

Современные биологические/биотехнологические лекарственные препараты. Актуальные вопросы разработки и перспективы использования

Ю. В. Олефир, Н. В. Медуницын, Ж. И. Авдеева, А. А. Солдатов, А. А. Мовсисянц,
В. А. Меркулов, В. П. Бондарев

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия*

Поступила 23.03.2016. Принята к публикации 22.04.2016.

В обзоре представлена информация, касающаяся вопросов разработки, проведения исследований и регистрации новых биологических препаратов, включая проблемы терминологии, классификации. Отражены проблемы и перспективы генно-инженерных лекарственных препаратов, особенности проведения сравнительных исследований по доказательству сходства/подобия биоаналогичного (биоподобного) и оригинального (референтного) препаратов, клинического применения и взаимозаменяемости препаратов, перспективы разработки биотехнологических лекарственных препаратов, экспертизы оценки качества биологических/биотехнологических препаратов, современные методы специфической иммунотерапии аллергических заболеваний с помощью рекомбинантных препаратов, а также вопросы клеточной технологии и тканевой инженерии. В обзоре также отражены вопросы, обсужденные на 14-й международной конференции «Высокие медицинские технологии XXI века» (24–31 октября 2015 года, Испания), связанные с фундаментальными и прикладными научными исследованиями, разработкой и внедрением новых технологий и современных лекарственных препаратов в клиническую медицинскую практику.

Ключевые слова: биологические, биотехнологические препараты; орфанные препараты; препараты клеточной и тканевой терапии; специфическая иммунотерапия аллергических заболеваний; биоаналогичные (биоподобные) препараты.

Библиографическое описание: Олефир ЮВ, Медуницын НВ, Авдеева ЖИ, Солдатов АА, Мовсисянц АА, Меркулов ВА, Бондарев ВП. Современные биологические /биотехнологические лекарственные препараты. Актуальные вопросы разработки и перспективы использования. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; 16 (2): 67–77.

Биологические препараты включают широкий круг препаратов, используемых для профилактики, диагностики и лечения инфекционных, аллергических, аутоиммунных, опухолевых заболеваний. К ним относят лекарственные препараты, действующее вещество которых произведено или выделено из биологического источника и для определения свойств и качества которых необходима комбинация биологических и физико-химических методов — это иммунобиологические лекарственные препараты; препараты, полученные из крови, плазмы крови человека и животных (за исключением цельной крови); биотехнологические и генотерапевтические лекарственные препараты. Иммунобиологические препараты включают вакцины, анатоксины, токсины, сыворотки, иммуноглобулины и аллергены [1]. Следует отметить, что в представленный перечень биологических препаратов не включены такие группы биологических препаратов, как пробиотики, бактериофаги, цитокины природного происхождения, диагностические препараты.

Очень важны вопросы терминологии и определений для разных групп биологических препаратов. До недавнего времени группа иммунобиологических препаратов объединяла почти все биологические препараты. Но и тогда некоторые препараты, например бактериофаги, не укладывались в понятие «иммунобиологические препараты». В связи с разработкой новых препаратов на основе рекомбинантных белков выделяют препараты (например, эритропоэтины, филграстимы, гормоны и др.), проявления специфической активности которых не связаны с иммун-

ными механизмами. В законодательных документах стран ЕС биологические препараты делят на 3 группы — препараты на основе плазмы крови или компонентов плазмы, биологические/биотехнологические препараты и препараты передовой терапии (генотерапевтические и препараты клеточной терапии) [2].

Однако данная классификация не охватывает весь диапазон биологических препаратов, например таких, как вакцины, аллергены, бактериофаги и др. Актуальным является вопрос разработки новой классификации, объединяющей все группы биологических препаратов.

Целью настоящего сообщения является обобщение информации последних лет по вопросам разработки, экспертизы качества, проведению исследований современных высокоэффективных биологических/ биотехнологических лекарственных препаратов с целью их регистрации и внедрения в клиническую практику.

Иммунобиологические лекарственные препараты

Потребность в биологических, в частности иммунобиологических лекарственных препаратах неуклонно растет в последние годы. Это связано с тем, что актуальным становится вопрос о совершенствовании традиционно используемых вакцин, а также о разработке новых вакцин, что обусловлено снижением иммунологической активности населения в целом, появлением новых или активацией инфекций, которые ранее считались побежденными.

В современных условиях жизни происходит снижение иммунологической активности населения. Этому способ-

ствуется уменьшение инфекционной заболеваемости, сокращение числа эпидемий и вспышек инфекций, уменьшение циркуляции микроорганизмов и, как следствие этого, ослабление естественной иммунизации населения окружающей патогенной и условно-патогенной флорой. Увеличивается число лиц со слабой иммунной системой, несмотря на активное лечение лиц с разными формами иммунодефицитов. Этому способствует то, что населением широко используются различные дезсредства, антибиотики и другие антимикробные препараты. Кроме того, принимая рафинированную и стерильную пищу, человек лишает себя естественных стимуляторов иммунной системы. Нельзя также не учитывать вредоносное действие на иммунную систему неблагоприятных факторов окружающей среды.

Вакцины календаря прививок вводятся детям в раннем возрасте, когда их иммунная система находится еще в стадии развития. Например, уровень иммуноглобулина G в годовалом возрасте составляет лишь 80% от уровня взрослого человека, иммуноглобулина M — 75%, а иммуноглобулина A — 20%. Общее содержание антител в том же возрасте составляет лишь 60% от уровня антител взрослых лиц [3, 4].

Снижение иммунологической активности людей диктует необходимость разработки новых безопасных и эффективных иммунобиологических препаратов. Существующие отечественные биологические препараты по своим качественным характеристикам соответствуют требованиям ВОЗ. Для большинства предприятий биологических препаратов характерен высокий уровень технологии, но, к сожалению, на многих предприятиях не соблюдаются все требования GMP. Следует отметить, что в России широко используется организация совместных с зарубежными странами производств биологических препаратов для выполнения отдельных производственных стадий, например, розлив, упаковка, маркировка. Наблюдается интенсивная специализация предприятий, на которых выполняют лишь отдельные этапы производства препарата.

Разработка новых вакцин является перспективным направлением фарминдустрии, поскольку вакцинация является единственным и эффективным средством профилактики инфекционных заболеваний. Повышение эффективности и снижение или полную отмену побочных эффектов при вакцинации связывают с получением вакцин нового поколения [4–6].

При разработке вакцин важным является получение такого материала, который, с одной стороны, сохранял бы узкую антигенную специфичность возбудителя инфекции, а с другой — обладал достаточной иммуногенностью для стимуляции выраженного протективного иммунитета за счет индукции формирования специфических антител или активации клона специфических Т-лимфоцитов. Сложность получения таких специфических антигенов белковой или пептидной природы заключается в том, что процесс их выделения и очистки часто приводит к снижению иммуногенности выделенных антигенов.

В случае получения таких очищенных антигенов возможно создание вакцинных препаратов путем включения антигенного материала в липосомы (липиды, организованные в виде гранул) или в химические соединения, которые используются в качестве носителей или обладают адъювантным эффектом. Липосомы, в свою очередь, могут быть конъюгированы с моноклональными антителами, специфичными к соответствующему Т-клеточному рецеп-

тору или антигенам гистосовместимости, для оптимальной их доставки к антигенпрезентирующим клеткам.

Используя технологию рекомбинантной ДНК возможно удаление части вирусной ДНК, ответственной за проявление вирулентности патогенного агента. При этом должны быть сохранены остальные участки генома, в первую очередь те, которые обеспечивают иммуногенность возбудителя инфекции. Для разработки вакцины могут быть использованы вирусы с такой рекомбинантной ДНК.

Использование генно-инженерной технологии позволяет разрабатывать вакцины на основе рекомбинантного белка, по аналогии с рекомбинантной вакциной против гепатита В. Для этого необходимо иметь точную информацию об участках вирусных или бактериальных ДНК, ответственных за синтез протективных антигенов. Для получения рекомбинантного белка в достаточных количествах отрезок такой ДНК встраивают в геном экспрессирующей клеточной культуры.

Один из перспективных подходов, который в настоящее время рассматривается для производства вакцин, в частности вакцин против гриппа, получил название «иммунизация генами». Данный подход базируется на использовании участков ДНК, ответственных за синтез гемагглютинина вируса гриппа, который обладает достаточно выраженными иммуногенными свойствами. Сегменты генома, кодирующие продукцию указанного антигена, встраивают в плазмиду, которая, в свою очередь, вводится в мышечную ткань, обеспечивая синтез вирусного протективного антигена, иммунизирующего организм, и развитие специфического иммунитета. Проведенные экспериментальные исследования на мышах показали, что введение такого материала полностью предотвращает размножение нативного вируса при введении животным заражающей дозы вируса гриппа.

Сведения о первичной структуре белковых антигенов, локализации В- и Т-клеточных эпитопов в структуре молекулы позволяют получать эпитопы, характеризующиеся иммуногенностью и протективной активностью, синтетическим путем. Синтезированные пептиды могут терять иммуногенность, свойственную целой молекуле. Для преодоления указанной проблемы возможно использование реагентов, обладающих адъювантными свойствами. В качестве адъювантов и протекторов, в частности, могут служить липосомы, которые позволяют доставлять антигенные пептиды непосредственно к антигенпрезентирующим клеткам, обеспечивая запуск специфического иммунного ответа.

Биологические препараты для лечения орфанных заболеваний

Отмечается рост числа орфанных биологических препаратов, которые применяются для лечения редких болезней. Причинами орфанных болезней являются преимущественно генетически обусловленные нарушения, инфекции, воздействие токсических веществ (бензол, цианиды, хлорамфеникол и др.). Количество орфанных болезней постоянно увеличивается. Следует отметить следующие особенности, связанные с разработкой, исследованиями, производством и регистрацией орфанных препаратов. Разработчики препаратов сталкиваются с трудностями при испытании и регистрации препаратов в связи с отсутствием экспериментальных моделей многих орфанных болезней; сложностью проведения клинических исследований в связи с ограниченным числом больных; производством

орфанных препаратов, как правило, является нерентабельным; отсутствуют единые требования к регистрации / лицензированию препаратов, каждая страна разрабатывает свои требования [7].

Так, клинические исследования могут быть проведены на ограниченном числе пациентов, и обоснованным может быть проведение неконтролируемых исследований, при которых сравнения проводятся по отношению к внешней контрольной группе (внешний/исторический контроль). Это связано, прежде всего, с тем, что целевая популяция, для которой разработанный орфанный препарат является очень небольшой. Несмотря на это, клинические исследования должны быть тщательно разработаны и проведены с высоким качеством для гарантированного получения надежных и достоверных данных по оценке эффективности и безопасности.

С разработкой новых диагностических систем и методов лечения отдельные орфанные заболевания переходят в список широко известных болезней. В настоящее время список редких заболеваний составляет 6–8 тыс. наименований. Встречаемость заболеваний составляют десятки случаев на 100 тыс. населения. При этом в разных странах мира частота распространенности заболевания, отнесенного в группу орфанных, отличается.

Биотехнологические лекарственные препараты

Современные достижения биотехнологии позволили получить лекарственные препараты нового поколения на основе рекомбинантных белков, которые находят все более широкое применение в клинической практике. Их разработка является одним из перспективных направлений современной фармацевтики в области генной инженерии. Создание новых высокоэффективных лекарственных препаратов на основе генно-инженерных препаратов позволяет вывести практическую медицину на качественно новый уровень.

Действующим веществом указанных препаратов являются белки, пептиды и их производные. К указанной группе препаратов относятся препараты системы цитокинов, включая растворимые рецепторы и их антагонисты; моноклональные антитела (МкАТ) и препараты модифицированных МкАТ; факторы свертывания крови, филграстины, эритропоэтины, препараты на основе белков слияния («fusion proteins»); вакцины на основе рекомбинантных белков (HBsAg, белки вируса папилломы и др.).

Биотехнологические препараты предназначены для диагностики, лечения и профилактики заболеваний, характеризующихся длительным прогрессирующим течением — онкологических, системных воспалительных аутоиммунных, инфекционных, аллергических, сердечно-сосудистых заболеваний, а также для профилактики и лечения реакции отторжения при трансплантации органов и тканей [8–15].

Для получения рекомбинантных белков в качестве систем экспрессии могут быть использованы генетически модифицированные бактерии, дрожжи, клетки млекопитающих. При разработке препаратов с использованием методов рекомбинантной ДНК необходимо строгое соблюдение требований на всех этапах разработки, включая создание штамма-продуцента целевого белка, технологического процесса, включающего многоступенчатые этапы очистки белкового продукта, внутрипроизводственного контроля с использованием современных высокочувствительных аналитических методов, поскольку производство

биотехнологических лекарственных препаратов определяет их качество и безопасность клинического применения.

Значительную подгруппу биотехнологических лекарственных препаратов занимают препараты МкАТ, которые по объему производства занимают на современном фармацевтическом рынке одно из ведущих мест после вакцин. В настоящее время в мировой медицинской практике 50% препаратов МкАТ используется в онкологии, 37% — при аутоиммунных заболеваниях и в трансплантологии, 11% — инфекционных, аллергических заболеваниях, 2% — сердечно-сосудистых заболеваниях [8, 9, 11, 12, 15].

Терапия с помощью препаратов МкАТ высокоспецифична и эффективна, поскольку направлена на определенные патогенетически значимые механизмы развития заболеваний. Их применение позволило получить хорошие клинические результаты при лечении пациентов с указанной выше патологией [8–10, 12, 13]. Итоги рандомизированных исследований препарата герцептин (трастузумаб), используемого в сочетании с химиотерапией у больных раком молочной железы, с повышенным уровнем экспрессии маркера Her2/new на опухолевых клетках, показали значительно более высокую эффективность по сравнению с химиотерапией. Аналогично, большая эффективность отмечена при клиническом использовании препарата адалимумаб (МкАТ к ФНО α), используемого в монотерапии и в комбинации с метотрексатом при лечении больных ревматоидным артритом, по сравнению с метотрексатом [10, 13].

В ряде случаев применение препаратов МкАТ сопровождается развитием таких серьезных нежелательных явлений, как развитие неконтролируемой иммуносупрессии, что приводит к инфекционным осложнениям или активации опухолевого процесса. Кроме того, не исключена возможность чрезмерной активации компонентов иммунной системы, что угрожает развитием аутоиммунных реакций. Образование антител в ответ на введение лекарственного препарата может, прежде всего, влиять на фармакокинетику и фармакодинамику, а также вызывать снижение или сведение до минимума клинической эффективности лекарственного препарата МкАТ [10, 13, 16].

Суущественной проблемой, связанной с клиническим применением препаратов на основе МкАТ, является проявление их нежелательной иммуногенности. На частоту развития и выраженность иммунного ответа влияют факторы, связанные с препаратом (молекулярная структура, биологические свойства и др.), производственным процессом (присутствие примесей, наличие агрегатов, вспомогательных веществ и др.), условиями хранения и транспортирования, особенностями основного заболевания, состоянием пациента, особенностями организма, схемой применения препарата сопутствующей терапией и др. [17, 19].

Исследования по изучению потенциальной иммуногенности, включая использование релевантных видов животных, являются обязательными на этапе доклинических исследований. Однако их результаты не позволяют в полной мере прогнозировать проявления иммуногенности препаратов при клиническом применении. Только клинические исследования дают возможность адекватно оценить иммуногенный потенциал лекарственного препарата при определенном заболевании и используемой схеме применения [16–19].

Современные достижения генной инженерии позволяют получать препараты на основе модифицированных антител, объединяющих в себя преимущества МкАТ и низ-

комолекулярных препаратов — препараты на основе Fab-фрагментов иммуноглобулина, однопечечные АТ (scFv), биспецифичные АТ, препараты на основе белков слияния и т.д. Разрабатываются так называемые нанотела за счет выделения участка ДНК, кодирующего продукцию единичного варибельного участка молекулы иммуноглобулина.

Использование современных генно-инженерных препаратов позволяет вывести практическую медицину на качественно новый уровень, обеспечивая успешность лечения тяжелых хронически протекающих заболеваний. Снижению рисков, связанных с безопасностью клинического применения препаратов, способствуют мероприятия, направленные на раннюю идентификацию рисков, и более ранние действия по минимизации таких рисков.

Биоаналогичные (биоподобные) лекарственные препараты

Окончание срока действия патентов на биотехнологические препараты привело к разработке препаратов, которые представляют собой новые версии ранее зарегистрированного оригинального препарата и которые определены в Российской Федерации как «биоподобные (биоаналогичные)» препараты. В ЕМА и ВОЗ для указанных препаратов был выбран термин «biosimilars» и разработаны научные принципы доказательства сходства/подобия качества, безопасности и эффективности препарата «biosimilar» с оригинальным (референтным) биотехнологическим препаратом. Согласно руководству ЕМА, «biosimilar» (биоподобный (биоаналогичный)) препарат — это биологический лекарственный препарат, который содержит новую версию действующего вещества оригинального препарата (референтного) препарата, и сходство/подобие которого с референтным препаратом продемонстрировано результатами сравнительных исследований по оценке показателей качества, биологической активности, эффективности и безопасности [20, 21].

Документами FDA данное определение дополнено указанием о том, что выявленные в сравнительных исследованиях незначительные различия (между биоподобным и оригинальным препаратами) не должны иметь клинической значимости [22].

Биоподобные препараты не следует объединять с «дженериками», которые относятся к воспроизведенным фармацевтическим препаратам, получаемым путем химического синтеза. Для признания нового препарата «дженериком» необходимо продемонстрировать эквивалентность (идентичность) молекул действующего вещества воспроизведенного и оригинального препаратов, а также продемонстрировать их биоэквивалентность или терапевтическую эквивалентность (в случае необходимости).

Регистрации биоподобных (биоаналогичных) препаратов имеет свои особенности. Нормативные подходы и методические принципы, адаптированные для «дженериков», не могут быть применены для биоподобных (биоаналогичных) препаратов ввиду их структурных, функциональных особенностей и различий производственных процессов.

Согласно разработанным ЕМА и ВОЗ руководствам по регулированию препаратов «biosimilars» для доказательства сходства/подобия разработанного препарата с оригинальным (референтным) препаратом необходимо

позапное проведение сравнительных исследований, начиная с оценки физико-химических характеристик и специфической биологической активности. Сокращение объема последующих доклинических и (или) клинических исследований возможно только при условии предварительного доказательства высокой степени подобия качества разрабатываемого и оригинального препаратов.

Заключение о биоподобию препаратов делается на основании совокупности доказательств подобия на каждом из этапов доклинического исследования, а также поэтапных клинических исследований. Следует отметить, что при клинических исследованиях данные по фармакокинетике и фармакодинамике являются первостепенной характеристикой сходства/подобия препаратов. Сравнительные исследования эффективности и безопасности должны быть проведены с участием достаточно однородной и чувствительной популяции. Важно отметить, что к моменту решения вопроса о регистрации препарата должна быть проведена оценка иммуногенности препарата (как правило, в течение 12 мес.). Если подобие доказано, а также доказано, что препарат эффективный и безопасный, его регистрируют как биоподобный. В противном случае — препарат должен регистрироваться как новый препарат. Важно отметить, что разработка препарата ««biosimilar» (биоподобного/биоаналогичного) должна быть запланирована изначально, а не в процессе его регистрации.

В России, как и в других странах, создается и совершенствуется нормативная база для разработки, проведения исследований и регистрации биоподобных (биоаналогичных) препаратов [23]. В более ранние годы, когда не было руководящих документов и когда в разных странах не было однозначного восприятия этих документов, лицензирование/регистрация препаратов, как «биоподобных», проводилась без достаточного объема доказательств их подобия. Разные страны мира вынуждены решать вопрос с дальнейшим клиническим применением таких препаратов, рассматривая различные подходы. Первый — препараты, зарегистрированные не в соответствии с современными принципами доказательства подобия (принципы «biosimilars»), оставляют на рынке, но усиливают пострегистрационный контроль за их безопасностью; второй — запрещают использование таких препаратов в случае наличия проблем с безопасностью; третий — определяют конкретный срок, в течение которого производители представляют данные, подтверждающие сходство/подобие, включая план управления рисками и дополнительные клинические данные.

Значительной проблемой является вопрос о взаимозаменяемости биологических препаратов — биоаналогичного (биоподобного) и оригинального препаратов. Основой критериев для решения вопроса взаимозаменяемости биологических препаратов является сходство терапевтической эффективности препаратов, которое может быть оценено на основании результатов специально проведенных сравнительных клинических исследований. Четкие критерии взаимозаменяемости препаратов отсутствуют. В большинстве развитых стран мира приняты правовые нормы разного уровня, запрещающие или ограничивающие автоматическую замену оригинального препарата биоподобным. В некоторых странах полностью запрещена автоматическая замена, а в некоторых — решение о замене может принять только врач. Так, в Канаде

врач принимает решение о начале применения препарата, основываясь на своем клиническом опыте, выбирая либо биоподобный препарат, либо оригинальный. Провизор не может провести его автоматическую замену. Это означает, что если пациент начал принимать биологический препарат, он не будет переключаться на прием другого препарата. Это касается любого биологического препарата, а не только биоподобного [24].

В Российской Федерации в настоящее время разрабатывается нормативно-правовая база для решения вопроса о взаимозаменяемости биологических лекарственных препаратов [25].

Препараты для специфической иммунотерапии аллергических заболеваний

В настоящее время, в связи с достижениями в области биотехнологии в плане разработки высокотехнологичных лекарственных препаратов нового поколения, разработаны современные методы специфической иммунотерапии аллергических заболеваний с помощью рекомбинантных препаратов с учетом современных научных представлений о механизмах, лежащих в основе развития аллергических состояний.

В последние 15 лет были пересмотрены некоторые представления о механизмах развития IgE-зависимых аллергических заболеваний. Было установлено, что основную роль в развитии Th2 пути иммунного ответа при аллергии играет нарушение формирования иммунологической толерантности к аллергенам [26, 27].

В настоящее время метод аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) остается единственным патогенетическим методом лечения аллергических заболеваний немедленного типа. Начиная с 1911 года, для АСИТ используются водно-солевые экстракты из сырья природного происхождения. Основными недостатками данной группы препаратов являются высокая аллергенность и проблемы со стандартизацией экстрактов аллергенов, так как их получают из разных источников.

Учитывая данные недостатки, в 2009 году в ЕМА были переработаны и дополнены нормативные требования для оценки качества и проведения клинических исследований лечебных аллергенов для АСИТ. В новые документы были включены ряд положений, разработанных впервые. В первую очередь это касается появления такого понятия, как «гомологичные ряды». Это привело к повышению требований к аллергенам при составлении определенного гомологичного ряда и, в то же время, значительно расширило возможность экстраполяции результатов внутри ряда. В новых документах пересмотрены и ужесточены требования к исходному сырью, составлению пула сывороток, используемого при оценке активности препарата, и составлению смесей аллергенов. В руководство включены новые разделы, касающиеся исследования препаратов нового поколения — рекомбинантных аллергенов [28].

Для снижения аллергенности водно-солевых экстрактов используются методы химической модификации экстрактов аллергенов, например, с использованием глютарового альдегида или формальдегида (аллергоиды). Для повышения иммуногенной активности (способности вырабатывать аллерген-специфические «блокирующие» IgG4 антитела) используются методы конъюгации с веще-

ствами, усиливающими иммунный ответ (например, гидроксид алюминия).

Учитывая, указанные недостатки водно-солевых экстрактов, на основе технологии рекомбинантной ДНК в 1988 году был получен первый препарат основного аллергена клеща домашней пыли Der p 1 [29]. В сравнении с водно-солевыми экстрактами рекомбинантные аллергены обладают следующими преимуществами — препараты являются стандартными и высокоочищенными аллергенами; хорошо охарактеризованы по физико-химическим и биологическим показателям; имеется возможность модификации свойств препарата для снижения аллергенности и повышения их иммуногенности; можно подбирать состав аллергенов, к которому определяется сенсibilизация у больного.

В настоящее время разработаны и находятся на разных стадиях клинических исследований следующие препараты на основе рекомбинантных немодифицированных аллергенов: основной аллерген яда осы (Dol m 5), клещей домашней пыли (Der p 1), пыльцы тимотея луговой (Phl p 2), смесь аллергенов пыльцы луговой (Phl p 1, Phl p 2, Phl p 5a, Phl p 5b и Phl p 6) и др. [29].

Наиболее простым способом снизить аллергенность препаратов является изменение (нарушение) конформационной структуры эпитопов, распознаваемых аллерген-специфическими IgE. Технология изменения конформационной структуры молекулы белка аллергена получила название «folding» технология [30].

Одним из подходов получения «гипоаллергенных» аллергенов явилось создание препаратов, на основе только линейных участков Т-клеточных эпитопов аллергенов. Это позволило с одной стороны полностью освободиться от эпитопов, распознаваемых аллерген-специфическими IgE, и тем самым снизить развитие немедленных аллергических реакций на введение препарата, а с другой стороны увеличить количество Т-клеточных эпитопов для усиления формирования иммунологической толерантности и выработки «блокирующих» IgG4 антител. Проводятся клинические исследования пептидов, различной длины, полученных из аллергенов перхоти кошки, яда пчелы и амброзии [31].

Клинические исследования «гипоаллергенных» форм препаратов для СИТ показали высокую эффективность и безопасность их применения. Однако если введение препаратов немодифицированных рекомбинантных или экстрактов аллергенов может привести к развитию немедленных анафилактических реакций, то введение «гипоаллергенных» форм препаратов может сопровождаться развитием поздней фазы немедленных аллергических реакций, обусловленных участием Т-клеточных эпитопов.

В настоящее время уже доказано, что рекомбинантные препараты для лечения инсектной аллергии являются наиболее эффективными по сравнению с водно-солевыми экстрактами. Рекомбинантные препараты аллергенов из яда насекомых содержат только необходимые для СИТ аллергены, что значительно повышает их безопасность и, соответственно, эффективность СИТ.

Для усиления эффективности рекомбинантных аллергенов используются модификации на основе гибридных белков, которые усиливают иммунный ответ, направленный на выработку «блокирующих» IgG4 антител. Были проведены экспериментальные исследования разработки

препаратов, содержащих аллергены из пыльцы тимopheвки (Phl v 1 и p 5), березы (Bet v 1) или оливы (Ole e 1), связанные с гемоцианином лимфы улитки [32].

Еще одним направлением повышения безопасности и эффективности СИТ аллергических заболеваний является разработка новых методов введения препаратов лечебных аллергенов. Наиболее эффективным методом введения СИТ является подкожное введение постоянно увеличивающихся доз препаратов лечебных аллергенов. Однако это достаточно травматично для больного, так как для этого требуется большое количество инъекций. В качестве альтернативного пути введения препарата является оральное введение препаратов аллергенов. В последние годы активно проводятся клинические исследования при сублингвальном введении препаратов аллергенов. При этом в ряде сравнительных исследований была продемонстрирована более низкая эффективность сублингвальной СИТ, относительно подкожной СИТ [33].

Проведены исследования по связыванию аллергена с IgE-антителами, выступающими в качестве рецептора, локализующимися на поверхности тучных клеток. Блокирование данного взаимодействия приводит к подавлению развития клинической картины заболевания. Был разработан препарат на основе мышиных антител против аллерген-специфических IgE человека. Препарат в тестах *in vitro* блокировал связывания IgE с аллергеном, а также вызывал подавление дегрануляции базофилов у лиц с аллергией к пыльце березы. Данные исследования продемонстрировали высокую видовую специфичность антител, принимающих участие в развитии аллергической реакции.

В настоящее время зарегистрирован только один препарат на основе МкАТ против IgE антител — Xolair (омализумаб). Указанный препарат вызывает подавление симптомов аллергии, но не подавляет выработку аллерген-специфических IgE. Высокая эффективность препарата показана при инсектной аллергии.

Препараты передовой терапии

Большое внимание в настоящее время уделяется вопросам, связанным с клеточными технологиями и их использованием для создания новых методов лечения тяжелых заболеваний человека на основе разработки новых ткане-инженерных и ткане-клеточных конструкций.

Новым классом биологических препаратов являются препараты передовой терапии, выделяют три вида таких препаратов — препараты из соматических клеток (стволовые, мышечные и др. клетки); препараты тканевой терапии, предназначенные для регенерации, репарации или замены ткани; препараты генной терапии.

Трудности в разработке препаратов передовой терапии обусловлены сложной структурой препаратов (живые клетки, генный материал, каркас, матрица и пр.), невозможностью точного дозирования и установления оптимальных доз, малым количеством активного материала, высокой его чувствительностью к неблагоприятным факторам среды и коротким сроком его годности (часы, сутки).

Существует три вида рисков использования препаратов передовой терапии: риски для доноров (методы получения материала, осложнения), для реципиентов (способы введения, длительная персистенция и рост клеток, канцерогенность, иммуногенность, генные или функ-

циональные изменения, отсутствие лечебного эффекта), а также для окружающей среды (контаминация среды, возможный перенос материала в организм человека и т.п.).

В США и других странах мира, включая Россию, проводятся серьезные научные исследования по использованию аутологичных и аллогенных клеток, при этом объем использования аллогенных клеток превалирует над аутологичными клетками. Также в качестве перспективных рассматриваются мультипатентные мезенхимные стволовые клетки (ММСК), обладающие хорошими ростовыми свойствами и способностью к репрограммированию. Такие клетки в перспективе могут быть широко использованы для создания новых методов целевой терапии, усовершенствования доставки лекарственных препаратов и обеспечения стратегии индивидуального лечения.

Перспективным направлением, которому уделяется большое внимание отечественных и зарубежных ученых, является направление, связанное с тканевой инженерией, созданием ткане-инженерных конструкций для реконструктивной хирургии. Основной целью тканевой инженерии является создание *in vitro* функциональных тканей для последующей их имплантации *in vivo* с целью замены, поддержания или восстановления функции поврежденной ткани. В основе тканевой инженерии лежат три составляющие — клетки, биоматериал или субстрат-носитель (скаффолд) и источник сигнальных молекул (факторы роста, хемотаксические факторы, внеклеточный матрикс и др.).

Значительный успех клеточных технологий, связанных с получением мультипатентных и прогениторных стволовых клеток для терапии и создания биоискусственных органов, достигнут в США, странах Европы и Азии. Это во многом обусловлено интенсивным финансированием со стороны правительственных органов, а также созданием нормативно-правовой базы для получения, контроля и применения клеточных продуктов.

Проводятся исследования по разработке и поиску скаффолдов, которые являются одним из важнейших элементов ткане-инженерных конструкций. Скаффолды представляют собой трехмерные пористые или волокнистые матрицы, основная функция которых состоит в обеспечении механического каркаса для клеток [34].

Скаффолды обеспечивают различные функции, включая поддержание микроокружения, обеспечение прикрепления клеток, а также направленную дифференцировку прогениторных клеток. В идеале скаффолды должны обладать рядом свойств, позволяющих достигнуть формирования полноценной ткани. Такими свойствами являются: наличие адгезивной поверхности, способствующей пролиферации и дифференцировке клеток; биосовместимость и отсутствие иммунологического отторжения; нетоксичность; биodeградация, скорость которой соответствовала бы росту собственной ткани; оптимальный размер пор для пространственного распределения клеток, васкуляризации, а также диффузии питательных веществ и удаления продуктов жизнедеятельности [35, 36].

Развиваются также технологии безматричной тканевой инженерии, связанные с созданием ткане-инженерных сосудов, мочевого, желчного пузыря или других органов, путем выращивания их в условиях *in vitro*, и не содержащих синтетических или других экзогенных материалов.

В настоящее время создаются трехмерные синтетические конструкции или используются децеллюлированные (бесклеточные) нативные ткани, имеющие сложный уровень организации ткани в органах, таких как мочевой пузырь и трахея. Создание таких органов рассматривается как новый подход регенеративной медицины для восстановления или замены целых органов [37].

Одним из актуальных вопросов клеточной технологии является вопрос, связанный с условиями культивирования клеток *in vitro*, которые оказывают существенное влияние на структурные свойства инженерных тканей, и потому могут быть использованы в управлении ростом и функциональной активностью клеток и создаваемых тканей. Одной из уникальных моделей микротканей в настоящее время рассматривается 3D культура. Культивирование эмбриональных стволовых клеток в 3D коллагеновом матриксе, стимулированных экзогенными ростовыми факторами и гормонами, приводит к дифференцировке клеток в ткане-подобные структуры [38].

Использование клеточной терапии и тканевой инженерии является актуальным в офтальмологии при патологических или травматических повреждениях тканей глаза. Исследования, проведенные с использованием первичных культур ММСК лимба и клеток ретинального пигментного эпителия (РПЭ), показали, что при 2D культивировании в монослое обе культуры клеток хорошо адгезировались. При этом клетки РПЭ проявляли характерные для монослойных эпителиальных культур изменения, т.е. теряли «эпителиальные свойства» с постепенным переходом к мезенхимному фенотипу. ММСК лимба в течение периода культивирования сохраняли фибробластоподобную форму с экспрессией характерных маркеров. Пластичность эпителио-мезенхимного состояния изученных культур клеток (РПЭ и ММСК лимба) свидетельствует о возможном их использовании в качестве источника клеток для регенеративных манипуляций в офтальмологии [39].

Проблемой в трансплантологии и регенеративных технологий является вопрос репарации трансплантатов. Показано, что насыщение биотрансплантатов тромбоцитами позволяет повысить процессы репарации и регенерации. В качестве антиагреганта и фактора, фиксирующего тромбоциты на поверхности трансплантата, может быть использован антиагрегант прямого действия тикагрелор. Предварительная обработка тикагрелором коллагеновых трансплантатов приводит к тому, что в адгезированных на субстрате тромбоцитах в 90% случаев сохранялись гранулы (отсутствовала дегрануляция тромбоцитов) более 24 часов, в то время как в контрольной серии дегрануляция и активация адгезированных на трансплантате тромбоцитов развивалась в течение 1 часа [40].

В связи с быстрым прогрессированием данного сектора медицинской науки и практики очень актуальным является вопрос разработки в Российской Федерации и утверждения на законодательном уровне требований, регламентирующих разработку и внедрение в клиническую практику биомедицинских клеточных продуктов.

Современные подходы к оценке морфофункционального состояния клеток

В настоящее время большое внимание обращено на совершенствование и разработку новых лабораторных методов исследования клеточных культур, а также клеток иммунной системы с целью оценки иммунного статуса, что

остаётся одним из основных направлений клинической иммунологии. Разработан новый метод оценки функциональных свойств лимфоцитов на основе когерентной фазовой микроскопии. При данном подходе в исследуемой клетке происходит выделение зоны, и на основе фазового объема этих зон определяются оптические свойства структур клетки, ассоциированные с ее функциональным состоянием. При сравнительном анализе клеток CD4 и CD8 субпопуляций крови доноров было установлено, что у CD8 лимфоцитов определяется большое количество клеток с увеличенным фазовым объемом цитоплазмы в сравнении с CD4 клетками. Данное обстоятельство объясняется наличием перфориновых гранул в цитоплазме CD8-клеток киллеров [41].

Для оценки морфофункционального состояния клеток разрабатывается технология денситометрической сегментации, основанная на использовании количественной фазовой микроскопии (QPM) и компьютерного анализа изменения оптической плотности интерфазного хроматина, выступающего в роли биосенсера. Использование новой технологии клеточной визуализации (интерференционной микроскопии) позволяет в реальном времени производить количественный анализ показателей структуры клеток (например, клетки периферической крови — лимфоциты и др.) без фиксации и контрастирования изображения. Метод интерференционной микроскопии позволяет получить важную информацию о состоянии клетки, в частности ядра функционирующей клетки в норме и при патологии, т.е. использовать ядро клетки в качестве перспективного биосенсора для диагностических целей, а также для оценки прогноза при критических состояниях [42].

С помощью экспресс-метода компьютерной фазово-интерференционной микроскопии можно оценивать функциональное состояние тромбоцитов. Использование компьютерной интерференционной микроскопии тромбоцитов позволяет оценить уровень внутрисосудистой активности тромбоцитов и риск развития тромбогенных осложнений при патологии, в частности, при хронических заболеваниях почек. Это особенно актуально при патологии почек у беременных, которая сопровождается увеличением размеров и активности тромбоцитов. Для обеспечения физиологического течения беременности и предупреждения развития осложнений при беременности и родах необходимо оперативно оценивать состояние системы гемостаза матери. С помощью указанного экспресс-метода можно оценивать функциональное состояние тромбоцитов и в случае необходимости проводить превентивные мероприятия для предупреждения грозных осложнений [43].

Препараты пробиотиков

К группе биологических препаратов, как известно, относятся препараты пробиотиков, которые, однако, не включены в официальный перечень биологических лекарственных препаратов, но которые успешно применяются как при хирургической, так и соматической патологии. Так, у детей с гастроэнтеритами (преимущественно ротавирусной этиологии) наиболее эффективным методом лечения является терапия с применением препаратов на основе бифидобактерий. Комплексное применение препаратов бифидобактерий и лизоцима (орально или ректально) по-

вышает эффективность терапии гастроэнтерита. При указанной патологии определяется повышение уровня эластазы в крови на фоне снижения лизоцима. Препараты на основе бифидобактерий способствуют снижению уровня эластазы в крови, повышению уровня активности $\alpha 1$ -протеазного ингибитора и лизоцима [44].

Заключение

В настоящее время активно проводится разработка новых и совершенствование уже выпускаемых биологических и биотехнологических препаратов. Причем основной тенденцией последних лет является неуклонное расширение спектра биологических препаратов, различающихся как по механизму действия, так и способами их получения. Вполне естественно, что постоянное появление новых лекарственных средств, в том числе препаратов передовой терапии, будет сопровождаться некоторым отставанием нормативно-методических требований для оценки их качества, проведения доклинических и клинических исследований. Основные проблемы, приведенные в данном обзоре, рассматривались в рамках работы Четырнадцатой международной конференции «Высокие медицинские технологии XXI века» 24–31 октября 2015 года (Бенидорм, Испания).

В последние годы в ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения Российской Федерации был разработан ряд документов, включающих «Руководство по доклиническим исследованиям лекарственных препаратов» в 2 томах (2012) «Руководство по клиническим исследованиям лекарственных препаратов» в 2 томах (2012); «Руководство по экспертизе лекарственных средств» в 4 томах (2013–2014). На законодательном уровне рассмотрены и внесены дополнения к № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. Федеральному закону «Об обращении лекарственных средств» (№ 429-ФЗ от 22 декабря 2014 г.). Разработан Проект Федерального закона № 717040-6 «О биомедицинских клеточных продуктах» (ред., внесенная в ГД ФС РФ от 06.02.2015 г.). За 2014–2015 гг. подготовлено около 30 документов в рамках формирования Евразийского экономического Союза, среди которых отдельный блок документов рассматривает вопросы, касающиеся только биологических/биотехнологических лекарственных препаратов.

Несмотря на постоянные усилия по разработке новых документов и обновлению действующих, некоторые вопросы остаются без ответа. Требуют решения проблемы, связанные со стандартизацией проведения испытаний качества биологических/биотехнологических лекарственных препаратов с использованием современных физико-химических и биологических методов. Требуют решения проблемы оценки качества современных высокотехнологических биологических препаратов, так как каждый производитель в своей нормативной документации предусматривает использование только указанного оборудования определенной фирмы без ссылки на возможность использования аналогичного оборудования; оценку показателей качества с использованием только указанных тест-систем, стандартов, реагентов, линейных животных, линий клеток, подчас отсутствующих в Российской Федерации.

Серьезные проблемы при проведении фармацевтической экспертизы по оценке качества лекарственных биологических/биотехнологических препаратов создает также отсутствие нормативной базы, определяющей объемы и схемы испытаний, несогласованность требований раз-

личных ведомств. Решение всех этих проблем, поиск альтернативных путей их решения позволят своевременно обеспечивать практическое здравоохранение современными качественными биологическими лекарственными препаратами

Опыт создания регуляторных структур в развитых странах (например, FDA в США или EMA в ЕС) демонстрирует их высокую способность оперативно, в случае необходимости, решать появляющиеся новые проблемы, связанные с обращением лекарственных средств. Это достигается за счет того, что данные структуры наделены правом самостоятельно разрабатывать нормативно-методические рекомендации, которые являются обязательными для организаций, связанных с разработкой, изучением и оборотом лекарственных средств. Разработка подобно подхода для нормативно-методического обеспечения вопросов, связанных с оборотом лекарственных средств в нашей стране, позволит повысить качество, эффективность и безопасность биологических препаратов.

Список сокращений

АСИТ — аллерген-специфическая иммунотерапия
ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕС — Европейский Союз
МкАТ — моноклональные антитела
ММСК — мультипатентные мезенхимные стволовые клетки
РПЭ — ретикулярный пигментный эпителий
ФНО α — фактор некроза опухолей альфа
CD — кластер дифференцировки
EMA — Европейское медицинское агентство по лекарственным средствам
FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США)
GMP — надлежащая производственная практика
HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В
IgE — иммуноглобулины класса E
IgG — иммуноглобулины класса G
qPM — количественная фазовая микроскопия
scFv — одноцепочечный Fv-фрагмент иммуноглобулина
Th2 — Т-хелперы 2 типа

Литература

1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 22.12.2014 г.
2. Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67).
3. Медуницын НВ, Миронов АН, Мовсесянц АА. Теория и практика вакцинологии. М.: Ремедиум; 2015.
4. Медуницын НВ. Вакцинология. М.: Трида-Х; 2010.
5. Цыбалова ЛМ, Киселев ОИ. Универсальные вакцины против гриппа. Разработки, перспективы использования. Вопросы вирусологии 2012; 57(1): 9–14.
6. Медуницын НВ, Покровский ВИ. Основы вакцинопрофилактики и иммунотерапии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005.
7. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Алпатова НА, Медуницын НВ, Лысикова СЛ. Орфанные препараты, принципы их регистрации и применения. Биопрепараты 2015; 55(3): 4–16.
8. Насонов ЕЛ, ред. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. М.: ИМА-ПРЕСС; 2012.
9. Насонов ЕЛ, Каратеев АЕ, Ключкина НГ. Фармакотерапия. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, ред. Ревматология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 178–251.

10. Сигидин ЯА, Лукина ГВ. Биологическая терапия в ревматологии. М.: Практическая медицина; 2009.
11. Моисеенко ВМ. Возможности моноклональных антител в лечении злокачественных опухолей. Практическая онкология 2002; **3**(4): 253–61.
12. Buch MH, Bingham SJ, Bejanaro V, Bryer D, White J, Reece R, et al. Therapy of patients with rheumatoid arthritis. Outcome of infliximab failures switched to etanercept. *Arthr Care Res.* 2007; **57**: 448–53.
13. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis.* 2013; **72**(9): 1496–502.
14. Guthel J. The promise of monoclonal antibodies for the therapy of cancer. *Critical Rev Oncol. Hematology* 2001; **38**: 1–2.
15. Авдеева ЖИ, Алпатова НА, Волкова РА, Лаптева ЛК. Лекарственные препараты на основе генно-инженерных моноклональных антител. Биопрепараты 2011; **42**(2): 14–9.
16. Алпатова НА, Авдеева ЖИ, Солдатов АА, Медуницын НВ, Бондарев ВП, Миронов АН, Меркулов ВА. Проблемы, связанные с проявлением иммуногенности лекарственных препаратов моноклональных антител при клиническом использовании. *Иммунология* 2014; (1): 28–32.
17. Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series, № 814 World Health Organization, October 2013.
18. Baker MP, Reynolds HM, Lumicisi B, Bryson CJ. Immunogenicity of protein therapeutics: The key causes, consequences and challenges. *Self Nonself.* 2010; (1): 314–22.
19. ICH S6(R1) guideline. Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. Geneva, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2011.
20. Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev 1).
21. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BWP/42832/2005 Rev 1).
22. Guidance for Industry. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Biosimilarity. February. 2012.
23. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. М.: Гриф и К; 2013.
24. Niederwieser D, Schmitz S. Biosimilar agents in oncology? haematology: from approval to Practice. *Eur J Haemat.* 2011; **86**: 277–88.
25. Василенко ИА. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов: сравнительные аспекты. Разработка и регистрация лекарственных средств 2014; **1**(6): 146–52.
26. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Медуницын НВ. Механизмы аллергической реакции немедленного типа, препараты и методы специфической иммунотерапии. *Иммунология* 2016; **37**(1): 52–61.
27. Гуцин ИС. IgE-опосредованная гиперчувствительность как ответ на нарушение барьерной функции тканей. *Иммунология* 2015; **36**(1): 45–52.
28. Солдатов АА, Медуницын НВ, Авдеева ЖИ, Бондарев ВП, Миронов АН. Препараты лечебных аллергенов: проблемы и пути повышения качества, безопасности и эффективности. *Вестник НЦЭСМП* 2013; (4): 31–8.
29. Thomas WR, Hales BJ, Smith WA. House dust mite allergens in asthma and allergy. *Trends Mol Med* 2010; (16): 321–8.
30. Purohit A, Niederberger V, Kronqvist M, Horak F, Grunneberg R, Suck R, et al. Clinical effects of immunotherapy with genetically modified recombinant birch pollen Bet v 1 derivatives. *Clin Exp Allergy* 2008; **38**(9): 1514–25.
31. Moldaver D, Larche M. Immunotherapy with peptides. *Allergy* 2011; **66**(6): 784–91.
32. Edlmayr J, Niespodziana K, Focke-Tejkl M, Linhart B, Valenta R. Allergen-specific immunotherapy: towards combination vaccines for allergic and infectious diseases. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2011; (352): 121–40.
33. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; (133): 621–31.
34. Stella JA, D'Amore A, Wagner WR, Sacks MS. On the biomechanical function of scaffolds for engineering load-bearing soft tissues. *Acta Biomater.* 2010; **6**(7): 2365–81.
35. Chen G, Ushida T, Tateish T. Scaffold design for tissue engineering. *Macromol Biosci.* 2002; (2): 67–77.
36. Кузнецова ДС, Тимашев ПС, Баграташвили ВИ, Загайнова ЕВ. Костные имплантаты на основе скаффолдов и клеточных систем в тканевой инженерии (обзор). *Современные технологии в медицине* 2014; **6**(4): 201–12.
37. Plosker GL, Keam SJ. Omalizumab: a review of its use in the treatment of allergic asthma. *BioDrugs* 2008; (22): 189–204.
38. Колокольцева ТД, Сабурин ИИ, Кубатиев АА. Культура клеток человека и животных: выделение, культивирование, криоконсервация и контроль. *Патогенез* 2015; **13**(2): 50–65.
39. Кошелева НВ, Зурина ИМ, Сабурин ИИ, Горкун АА, Колокольцева ТД, Борзенко СА, Репин ВС. Влияние эмбриональной теллячьей сыворотки на формирование сфероидов из стромальных клеток лимба глаза. *Патогенез* 2015; **13**(2): 4–11.
40. Макаров МС, Сторожева МВ, Конюшко ОИ, Боровкова НВ, Хватов ВБ. Влияние концентрации тромбоцитарного фактора роста на пролиферативную активность фибробластов человека. *Клеточные технологии в биологии и медицине* 2013; (2): 111–5.
41. Игнатъев ПС, Тычинский ВП, Вышенская ТВ. Исследование активации лимфоцитов методом когерентной фазовой микроскопии. *Альманах клинической медицины* 2008; **17**(2): 65–7.
42. Цалман АЯ, Ватазин АВ, Василенко ИА, Метелин ВБ, Вышенская ТВ. Интерференционная фазометрия ядерных структур лимфоцитов при трансплантации почки. *Клиническая нефрология* 2010; (6): 43–7.
43. Василенко ИА, Пашкин ИИ, Сулов ВП, Власова ЕА. Динамика морфометрических показателей тромбоцитов периферической крови как критерий оценки тромбозности диализных мембран. *Урология* 2011; (2): 36–41.
44. Ушакова АЮ, Феклисова ЛВ, Мескина ЕР, Тедег ЮГ, Волохович ТТ, Пожалостина ЛВ. Клинико-лабораторная эффективность применения различных схем аципола в лечении детей, больных острыми кишечными инфекциями. *Биопрепараты* 2008; (2): 19–21.

Об авторах

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

Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.

Медуницын Николай Васильевич. Руководитель научного направления, д-р мед. наук, профессор, академик РАН.

Авдеева Жанна Ильдаровна. Главный эксперт Управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Солдатов Александр Алексеевич. Главный эксперт Управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук.

Мовсесянц Арташес Авакович. Начальник Испытательного центра экспертизы качества МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Меркулов Вадим Анатольевич. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор.

Бондарев Владимир Петрович. Директор Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Адрес для переписки: Авдеева Жанна Ильдаровна; Avdeeva@expmed.ru

Modern biological/biotechnological medicinal products. Topical issues and prospects for development

Yu. V. Olefir, N. V. Medunitsyn, Zh. I. Avdeeva, A. A. Soldatov, A. A. Movsesyants, V. A. Merkulov, V. P. Bondarev

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The review provides with the information, related to the development, research and registration of new biological preparations, including the issues of terminology and classification. It also highlights the issues of and prospects for genetically engineered drugs, specific aspects of comparative studies to prove the similarity of a biosimilar and the original (reference) medicine, clinical use and interchangeability of preparations, prospects for the development of biotechnological medicines, expert evaluation of the quality of biological/ biotechnological medicines, modern methods of immunotherapy of allergic diseases by recombinant medicines, as well as the issues of cell technology and tissue engineering. The review also describes the topics discussed at the 14th International Conference «High Medical Technologies of 21st Century» (October 24–31, 2015, Spain), related to fundamental and applied research, development and introduction of new technologies and modern medicines into clinical practice.

Key words: biological and biotechnological preparations; orphan drugs; preparations of cell and tissue therapy; specific immunotherapy of allergic diseases; biosimilars

For citation: Olefir YuV, Medunitsyn NV, Avdeeva ZhI, Soldatov AA, Movsesyants AA, Merkulov VA, Bondarev VP. Modern biological/biotechnological medicinal products. Topical issues and prospects for development. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2016; 16 (2): 67–77.

References

1. Federal law «On circulation of medicines» № 61-FZ, 22.12.2014 (in Russian).
2. Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67).
3. Medunitsyn NV, Mironov AN, Movsesyants AA. Theory and practice of vaccinology. Moscow: Remedium; 2015 (in Russian).
4. Medunitsyn NV. Vaccinology. Moscow: Triada-X; 2010 (in Russian).
5. Tsybalova LM, Kiselev OI. Universal flu vaccine. Development, perspective of using. *Voprosy virusologii* 2012; 57(1): 9–14 (in Russian).
6. Medunitsyn NV, Pokrovskiy VI. Basics of vaccination and immunotherapy. Moscow: GEOTAR-Media; 2005 (in Russian).
7. Soldatov AA, Avdeeva ZhI, Alpatova NA, Medunitsyn NV, Lysikova SL. Orphan drugs, principles of registration and application. *Biopreparaty* 2015; 55(3): 4–16 (in Russian).
8. Nasonov EL, ed. Anti-B-cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab. Moscow: IMA-PRESS; 2012 (in Russian).
9. Nasonov EL, Karateev AE, Klukvina NG. Pharmacotherapy. In: Nasonov EL, Nasonova VA, eds. Rheumatology: national guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 178–251 (in Russian).
10. Sigidin YaA, Lukina GV. Biological Therapy in Rheumatology. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2009 (in Russian).
11. Moiseenko VM. Features of monoclonal antibodies in the treatment of malignant tumors. *Prakticheskaya onkologiya* 2002; 3(4): 253–61 (in Russian).
12. Buch MH, Bingham SJ, Bejanaro V, Bryer D, White J, Reece R, et al. Therapy of patients with rheumatoid arthritis. Outcome of infliximab failures switched to etanercept. *Arthr Care Res.* 2007; 57: 448–53.
13. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(9): 1496–502.
14. Gutheil J. The Promise of Monoclonal Antibodies for the Therapy of Cancer. *Critical Rev Oncol Hematology* 2001; 38: 1–2.
15. Avdeeva ZhI, Alpatova NA, Volkova RA, Lapteva LK. Medicinal Preparations based on monoclonal antibodies. *Biopreparaty* 2011; 42(2): 14–9 (in Russian).
16. Alpatova NA, Avdeeva ZhI, Soldatov AA, Medunitsyn NV, Bondarev VP, Mironov AN, Merkulov VA. Problems associated with the manifestation of the immunogenicity of the monoclonal antibody drugs in clinical use. *Immunologiya* 2014; (1): 28–32 (in Russian).
17. Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series, № 814 World Health Organization October 2013.
18. Baker MP, Reynolds HM, Lumicisi B, Bryson CJ. Immunogenicity of protein therapeutics: The key causes, consequences and challenges. *Self Nonself.* 2010; (1): 314–22.
19. ICH S6(R1) guideline. Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. Geneva, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2011.
20. Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev 1).
21. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev 1).
22. Guidance for Industry. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Biosimilarity. February. 2012.
23. Guidance on the expertise of drugs. V. I. Moscow: Grif i K; 2013 (in Russian).
24. Niederwieser D, Schmitz S. Biosimilar agents in oncology? haematology: from approval to Practice. *Eur J Haemat.* 2011; 86: 277–88.
25. Vasilenko IA. Interchangeability of drugs: comparative aspects. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* 2014; 1(6): 146–52 (in Russian).
26. Soldatov AA, Avdeeva ZhI, Medunitsyn NV. Mechanisms for immediate type allergic reactions, preparations and methods of specific immunotherapy. *Immunologiya* 2016; 37(1): 52–61 (in Russian).
27. Guschin IS. IgE-mediated hypersensitivity in response to the violation of the barrier function of the tissue. *Immunologiya* 2015; 36(1): 45–52 (in Russian).
28. Soldatov AA, Medunitsyn NV, Avdeeva ZhI, Bondarev VP, Mironov AN. Therapeutic allergens: problems and ways to improve quality, safety and efficacy. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2013; (4): 31–8 (in Russian).
29. Thomas WR, Hales BJ, Smith WA. House dust mite allergens in asthma and allergy. *Trends Mol Med* 2010; (16): 321–8.
30. Purohit A, Niederberger V, Kronqvist M, Horak F, Grunneberg R, Suck R, et al. Clinical effects of immunotherapy with genetically modified recombinant birch pollen Bet v 1 derivatives. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(9): 1514–25.
31. Moldaver D, Larche M. Immunotherapy with peptides. *Allergy* 2011; 66(6): 784–91.
32. Edlmayr J, Niespodziana K, Focke-Tejkl M, Linhart B, Valenta R. Allergen-specific immunotherapy: towards combination vaccines for

- allergic and infectious diseases. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2011; (352): 121–40.
33. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; (133): 621–31.
 34. Stella JA, D'Amore A, Wagner WR, Sacks MS. On the biomechanical function of scaffolds for engineering load-bearing soft tissues. *Acta Biomater*. 2010; 6(7): 2365–81.
 35. Chen G, Ushida T, Tateish T. Scaffold design for tissue engineering. *Macromol Biosci*. 2002; (2): 67–77.
 36. Kuznetsova DS, Timashev PS, Bagratashvili VI, Zagaynova EV. Bone implants based scaffolds and cell systems in tissue engineering (review). *Sovremennye tehnologii v meditsine* 2014; 6(4): 201–12 (in Russian).
 37. Plosker GL, Keam SJ. Omalizumab: a review of its use in the treatment of allergic asthma. *BioDrugs* 2008; (22): 189–204.
 38. Kolokoltseva TD, Saburina IN, Kubatiev AA. The culture of human and animal cells: isolation, culturing, cryopreservation and control. *Patogenez* 2015; 13(2): 50–65 (in Russian).
 39. Kosheleva NV, Zurina IM, Saburina IN, Gorkun AA, Kolokoltseva TD, Borzenok SA, Repin VS. Influence of fetal calf serum on the formation of spheroids limb eyes stromal cells. *Patogenez* 2015; 13(2): 4–11 (in Russian).
 40. Makarov MS, Storozheva MV, Konyushko OI, Borovkova NV, Hvatov VB. Effect of platelet derived growth factor concentration on the proliferative activity of human fibroblasts. *Kletochnye tehnologii v biologii i meditsine* 2013; (2): 111–5 (in Russian).
 41. Ignatiev PS, Tychinskiy VP, Vyshenskaya TV. The studying of lymphocyte activation by coherent phase microscopy. *Almanah klinicheskoy meditsiny* 2008; 17(2): 65–7 (in Russian).
 42. Tsalman AY, Vatazin AV, Vasilenko IA, Metelin VB, Vyshenskaya TV. The interference patterns of nuclear phase meter lymphocytes in kidney transplantation. *Klinicheskaya nefrologiya* 2010; (6): 43–7 (in Russian).
 43. Vasilenko IA, Pashkin IN, Suslov VP, Vlasova EA. Dynamics of morphometric parameters of peripheral blood platelets as a criterion for assessing thrombogenicity dialysis membranes. *Urologiya* 2011; (2): 36–41 (in Russian).
 44. Ushakov AY, Feklisova LV, Meskin ER, Teder YuG, Volohovich TT, Pozhalostina LV. Clinical and laboratory efficacy of various Acipol schemes in treating children with acute enteric infections. *Biopreparaty* 2008; (2): 19–21 (in Russian).

Authors

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky Boulevard, 8-2, Moscow, 127051, Russian Federation.

Olefir YuV. Director General. Doctor of Medical Sciences.

Medunitsyn NV. Department Director. Doctor of Medical Sciences, professor, academician of RAS.

Avdeeva Zhl. Chief expert of Office of expertise allergens, cytokines and other immunomodulators of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.

Soldatov AA. Chief expert of Office of expertise allergens, cytokines and other immunomodulators of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences.

Movsesyants AA. Head of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.

Merkulov VA. Deputy Director General for the expertise of drugs. Doctor of Medical Sciences, professor.

Bondarev VP. Director of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.