преломления».

Проведенные исследования показали, что в процессе производства лекарственных препаратов, содержащих мед, критически важным является внутрипроизводственный контроль содержания 5-ГМФ (особенно при термической обработке)

и этилового спирта (в жидких лекарственных формах, содержащих водный раствор меда), как в полупродуктах, так и в готовой продукции.

К ограничениям проведенного исследования относится анализ только на основе действующих монографий некоторых фармакопей без учета иных фармакопей и проектов; экономическая целесообразность включения показателей не оценивалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен сравнительный анализ требований к качеству меда как фармацевтической субстанции на основе монографий Европейской фармакопеи (11.8 изд., 2024), Фармакопеи США (USP 48–NF43, 2025), Китайской (2020), Японской (18 изд., 2021) и Корейской (12 изд., 2024) фармакопей, а также ГОСТ 19792-2017. Ботаническое происхождение меда существенно влияет на его состав и физико-химические свойства, что требует указания типа меда в фармакопейной статье. Методы идентификации различаются: в Европейской фармакопее предусмотрен анализ профиля сахаров (ТСХ), в Фармакопее США – реакция на пролин. Целесообразно регламентировать оба подхода как взаимодополняющие. Ключевыми примесями, подлежащими обязательному контролю, являются 5-ГМФ (нормы требуют гармонизации), сахароза и крахмал/декстрин. Среди физико-химических показателей обязательны определение воды, кислотности, относительной плотности и показателя преломления.

Таким образом, впервые проведен системный сравнительный анализ требований российских и зарубежных нормативных документов к качеству меда, что позволило выявить критические

расхождения и установить наиболее значимый перечень показателей качества меда, требующих гармонизации, сформировать перспективный перечень показателей качества, который может быть использован при разработке фармакопейной статьи на мед как фармацевтическую субстанцию.

Разработанные предложения имеют практическую значимость для производителей лекарственных препаратов на основе меда и могут быть использованы при актуализации Государственной фармакопеи Российской Федерации с целью унификации требований и повышения безопасности готовых лекарственных форм.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Саркисова МН, Бирюкова НВ. Опыт применения меда в медицине. *Интерактивная наука*. 2020;(5):8–12. Sarkisova MN, Biryukova NV. Medicinal uses of honey. *Interactive Science*. 2020;(5):8–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.21661/i-541133>
2. Wang H, Li L, Lin X, et al. Composition, functional properties and safety of honey: A review. *J Sci Food Agric*. 2023;103(14):6767–79. <https://doi.org/10.1002/jsfa.12720>
3. Meo SA, Al-Asiri SA, Mahesar AL, Ansari MJ. Role of honey in modern medicine. *Saudi J Biol Sci*. 2017;24(5):975–8. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.12.010>
4. Данилкина ОП, Счисленко СА. Сравнительная ветеринарно-санитарная оценка меда пасек Канского района Красноярского края. *Вестник Красноярского государственного аграрного университета*. 2023;(2):137–43. Danilkina OP, Schislenko SA. Comparative veterinary and sanitary assessment of honey from the Kansk district of the Krasnoyarsk region apiaries. *Bulletin of Krasnoyarsk State Agrarian University*. 2023;(2):137–43 (In Russ.). <https://doi.org/10.36718/1819-4036-2023-2-137-143>
5. Zhang XH, Gu HW, Liu RJ, et al. A comprehensive review of the current trends and recent advancements on the authenticity of honey. *Food Chem X*. 2023;19:100850. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2023.100850>
6. Брандорф АЗ, Серебрякова ОВ, Есенкина СН. Основные индикаторы соблюдения норм производства и условий хранения меда. *Аграрный вестник Урала*. 2021;(9):34–43. Brandorf AZ, Serebryakova OV, Esenkina SN. The main indicators of compliance with the production standards and storage conditions of honey. *Agrarian Bulletin of the Urals*. 2021;(9):34–43 (In Russ.). <https://doi.org/10.32417/1997-4868-2021-212-09-34-43>
7. Quirantes-Piné R, Sanna G, Mara A, et al. Mass spectrometry characterization of honeydew honey: A critical review. *Foods*. 2024;13(14):2229. <https://doi.org/10.3390/foods13142229>
8. Seraglio SKT, Silva B, Bergamo G, et al. An overview of physicochemical characteristics and health-promoting properties of honeydew honey. *Food Res Int*. 2019;119:44–66. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.01.028>
9. Sharma R, Thakur M, Rana K, et al. Honey, its quality and composition and their responsible factors. *Int J Bio-resour Stress Manag*. 2023;14(1):178–89. <https://doi.org/10.23910/1.2023.3278a>
10. Manickavasagam G, Saaid M, Lim V. Impact of prolonged storage on quality assessment properties and constituents of honey: A systematic review. *J Food Sci*. 2024;89(2):811–33. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.16921>
11. Eshete YE. Investigation of the quality of domestically produced honey, and the sources, trends and quality of the imported honey: With special reference to Addis Ababa and surrounding markets. *Biomed J Sci Tech Res*. 2020;32(4):25205–10. <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2020.32.005289>
12. Lazarević KB, Jovetić MS, Tešić ŽL. Physicochemical parameters as a tool for the assessment of origin of honey. *JAOC Int*. 2017;100(4):840–51. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.17-0143>
13. Турсунбекова Н, Бепиев ЭА, Муратова РТ. Лабораторные показатели качества меда и влияние на общественное здоровье фальсифицированной медовой продукции. *Вестник Ошского государственного университета. Сельское хозяйство: Агрономия, ветеринария, зоотехния*. 2023;(3):27–34. Tursunbekova N, Bepiev EA, Muratova RT. Laboratory parameters of honey and public health impacts of honey adulteration. *Journal of Osh State University. Agriculture: Agronomy, Veterinary Medicine, Animal Science*. 2023;(3):27–34 (In Russ.). https://doi.org/10.52754/16948696_2023_3_3
14. Gidamis AB, Chove BE, Shayo NB, et al. Quality evaluation of honey harvested from selected areas in Tanzania with special emphasis on hydroxymethyl furfural (HMF) levels. *Plant Foods Hum Nutr*. 2004;59(3):129–32. <https://doi.org/10.1007/s11130-004-0020-7>
15. Fakhlaei R, Selamat J, Khatib A, et al. The toxic impact of honey adulteration: A review. *Foods*. 2020;9(11):1538. <https://doi.org/10.3390/foods9111538>
16. Aykas DP. Determination of possible adulteration and quality assessment in commercial honey. *Foods*. 2023;12(3):523. <https://doi.org/10.3390/foods12030523>
17. De Beer T, Otto M, Pretorius B, Schönfeldt HC. Monitoring the quality of honey: South African case study. *Food Chem*. 2021;343:128527. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128527>
18. Babarinde GO, Babarinde SA, Adegbola DO, Ajayeoba SI. Effects of harvesting methods on physicochemical and microbial qualities of honey. *J Food Sci Technol*. 2011;48(5):628–34. <https://doi.org/10.1007/s13197-011-0329-9>
19. Khalil MI, Sulaiman SA, Gan SH. High 5-hydroxymethylfurfural concentrations are found in Malaysian honey samples stored for more than one year. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(8–9):2388–92. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.05.076>
20. Fallico B, Arena E, Zappala M. Degradation of 5-hydroxymethylfurfural in honey. *J Food Sci*. 2008;73(9):625–31. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2008.00946.x>
21. Поляков ВЮ. Установление термической обработки натурального пчелиного меда при его фальсификации. *Вестник Приамурского государственного университета им. Шолом-Алейхема*. 2014;(3):70–5. Polyakov VYu. Establishing the facts of natural honey heat treatment at its falsification. *Sholom-Aleichem Priamursky State University Bulletin*. 2014;(3):70–5 (In Russ.). EDN: [TOPLOJ](https://doi.org/10.26717/BJSTR.2020.32.005289)
22. Guo N, Zhao L, Zhao Y, et al. Comparison of the chemical composition and biological activity of mature and immature honey: An HPLC/QTOF/MS-based metabolomic approach. *J Agric Food Chem*. 2020;68(13):4062–71. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b07604>
23. Таирова РМ, Чевтайкина МВ. Физико-химические изменения в меде в процессе хранения. *Огарев-Online*. 2015;(1):1. Tairova RM, Chevtaykina MV. Physical and chemical changes in honey in the course of storage. *Ogarev-Online*. 2015;(1):1 (In Russ.). EDN: [TJALHN](https://doi.org/10.26717/BJSTR.2020.32.005289)
24. Snowdon JA, Cliver DO. Microorganisms in honey. *Int J Food Microbiol*. 1996;31(1–3):1–26. [https://doi.org/10.1016/0168-1605\(96\)00970-1](https://doi.org/10.1016/0168-1605(96)00970-1)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.А. Дроздова* – сбор, анализ и интерпретация данных литературы, систематизация и анализ нормативных документов, написание текста рукописи, утверждение окончательной версии статьи для публикации; *Ю.А. Лукманова* – составление табличного материала, участие в обсуждении материалов, редактирование текста рукописи.

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Elena A. Drozdova* collected, analyzed, and interpreted literature data, systematized and analyzed regulatory documents, drafted the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication. *Iuliia A. Lukmanova* compiled the tables, participated in discussions of materials, and edited the text of the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Дроздова Елена Алексеевна / Elena A. Drozdova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2488-8679>

Лукманова Юлия Айратовна / Iuliia A. Lukmanova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9710-111X>

Поступила 31.03.2026

После доработки 18.05.2026




Принята к публикации 23.06.2026

Received March 31, 2026

Revised May 18, 2026

Accepted June 23, 2026



Л. Изганина ✉ 
А.С. Ворожейкин 
О.Н. Зайцева 

Качество лекарственных средств на основе спиронолактона: сравнительный анализ фармакопейных требований

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

✉ **Любовь Изганина**; egorovalv@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Спинонолактон, включенный в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, применяется при хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и первичном гиперальдостеронизме, что обуславливает высокие требования к качеству его субстанции и лекарственных форм. В действующих фармакопейных требованиях на спиронолактон имеются существенные различия в подходах к контролю примесей, идентификации и количественному определению, что создает регуляторные барьеры и усложняет оценку качества препаратов. Для решения этой проблемы авторами проведен сравнительный анализ требований фармакопей с целью выявления направлений гармонизации.

ЦЕЛЬ. Сравнительная оценка требований зарубежных фармакопей и Государственной фармакопей Российской Федерации к качеству фармацевтической субстанции и таблетированных форм спиронолактона для определения направлений гармонизации национальных фармакопейных статей.

ОБСУЖДЕНИЕ. Объектами анализа послужили действующие монографии Европейской фармакопей (Ph. Eur.), Фармакопей США (USP), Британской фармакопей (BP), Индийской фармакопей (IP), Японской фармакопей (JP), Китайской фармакопей (ChP), Международной фармакопей (Ph. Int.), Корейской фармакопей (KP) и Государственной фармакопей Российской Федерации (ГФ РФ). Методология основана на сравнительном анализе монографий по ключевым показателям качества: «Идентификация», «Количественное определение», «Родственные примеси», «Растворение» (для таблеток). Сравнительный анализ показал, что наиболее жесткие и детализированные требования к родственным примесям предъявляют Ph. Eur. и USP, где определение осуществляется методом ВЭЖХ. В ряде других фармакопей (ГФ РФ, IP, ChP) сохраняются менее селективные методы (УФ-спектрофотометрия, тонкослойная хроматография) и обобщенные критерии приемлемости для примесей, что не позволяет в полной мере контролировать стабильность и чистоту субстанции. Для лекарственных форм выявлена высокая степень гармонизации условий теста «Растворение» при сохраняющихся различиях в критериях приемлемости и методиках количественного анализа. Приоритетным направлением развития национальных фармакопейных статей являются внедрение хроматографических методов и гармонизация норм содержания примесей с ведущими международными стандартами.




ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Выявленные различия в фармакопейных подходах подтверждают целесообразность пересмотра национальных стандартов в сторону их гармонизации с требованиями Ph. Eur. и USP. Включение высокоспецифичного метода ВЭЖХ и детализированного нормирования примесей в фармакопейные статьи ГФ РФ на лекарственные средства спиронолактона будет способствовать обеспечению качества и безопасности препаратов.

Ключевые слова: спиронолактон; фармакопея; стандартизация; гармонизация требований; родственные примеси; ВЭЖХ; УФ-спектрофотометрия; тест «Растворение»; фармацевтическая субстанция; таблетки; контроль качества

Для цитирования: Изганина Л., Ворожейкин А.С., Зайцева О.Н. Качество лекарственных средств на основе спиронолактона: сравнительный анализ фармакопейных требований. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(3):332–340. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-332-340>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lyubov Izganina ✉ 
Alexander S. Vorozheykin 
Olga N. Zaitseva 

Quality of Spironolactone-Based Medicinal Products: A Comparative Analysis of Pharmacopoeial Requirements

*Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd., Moscow 127051, Russian Federation*

✉ **Lyubov Izganina**; egorovalv@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Spironolactone, included in the list of vital and essential medicinal products, is used for chronic heart failure, arterial hypertension, and primary hyperaldosteronism, which imposes stringent quality requirements for its pharmaceutical substance and finished dosage forms. Current pharmacopoeial requirements for spironolactone differ significantly in impurity control, identification, and assay methods, creating regulatory barriers and complicating quality assessment of the products. To address this problem, the authors performed a comparative analysis of pharmacopoeial requirements to identify areas for harmonization.

AIM. This study aimed at a comparative evaluation of the requirements of foreign pharmacopoeias and the State Pharmacopoeia of the Russian Federation for the quality of the pharmaceutical substance and tablet dosage forms of spironolactone, in order to identify directions for harmonization of national pharmacopoeial monographs.

DISCUSSION. The objects of analysis were the current monographs of the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), the United States Pharmacopoeia (USP), the British Pharmacopoeia (BP), the Indian Pharmacopoeia (IP), the Japanese Pharmacopoeia (JP), the Chinese Pharmacopoeia (ChP), the International Pharmacopoeia (Ph. Int.), the Korean Pharmacopoeia (KP), and the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (SP RF). The methodology was based on a comparative analysis of the monographs for key quality attributes: Identification, Assay, Related substances, and Dissolution (for tablets). The comparative analysis showed that the most stringent and detailed requirements for related substances are imposed by Ph. Eur. and USP, where the determination is performed by HPLC. Several other pharmacopoeias (SP RF, IP, ChP) still use less selective methods (UV spectrophotometry, thin-layer chromatography) and general acceptance criteria for impurities, which do not allow full control of the stability and purity of the substance. For finished dosage forms, a high degree of harmonization of the dissolution test conditions was found, while differences remain in acceptance criteria and analytical methods for quantitation. A priority area for the development of national pharmacopoeial monographs is the implementation of chromatographic methods and the harmonization of impurity limits with leading international standards.

CONCLUSIONS. The identified differences in pharmacopoeial approaches confirm the advisability of revising national standards toward harmonization with the requirements of Ph. Eur. and USP. Incorporation of a highly specific HPLC method and detailed impurity specification into the SP RF pharmacopoeial monographs for spironolactone-based medicinal products will help ensure the quality and safety of these products.

Keywords: spironolactone; pharmacopoeia; standardization; harmonization of requirements; related substances; HPLC; UV spectrophotometry; dissolution test; pharmaceutical substance; tablets; quality control

For citation: Izganina L., Vorozheykin A.S., Zaitseva O.N. Quality of spironolactone-based medicinal products: A comparative analysis of pharmacopoeial requirements. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(3):332–340. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-332-340>

Funding. This study was conducted at the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00061-26-00 (R&D state registration No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Спиронолактон, антагонист альдостерона, входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и применяется для лечения хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и первичного гиперальдостеронизма [1–3]. Высокая клиническая значимость и наличие на рынке множества воспроизведенных препаратов обуславливают необходимость установления требований к контролю качества, отвечающих международным стандартам.

В Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС)¹ включены фармацевтические субстанции пяти зарубежных производителей (четыре – Китай и один – Франция) и один российский производитель, а также семь препаратов в лекарственной форме «таблетки» (все зарегистрированы в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС)²).

В условиях глобализации фармацевтического рынка ключевое значение приобретает гармонизация требований к качеству лекарственных средств. Анализ действующих монографий зарубежных фармакопей и Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) свидетельствует о наличии существенных различий в подходах к контролю качества спиронолактона. Эти различия касаются методов идентификации, количественного определения и, в наибольшей степени, нормирования родственных примесей, что создает регуляторные барьеры. В ряде исследований [4, 5] отмечается необходимость унификации фармакопейных стандартов, однако системный сравнительный анализ требований зарубежных фармакопей к субстанции и таблетированным формам спиронолактона в литературе не представлен. Отсутствие такого анализа затрудняет определение направлений совершенствования национальной фармакопейной статьи.

Для решения данной проблемы авторами проведен комплексный сравнительный анализ монографий на фармацевтическую субстанцию и лекарственный препарат спиронолактона (лекарственная форма «таблетки») девяти фармакопей: Европейской (Ph. Eur.), Британской (BP), Индийской (IP), Японской (JP), Китайской (ChP), Корейской (KP) и Международной фармакопеи (Ph. Int.), Фармакопеи США (USP), а также ГФ РФ – по ключевым показателям качества: «Идентификация», «Количественное определение», «Родственные примеси», «Растворение» (для таблеток) и др.

Цель работы – сравнительная оценка требований зарубежных фармакопей и ГФ РФ к качеству фармацевтической субстанции и таблетированных форм спиронолактона для определения направлений гармонизации национальных фармакопейных статей.

Для достижения цели поставлены следующие задачи:

- провести сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству фармацевтической субстанции спиронолактона;
- провести сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству таблетированных форм спиронолактона;
- обобщить полученные результаты и определить направления гармонизации фармакопейной статьи ГФ РФ на фармацевтическую субстанцию и проекта фармакопейной статьи на лекарственный препарат в лекарственной форме «таблетки».

Объектами анализа служили действующие монографии на спиронолактон (фармацевтическая субстанция и лекарственная форма «таблетки») из девяти фармакопей (Ph. Eur., BP, IP, JP, ChP, KP, Ph. Int., USP, ГФ РФ). Методология сравнительного анализа включала сопоставление методик и основных показателей качества фармацевтической субстанции и лекарственного препарата

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>

² <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register>

спиронолактона в лекарственной форме «таблетки».

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Фармакопейные требования к качеству фармацевтической субстанции спиронолактона

Требования к качеству спиронолактона представлены в следующих фармакопеях: ГФ РФ³, Ph. Eur.⁴, BP⁵, USP⁶, IP⁷, JP⁸, Ph. Int.⁹, ChP¹⁰, KP¹¹ – при этом подходы к его стандартизации различаются. В Государственную фармакопею

Российской Федерации XV изд. (ГФ РФ XV) включена фармакопейная статья на фармацевтическую субстанцию спиронолактона (табл. 1).

Описание внешнего вида субстанции во всех зарубежных фармакопеях варьирует от белого, светло-кремового до светло-коричневого или светло-желтого цвета. Только в Ph. Int. и ChP отмечается такой признак, как наличие легкого запаха.

Спиронолактон относится ко II классу по биофармацевтической классификационной системе

Таблица 1. Фармакопейные требования к фармацевтической субстанции спиронолактона

Table 1. Pharmacopoeial requirements for the pharmaceutical substance spironolactone

Фармакопея <i>Pharmacopoeia</i>	Показатель качества <i>Quality parameter</i>		
	Идентификация <i>Identification</i>	Количественное определение <i>Assay</i>	Примеси <i>Impurities</i>
Ph. Eur. BP	A. ИК B. ТСХ ^a C. Реакция с H ₂ SO ₄ ^a A. IR B. TLC ^a C. Reaction with H ₂ SO ₄ ^a	ВЭЖХ: 97,5–102,0% (на сухое вещество) HPLC: 97.5–102.0% (dried basis)	ВЭЖХ: I ≤0,5% E, F ≤0,3% A, C ≤0,2% D ≤0,15% неспециф. ≤0,10% сумма ≤0,7% HPLC: I ≤0.5% E, F ≤0.3% A, C ≤0.2% D ≤0.15% unspecified ≤0.10% total ≤0.7%
USP	A. ИК B. ВЭЖХ A. IR B. HPLC	ВЭЖХ: 97,0–103,0% (на сухое вещество) HPLC: 97.0–103.0% (dried basis)	ВЭЖХ: B, A, C ≤0,2% D ≤0,3% эпимер ≤0,3% соед. 1 ≤0,1% неидент. ≤0,1% сумма ≤1,0% HPLC: B, A, C ≤0.2% D ≤0.3% epimer ≤0.3% compound 1 ≤0.1% unidentified ≤0.1% total ≤1.0%
Ph. Int.	A. ИК ^b B. УФ-СФ C. Реакция с H ₂ SO ₄ D. Т.пл. 204 °С (с разложением) A. IR ^b B. UV-Vis C. Reaction with H ₂ SO ₄ D. mp 204 °C (with decomposition)	УФ: 97,0–101,5% (на сухое вещество) при максимальной длине волны 238 нм UV: 97.0–101.5% (dried basis) at a maximum wavelength of approximately 238 nm	ТСХ: единичная примесь ≤1,0% TLC: single impurity ≤1.0%

³ ФС.2.1.0177 Спиронолактон. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁴ 0688. Spironolactone. European Pharmacopoeia. 11th ed. Suppl. 11.8. 2025.

⁵ Spironolactone. British Pharmacopoeia. 2025.

⁶ Spironolactone. United States Pharmacopoeia. USP 48–NF43. 2025.

⁷ Spironolactone. Indian Pharmacopoeia. 9th ed. 2022.

⁸ Spironolactone. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. 2021.

⁹ Spironolactone. International Pharmacopoeia. 13th ed. 2025.

¹⁰ Spironolactone. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Vol. 2. 2020.

¹¹ Spironolactone. Korean Pharmacopoeia. 12th ed. 2024.

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Фармакопея <i>Pharmacopoeia</i>	Показатель качества <i>Quality parameter</i>		
	Идентификация <i>Identification</i>	Количественное определение <i>Assay</i>	Примеси <i>Impurities</i>
JP	A. ИК B. УФ-СФ (со СО) A. IR B. UV-Vis (with RS)	УФ: 97,0–103,0% (на сухое вещество) UV: 97.0–103.0% (dried basis)	ТСХ: единичная примесь ≤1,0% TLC: single impurity ≤1.0%
KP	A. ИК B. УФ-СФ (со СО) A. IR B. UV-Vis (with RS)	УФ: 97,0–103,0% (на сухое вещество) UV: 97.0–103.0% (dried basis)	ТСХ: единичная примесь ≤1,0% TLC: single impurity ≤1.0%
ChP	A. ИК B. Реакция с H ₂ SO ₄ C. ВЭЖХ A. IR B. Reaction with H ₂ SO ₄ C. HPLC	ВЭЖХ: 97,0–103,0% (на сухое вещество) HPLC: 97.0–103.0% (dried basis)	ВЭЖХ: канренон ≤1,0%; другие примеси ≤1,0% сумма ≤1,0% HPLC: canrenone ≤1.0%; other impurities ≤1.0% total ≤1.0%
IP	A. ИК ^c C. Реакция с H ₂ SO ₄ B. ТСХ A. IR ^c C. Reaction with H ₂ SO ₄ B. TLC	УФ: 97,0–102,0% (на сухое вещество) UV: 97.0–102.0% (dried basis)	ВЭЖХ: канренон ≤1,0% другие примеси ≤1,0% сумма ≤1,0% HPLC: canrenone ≤1.0% other impurities ≤1.0% total ≤1.0%
ГФ РФ <i>SP RF</i>	A. ИК B. УФ-СФ (максимум поглощения при 238 нм) C. Реакция с H ₂ SO ₄ A. IR B. UV-Vis (absorption maximum at 238 nm) C. Reaction with H ₂ SO ₄	УФ: 98,0–102,0% (на сухое вещество) UV: 98.0–102.0% (dried basis)	ВЭЖХ: канренон ≤0,3% любая другая примесь ≤0,3% сумма ≤1,0% HPLC: canrenone ≤0.3% any other impurity ≤0.3% total ≤1.0%

Таблица составлена авторами по данным Европейской (Ph. Eur.), Британской (BP), Индийской (IP), Японской (JP), Китайской (ChP), Корейской (KP) и Международной фармакопей (Ph. Int.), Фармакопеи США (USP), Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ)¹² / The table was adapted by the authors from the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), the British Pharmacopoeia (BP), the Indian Pharmacopoeia (IP), the Japanese Pharmacopoeia (JP), the Pharmacopoeia of the People's Republic of China (ChP), the Korean Pharmacopoeia (KP), the International Pharmacopoeia (Ph. Int.), the United States Pharmacopoeia (USP), the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (SP RF)¹²

Примечание. ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; ТСХ – тонкослойная хроматография; ИК – инфракрасная спектроскопия; УФ-СФ – ультрафиолетовая и видимая спектрофотометрия; СО – стандартный образец; Т.пл. – температура плавления.

^a Для аптек: ТСХ, реакция с H₂SO₄ на тиоэфирную (или ацетилтио) группу (группу, содержащую атом серы) и стероидный лактонный цикл.

^b Применяется либо только тест А, либо тесты В, С и D.

^c Тест А может быть пропущен, если будут проведены тесты В и С. Тест В может быть пропущен, если будут проведены тесты А и С.

Note. HPLC, high-performance liquid chromatography; TLC, thin-layer chromatography; IR, infrared spectrophotometry; UV-Vis, ultraviolet and visible spectrophotometry; RS, reference standard; mp, melting point.

^a For pharmacies: TLC, reaction with H₂SO₄ on the thioether (or acetylthio) group (a group containing a sulfur atom) and on the steroid lactone ring.

^b Either only Test A or Tests B, C, and D are used.

^c Test A can be omitted if Tests B and C are performed. Test B can be omitted if Tests A and C are performed.

¹² 0688. Spironolactone. European Pharmacopoeia. 11th ed. Suppl. 11.8. 2025.

Spironolactone. British Pharmacopoeia. 2025.

Spironolactone. Indian Pharmacopoeia. 9th ed. 2022.

Spironolactone. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed.; 2021.

Spironolactone. International Pharmacopoeia. 13th ed. 2025.

Spironolactone. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Vol. 2. 2020.

Spironolactone. Korean Pharmacopoeia. 12th ed.; 2024.

Spironolactone. United States Pharmacopoeia. USP 48–NF43. 2025.

ФС.2.1.0177 Спиринолактон. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

(БКС): низкая растворимость, высокая проницаемость. Спиронолактон практически не растворим в воде [4].

Для идентификации единственным инструментальным методом, предусмотренным во всех фармакопеях, является ИК-спектроскопия. В USP и ChP включен второй метод идентификации (ВЭЖХ), в Ph. Eur. и IP – метод ТСХ, тогда как в Ph. Int., ГФ РФ, КР и JP предусмотрена идентификация путем сравнения УФ-спектров. В Ph. Eur., Ph. Int., ChP, IP и ГФ РФ в качестве третьего метода идентификации используется качественная реакция; в Ph. Int. в дополнительном испытании проводится определение температуры плавления.

Для количественного определения спиронолактона применяют метод УФ-спектрофотометрии (ГФ РФ, Ph. Int., JP, КР, IP) и метод ВЭЖХ (Ph. Eur., USP, ChP). Нормы содержания действующего вещества варьируют в диапазоне 97,0–103,0%.

Согласно требованиям Ph. Eur., ГФ РФ и ВР норма по показателю «Удельное вращение» должна находиться в диапазоне от -41° до -46° (для раствора, содержащего 0,100 г в 10 мл этанола 96%). В USP установлено значение от -41° до -45° (для раствора с концентрацией 10 мг/мл в этаноле). В Ph. Int., JP, КР, ChP и IP указан один и тот же диапазон удельного вращения – от -33° до -37° , при этом измерения проводятся в хлороформе. Концентрация раствора составляет 10 мг/мл для всех указанных фармакопей. Таким образом, методики измерения удельного вращения отличаются по растворителям: этанол используется в Ph. Eur., ВР, USP и ГФ РФ, тогда как хлороформ применяется в остальных фармакопеях, что обуславливает различие в нормах.

В Ph. Eur. и USP используется детализированный подход, регламентирующий содержание ряда идентифицированных (специфицированных) примесей с индивидуальными пределами (*данные о примесях представлены на сайте журнала в Приложении 1*¹³). Все основные специфицированные примеси, перечисленные в Ph. Eur. (A, C, D, E, F, I), имеют прямые аналоги в USP, несмотря на разницу в обозначениях. Структуры этих примесей полностью совпадают, что подтверждается одинаковыми относительными временами удерживания и химическими названиями. Кроме того, в Ph. Eur. дополнительно указаны три неспецифицированные, но потенциально детектируемые примеси – В, G и H (4-бромспиронолактон, β -гидрокси-спиронолактон и эпоксидное

производное), которые в USP не указаны отдельно, но могут быть учтены общим требованием к «неспецифицированным примесям» (не более 0,10% для каждой).

Суммарное содержание примесей, согласно Ph. Eur., ограничено наиболее жестко ($\leq 0,7\%$), тогда как в USP, ChP и IP сумма примесей регламентируется на уровне $\leq 1,0\%$. В Ph. Int., JP и КР указан менее специфичный метод ТСХ (норма для любой единичной примеси $\leq 1,0\%$).

В ГФ РФ нормирование примеси канренона гармонизировано с Ph. Eur. ($\leq 0,3\%$), при этом отсутствует контроль других специфицируемых примесей. Нормы для любой другой примеси ($\leq 0,3\%$) не соответствуют общим требованиям для препаратов с максимальной суточной дозой от 10 мг до 2 г (для спиронолактона максимальная суточная доза составляет 400 мг).

Таким образом, нормы по примесям в Ph. Eur. и USP являются наиболее жесткими, а используемые методики – более совершенными по сравнению с другими фармакопеями.

Дополнительные показатели контроля качества: «Потеря в массе при высушивании», «Сульфатная зола», «Удельное вращение», «Меркаптосоединения» контролируются во всех рассмотренных фармакопеях. Норма потери в массе при высушивании составляет $\leq 0,5\%$ во всех фармакопеях. Показатель сульфатной золы во всех фармакопеях находится на уровне $\leq 0,1\%$. Для обнаружения меркаптосоединений во всех фармакопеях используется качественная реакция с крахмалом и раствором йода (наблюдается голубое окрашивание).

Показатель «Хром» ($\leq 0,005\%$) нормируется в ГФ РФ, Ph. Int. и IP. Это обусловлено тем, что хром может использоваться как катализатор в процессе производства фармацевтической субстанции.

Проведенный анализ фармакопейной статьи ГФ РФ на фармацевтическую субстанцию спиронолактона указывает на ее частичную гармонизацию с международными требованиями. По показателям «Описание», «Идентификация», «Потеря в массе при высушивании» и «Сульфатная зола» наблюдается полное соответствие. Выявленные различия по показателям «Родственные примеси», «Хром», «Количественное определение» показывают необходимость пересмотра фармакопейной статьи с целью гармонизации с зарубежными фармакопеями.

¹³ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-332-340-annex>

В проекте фармакопейной статьи на фармацевтическую субстанцию спиронолактона важно учесть следующие аспекты:

- 1) переход на метод ВЭЖХ для количественного определения позволит повысить специфичность и надежность анализа, обеспечив соответствие подходам Ph. Eur., USP и ChP;
- 2) необходимо обеспечить гармонизацию требований к родственным примесям [5] с детализацией перечня специфицированных соединений и пересмотром норм в соответствии с Ph. Eur.;
- 3) провести оценку целесообразности сохранения теста на содержание хрома с учетом современных технологий производства субстанции.

Реализация данных изменений будет способствовать повышению требований к качеству

Таблица 2. Требования к качеству лекарственного препарата спиронолактона в лекарственной форме «таблетки»

Table 2. Quality requirements for the medicinal product spironolactone in tablet form

Показатель качества <i>Quality parameter</i>	Фармакопея <i>Pharmacopoeia</i>				
	BP	IP	JP	ChP	USP
Количественное определение <i>Assay</i>	УФ-СФ Растворитель: метанол Длина волны: 238 нм A (1%, 1 см) = 470 95,0–105,0% <i>UV-Vis</i> <i>Solvent: methanol</i> <i>Wavelength: 238 nm</i> A (1%, 1 cm) = 470 95.0–105.0%	УФ-СФ Растворитель: метанол Длина волны: 238 нм A (1%, 1 см) = 470 95,0–105,0% <i>UV-Vis</i> <i>Solvent: methanol</i> <i>Wavelength: 238 nm</i> A (1%, 1 cm) = 470 95.0–105.0%	ВЭЖХ Подвижная фаза: метанол:вода (3:2) УФ 230 нм 95,0–105,0% <i>HPLC</i> <i>Mobile phase: methanol:water (3:2)</i> <i>UV 230 nm</i> 95.0–105.0%	ВЭЖХ Подвижная фаза: ацетонитрил: вода (50:50) УФ 238 нм 95,0–105,0% <i>HPLC</i> <i>Mobile phase: acetonitrile:water (50:50)</i> <i>UV 238 nm</i> 95.0–105.0%	ВЭЖХ Подвижная фаза: метанол:вода (60:40) УФ 230 нм 95,0–105,0% <i>HPLC</i> <i>Mobile phase: methanol:water (60:40)</i> <i>UV 230 nm</i> 95.0–105.0%
Идентификация <i>Identification</i>	A. ИК B. ТСХ <i>A. IR</i> <i>B. TLC</i>	A. ИК B. ТСХ C. Реакция с H ₂ SO ₄ <i>A. IR</i> <i>B. TLC</i> <i>C. Reaction with H₂SO₄</i>	УФ-СФ (максимум поглощения между 236 и 240 нм) <i>UV-Vis</i> <i>(absorption maximum between 236 and 240 nm)</i>	A. ИК B. Реакция с H ₂ SO ₄ <i>A. IR</i> <i>B. Reaction with H₂SO₄</i>	ВЭЖХ (ДМД) <i>HPLC (DAD)</i>
Растворение <i>Dissolution</i>	Аппарат 2 Скорость вращения мешалки: 75 об/мин Объем среды: 1000 мл Среда: 0,1 М HCl + 0,1% натрия додецилсульфат 45 мин УФ 242 нм Q ≥75% <i>Apparatus 2</i> <i>Stirrer rotation speed: 75 rpm</i> <i>Medium volume: 1000 mL</i> <i>Medium: 0.1 M HCl + 0.1% sodium dodecyl sulfate</i> <i>45 min</i> <i>UV 242 nm</i> Q ≥75%	Аппарат 2 Скорость вращения мешалки: 75 об/мин Объем среды: 1000 мл Среда: 0,1 М HCl + 0,1% натрия додецилсульфат 60 мин УФ 242 нм Q ≥70% <i>Apparatus 2</i> <i>Stirrer rotation speed: 75 rpm</i> <i>Medium volume: 1000 mL</i> <i>Medium: 0.1 M HCl + 0.1% sodium dodecyl sulfate</i> <i>60 min</i> <i>UV 242 nm</i> Q ≥70%	Аппарат 2 Скорость вращения мешалки: 50 об/мин Объем среды: 900 мл Среда: вода + полисорбат 80 (1 г/500 мл) 30 мин УФ 243 нм 25 мг: Q ≥80% 50 мг: Q ≥70% <i>Apparatus 2</i> <i>Stirrer rotation speed: 50 rpm</i> <i>Medium volume: 900 mL</i> <i>Medium: water + polysorbate 80 (1 g/500 mL)</i> <i>30 min</i> <i>UV 243 nm</i> 25 mg: Q ≥80% 50 mg: Q ≥70%	Аппарат 2 Скорость вращения мешалки: 75 об/мин Объем среды: 1000 мл Среда: 0,1 М HCl + 0,1% натрия лаурилсульфат 60 мин УФ 242 нм Q ≥80% <i>Apparatus 2</i> <i>Stirrer rotation speed: 75 rpm</i> <i>Medium volume: 1000 mL</i> <i>Medium: 0.1 M HCl + 0.1% sodium lauryl sulfate</i> <i>60 min</i> <i>UV 242 nm</i> Q ≥80%	Аппарат 2 Скорость вращения мешалки: 75 об/мин Объем среды: 1000 мл Среда: 0,1 N HCl + 0,1% натрия додецилсульфата 60 мин УФ 242 нм Q ≥75% <i>Apparatus 2</i> <i>Stirrer rotation speed: 75 rpm</i> <i>Medium volume: 1000 mL</i> <i>Medium: 0.1 N HCl + 0.1% sodium dodecyl sulfate</i> <i>60 min</i> <i>UV 242 nm</i> Q ≥75%

фармацевтической субстанции спиронолактона на российском фармацевтическом рынке.

Фармакопейные требования к качеству лекарственных препаратов спиронолактона

Монографии на лекарственный препарат спиронолактона в лекарственной форме «таблетки» представлены в следующих зарубежных фармакопеях: BP, USP, ChP, IP, JP. Результаты сравнительного анализа требований к качеству лекарственного препарата спиронолактона приведены в *таблице 2*.

Во всех фармакопеях для подтверждения подлинности используется метод ИК-спектроскопии. В качестве второго метода

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

Показатель качества Quality parameter	Фармакопея Pharmacopoeia				
	BP	IP	JP	ChP	USP
Родственные примеси Related substances	ВЭЖХ: канренон $\leq 1,0\%$, сумма других примесей $\leq 1,0\%$, сумма примесей $\leq 1,0\%$ HPLC: canrenone $\leq 1,0\%$, total other impurities $\leq 1,0\%$, total impurities $\leq 1,0\%$	ВЭЖХ: канренон $\leq 1,0\%$, сумма других примесей $\leq 1,0\%$, сумма примесей $\leq 1,0\%$ HPLC: canrenone $\leq 1,0\%$, total other impurities $\leq 1,0\%$, total impurities $\leq 1,0\%$	–	ВЭЖХ: канренон $\leq 1,0\%$, сумма других примесей $\leq 1,0\%$, сумма примесей $\leq 1,0\%$ HPLC: canrenone $\leq 1,0\%$, total other impurities $\leq 1,0\%$, total impurities $\leq 1,0\%$	ВЭЖХ: канренон (примесь А) $\leq 1,0\%$, любая неспециф. примесь $\leq 0,2\%$, сумма примесей $\leq 2,0\%$ HPLC: canrenone (Impurity A) $\leq 1,0\%$, any unspecified impurity $\leq 0,2\%$, total impurities $\leq 2,0\%$

Таблица составлена авторами по данным Британской (BP), Индийской (IP), Японской (JP), Китайской (ChP) фармакопей, Фармакопеи США (USP)¹⁴ / The table was adapted by the authors from the British Pharmacopoeia (BP), the Indian Pharmacopoeia (IP), the Japanese Pharmacopoeia (JP), the Pharmacopoeia of the People's Republic of China (ChP), the United States Pharmacopoeia (USP)¹⁴

Примечание. «–» – показатель в монографию не включен; ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; ТСХ – тонкослойная хроматография; ИК – инфракрасная спектроскопия; УФ-СФ – ультрафиолетовая и видимая спектрофотометрия; А – удельный показатель поглощения; ДМД – диодно-матричный детектор.

Note. “–” indicates that the quality parameter is not included in the monograph; HPLC, high-performance liquid chromatography; TLC, thin-layer chromatography; IR, infrared spectrophotometry; UV-Vis, ultraviolet and visible spectrophotometry; A, specific absorption coefficient; DAD, diode array detector.

идентификации в ГФ РФ, Ph. Int., КР и JP приводится спектрофотометрия в ультрафиолетовой области спектра (УФ-СФ), а в USP и ChP – ВЭЖХ [6], в Ph. Eur. и IP – ТСХ. В отличие от других фармакопей в ChP, IP, ГФ РФ, Ph. Eur., Ph. Int. для идентификации помимо двух методов включена качественная реакция с H_2SO_4 на тиоэфирную (или ацетилтио) группу (группу, содержащую атом серы) и стероидный лактонный цикл.

Анализ данных таблицы 2 показывает, что по ряду показателей требования уже гармонизированы. В частности, для контроля родственных примесей во всех рассматриваемых фармакопеях, кроме JP (контроль примесей отсутствует), применяется метод ВЭЖХ, который позволяет надежно разделять и количественно определять основную продукт деградации спиронолактона (канренон) и другие примеси. При этом нормирование любой единичной примеси должно составлять не более 0,2% согласно Решению Коллегии Евразийской экономической комиссии № 138¹⁵ (при максимальной суточной дозе 400 мг).

Для количественного определения в основном используется высокоспецифичный метод ВЭЖХ [7] (JP, ChP, USP). Метод УФ-СФ нашел свое применение в монографиях BP и IP.

Для проведения испытания по показателю «Растворение» в фармакопеях предусмотрено использование сред растворения с добавлением поверхностно-активных веществ (ПАВ), таких как натрия лаурилсульфат и натрия додецилсульфат.

Во всех фармакопеях используется аппарат № 2 (лопастная мешалка), что указывает на унифицированный подход к условиям проведения испытания. Однако в Японской фармакопее (JP) указана более низкая скорость вращения – 50 об/мин, в то время как в остальных фармакопеях (BP, IP, ChP, USP) используется 75 об/мин. В JP норма растворения зависит от дозировки: для 25 мг – $Q \geq 80\%$, а для 50 мг – $Q \geq 70\%$, что отражает зависимость процесса растворения от дозировки. В BP и USP установлена единая норма $Q \geq 75\%$, что является стандартным требованием.

¹⁴ Spironolactone. British Pharmacopoeia. 2025.

Spironolactone. Indian Pharmacopoeia. 9th ed. 2022.

Spironolactone. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. 2021.

Spironolactone. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Vol. 2. 2020.

Spironolactone. United States Pharmacopoeia. USP 48–NF43. 2025.

¹⁵ Решение Коллегии ЕЭК от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении Требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных сравнительно-аналитических исследований фармакопейных требований к качеству фармацевтической субстанции спиронолактона представляется целесообразным рекомендовать для фармакопейной статьи:

- дополнительно включить контроль и определение идентифицированных примесей в соответствии с Ph. Eur.;
- снизить норму любой единичной примеси до уровня «не более 0,1%» в соответствии с подходами Ph. Eur. и USP, а также с учетом максимальной суточной дозы лекарственного препарата (400 мг);
- сократить количество методов идентификации, исключив качественную реакцию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lin M, Heizati M, Wang L, et al. A systematic review and meta-analysis of effects of spironolactone on blood pressure, glucose, lipids, renal function, fibrosis and inflammation in patients with hypertension and diabetes. *Blood Press.* 2021;30(3):145–53. <https://doi.org/10.1080/08037051.2021.1880881>
2. Подзолков ВИ, Тарзиманова АИ, Брагина АЕ и др. Влияние терапии спиронолактоном на активность системы матричных металлопротеиназ у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(10):3431. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Effect of spironolactone therapy on the activity of the matrix metalloproteinase system in patients with heart failure after COVID-19. *Cardiovascular Therapy Prevention.* 2022;21(10):3431 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3431>
3. Nguyen DV, Nguyen HTT. Cardiovascular benefits of spironolactone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: Insights from a Win Ratio

В проекте фармакопейной статьи ГФ РФ на лекарственный препарат спиронолактона в лекарственной форме «таблетки» целесообразно рекомендовать:

- для идентификации включить либо ИК-спектрометрию в комбинации с вторым методом (УФ-спектрофотометрия или ВЭЖХ), либо ВЭЖХ с диодно-матричным детектором (по времени удерживания и УФ-спектру);
- проводить испытание «Растворение» в следующих условиях: аппарат – лопастная мешалка (аппарат 2); среда – 0,1 М раствор хлороводородной кислоты, содержащий 0,1% натрия лаурилсульфата; объем – 1000 мл; скорость вращения – 75 об/мин.

Analysis of the TOPCAT trial. *Card Fail Rev.* 2025;11:e24. <https://doi.org/10.15420/cfr.2025.28>

4. Dong Y, Ng WK, Shen S, Kim S, Tan RBH. Preparation and characterization of spironolactone nanoparticles by anti-solvent precipitation. *Int J Pharm.* 2009;375(1–2):84–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.03.013>
5. Singhal R, Cauhan C, Sharma P, Sachdeva M. HPLC method development and validation of spironolactone in tablet dosage forms in presence of impurities and degradants. *Int J Pharm Sci Res.* 2022;13(12):4991–5000. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.13\(12\).4991-00](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.13(12).4991-00)
6. Sargar AS. Development and validation of RP-HPLC method of analysis for assay of spironolactone. *Int J Pharm Res Appl.* 2025;10(3):1759–62. <https://doi.org/10.35629/4494-100317591762>
7. Padmalatha H. Development and validation of a RP-HPLC method for the simultaneous determination of spironolactone and hydrochlorothiazide in pure and pharmaceutical dosage form. *Indo Am J Pharm Sci.* 2022;9(12):682–91. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7533311>

Дополнительная информация. Приложение 1 размещено на сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств».

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-332-340-annex>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Л. Изганина – идея, разработка концепции исследования, систематизация и анализ нормативных требований, сбор данных литературы, участие в обсуждении материалов и написании текста рукописи, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательной версии статьи для публикации; А.С. Ворожейкин, О.Н. Зайцева – сбор, анализ и интерпретация данных литературы, оформление таблиц, написание текста рукописи.

Supplementary information. *Supplementary Material 1* is available on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-332-340-annex>

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Lyubov Izganina conceived the idea, developed the study concept, systematized and analyzed the regulatory requirements, collected the literature data, participated in discussing the study materials and drafting the manuscript, critically revised the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication. Alexander S. Vorozheykin, Olga N. Zaitseva collected, analyzed, and interpreted the literature data, prepared the tables, and drafted the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Изганина Любовь / Lyubov Izganina

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9255-0828>

Ворожейкин Александр Сергеевич / Alexander S. Vorozheykin

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6584-2722>

Зайцева Ольга Николаевна / Olga N. Zaitseva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1425-5306>

Поступила 02.03.2026

После доработки 26.05.2026





Принята к публикации 23.06.2026

Received March 2, 2026

Revised May 26, 2026

Accepted June 23, 2026



Г.И. Горбацевич  
Н.С. Гурина  

Фомитоидные трутовики: обоснование нормативных требований к качеству сырья

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
пр. Дзержинского, д. 83, Минск, 220116, Республика Беларусь

✉ Горбацевич Глеб Иванович; harbatsevichhi@bsmu.by,
hleb.harbatsevich@gmail.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Актуальность настоящего исследования обусловлена возрастающим интересом к трутовым грибам как доступному и возобновляемому источнику биологически активных веществ с доказанной фармакологической активностью (прежде всего фенольных и тритерпеновых соединений). Несмотря на широкую распространенность фомитоидных трутовиков, их сырье практически не стандартизовано и не представлено в фармакопеях большинства стран, что ограничивает его внедрение в медицинскую практику. Отсутствие унифицированных подходов к оценке качества и выбору аналитических маркеров, с учетом высокой вариабельности химического состава, затрудняет стандартизацию сырья. В связи с этим обоснование критериев качества и методов стандартизации сырья фомитоидных трутовиков является важной задачей.

ЦЕЛЬ. Обоснование критериев качества сырья фомитоидных трутовиков для последующей разработки нормативного документа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследовано не менее 20 партий плодовых тел фомитоидных трутовиков видов *Fomes fomentarius* (L.) Fr., *Fomitopsis pinicola* (Sw.) P. Karst., *Ganoderma applanatum* (Pers.) Pat., *Piptoporus betulinus* (Bull.) P. Karst., *Phellinus igniarius* (L.) Quél., заготовленных в различных регионах Республики Беларусь и Российской Федерации. Определены потеря в массе при высушивании, общая зола, не растворимая в хлороводородной кислоте, сумма экстрактивных веществ, сумма фенольных соединений и сумма стероидных и тритерпеновых соединений спектрофотометрическим и гравиметрическим методами.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Показана межвидовая и внутривидовая вариабельность показателей качества. Установлено, что в зависимости от вида сырья допустимые пределы содержания суммы фенольных соединений составляют 0,10–0,25%, суммы стероидных и тритерпеновых соединений – 0,05–0,30%, экстрактивных веществ – 0,5–14,0%. Показатели общей золы, не растворимой в хлороводородной кислоте золы и потери в массе при высушивании находятся в пределах 1,0–5,0, 1,0–3,0 и 10,0–12,0% соответственно.

ВЫВОДЫ. Разработаны показатели качества сырья фомитоидных трутовиков, которые могут быть использованы для создания нормативного документа по качеству на сырье грибного происхождения.

Ключевые слова: *Fomes fomentarius*; *Fomitopsis pinicola*; *Ganoderma applanatum*; *Piptoporus betulinus*; *Phellinus igniarius*; фенольные соединения; тритерпеноиды; стероидные соединения; показатели качества

Для цитирования: Горбацевич Г.И., Гурина Н.С. Фомитоидные трутовики: обоснование нормативных требований к качеству сырья. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(3):341–350. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-341-350>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания 2.2.2 «Установить химический состав и биологическую активность экстрактов плодовых тел трутовых грибов, распространенных на территории Республики Беларусь».

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hleb I. Harbatsevich 
Natalia S. Gurina 

Fomitoid Polypores: Justification of Regulatory Requirements for Raw Material Quality

Belarusian State Medical University,
83 Dzerzhinsky Ave., Minsk 220116, Republic of Belarus

✉ Hleb I. Harbatsevich; harbatsevichhi@bsmu.by,
hleb.harbatsevich@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. The relevance of this study is driven by the growing interest in polypore fungi as an accessible and renewable source of biologically active compounds with proven pharmacological activity, particularly phenolic and triterpene compounds. Despite the widespread occurrence of fomitoid polypores, their raw materials remain largely unstandardized and are not represented in the pharmacopoeias of most countries, which limits their introduction into medical practice. The lack of unified approaches to quality assessment and the selection of analytical markers, combined with the high variability of their chemical composition, complicates the standardization of the raw material. Therefore, substantiating quality criteria and standardization methods for raw materials derived from fomitoid polypores is an important task.

AIM. To substantiate quality criteria for raw materials of fomitoid polypores that can be used for the development of regulatory documentation on the quality of fungal raw materials.

MATERIALS AND METHODS. At least 20 batches of fruiting bodies of *Fomes fomentarius* (L.) Fr., *Fomitopsis pinicola* (Sw.) P. Karst., *Ganoderma applanatum* (Pers.) Pat., *Piptoporus betulinus* (Bull.) P. Karst., *Phellinus igniarius* (L.) Quél., collected in various regions of the Republic of Belarus and the Russian Federation, were studied. The following parameters were determined using spectrophotometric and gravimetric methods: loss on drying, total ash, acid-insoluble ash, total extractives, total phenolic compounds, and total steroid and triterpene compounds.

RESULTS. Inter- and intraspecific variability of quality indicators was demonstrated. It was established that, depending on the species, the specification limits for total phenolic compounds range from 0.10% to 0.25%, for total steroid and triterpene compounds from 0.05% to 0.30%, and for extractives from 0.5% to 14.0%. The values of total ash, acid-insoluble ash, and loss on drying fall within the ranges of 1.0–5.0%, 1.0–3.0%, and 10.0–12.0%, respectively.

CONCLUSIONS. Quality indicators for raw materials of fomitoid polypores have been developed and may be used for the preparation of regulatory documentation on the quality of raw materials of fungal origin.

Keywords: *Fomes fomentarius*; *Fomitopsis pinicola*; *Ganoderma applanatum*; *Piptoporus betulinus*; *Phellinus igniarius*; phenolic compounds; triterpenoids; steroid compounds; quality indicators

For citation: Harbatsevich H.I., Gurina N.S. Fomitoid polypores: Justification of regulatory requirements for raw material quality. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(3):341–350. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-341-350>

Funding. The work was carried out within the framework of the state assignment 2.2.2 “To establish the chemical composition and biological activity of extracts of fruiting bodies of polypore fungi common in the Republic of Belarus”.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы трутовые грибы привлекают внимание исследователей как перспективный источник биологически активных веществ (БАВ) [1, 2]. Фомитоидные трутовики представляют собой распространенный возобновляемый ресурс, широко представленный в лесах

умеренной зоны, однако, за исключением чаги (*Inonotus obliquus* (Ach. ex Pers.) Pil.)¹, практически не используемый в фармацевтической практике стран ЕАЭС.

Регуляторный статус грибного сырья в фармакопеех мира неоднороден: в Фармакопею США включена монография на плодовые тела

¹ ФС.2.5.0103.18 Чага. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

и порошок трутовика лакированного (*Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst.) с установленными методами количественного определения тритерпеновых соединений. В Китайской фармакопее представлены монографии на *G. lucidum* и трутовик китайский (*G. sinense* J.D. Zhao, L.W. Hsu & X.Q. Zhang), для которых нормируется содержание полисахаридов и тритерпеноидов, а также на сырье пории кокосовидной (*Poria cocos* F.A. Wolf); как показатели качества используются потеря в массе при высушивании, общая зола и содержание экстрактивных веществ². В Японскую фармакопею включены монографии на плодовые тела *P. cocos* и трутовик зонтичный (*Polyporus umbellatus* Fries), для которых определяют показатели «общая зола» и «зола, не растворимая в хлороводородной кислоте». Фомитоидные трутовики в фармакопеях США и европейских стран отсутствуют, что подтверждает необходимость разработки обоснованных подходов к стандартизации сырья на их основе.

В соответствии с требованиями нормативных документов³ для нового лекарственного сырья должны быть разработаны методики идентификации и установления качества, включая количественное содержание маркерных соединений. Согласно принципам формирования спецификаций количественные показатели должны отражать содержание веществ, определяющих фармакологическую активность.

Трутовые грибы содержат специфические метаболиты, формирующие спектр их фармакологической активности [3]: для трутовика настоящего (*Fomes fomentarius* (L.) Fr., сем. полипоровые (*Polyporaceae*)) описаны антиоксидантная, ранозаживляющая, противовоспалительная, антимикробная и цитотоксическая активности [4, 5], связываемые преимущественно с фенольными соединениями [6] и тритерпеноидными фракциями (фоментаролы F–D) [7]. Трутовик окаймленный (*Fomitopsis pinicola* (Sw.) P. Karst., сем. фомитопсисовые (*Fomitopsidaceae*)) проявляет противовоспалительную и цитотоксическую активность, что ассоциировано с тритерпеноидами (фомитопиновые, пиниколовые кислоты) [8, 9]. Трутовик плоский (*Ganoderma applanatum*

(Pers.) Pat., сем. полипоровые (*Polyporaceae*)) и родственные виды характеризуется антиоксидантным, противовоспалительным и цитотоксическим действием, обусловленным сочетанием фенольных соединений (апланатумолы) [10] и тритерпеновых (ганодероных) кислот [11, 12]. Трутовик березовый (*Piptoporus betulinus* (Bull.) P. Karst., сем. фомитопсисовые (*Fomitopsidaceae*)) проявляет антимикробную и цитотоксическую активность [5, 13] преимущественно благодаря метаболитам тритерпеноидной природы. Для трутовика ложного (*Phellinus igniarius* (L.) Quél., сем. гименохетовые (*Hymenochaetaceae*)) ведущими являются антиоксидантные и цитотоксические эффекты, связанные с фенольными соединениями феллигридинами [14]. Таким образом, выбор перечисленных видов трутовых грибов как объектов настоящего исследования обусловлен данными об их фармакологической активности, широкой распространенностью на территории Республики Беларусь и Российской Федерации, а также отсутствием разработанных подходов к стандартизации сырья на их основе.

В случаях, когда индивидуальные компоненты входят в сложные смеси и не поддаются точному количественному определению, руководство допускают использование в качестве маркеров суммарных показателей⁴, таких как суммы фенольных (присутствуют в сырье *F. fomentarius*, *G. applanatum*, *Ph. igniarius*) или тритерпеновых (*F. pinicola*, *P. betulinus*) соединений. Вклад отдельных компонентов в суммарную биоактивность не всегда может быть корректно дифференцирован, тогда как активность соответствующих суммарных фракций трутовых грибов экспериментально подтверждена [4, 11, 13]. Стандартизация по индивидуальным маркерам проводится с использованием дорогостоящих стандартных образцов и высокоразрешающих аналитических методов, что существенно увеличивает стоимость контроля качества.

Показатель «потеря в массе при высушивании» определяет стабильность, микробиологическую чистоту и скорость деградации БАВ

² United States Pharmacopeia. USP–NF. Rockville, MD; 2017.

Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Vol. I. Beijing; 2020.

³ ICH Q6A. Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products. ICH; 1999. ICH Q9(R1). Quality risk management. ICH; 2023.

ТКП 123-2008 (02040). Фармакопейные статьи. Порядок разработки, согласования, утверждения и внесения изменений. Минск: Министерство здравоохранения Республики Беларусь; 2008.

⁴ WHO Technical Series 1003, 2017. Annex 1: WHO guidelines for selecting marker substances of herbal origin for quality control of herbal medicines.

в сырье⁵, показатели «общая зола» и «зола, не растворимая в хлороводородной кислоте» служат индикаторами содержащихся в сырье минеральных веществ⁶.

Всемирная организация здравоохранения рекомендует использовать данные не менее 20 партий сырья и рассчитывать пределы нормативных показателей на основе среднего значения и стандартного отклонения⁷. Вместе с тем химический состав трутовых грибов в значительной степени зависит от субстрата и условий произрастания, что увеличивает вариабельность показателей. В этих условиях использование референтных интервалов может быть ограничено, и при малых выборках целесообразно применять толерантные или процентильные интервалы, обеспечивающие более корректную оценку пределов вариабельности⁸ [15, 16]. Таким образом, обоснование нормативных показателей качества сырья фомитоидных трутовиков должно учитывать их специфику как гетеротрофных организмов с повышенной вариабельностью состава.

Цель работы – обоснование критериев качества сырья фомитоидных трутовиков для последующей разработки нормативного документа.

Задачи исследования:

- 1) оценить вариабельность показателей качества и обозначить потенциальные аналитические маркеры качества сырья фомитоидных трутовиков;
- 2) обосновать допустимые пределы показателей качества на основе анализа экспериментальных данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Для установления нормативных показателей качества были исследованы не менее 20 партий

плодовых тел каждого вида трутовых грибов: *Fomes fomentarius* (L.) Fr., *Fomitopsis pinicola* (Sw.) P. Karst., *Ganoderma applanatum* (Pers.) Pat., *Piptoporus betulinus* (Bull.) P. Karst., *Phellinus igniarius* (L.) Quél., заготовленных в 2021–2025 гг. с марта по декабрь в лесных массивах Минской, Гродненской, Брестской и Витебской областей Республики Беларусь, а также в Московской и Ленинградской областях и в республиках Алтай, Карелия и Бурятия Российской Федерации. Плодовые тела были собраны с различных древесных пород (береза, ольха, осина, тополь, дуб, сосна, ель) в зависимости от заготавливаемого вида трутовых грибов. Каждую партию представляла объединенная проба массой 5,5–6 кг (ввиду отсутствия отдельных критериев, использовали требования, установленные для чаги как морфологически наиболее близкого вида сырья), обеспечивающая репрезентативность и снижающая внутривидовую вариабельность выборки, обусловленную морфологическими особенностями и условиями произрастания⁹.

Методы

Потерю в массе при высушивании, общую золу и золу, не растворимую в хлороводородной кислоте, определяли гравиметрически по стандартным фармакопейным методикам¹⁰.

Для определения экстрактивных веществ использовали фармакопейную методику¹¹, модифицированную на стадии рекстракции, обеспечивающей количественное извлечение БАВ из жесткой матрицы плодовых тел грибов. Выбор 70% этанола в качестве экстрагента обусловлен наиболее полным извлечением экстрактивных веществ из исследуемых объектов [17–20]. Навеску сырья, измельченного на дробилке молотковой (МОЛОТ 200, Российская Федерация), массой 1,0 г трижды экстрагировали 70%

⁵ ICH Q6A. Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products. ICH; 1999.

ICH Q6B. Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products. ICH; 1999.

ICH Q9(R1). Quality risk management. ICH; 2023.

ТКП 123-2008 (02040). Фармакопейные статьи. Порядок разработки, согласования, утверждения и внесения изменений. Минск: Министерство здравоохранения Республики Беларусь; 2008.

⁶ Quality control methods for medicinal plant materials. Geneva: WHO; 2011.

Решение Коллегии ЕЭК от 04.10.2022 № 137 «О внесении изменений в Руководство по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата».

Решение Коллегии ЕЭК от 07.09.2018 № 151 «Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата».

⁷ WHO Technical Series 1003, 2017. Annex 1: WHO guidelines for selecting marker substances of herbal origin for quality control of herbal medicines.

⁸ EMA/CHMP/BWP/701625/2011. Report on the expert workshop on setting specifications for biotech products. EMA; 2011.

⁹ ОФС.1.1.0005. Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹⁰ Фармакопея Евразийского экономического союза. М.: ЕЭК; 2020.

Государственная фармакопея Республики Беларусь. Молодечно: Победа; 2012.

¹¹ ОФС.1.5.3.0006. Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

этанолом (ректифицированный, ОАО «Белхим»). После чего извлечение фильтровали и доводили тем же растворителем до 50,0 мл. Аликвоту объемом 10,0 мл выпаривали досуха на водяной бане WB-12 (ОДО «Белаквилон», Республика Беларусь), а полученный остаток высушивали при температуре 100–105 °С в сушильном шкафу ГП-40-3 (ОАО «Витязь», Республика Беларусь). Содержание экстрактивных веществ (ЭВ) рассчитывали в процентах в пересчете на абсолютно сухое сырье по формуле (1):

$$\text{ЭВ} = \frac{(m_1 - m_0) \times V_0}{a(100 - w) \times V_1} \times 100 \times 100, \quad (1)$$

где m_1 – масса чашки с сухим остатком, г; m_0 – масса чашки, г; a – навеска сырья, г; V_0 – объем растворителя, взятый для экстракции, мл; V_1 – объем извлечения для анализа, мл; w – потеря в массе при высушивании, %.

Содержание суммы фенольных соединений в пересчете на галловую кислоту устанавливали по предварительно валидированной фотометрической методике [21, 22]. Для анализа отбирали 1,00 мл фильтрата, полученного на стадии определения экстрактивных веществ, переносили в мерную колбу на 25,0 мл, добавляли 10 мл воды, 1,00 мл реактива Фолина–Чокальтеу (Merck, кат. № 109001) и 4,00 мл 10% раствора натрия карбоната (ч.д.а., ЗАО «Пять океанов»). Объем доводили водой до метки и выдерживали смесь в темноте в течение 1 ч, после чего измеряли оптическую плотность при 780 нм на спектрофотометре Solar PB 2201 (Республика Беларусь). Параллельно реакцию проводили с серией калибровочных растворов галловой кислоты (1–500 мкг/мл, >99%, Roth кат. № 7300.1). Содержание суммы фенольных соединений (СФ) выражали в процентах в пересчете на галловую кислоту, проводя расчеты по формуле (2):

$$\text{СФ} = \frac{C_{\text{ГК}} \times V_0}{100 \times a(100 - w)}, \quad (2)$$

где $C_{\text{ГК}}$ – концентрация фенольных соединений в испытуемых растворах в пересчете на галловую кислоту, мкг/мл; a – навеска сырья, г; V_0 – объем растворителя, взятый для экстракции, мл; w – потеря в массе при высушивании, %.

Определение суммы стероидных и тритерпеновых соединений в образцах экстрактов проводили спектрофотометрическим методом по реакции Либермана–Бурхардта [23]. Извлечение, полученное на стадии определения экстрактивных

веществ, объемом 5,00 мл упаривали досуха, остаток растворяли в 10,0 мл хлороформа (х.ч., ООО «АналитКомплект»). К 1,00 мл раствора добавляли 1,00 мл реактива Либермана–Бурхардта (уксусный ангидрид : серная кислота 10:1, об/об, х.ч., Экос-1), перемешивали и выдерживали при комнатной температуре в течение 90 мин, после чего проводили измерение оптической плотности растворов при длине волны 665 нм на спектрофотометре Solar PB 2201 (Республика Беларусь). Калибровочный график строили с использованием серии хлороформных растворов холестерина (>99%, Merck, кат. № С8667) с концентрацией 10–1000 мкг/мл. Содержание суммы стероидных и тритерпеновых соединений (ССТ) в образцах выражали в процентах в пересчете на холестерин и вычисляли по формуле (3):

$$\text{ССТ} = \frac{C_x \times V_0}{100 \times a(100 - w)}, \quad (3)$$

где C_x – концентрация стероидных и тритерпеновых соединений в испытуемых растворах в пересчете на холестерин, мкг/мл; a – навеска сырья, г; V_0 – объем растворителя, взятый для экстракции, мл; w – потеря в массе при высушивании, %.

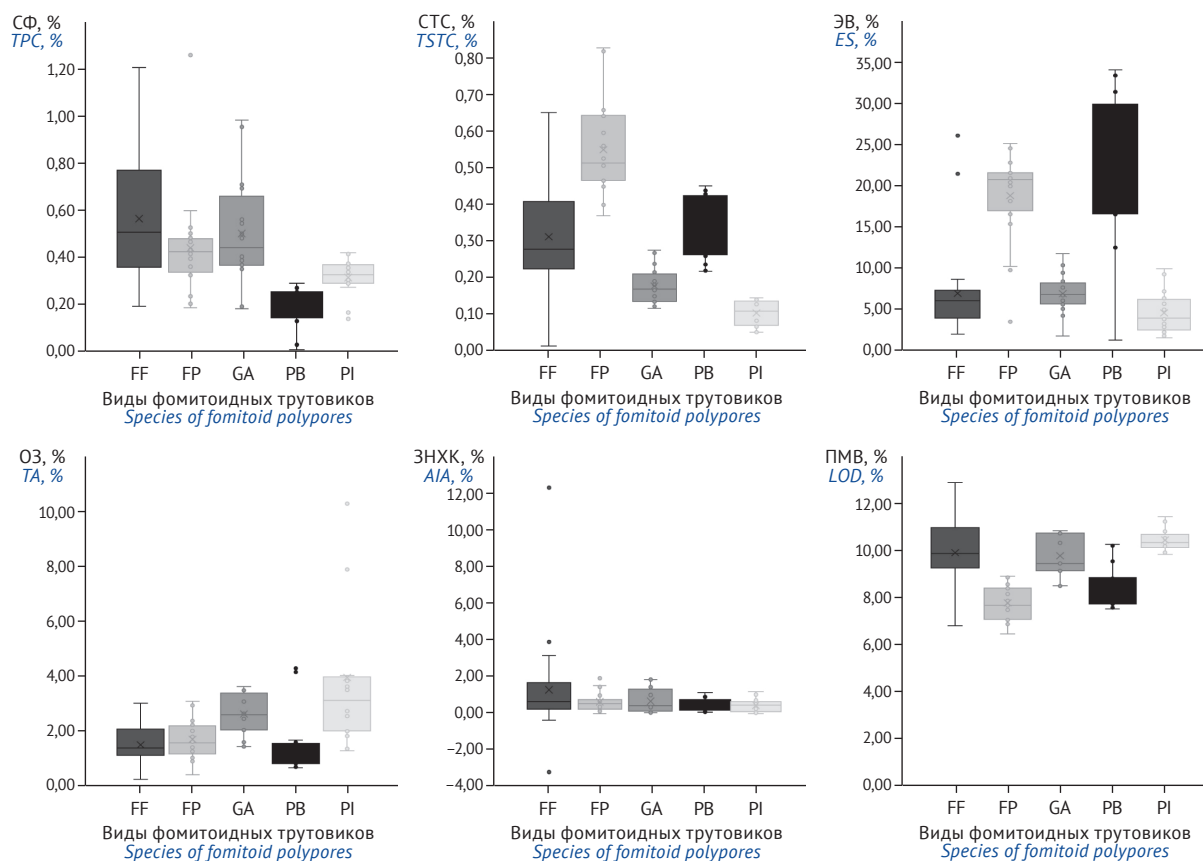
Статистическую обработку результатов эксперимента проводили в программе IBM SPSS Statistics 27 и Microsoft Excel 2016. Анализ выбросов проводили с использованием Q-теста Диксона. Уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о вариабельности основных показателей качества сырья грибного происхождения для пяти видов трутовых грибов, полученные для определения допустимых пределов, пригодных для использования при разработке спецификаций качества, приведены в *таблице S1 Показатели качества образцов плодовых тел фомитоидных трутовиков (опубликована на сайте журнала)*¹² и на *рисунке 1*.

Содержание суммы фенольных соединений варьировало в широких пределах (0,125–1,201%), при этом наиболее высокие медианные значения отмечены для образцов *F. fomentarius* (0,502%) и *G. applanatum* (0,396%) (*табл. S1*). Учитывая то обстоятельство, что фенолы вносят существенный вклад в антиоксидантную активность, содержание суммы фенольных соединений может рассматриваться как аналитический маркер для этих объектов [4]. Для *Ph. igniarius* этот показатель был относительно стабильным,

¹² <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-341-350-annex>



FF – *Fomes fomentarius*, FP – *Fomitopsis pinicola*, GA – *Ganoderma applanatum*, PB – *Piptoporus betulinus*, PI – *Phellinus igniarius*

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Вариабельность показателей качества образцов плодовых тел фомитоидных трутовиков. CФ – сумма фенольных соединений; CTC – сумма стероидных и тритерпеновых соединений; ЭВ – экстрактивные вещества; ОЗ – общая зола; ЗНХК – зола, не растворимая в хлороводородной кислоте; ПМВ – потеря в массе при высушивании

Fig. 1. Variability of quality indicators for samples of fruiting bodies of fomitoid polypores. TPC, total phenolic compounds; TSTC, total steroid and triterpene compounds; ES, extractive substances; TA, total ash; AIA, acid-insoluble ash; LOD, loss on drying

с меньшим межквартильным размахом, тогда как для *P. betulinus* характерны более низкие значения и меньшая вариабельность (табл. S1¹³). Выявленные экстремальные значения, в частности повышенное содержание фенольных соединений у отдельных образцов сырья *F. fomentarius* и *G. applanatum*, могут быть связаны с различиями условий произрастания (древесная порода, степень ее разложения, возраст плодового тела, сезон и регион заготовки).

Наибольшие значения содержания суммы стероидных и тритерпеновых соединений характерны для *F. pinicola* и *P. betulinus* (табл. S1), что определяет их противовоспалительную и цитотоксическую активность [9].

В качестве дополнительного показателя определяли сумму экстрактивных веществ. Данный показатель не является специфическим маркером отдельных групп биологически активных

соединений, однако позволяет оценить общий выход извлекаемых веществ и может использоваться при сравнительной характеристике образцов сырья. Показатель суммы экстрактивных веществ (табл. S1) демонстрировал значительные межвидовые различия: наибольшие значения зарегистрированы для сырья *P. betulinus* и *F. pinicola*. Для *F. fomentarius*, *G. applanatum* и *Ph. igniarius* характерны меньшие значения содержания экстрактивных веществ при сравнительно низкой вариабельности.

Общая зола в большинстве образцов находилась в пределах 3,96%. Содержание золы, не растворимой в хлороводородной кислоте, в целом было низким для всех видов – до 2,86% (табл. S1).

Показатель потери в массе при высушивании варьировал в диапазоне 7–11%, при этом наиболее высокие медианные значения характерны для *F. fomentarius* и *Ph. igniarius*. Межвидовые

¹³ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-341-350-annex>

Таблица 2. Статистические параметры показателей качества выборок сырья фомитоидных трутовиков

Table 2. Statistical parameters of quality indicators for samples of raw materials of fomitoid polypores

Показатели Parameters	СФ, % TPC, %	СТС, % TSTC, %	ЭВ, % ES, %	ОЗ, % TA, %	ЗНХК, % AIA, %	ПМВ, % LOD, %
Fomes fomentarius						
\bar{X}	0,559	0,283	5,537	1,43	0,77	9,93
S	0,261	0,119	1,843	0,74	0,86	1,46
W	0,92	0,98	0,97	0,98	0,91	0,78
p_{SW}	0,03	0,78	0,73	0,89	0,03	0,00
P5/95	0,282	–	–	–	2,09	11,80
$\bar{X} \pm z_{0,95} S$	–	0,088	2,505	2,64	–	–
Fomitopsis pinicola						
\bar{X}	0,392	0,550	20,284	1,63	0,37	7,79
S	0,107	0,127	3,602	0,69	0,28	0,72
W	0,96	0,92	0,88	0,97	0,97	0,95
p_{SW}	0,53	0,10	0,03	0,83	0,74	0,41
P5/95	–	–	14,665	–	–	–
$\bar{X} \pm z_{0,95} S$	0,216	0,342	–	2,76	0,83	8,97
Ganoderma applanatum						
\bar{X}	0,444	0,180	6,779	2,55	0,59	9,80
S	0,156	0,047	1,997	0,75	0,63	0,82
W	0,94	0,93	0,96	0,92	0,84	0,88
p_{SW}	0,21	0,16	0,64	0,09	0,00	0,02
P5/95	–	–	–	–	1,77	10,87
$\bar{X} \pm z_{0,95} S$	0,188	0,103	3,494	3,78	–	–
Piptoporus betulinus						
\bar{X}	0,203	0,350	22,777	0,99	0,40	8,36
S	0,052	0,080	7,279	0,33	0,36	0,88
W	0,93	0,90	0,92	0,89	0,91	0,80
p_{SW}	0,16	0,04	0,10	0,04	0,07	0,00
P5/95	–	0,222	–	1,57	–	10,23
$\bar{X} \pm z_{0,95} S$	0,117	–	10,804	–	0,98	–
Phellinus igniarius						
\bar{X}	0,338	0,107	4,681	2,60	0,36	10,47
S	0,047	0,035	2,430	0,92	0,37	0,48
W	0,93	0,84	0,92	0,91	0,90	0,91
p_{SW}	0,29	<0,01	0,11	0,13	<0,05	0,09
P5/95	–	0,055	–	–	1,05	–
$\bar{X} \pm z_{0,95} S$	0,260	–	0,683	4,12	–	11,26

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. СФ – сумма фенольных соединений; СТС – сумма стероидных и тритерпеновых соединений; ЭВ – экстрактивные вещества; ОЗ – общая зола; ЗНХК – зола, не растворимая в хлороводородной кислоте; ПМВ – потеря в массе при высушивании; \bar{X} – среднее; S – стандартное отклонение; W, p_{SW} – критерий Шапиро–Уилка; P5/95 – предельные значения, установленные на основании процентильного подхода; $(\bar{X} \pm z_{0,95} S)$ – предельные значения, установленные на основании метода референтных интервалов; «–» – неприменимо.

Note. TPC, total phenolic compounds; TSTC, total steroid and triterpene compounds; ES, extractive substances; TA, total ash; AIA, acid-insoluble ash; LOD, loss on drying; \bar{X} , mean; S, standard deviation; W, p_{SW} Shapiro–Wilk test; P5/95, threshold criteria established based on the percentile approach; $\bar{X} \pm z_{0,95} S$, threshold criteria established based on the reference interval method; –, not applicable.

Таблица 3. Установленные предельные значения показателей качества плодовых тел фомитоидных трутовиков**Table 3.** Established limit values of quality indicators for fruiting bodies of fomitoid polypores

Источник сырья <i>Biological source</i>	Предельные значения показателей качества, % <i>Limit values of quality indicators, %</i>					
	СФ / TPC	СТС / TSTC	ЭВ / ES	ОЗ / TA	ЗНХК / AIA	ПМВ / LOD
<i>Fomes fomentarius</i>	≥0,25	≥0,05	≥2,5	≤3,0	≤3,0	≤12,0
<i>Fomitopsis pinicola</i>	≥0,20	≥0,30	≥14,0	≤3,0	≤1,0	≤10,0
<i>Ganoderma applanatum</i>	≥0,15	≥0,10	≥3,0	≤4,0	≤2,0	≤11,0
<i>Piptoporus betulinus</i>	≥0,10	≥0,20	≥10,0	≤2,0	≤1,0	≤11,0
<i>Phellinus igniarius</i>	≥0,25	≥0,05	≥0,5	≤5,0	≤2,0	≤12,0

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. СФ – сумма фенольных соединений; СТС – сумма стероидных и тритерпеновых соединений; ЭВ – экстрактивные вещества; ОЗ – общая зола; ЗНХК – зола, не растворимая в хлороводородной кислоте; ПМВ – потеря в массе при высушивании.
Note. TPC, total phenolic compounds; TSTC, total steroid and triterpene compounds; ES, extractive substances; TA, total ash; AIA, acid-insoluble ash; LOD, loss on drying.

различия потери в массе при высушивании могут быть обусловлены морфологическими особенностями плодовых тел и их гигроскопичностью. В целом значения этого показателя находились в пределах, характерных для лекарственного растительного сырья¹⁴.

Для установления предельных значений показателей качества оценивали нормальность распределения выборок с использованием критерия Шапиро–Уилка (табл. 2). Полученные значения статистики *W* и соответствующие *p*-значения показали, что распределение ряда показателей не противоречит гауссовому ($p > 0,05$), тогда как для отдельных показателей выявлены статистически значимые отклонения от нормальности ($p \leq 0,05$).

С учетом полученных результатов для установления пределов показателей качества был применен дифференцированный статистический подход. В случаях, когда распределение показателя не противоречило нормальному, использован параметрический метод референтных интервалов, представленный в виде одностороннего 95% предела, рассчитанного на основе выборочного среднего значения и стандартного отклонения ($\bar{X} \pm z_{0,95} S$)¹⁵. Данный подход широко используется при составлении спецификаций как практический инструмент оценки границ варибельности показателя при условии нормальности распределения и достаточной репрезентативности выборки [15].

Для показателей с распределением, отклоняющимся от нормального, был использован непараметрический процентильный подход с примене-

нием эмпирических 5-го и 95-го процентилей (P5/P95) в зависимости от типа критерия («не менее» или «не более»). Такой выбор позволяет избежать некорректных параметрических допущений и считается более устойчивым при асимметричных распределениях и наличии хвостов, что особенно характерно для показателей примесей природного сырья [15, 16].

Для формирования проектных норм показателей качества сырья также учитывали регуляторный запас (включающий аналитическую погрешность метода и запас на стабильность), составляющий 5–10% от стандартного отклонения выборки, после чего численные пределы были округлены (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования обоснованы показатели качества сырья фомитоидных трутовиков. Учитывая высокую природную варибельность химического состава трутовых грибов, для расчета предельных значений применен дифференцированный статистический алгоритм. Показано, что сумма фенольных соединений и сумма тритерпеновых соединений могут быть использованы в качестве аналитических маркеров, отражающих фармакологические свойства исследуемых видов сырья, тогда как в качестве дополнительных показателей качества целесообразно использовать потерю в массе при высушивании, общую золу и золу, не растворимую в хлороводородной кислоте. Полученные проектные нормы формируют основу для разработки нормативных документов на перспективное лекарственное сырье грибного происхождения.

¹⁴ Государственная фармакопея Республики Беларусь. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств. 2012.

¹⁵ EMA/CHMP/BWP/701625/2011. Report on the expert workshop on setting specifications for biotech products. EMA; 2011.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Badalyan SM, Barkhudaryan A, Rapior S. Recent progress in research on the pharmacological potential of mushrooms and prospects for their clinical application. In: Agrawal D, Dhanasekaran M, eds. *Medicinal mushrooms*. Singapore: Springer; 2019. https://doi.org/10.1007/978-981-13-6382-5_1
- Сергеева ЕО, Айрапетова АЮ, Коновалов ДА, Дементьева ТМ. Гепатопротекторное влияние биологически активных веществ трутовика лекарственного на модели гепатоза у крыс. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2023;18(3):54–60. Sergeeva EO, Ayrapetova AYU, Kononov DA, Dementieva TM. Hepatoprotective activity of biologically active substances of medicinal polypore on a model of hepatosis in rats. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2023;18(3):54–60 (In Russ.). EDN: [NPHBKO](https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.04.030)
- Grienke U, Zöll M, Peintner U, Rollinger JM. European medicinal polypores – a modern view on traditional uses. *J Ethnopharmacol*. 2014;154(3):564–83. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.04.030>
- Горбацевич ГИ. Антиоксидантная активность экстрактов фомитоидных трутовиков, произрастающих на территории Республики Беларусь. *Человек и его здоровье*. 2025;28(3):72–8. Harbatsevich HI. Antioxidant activity of extracts of fomitoid polypores growing in the territory of the Republic of Belarus. *Humans and Their Health*. 2025;28(3):72–8 (In Russ.). EDN: [WZKPVY](https://doi.org/10.1021/np030505d)
- Горбацевич ГИ, Панибрат ОВ, Ханчевский МА. Антипролиферативная активность экстрактов фомитоидных трутовиков в отношении клеточных линий лейкоза человека. В кн.: *Инновационные технологии в фармации: Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции*. Иркутск: ИГМУ; 2025. С. 170–5. Harbatsevich HI, Panibrat OV, Khanchevsky MA. Antiproliferative activity of polypore fungi extracts against human leukemia cell lines. In: *Innovative technologies in pharmacy: Proceedings of the XII All-Russian scientific-practical conference*. Irkutsk: IG MU; 2025. P. 170–5 (In Russ.). EDN: [YQVPVY](https://doi.org/10.3390/nutraceuticals4020017)
- Ravnikar M, Štrukelj B, Otašević B, Sirše M. Fomentariol, a *Fomes fomentarius* compound, exhibits anti-diabetic effects in fungal material: An in vitro analysis. *Nutraceuticals*. 2024;4(2):273–82. <https://doi.org/10.3390/nutraceuticals4020017>
- Zang Y, Xiong J, Zhai WZ, et al. Fomentariols A–D, sterols from the polypore macrofungus *Fomes fomentarius*. *Phytochemistry*. 2013;92:137–45. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2013.05.003>
- Yoshikawa K, Inoue M, Matsumoto Y, et al. Lanostane triterpenoids and triterpene glycosides from the fruit body of *Fomitopsis pinicola* and their inhibitory activity against COX-1 and COX-2. *J Nat Prod*. 2005;68(1):69–73. <https://doi.org/10.1021/np040130b>
- Yu H, Chen Q, Xu TC, et al. Bioactive terpenoids and sterols from the fruiting bodies of *Fomitopsis pinicola*. *Phytochemistry*. 2025;236:114510. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2025.114510>
- Luo Q, Yang XH, Yang ZL, et al. Miscellaneous meroterpenoids from *Ganoderma applanatum*. *Tetrahedron*. 2016;72(30):4564–74. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.06.019>
- Baby S, Johnson AJ, Govindan B. Secondary metabolites from *Ganoderma*. *Phytochemistry*. 2015;114:66–101. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2015.03.010>
- Горбацевич ГИ, Зеневич ЛС, Баталова ИР и др. Химический состав и антиоксидантная активность экстрактов плодовых тел *Ganoderma lingzhi* и *Ganoderma lucidum*. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(6):686–97. Harbatsevich HI, Zenevich LS, Batalova IR, et al. Chemical composition and antioxidant activity of *Ganoderma lingzhi* and *Ganoderma lucidum* fruiting body extracts. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(6):686–97 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-609>
- Горбацевич ГИ. Антимикробная активность экстрактов фомитоидных трутовиков, распространенных на территории Республики Беларусь. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2025;25(2):56–62. Harbatsevich HI. Antimicrobial activity of fomitoid fungi extracts growing in the territory of the Republic of Belarus. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhya*. 2025;25(2):56–62 (In Russ.). <https://doi.org/10.35693/AVP678202>
- Mo S, Wang S, Zhou G, et al. Phelligidins C–F: cytotoxic pyrano[4,3-c][2]benzopyran-1,6-dione and furo[3,2-c]pyran-4-one derivatives from the fungus *Phellinus igniarius*. *J Nat Prod*. 2004;67(5):823–8. <https://doi.org/10.1021/np030505d>
- Tsong Y, Wang T, Hu X. Statistical considerations in setting quality specification limits using quality data. In: Liu R, Tsong Y, eds. *Pharmaceutical statistics*. Vol. 218. Springer Proceedings in Mathematics & Statistics. Cham: Springer; 2019. P. 3–12. https://doi.org/10.1007/978-3-319-67386-8_1
- Dong X, Tsong Y, Shen M, Zhong J. Using tolerance intervals for assessment of pharmaceutical quality. *J Biopharm Stat*. 2015;25(2):317–27. <https://doi.org/10.1080/10543406.2014.972512>
- Горбацевич ГИ, Пархач МЕ, Антоненко ЕД, Князева АВ. Обоснование выбора экстрагента биологически активных веществ плодовых тел *Ganoderma lingzhi*. В кн.: БГМУ в авангарде медицинской науки. Сб. ст. Вып. 15. Минск; 2025. С. 559–563. Harbatsevich HI, Parkhach ME, Antonenko ED, Knyazeva AV. Justification for the choice of extractant for biologically active substances from *Ganoderma lingzhi* fruiting bodies. In: *BSMU at the forefront of medical science*. Issue 15. Minsk; 2025. P. 559–563 (In Russ.). EDN: [BSYVSG](https://doi.org/10.1021/np030505d)
- Горбацевич ГИ, Комлач ИА. Обоснование выбора экстрагента фенольных и тритерпеновых соединений из плодовых тел трутовика ложного. В кн.: *Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения*. Сб. научных трудов XII Международной научной конференции молодых ученых. М.; 2024. С. 160–3. Harbatsevich HI, Komlach IA. Substantiation of extraction conditions for phenolic and triterpenoid compounds from fruiting bodies of *Phellinus igniarius*. In: *Modern trends in health-saving technologies*. Proc. XII Int. Sci. Conf. of young scientists. Moscow; 2024. P. 160–3 (In Russ.). EDN: [TRJMQH](https://doi.org/10.1021/np040130b)
- Горбацевич ГИ. Обоснование условий заготовки и переработки *Fomes fomentarius* – источника нового класса природных антиоксидантов. В кн.: *XXV Международный съезд ФИТОФАРМ 2024*. СПб; 2024. С. 46–7. Harbatsevich HI. Substantiation of harvesting and processing conditions for *Fomes fomentarius* as a source of a new class of natural antioxidants. In: *XXV International Congress PHYTOPHARM 2024*. Saint Petersburg; 2024. P. 46–7 (In Russ.). EDN: [BSPUQP](https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.06.019)
- Горбацевич ГИ. Влияние природы растворителя на тритерпеноидный состав экстрактов плодовых тел *Fomitopsis pinicola*. В кн.: Калиниченко ЕН, ред. *Белорусские лекарства*. Материалы Международной научно-практической конференции. Минск: ИВЦ Минфина; 2025. С. 229. Harbatsevich HI. A study of the nature of the solvent for the triterpenoid composition of *Fomitopsis pinicola* fruiting body extracts. In: Kalinichenko EN, ed. *Belarusian Medicines*. Proceedings of the International Scientific and Practical Conference. Minsk: Information and Communication Center of the Ministry of Finance; 2025. P. 229 (In Russ.).

21. Горбацевич ГИ, Станкевич Д.В, Савчук СС. Оптимизация условий фотометрической реакции количественного определения фенольных соединений в трутовых грибах. В кн.: *От растения до лекарственного препарата*. Материалы Международной научной конференции, посвященной 95-летию ВИЛАР. М.; 2026. Harbatsevich HI, Stankevich DV, Savchuk SS. Optimization of photometric reaction conditions for the quantitative determination of phenolic compounds in polypore fungi. In: *From plants to medicines*. Proceedings of the International Scientific Conference dedicated to the 95th anniversary of VILAR. Moscow; 2026 (In Russ.).
22. Singleton VL, Orthofer R, Lamuela-Raventós RM. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and anti-oxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. *Methods Enzymol.* 1999;299:152–78. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(99\)99017-1](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(99)99017-1)
23. Горбацевич ГИ, Комлач ИА. Разработка и валидация спектрофотометрической методики количественного определения суммы тритерпеновых и стероидных соединений в трутовых грибах. *Журнал прикладной спектроскопии.* 2026;93(1):78–85. Harbatsevich HI, Komlach IA. Development and validation of a spectrophotometric method for quantitative determination of the total triterpenoid and steroid compounds in polypore fungi. *Zhurnal Prikladnoii Spektroskopii.* 2026;93(1):78–85 (In Russ.). EDN: [KYPNSU](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(99)99017-1)

Дополнительная информация. Таблица S1 размещена на сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств». <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-341-350-annex>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Г.И. Горбацевич – концепция работы, проведение эксперимента, написание текста рукописи, формулировка выводов; Н.С. Гурина – концепция работы, написание текста рукописи, формулировка выводов.

Использование генеративного искусственного интеллекта. Авторы заявляют, что не использовали генеративный ИИ при подготовке рукописи.

Supplementary information. Table S1 is available on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-341-350-annex>

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Hleb I. Harbatsevich conceptualized the study, performed the experiments, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. Natalia S. Gurina conceptualized the study, drafted the manuscript, and formulated the conclusions.

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that no generative AI was used during the preparation of this manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Горбацевич Глеб Иванович, канд. хим. наук, доцент / Hleb I. Harbatsevich, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0226-8636>

Гурина Наталия Сергеевна, д-р биол. наук, профессор / Natalia S. Gurina, Dr. Sci. (Biol.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9150-5728>

Поступила 12.03.2026

После доработки 12.05.2026







Принята к публикации 23.06.2026

Received March 12, 2026

Revised May 12, 2026

Accepted June 23, 2026



И.В. Гравель¹ 
Д.В. Левушкин¹  
Ю.Э. Генералова² 
В.В. Косенко³ 
И.И. Тернинко² 

Сравнительный анализ содержания микроэлементов в грудных сборах

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. проф. Попова, д. 14, лит. А, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Левушкин Дмитрий Владимирович; levushkin_d_v@student.sechenov.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Микроэлементы способны влиять на фармакологический эффект лекарственных растительных препаратов, однако контроль их качества в настоящее время ограничивается оценкой содержания только токсичных элементов (Pb, Cd, Hg, As) без изучения полного микроэлементного профиля. Исследования элементного состава комплексных растительных препаратов, представленных на фармацевтическом рынке, является актуальным.

ЦЕЛЬ. Провести сравнительную оценку содержания микроэлементов (Al, Ba, Cu, Fe, Mn, Sr, Zn) в фармакопейных грудных сборах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объекты исследования – образцы грудных сборов № 1, 2, 3, 4 российских производителей. Методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой проведен анализ 7 элементов, указанных в цели работы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Содержание (мг/кг) микроэлементов в образцах грудных сборов варьировало в диапазонах: Fe 134,9–707,8; Mn 25,6–248,7; Cu 3,8–16,9; Zn 4,3–35,7; Al 184,2–769,8; Ba 8,4–43,8; Sr 74,3–254,6. Обнаружено, что элементы различались по уровню концентраций: Fe, Al – высокий; Sr, Mn – средний; Ba, Cu, Zn – низкий. Расчетное суточное поступление в организм человека составило: Ba 0,08–0,43 мг/сутки; Cu 0,03–0,16 мг/сутки, что в 3–18 и 19–100 раз соответственно ниже установленных допустимых суточных уровней (1,4 и 3,0 мг/сут), установленных Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии № 138.






ВЫВОДЫ. Впервые проведен сравнительный анализ содержания микроэлементов (Al, Ba, Cu, Fe, Mn, Sr, Zn) в грудных сборах № 1–4 разных производителей. На фрагменте микроэлементного профиля показано, что содержание микроэлементов в отдельных сборах различалось в 3–8 раз в зависимости от источников сырья, выбранных производителем. Выявлены характерные особенности максимального накопления элементов в каждом из них: грудной сбор № 1 – Fe; грудной сбор № 2 – Sr; грудной сбор № 4 – Mn, Cu и Zn. Это следует учитывать при использовании фитотерапии для лечения и профилактики заболеваний верхних дыхательных путей.

Ключевые слова: препараты растительного происхождения; фармацевтические препараты; микроэлементы; контроль качества; спектральный анализ

Для цитирования: Гравель И.В., Левушкин Д.В., Генералова Ю.Э., Косенко В.В., Тернинко И.И. Сравнительный анализ содержания микроэлементов в грудных сборах. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(3):351–358. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-351-358>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. В.В. Косенко является главным редактором, И.В. Гравель, И.И. Тернинко являются членами редколлегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Irina V. Gravel¹ 
Dmitry V. Levushkin¹ 
Yuliya E. Generalova² 
Valentina V. Kosenko³ 
Inna I. Terninko² 

Comparative Analysis of Trace Element Content in Pectoral Species

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

² Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14A Professor Popov St., St. Petersburg 197022, Russian Federation

³ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd., Moscow 127051, Russian Federation

✉ **Dmitry V. Levushkin;** levushkin_d_v@student.sechenov.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Trace elements can influence the pharmacological effect of herbal medicinal products. However, their quality control is currently limited to assessing the content of only toxic elements (Pb, Cd, Hg, As), without evaluating the complete trace element profile. Therefore, studies on the elemental composition of complex herbal products available on the pharmaceutical market are highly relevant.

AIM. To perform a comparative assessment of the trace element content (Al, Ba, Cu, Fe, Mn, Sr, Zn) in pharmacopeial pectoral species.

MATERIALS AND METHODS. The objects of the study were samples of pectoral species No. 1, No. 2, No. 3, and No. 4 produced by Russian manufacturers. The content of the seven elements specified in the aim was determined using inductively coupled plasma atomic emission spectrometry (ICP-AES).

RESULTS. The content (mg/kg) of trace elements in the pectoral species samples varied within the following ranges: Fe 134.9–707.8; Mn 25.6–248.7; Cu 3.8–16.9; Zn 4.3–35.7; Al 184.2–769.8; Ba 8.4–43.8; Sr 74.3–254.6. The elements differed in concentration levels: Fe and Al – high; Sr and Mn – medium; Ba, Cu, and Zn – low. The estimated daily intake for humans was: Ba 0.08–0.43 mg/day; Cu 0.03–0.16 mg/day, which is 3–18 and 19–100 times lower, respectively, than the established acceptable daily intake levels (1.4 and 3.0 mg/day) set by Decision No. 138 of the Board of the Eurasian Economic Commission (EAEC).

CONCLUSIONS. For the first time, a comparative analysis of the trace element content (Al, Ba, Cu, Fe, Mn, Sr, Zn) in pectoral species No. 1–4 from different manufacturers has been conducted. The trace element profile revealed that the content of trace elements in individual mixtures varied by a factor of 3–8, depending on the sources of raw materials selected by the manufacturer. Distinct accumulation patterns were identified for each mixture: pectoral species No. 1 showed the highest Fe content; No. 2 – the highest Sr content; and No. 4 – the highest levels of Mn, Cu, and Zn. These findings should be taken into account when using phytotherapy for the treatment and prevention of upper respiratory tract diseases.

Keywords: herbal preparations; pharmaceutical preparations; trace elements; quality control; spectral analysis

For citation: Gravel I.V., Levushkin D.V., Generalova Yu.E., Kosenko V.V., Terninko I.I. Comparative analysis of trace element content in pectoral species. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(3):351–358. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-351-358>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Valentina V. Kosenko is the Editor-in-Chief, and Irina V. Gravel, Inna I. Terninko are members of the Editorial Board of Regulatory Research and Medicine Evaluation. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные растительные препараты (ЛРП), в том числе растительные сборы, представляют собой сложные фитотерапевтические системы. Эффективность применения ЛРП обусловлена главным образом комплексом входящих органических биологически активных веществ, а также микроэлементным составом [1]. Каждый многокомпонентный ЛРП обладает индивидуальным набором элементов в зависимости от входящего лекарственного растительного сырья (ЛРС) [2]. Микроэлементы могут модулировать активность органических соединений, входить в структуру самих действующих веществ или выступать самостоятельными биорегуляторами [3, 4], а высокие концентрации микроэлементов могут представлять риск для здоровья [5].

Грудные сборы, относящиеся к одной терапевтической группе и применяющиеся при терапии бронхолегочных заболеваний, являются официальными многокомпонентными ЛРП [1]. Различия в качественном и количественном составе компонентов определяют не только специфику фармакологического действия, но и содержание микроэлементов. Установлено, что элементный состав грудных сборов не является простой суммой отдельных его компонентов [6].

Данные по широкому спектру элементов в многокомпонентных ЛРП представлены в литературе фрагментарно. Ряд исследований посвящен изучению содержания тяжелых металлов в лекарственных растениях и определению макроэлементов (K, Na, Ca, Mg) в растительных сборах [7–11]. Однако систематических сравнительных исследований содержания микроэлементов в сборах одного фармакологического действия в доступных источниках не обнаружено.

Согласно Государственной фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ) XV издания в ЛРП нормируются только токсичные элементы, такие как Pb, Cd, As, Hg (ОФС.1.5.3.0009.15)¹. Содержание эссенциальных и условно токсичных элементов не рассматривается. В качестве ориентировочных критериев для оценки содержания элементов были приняты уровни, установленные Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии № 138² для синтетических

препаратов, предусматривающие нормирование примесей 24 элементов (Cd, Pb, As, Hg, Ba, Cu, Cr и др.).

Полный микроэлементный профиль ЛРС и ЛРП может включать до нескольких десятков элементов (до 30 и более). Однако возможен анализ фрагмента профиля, включающий различающиеся по биологической значимости и способности накапливаться в растительных объектах элементы. Такой подход позволяет выявить основные закономерности накопления микроэлементов в ЛРП. Включенные в анализ элементы должны представлять две ключевые группы: эссенциальные микроэлементы (Fe, Zn, Cu, Mn), необходимые для нормального функционирования бронхолегочной системы, и условно токсичные элементы (Al, Sr, Ba), которые могут накапливаться в лекарственных растениях. По литературным данным, среднее содержание (мг/кг) этих элементов в ЛРС, как правило, не превышает максимальных значений: Fe – до 1000, Al – до 400, Mn – до 300, Sr – до 100, Ba – до 80, Zn – до 60, Cu – до 15 мг/кг [12, 13].

В настоящее время имеются лишь отдельные данные об элементном составе ЛРП [8, 10]. Контроль качества ЛРП ограничивается оценкой токсичных элементов (Pb, Cd, As, Hg), в то время как полный микроэлементный профиль, включающий эссенциальные и условно токсичные элементы, остается неизученным. Такой подход не позволяет оценить потенциальный вклад микроэлементов в фармакологический эффект и безопасность ЛРП, обладающих схожим терапевтическим действием. В связи с этим изучение элементного состава ЛРП является актуальным.

Цель работы – провести сравнительную оценку содержания микроэлементов (Al, Ba, Cu, Fe, Mn, Sr, Zn) в фармакопейных грудных сборах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Объектами исследования служили грудной сбор № 1 (ГС1), грудной сбор № 2 (ГС2), грудной сбор № 3 (ГС3), грудной сбор № 4 (ГС4) отечественных производителей (ООО «Фирма Здоровье»; ООО «Фармацвет»; ООО «Лек+С»), реализуемые

¹ ОФС.1.5.3.0009.15 Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023. Рекомендация Коллегии ЕЭК от 21.04.2021 № 6 «О внесении изменений в общие фармакопейные статьи «Лекарственное растительное сырье» (ОФС.1.5.1.0002.15), «Лекарственные растительные сборы» (ОФС.1.5.1.0003.15), «Травы» (ОФС.1.5.1.0010.15) Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания».

² Решение Коллегии ЕЭК от 4.10.2022 № 138 «Об утверждении требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

через аптечные сети на территории Российской Федерации. Сборы включают различные компоненты: ГС1 – алтея корни, мать-и-мачехи обыкновенной листья и душицы обыкновенной трава; ГС2 – мать-и-мачехи обыкновенной листья, подорожника большого листья и солодки корни; ГС3 – алтея корни, шалфея лекарственного листья, аниса обыкновенного плоды и сосны обыкновенной почки; ГС4 – багульника болотного побеги, календулы лекарственной цветки, фиалки трава, солодки корни и мяты перечной листья.

Методы

Пробоподготовка. Подготовку проб к анализу проводили методом кислотной минерализации смесью азотной кислоты концентрированной (Nitric acid Puriss. P.a., 65%, Honeywell Fluka, Германия) и раствора перекиси водорода 30% (ООО «НеваРеактив», Россия). Микроволновое разложение проводили с использованием системы SpeedWave Entry Two (BERGHOF, Германия). После охлаждения полученные растворы количественно переносили в мерные колбы объемом 50 мл и доводили до метки водой деионизированной (с электропроводностью менее $0,5 \text{ См} \times \text{см}^{-1}$) [6, 9].

Атомно-эмиссионная спектрометрия. Определение содержания 7 микроэлементов (Al, Ba, Cu, Fe, Mn, Sr, Zn) в пробах осуществляли методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на приборе ICP-OES Optima 8000 (Perkin Elmer, США). Последовательно анализировали растворитель и испытуемые растворы при следующих настройках прибора: время интегрирования – 1–2 сек.; число повторов интегрирования – 3; скорости потоков плазмообразующего газа, дополнительного газа и газа для распыления пробы – 10, 0,2 и 0,7 л/мин соответственно. В качестве стандартного образца (СО) использовали Multi-Element Calibration Standard 3 с концентрацией всех ионов, равной 10 мкг/мл (Perkin Elmer, США), из которого готовили растворы с концентрациями 0,1; 0,5; 1,0 мг/л для построения прямой градуировочной зависимости.

Статистическая обработка результатов. Проанализированы по 3 образца сбора каждого наименования каждого производителя: ГС1 (ООО «Фирма Здоровье»; ООО «Фармацвет»), ГС2 (ООО «Фирма Здоровье»; ООО «Фармацвет»), ГС3 (ООО «Фирма Здоровье»; ООО «Лек+С»), ГС4 (ООО «Фармацвет»). Всего проведен анализ 21 пробы ЛРП. Результаты обработаны

с использованием методов математической статистики³ с применением программного обеспечения Microsoft Excel 2019.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что содержание микроэлементов значительно варьировало как в пределах одного наименования сбора (в зависимости от производителя), так и среди различных наименований (табл. 1). Концентрации исследуемых элементов в грудных сборах различались в широких диапазонах: Mn и Zn – более чем в 8 раз; Fe, Ba, Cu и Al – в 4–5 раз; Sr – в 3 раза.

Обнаружено, что ГС1 содержал наиболее высокие концентрации Fe (606,65 мг/кг) по сравнению с другими сборами (рис. 1). В составе ГС2 выявлено максимальное содержание Sr – 192,1 мг/кг, что в 2 раза выше, чем в ГС1, ГС3 и ГС4. Содержание Cu и Zn в ГС2 было ниже на 42 и 6% соответственно, чем в других грудных сборах. ГС3 содержал наименьшие концентрации Al, Ba, Fe и Mn среди всех сборов. ГС4 характеризовался высокой концентрацией Mn: его содержание (248,0 мг/кг) в 5–9 раз превышало концентрации, обнаруженные в других сборах. Наряду с этим ГС4 содержал на 67,3% больше Cu, чем другие грудные сборы.

Учитывая то, что микроэлементы способны оказывать существенное влияние на фармакологический эффект лекарственных растительных препаратов, выявленные особенности можно рассматривать как ключевые элементные характеристики для грудных сборов.

Удобным инструментом для сравнения микроэлементных профилей является построение последовательности элементов в зависимости от их концентраций в порядке убывания (табл. 2), что помогает установить аномально высокое содержание элементов, связанное, например, с антропогенным загрязнением [14]. Доминирующие позиции в рядах стабильно занимали Al и Fe: в большинстве сборов преобладал Al, тогда как в ГС1 – Fe. Аналогичные изменения наблюдались для Sr и Mn: в ГС1–ГС3 отмечалось более высокое содержание Sr, в ГС4 – Mn. В рядах элементов в ГС1, ГС2, ГС4 выявлена устойчивая последовательность $\text{Ba} > \text{Zn} > \text{Cu}$, для ГС3 – $\text{Zn} > \text{Cu} > \text{Ba}$. На основе полученных данных все изученные элементы можно разделить на три аналитические группы: с высокой концентрацией – около 200–600 мг/кг (Al, Fe), со средней – 50–200 мг/кг (Mn, Sr) и низкой – в пределах

³ ОФС.1.1.0013 Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

Таблица 1. Содержание микроэлементов в грудных сборах (n=3)

Table 1. Trace element content in pectoral species (n=3)

Лекарственный растительный препарат <i>Medicinal Herbal Product</i>	Производитель <i>Manufacturer</i>	Содержание микроэлемента, мг/кг <i>Trace element content, mg/kg</i>						
		Al	Ba	Cu	Fe	Mn	Sr	Zn
ГС1 <i>PS1</i>	1	497,31–504,15	16,14–18,26	9,57–12,23	506,57–508,03	27,27–29,13	98,99–100,01	13,05–16,95
	2	672,25–668,25	24,01–25,19	13,39–15,81	704,20–707,80	44,73–47,07	81,82–89,78	21,68–24,12
ГС2 <i>PS2</i>	1	404,35–410,45	15,88–19,52	3,78–6,02	385,23–386,37	25,62–26,98	252,75–254,65	4,27–11,13
	2	767,22–769,78	30,74–32,06	11,61–14,39	682,47–683,73	45,79–46,41	129,65–130,50	27,52–28,10
ГС3 <i>PS3</i>	1	184,22–187,78	8,37–10,43	12,20–14,40	134,88–136,32	27,80–28,20	84,61–86,39	20,23–23,17
	3	314,49–315,91	13,07–13,73	15,66–16,34	300,24–301,36	33,33–34,07	127,60–130,20	25,22–26,18
ГС4 <i>PS4</i>	2	588,57–591,23	43,23–43,77	14,73–16,87	525,02–525,78	247,33–248,67	74,33–75,87	34,74–35,66

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. n – объем выборки каждого наименования каждого производителя. ГС – грудной сбор. Производители грудных сборов: 1 – ООО «Фирма Здоровье»; 2 – ООО «Фармацвет»; 3 – ООО «Лек+С».

Note. n indicates the sample size for each pectoral species from each manufacturer. PS, pectoral species. Manufacturers of pectoral species: 1, LLC Firma Zdorovye; 2, LLC Pharmatsvet; 3, LLC Lek+S.

5–50 мг/кг (Ba, Cu, Zn). Полученные данные согласуются со средним содержанием вышеуказанных элементов в ЛРС [15].

Высокое содержание Mn (248,0 мг/кг) в ГС4 может быть обусловлено входящими в состав сбора

побегами багульника и травой фиалки, которые, согласно работам [16, 17], аккумулируют этот элемент. Максимальное содержание Sr, установленное для ГС2, связано с присутствием листьев мать-и-мачехи и корней солодки, для которых отмечен высокий уровень накопления этого

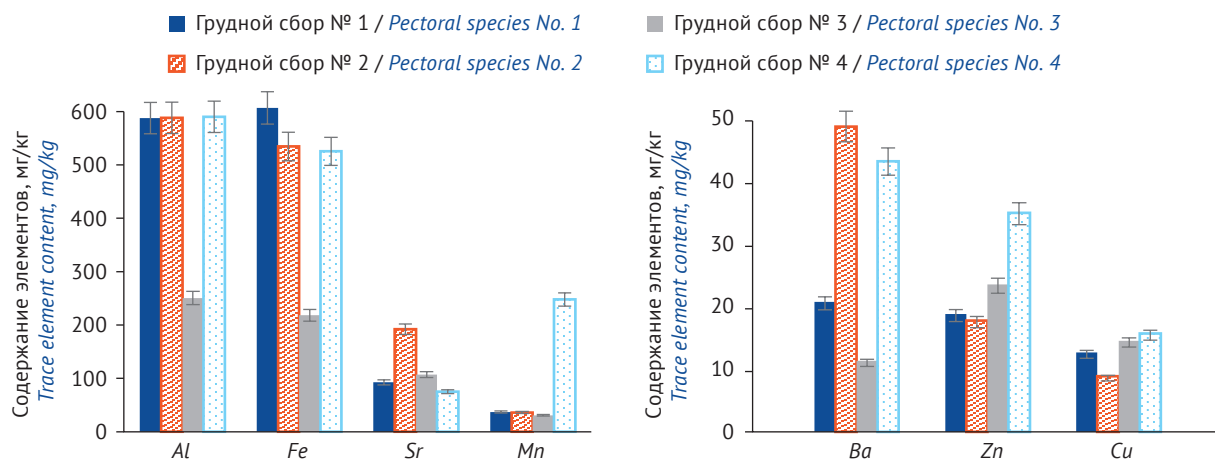


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным (средние значения и разброс (мин.–макс.)) / The figure was prepared by the authors using their own data (mean values with min–max range)

Рис. 1. Элементные профили грудных сборов (мг/кг)

Fig. 1. Trace element profiles of pectoral species (mg/kg)

Примечание. Столбцы диаграммы соответствуют средним значениям, а вертикальные отрезки показывают разброс (мин.–макс.) содержания каждого микроэлемента в выборке образцов грудных сборов.

Note. Bars represent mean values; vertical lines indicate the range (min–max) of each trace element content in the pectoral species samples.

Таблица 2. Последовательности элементов в порядке убывания их концентраций в грудных сборах

Table 2. Descending order of trace element concentrations in pectoral species

Лекарственный растительный препарат <i>Medicinal Herbal Product</i>	Последовательность элементов <i>Element order (highest to lowest)</i>
ГС1/ <i>PS1</i>	Fe > Al > Sr > Mn > Ba > Zn > Cu
ГС2/ <i>PS2</i>	Al > Fe > Sr > Mn > Ba > Zn > Cu
ГС3/ <i>PS3</i>	Al > Fe > Sr > Mn > Zn > Cu > Ba
ГС4/ <i>PS4</i>	Al > Fe > Mn > Sr > Ba > Zn > Cu

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. ГС – грудной сбор.

Note. PS, pectoral species.

элемента [8, 18]. Относительно низкие концентрации Al, Ba и Fe в ГС3 за счет входящих в его состав корней алтея и солодки можно охарактеризовать меньшим уровнем накопления этих металлов⁴. Стабильно высокие концентрации Fe в ГС1, ГС2 и ГС4 коррелируют с высоким процентным содержанием в них ЛРС морфологических групп «Листья» (мать-и-мачеха, подорожник, мята) и «Цветки» (ромашка, календула) [19, 20]. В случае, если растение-концентрат отдельного элемента входит в состав комплексного ЛРП, значительно повышается возможность его использования в качестве источника этого элемента.

В ходе проведенного исследования были выявлены высокие концентрации эссенциальных элементов во всех грудных сборах: Fe – до 707,8 мг/кг, Cu – до 16,87 мг/кг, Zn – до 35,66 мг/кг. Известно, что переход этих элементов из сборов в водные извлечения может достигать для Fe – 12%; для Zn – 30%; для Cu – 45% [9–11], поэтому их поступление в организм человека с настоями может быть сопоставимо с нормами физиологических потребностей (Fe – 18 мг; Zn – 12 мг; Cu – 1,0 мг)⁵. В связи с этим грудные сборы могут быть использованы в качестве дополнительных источников эссенциальных микроэлементов при респираторных заболеваниях с элемент-дефицитными состояниями.

При проведении исследования было установлено содержание Ba и Cu, относящихся к 3-му классу опасности, во всех грудных сборах; их расчетное суточное поступление составило 0,08–0,43 и 0,03–0,16 мг/сут соответственно,

что в 3–18 и 19–100 раз ниже допустимых концентраций (Ba – 1,4 мг/сут; Cu – 3 мг/сут)⁶.

Впервые проведено сравнение микроэлементных профилей всех четырех официальных грудных сборов (№ 1–4)⁷. Ранее в научной литературе встречались данные по составу лишь некоторых сборов или их отдельных компонентов, но отсутствовал сравнительный анализ элементного состава сборов одной терапевтической группы.

Представленный в работе подход целесообразно рассматривать как методологическую основу для системной оценки элементных профилей ЛРП. Выборка включала минимально возможное количество образцов каждого сбора разных производителей, представленных на российском фармацевтическом рынке. На этом этапе исследования оценили только содержание 7 элементов в ЛРП (на примере грудных сборов) без экспериментального определения степени их перехода в водные извлечения (настои) и учета биодоступности химических форм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые проведен сравнительный анализ содержания микроэлементов (Al, Ba, Cu, Fe, Mn, Sr, Zn) в грудных сборах № 1–4 разных производителей. На фрагменте микроэлементного профиля показано, что концентрации эссенциальных микроэлементов (Fe, Mn, Cu, Zn) в изученных сборах различались в 4–8 раз, а потенциально токсичных (Al, Ba, Sr) – в 3–5 раз. Установлены характерные особенности элементного состава в пределах сборов одной терапевтической

⁴ Егорова И.Н. Содержание тяжелых металлов и радионуклидов в сырьевых лекарственных растениях Кемеровской области: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Кемерово; 2010.

⁵ МР 2.3.1.0253-21 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М.; 2021.

⁶ Решение Коллегии ЕЭК от 4.10.2022 № 138 «Об утверждении требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

⁷ ОФС.1.4.1.0020.15 Сборы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

группы: максимальное содержание Fe выявлено в ГС1, Sr – в ГС2, Mn, Cu и Zn – в ГС4. Это следует учитывать при использовании фитотерапии для лечения и профилактики заболеваний верхних дыхательных путей.

Сопоставление концентраций Ba и Cu в грудных сборах с допустимым суточным воздействием

при пероральном пути введения этих элементов с лекарственными средствами показало, что их расчетное поступление (0,08–0,43 и 0,03–0,16 мг/сут) в 3–100 раз ниже допустимых значений⁸. Полученные результаты могут служить основой для дальнейших исследований целесообразности нормирования этих и других микроэлементов в ЛРП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Скибина АА, Гравель ИВ, Ермакова ВА, Самылина ИА. Современные требования к стандартизации грудных сборов, их компонентов и лекарственных средств на их основе. *Традиционная медицина*. 2019;(1):30–9. Skibina AA, Gravel IV, Ermakova VA, Samylyna IA. Modern requirements for standardization of breast collections, their components and medicinal products based on them. *Traditional Medicine*. 2019;(1):30–9 (In Russ.). EDN: [EUPVHI](https://doi.org/10.29296/25877313-2021-02-01)
2. Морозов СВ, Ткачева НИ, Ткачев АВ. Проблемы комплексного химического профилирования лекарственных растений. *Химия растительного сырья*. 2018;(4):5–28. Morozov SV, Tkacheva NI, Tkachev AV. Problems of comprehensive chemical profiling of medicinal plants. *Chemistry of Plant Raw Material*. 2018;(4):5–28 (In Russ.). <https://doi.org/10.14258/jcprm.2018044003>
3. Попова ЕН, Пономарева ЛА, Чинова АА, Митькина МИ. Роль витаминов и микроэлементов в профилактике и лечении бронхолегочных заболеваний у взрослых. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(2):36–42. Popova EN, Ponomareva LA, Chinova AA, Mitkina MI. The role of vitamins and minerals in prevention and treatment of bronchopulmonary diseases in adults. *Clinical Review for General Practice*. 2023;4(2):36–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.2.00202>
4. Николаев СМ, Шантанова ЛН, Хобракова ВБ и др. Многокомпонентные лекарственные препараты: преимущества их применения в клинической практике. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2021;24(2):3–8. Nikolaev SM, Shantanova LN, Khobrakova VB, et al. Multicomponent medicinal preparations: Advantages of their use in clinical practice. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2021;24(2):3–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-02-01>
5. Скугорева СГ, Ашихмина ТЯ, Фокина АИ, Лялина ЕИ. Химические основы токсического действия тяжелых металлов (обзор). *Теоретическая и прикладная экология*. 2016;(1):4–13. Skugoreva SG, Ashikhmina TYa, Fokina AI, Lyalina EI. Chemical grounds of toxic effect of heavy metals (review). *Theoretical and Applied Ecology*. 2016;(1):4–13 (In Russ.). EDN: [VXCBRP](https://doi.org/10.19112/2413-6174-2023-24-3-57-64)
6. Гравель ИВ, Левушкин ДВ, Михеев ИВ, Скибина АА. Содержание макроэлементов в грудном сборе № 4. *Традиционная медицина*. 2021;(3):19–26. Gravel IV, Levushkin DV, Mikheev IV, Skibina AA. The amount of macroelements in the pectorales species No. 4. *Traditional Medicine*. 2021;(3):19–26 (In Russ.). https://doi.org/10.54296/18186173_2021_3_19
7. Каманина ИЗ, Каплина СП, Салихова ФС. Содержание тяжелых металлов в лекарственных растениях. *Научное обозрение. Биологические науки*. 2019;(1):29–34. Kamanina IZ, Kaplina SP, Salikhova FS. The content of heavy metals in medicinal plants. *Scientific Review. Biological Sciences*. 2019;(1):29–34 (In Russ.). EDN: [PQBWFP](https://doi.org/10.29296/25877313-2021-02-01)
8. Чевидав ВВ, Боков ДО, Гравель ИВ, Самылина ИА. Исследование элементного состава грудного сбора № 2 и его компонентов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(2):171–80. Chevidav VV, Bokov DO, Gravel IV, Samylyna IA. Study of the elemental composition of pectoral species No. 2 and its components. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(2):171–80 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-566>
9. Круглов ДС. Исключение влияния экзогенного загрязнения на микроэлементный состав лекарственных растений. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(6):698–706. Kruglov DS. Elimination of exogenous pollution influence on the microelement composition of medicinal plants. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(6):698–706 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-617>
10. Какхраманова СД, Боков ДО, Гравель ИВ, Самылина ИА. Элементный состав грудного сбора № 1 и его компонентов. *Фармация*. 2022;71(8):21–7. Kakhramanova SD, Bokov DO, Gravel IV, Samylyna IA. Elemental composition of pectoral species No. 1 and its components. *Pharmacy*. 2022;71(8):21–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-08-03>
11. Гравель ИВ, Рак ЕИ, Попова ЕН, Левушкин ДВ. Содержание марганца, цинка и меди в грудном сборе № 4 и его настоях. *Микроэлементы в медицине*. 2023;24(3):57–64. Gravel IV, Rak EI, Popova EN, Levushkin DV. The content of manganese, zinc and copper in the breast collection No. 4 and its infusions. *Trace Elements in Medicine*. 2023;24(3):57–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2023-24-3-57-64>
12. Бархина ТГ, Гушин МЮ, Гусниев СА и др. Роль макро- и микроэлементов в этиологии и развитии аллергических заболеваний дыхательных путей (обзорная статья). *Морфологические ведомости*. 2016;24(3):99–106. Barkhina TG, Gushchin MYu, Gusniev SA, et al. The role of macro- and microelements in etiology and development of allergic diseases of respiratory ways. *Morphological Newsletter*. 2016;24(3):99–106 (In Russ.). EDN: [WWWHGP](https://doi.org/10.29296/25877313-2021-02-01)
13. Круглов ДС. Извлечение эссенциальных и токсичных элементов из лекарственного растительного сырья различными экстрагентами. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2024;(12):1–8. Kruglov DS. Extraction of essential and toxic elements from medicinal plant raw materials by various extractants. *International Research Journal*. 2024;(12):1–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.150.32>
14. Уфимцева МД. Закономерности накопления химических элементов высшими растениями и их реакции в аномальных биогеохимических провинциях. *Геохимия*.

⁸ Решение Коллегии ЕЭК от 4.10.2022 № 138 «Об утверждении требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

- 2015;(5):450–65. Ufimtseva MD. The patterns in accumulation of chemical elements by higher plants and their responses in biogeochemical provinces. *Geochemistry*. 2015;(5):450–65 (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0016752515030127>
15. Битюцкий Н.П. *Микроэлементы высших растений*. СПб; 2011. Bityutskiy NP. *Trace elements of higher plants*. St. Petersburg; 2011 (In Russ.). EDN: [OKUBEN](https://elibrary.ru/okuben)
16. Макаров В.П. Концентрация химических элементов в побегах *Ledum palustre* L., произрастающем в районе Быстринского ГОКа (Восточное Забайкалье). *Химия растительного сырья*. 2025;(3):235–44. Makarov VP. The concentration of chemical elements in the shoots of *Ledum palustre* L. growing in the area of the Bystrinsky GOK (Eastern Transbaikalia). *Chemistry of Plant Raw Material*. 2025;(3):235–44 (In Russ.). <https://doi.org/10.14258/jcprm.20250315217>
17. Никулин АВ, Платонов ЕА, Потанина ОГ. Микроэлементный состав лекарственного растительного сырья, содержащего полисахариды. *Фармация*. 2017;66(2):24–7. Nikulin AV, Platonov EA, Potanina OG. The trace element composition of raw medicinal plant materials containing polysaccharides. *Pharmacy*. 2017;66(2):24–7 (In Russ.). EDN: [YGFWTX](https://elibrary.ru/ygfwtx)
18. Гусейнова ТН, Рамазанов АШ. Определение элементов в корнях солодки голой и прикорневой почве. *Вестник Дагестанского государственного университета. Серия 1: Естественные науки*. 2023;38(3):61–70. Huseynova TN, Ramazanov ASH. Determination of elements in licorice root and basal soil. *Bulletin of Dagestan State University. Series 1: Natural Sciences*. 2023;38(3):61–70 (In Russ.). <https://doi.org/10.21779/2542-0321-2023-38-3-61-70>
19. Бускунова ГГ. Экологическая оценка чистоты лекарственного растительного сырья *Thymus serpyllum* L. в условиях Зауралья Республики Башкортостан. *Самарский научный вестник*. 2023;12(2):24–9. Buskunova GG. The ecological assessment of the purity of medicinal plant raw materials *Thymus serpyllum* L. in the Trans-Urals of the Republic of Bashkortostan. *Samara Journal of Science*. 2023;12(2):24–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.55355/snv2023122103>
20. Коломиец НЭ, Боев РС, Жалнина ЛВ и др. Оценка элементного профиля листьев, корней, семян и сухих экстрактов *Arctium lappa* и *Arctium tomentosum*. *Химия растительного сырья*. 2024;(2):138–47. Kolomiets NE, Boev RS, Zhalnina LV, et al. Estimation of the elemental profile of leaves, roots, seeds and dry extracts of *Arctium lappa* and *Arctium tomentosum*. *Chemistry of Plant Raw Material*. 2024;(2):138–47 (In Russ.). <https://doi.org/10.14258/jcprm.20240212998>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: И.В. Гравель – концепция работы, написание текста рукописи, формулировка выводов; Д.В. Левушкин – работа с источниками литературы, написание текста рукописи; Ю.Э. Генералова – проведение эксперимента; В.В. Косенко – концепция работы, формулировка выводов; И.И. Тернинко – участие в формулировании выводов, утверждение окончательной версии статьи для публикации.

Использование генеративного искусственного интеллекта. Авторы заявляют, что не использовали генеративный ИИ при подготовке рукописи.

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Irina V. Gravel conceptualized the study, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. Dmitry V. Levushkin analyzed and systematized literature data and drafted the manuscript. Yuliya E. Generalova performed the experiments. Valentina V. Kosenko conceptualized the study and formulated the conclusions. Inna I. Terninko participated in formulating the conclusions and approved the final version of the manuscript for publication.

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that no generative AI was used during the preparation of this manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Гравель Ирина Валерьевна, д-р фарм. наук, профессор / Irina V. Gravel, Dr. Sci. (Pharm.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3735-2291>

Левушкин Дмитрий Владимирович / Dmitry V. Levushkin
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7782-1574>

Генералова Юлия Эдуардовна, канд. фарм. наук / Yuliya E. Generalova, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2573-6036>

Косенко Валентина Владимировна, канд. фарм. наук / Valentina V. Kosenko, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8353-7863>

Тернинко Инна Ивановна, д-р фарм. наук, доцент / Inna I. Terninko, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2942-1015>

Поступила 01.04.2026

После доработки 28.05.2026

Принята к публикации 23.06.2026

Received April 1, 2026

Revised May 28, 2026

Accepted June 23, 2026

ВНИМАНИЕ: КОНКУРС!

Уважаемые авторы!

Редакция журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» информирует вас о проведении ежегодного конкурса «**Статья года**». Конкурс направлен на выявление, поддержку и публичное признание авторов, внесших значимый вклад в разработку, экспертизу и производство лекарственных средств, развитие регуляторной науки и практики.

Номинации конкурса

Конкурс проводится по трем номинациям:

- лучшее оригинальное исследование;
- лучший аналитический обзор / методологическая статья;
- лучшая статья по регуляторным аспектам разработки, регистрации и обращения лекарственных средств.

Условия участия в конкурсе

Участие в конкурсе автоматическое, жюри рассматриваются все статьи, опубликованные в печатных выпусках журнала в 2026 году. Приоритет имеют статьи, отобранные в рамках политики «Выбор редакции».

Критерии оценки статьи:

- научная новизна и актуальность;
- методологическая строгость, достоверность и воспроизводимость результатов;
- практическая значимость для регуляторной практики, экспертизы лекарственных средств или системы здравоохранения;
- качество структуры статьи, ясность изложения, соответствие этическим требованиям и стандартам научной публикации;
- уровень дискуссии и потенциальная цитируемость.

Награждение победителей

Итоги конкурса будут подведены в I квартале 2027 года с последующим размещением информации о победителях на сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» и опубликованием в ближайшем печатном выпуске.

Дипломы лауреатов конкурса по каждой из трех номинаций будут вручены авторам (коллективам авторов) на ежегодной научно-практической конференции «Регуляторная практика и регистрация лекарственных средств» – «РегЛек» в апреле 2027 г.

*От имени Оргкомитета конкурса
шеф-редактор О.Ф. Федотова,
e-mail: Fedotovaof@expmed.ru*

**Регуляторные исследования
и экспертиза лекарственных средств**

