



Направления совершенствования и вопросы стандартизации лекарственных препаратов на основе ботулинического токсина

М.В. Савкина✉, М.А. Кривых, Л.В. Саяпина, Ю.И. Обухов, В.П. Бондарев

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

✉ Савкина Мария Владимировна; savkina@expmed.ru

Резюме

Актуальность. Лекарственные препараты ботулинического токсина представляют собой хороший пример использования смертельно опасного токсина в составе уникальных терапевтических препаратов. Однако остается много нерешенных вопросов в отношении их биотехнологии, биологической активности, взаимозаменяемости и стандартизации.

Цель. Обзор актуальных направлений по совершенствованию лекарственных препаратов на основе ботулинического токсина.

Обсуждение. Рассмотрены лекарственные препараты ботулинического токсина типа А и связанные с ними вопросы. Зарегистрированные отечественные и зарубежные лекарственные препараты ботулинического токсина типа А из-за отсутствия международных непатентованных наименований, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения, Коллегией Евразийской экономической комиссии, а также в Российской Федерации, имеют только группировочные наименования. Кроме того, каждый производитель присваивает собственные наименования препаратам ботулотоксина. Для более четкой идентификации, правильного выбора и назначения требуются унификация названий и объединение данных препаратов в одну группу. Продемонстрирована особенность препаратов ботулинического токсина типа А – существенное различие по многим параметрам, которое не позволяет считать эти препараты сопоставимыми по качественным и количественным характеристикам, что порождает проблему взаимозаменяемости и биоэквивалентности. Необходимы разработка и закрепление в соответствующих нормативных документах единой номенклатуры лекарственных препаратов ботулотоксина. Показано, что производители используют собственные стандартные образцы, поэтому при определении токсичности и лечебного действия разных препаратов ботулотоксина одной и той же единице измерения активности может соответствовать различная белковая нагрузка. В связи с этим актуален вопрос разработки единого международного стандартного образца для определения активности ботулинического токсина типа А с целью стандартизации имеющихся и вновь создаваемых препаратов.

Заключение. Описаны препараты ботулотоксина, имеющие новый состав, в том числе находящиеся на поздних стадиях разработки. Обобщенные данные клинических исследований по эффективности, безопасности и рентабельности препаратов ботулинического токсина типа А могут служить ориентиром для терапевтических назначений.

Ключевые слова: ботулинический токсин; биологическая активность препаратов ботулотоксина; биоэквивалентность лекарственных средств; биосимиляры; международные стандарты

Для цитирования: Савкина М.В., Кривых М.А., Саяпина Л.В., Обухов Ю.И., Бондарев В.П. Направления совершенствования и вопросы стандартизации лекарственных препаратов на основе ботулинического токсина. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2023;23(3): 262–274. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-3-262-274>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000147-4).

Конфликт интересов. В.П. Бондарев – заместитель главного редактора журнала «Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» с 2012 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Botulinum toxin preparations: areas for improvement and issues of standardisation

Maria V. Savkina✉, Maxim A. Krivykh, Lidia V. Sayapina, Yuri I. Obukhov, Vladimir P. Bondarev

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

✉ Maria V. Savkina; savkina@expmed.ru

Abstract

Scientific relevance. Botulinum toxin preparations are a good example of using a deadly toxin as a unique therapeutic agent. However, there are many unresolved issues related to biotechnology, biological activity, interchangeability, and standardisation of botulinum toxin preparations.

Aim. To review current opportunities for improving therapeutic botulinum toxin preparations.

Discussion. This review covers botulinum toxin type A preparations and unresolved issues related to them. In the absence of international non-proprietary names recommended by the World Health Organisation or by the Board of the Eurasian Economic Commission, domestic and imported botulinum toxin type A preparations approved in Russia have only similarity-based grouping names. In addition, manufacturers name botulinum toxin preparations at their discretion. Therefore, classifying these preparations under a common nomenclature is essential for clear identification, adequate selection, and correct prescription.

Several studies have shown significant variability across botulinum toxin type A preparations. Due to the identified differences in qualitative and quantitative characteristics, botulinum toxin type A preparations cannot be considered similar, which raises the issue of their interchangeability and bioequivalence. To resolve this issue, a unified classification and naming system for botulinum toxin preparations should be established and documented in regulatory standards. According to the literature, manufacturers of botulinum toxin preparations use in-house reference standards. Hence, the same activity unit resulting from toxicity and efficacy studies may express a different protein load for each botulinum toxin preparation. Keeping that in mind, the authors discuss the development of a single international potency standard for existing and pipeline botulinum toxin type A preparations.

Conclusions. The article describes novel pharmaceutical compositions containing botulinum toxin, including those in late development. Summarised data from clinical studies on the safety, efficacy, and cost-effectiveness of botulinum toxin type A preparations can guide prescribing decisions.

Key words: botulinum toxin; biological activity of botulinum toxin preparations; bioequivalence; biosimilars; international standards

For citation: Savkina M.V., Krivykh M.A., Sayapina L.V., Obukhov Yu.I., Bondarev V.P. Botulinum toxin preparations: areas for improvement and issues of standardisation. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2023;23(3):262–274. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-3-262-274>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000147-4).

Conflict of interest. V.P. Bondarev has been a Deputy Editor-in-Chief of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment* since 2012. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Ботулинический токсин (БТ) – нейротоксин белковой природы, получают из бактерий *Clostridium botulinum* и используют в терапевтических целях для блокирования сверхактивных нервных импульсов. Известны 7(8)¹ серотипов БТ: А, В, С, D, Е, F, G, а также отдельно выделяют крайне токсичный Н; четыре из них (типы А, В, Е и в редких случаях F) вызывают тяжелое токсическое поражение – ботулизм человека. Типы С, D и Е поражают млекопитающих, птиц и рыб [1].

Самые распространенные в медицине – лекарственные препараты (ЛП) на основе БТ типа А, имеющие группировочные наименования: ботулинический токсин типа А (БТА) и ботулинический токсин типа А – гемагглютинин комплекс. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано девять ЛП БТА, выпускаемых в различных дозировках от 50 до 500 ЕД, из них два торговых наименования отечественного производства и семь – зарубежного. Большинство из зарегистрированных ЛП БТА выпускаются в лекарственной форме «Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций», и только один препарат – Миотокс® – в виде раствора для внутримышечного введения.

Цель работы – обзор актуальных направлений по совершенствованию лекарственных препаратов на основе ботулинического токсина.

Номенклатура ботулинического токсина типа А

Зарегистрированные во всем мире ЛП БТА не имеют международных непатентованных наименований (МНН, INN – International Nonproprietary Names), рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

При отсутствии МНН применяется группировочное наименование, полностью соответствующее названию фармацевтической субстанции. В регуляторной практике Российской Федерации используются два группировочных наименования для препаратов БТ: ботулинический токсин типа А и ботулинический токсин типа А – гемагглютинин комплекс.

В Рекомендациях Коллегии Евразийской экономической комиссии от № 13 «О Правилах составления группировочных наименований ле-

карственных препаратов»² отсутствует информация для препаратов БТ.

Для гармонизации и унификации терминологии, обеспечения точности ее понимания, а также для минимизации возможных медицинских ошибок (нежелательных реакций или осложнений) в 2009 г. в США Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) утвердило³ непатентованные наименования для каждого зарегистрированного препарата БТА, способствующие их однозначной идентификации. Удобство такой номенклатуры оценило мировое сообщество специалистов, что привело к широкому, ставшему уже привычным применению данных терминов в большинстве стран (табл. 1).

Вместе с тем выбор официального наименования биотехнологических препаратов, к которым относятся БТА, часто определяется FDA в соответствии с системой принятых названий в США – USAN (United States Adopted Names)⁴.

Биотехнологические препараты по своему производству – самые сложные из всех ЛП, так как биотехнологический процесс их производства связан с различными способами обработки полученного материала. Эти препараты настолько уникальны, что в идеале сведения о них (в зависимости от назначения) должны содержаться в самом наименовании. Однако из-за большого объема такой информации сложно подобрать краткие, понятные, всеобъемлющие и удобные наименования.

При этом раздел биотехнологических препаратов в системах номенклатуры МНН и USAN представляет собой «лоскутное одеяло», в котором практически нет последовательности и предсказуемости, так как каждый производитель препаратов, например, имеет свои собственные системы наименований. Недавно принято решение о включении в МНН и USAN цифр и греческих букв в качестве модификаторов названия, чтобы наименования отражали уникальность биотехнологических препаратов. По мере увеличения числа и разнообразия биотехнологических препаратов (включая многочисленные биоаналоги) системы МНН и USAN, одобренные для большинства ЛП, потеряют свою актуаль-

¹ В России принято выделять 8, а не 7 серотипов. Ботулизм: информационный бюллетень. ВОЗ; 2018. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/botulism>

² Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 23.04.2019 № 13 «О Правилах составления группировочных наименований лекарственных препаратов». <https://docs.cntd.ru/document/554398535>

³ OnabotulinumtoxinA (marketed as Botox/Botox Cosmetic), AbobotulinumtoxinA (marketed as Dysport) and RimabotulinumtoxinB (marketed as Myobloc) Information. FDA; 2014. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/onabotulinumtoxinA-marketed-botoxbotox-cosmetic-abobotulinumtoxinA-marketed-dysport-and>

⁴ USP Dictionary of U.S. Adopted Names and International Drug Names. <http://www.nioch.nsc.ru/sibstn/databases/usan.htm>

Таблица 1. Непатентованные наименования (версия FDA) прежних группировочных наименований ботулинических токсинов (с сайта FDA^a с изменениями)

Table 1. Non-proprietary names (FDA version) replacing previous established botulinum toxin names (adapted from the FDA website^a)

Предыдущее группировочное наименование <i>Previous name</i>	Действующее непатентованное наименование (FDA) <i>Current name (FDA)</i>	Торговое наименование <i>Trade name</i>
Ботулинический токсин типа А <i>Botulinum toxin type A</i>	Онаботулиnumтоксин А <i>Onabotulinumtoxin A^b</i>	Ботокс® <i>Botox®</i>
	Абоботулиnumтоксин А <i>Abobotulinumtoxin A</i>	Диспорт® <i>Dysport®</i>
	Инкоботулотоксин А <i>Incobotulinumtoxin A</i>	Ксеомин <i>Xeomin®</i>
	Летиботулотоксин А <i>Letibotulinumtoxin A</i>	Ботулакс <i>Botulax®</i>
	Пработулотоксин А <i>Prabotulinumtoxin A</i>	Жеву <i>Jeveau®</i>
Ботулинический токсин типа В <i>Botulinum toxin type B</i>	Римаботулиnumтоксин В <i>Rimabotulinumtoxin B</i>	Миоблок <i>Myobloc®</i>

Примечание. FDA (Food and Drug Administration) – Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (США).

Note. FDA, Food and Drug Administration (USA).

^a <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174949.html>

^b <https://precision.fda.gov/unii/search/srs/unii/E211KPY694>

ность для некоторых наименований, утвержденных FDA [2].

Уникальность препаратов ботулинического токсина типа А

Препараты БТА состоят из основного нейротоксина и комплексообразующих белков, содержание которых отличается в разных препаратах, а также из вспомогательных веществ: лактозы, сахарозы, желатина, декстрана или сывороточного альбумина (для стабилизации), буферных систем [3].

За последние годы в мировой практике особое внимание уделяется совершенствованию препаратов БТА с применением инновационных технологий. В дополнение к препаратам природного происхождения создаются синтетические и генетически модифицированные препараты, которые проходят в настоящее время разные этапы исследований. Насчитывается более шести различных зарегистрированных препаратов БТА с различными составами для медицинского применения. Значительное число препаратов с разнообразным сочетанием вспомогательных веществ, а также с разной дозировкой и в различных лекарственных формах находится в стадии фармацевтической разработки [4].

В мировом научном сообществе остается нерешенным вопрос о взаимозаменяемости и биоэквивалентности различных препаратов БТА. Учитывая, что эти ЛП имеют несомненные различия в физико-химических свойствах, дозах и способах применения, Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) не считает возможным квалифицировать их как биоаналоги. Многие исследователи также придерживаются мнения о том, что ЛП БТА не идентичны и не взаимозаменяемы [5].

На 56-й Консультации по международным непатентованным наименованиям фармацевтических субстанций (ВОЗ) Альянс «За безопасные биологические препараты» (Alliance for Safe Biologic Medicines, ASBM) высказался за предложение давать уникальные наименования, которые помогут «безопасно применять биоаналоги у пациентов», и озвучил свою позицию, что политика в отношении МНН биологических препаратов (отличающихся от традиционных химических) должна отражать их использование и регулироваться специально разработанными законами⁵.

Особенность препаратов БТА заключается в различии производственных процессов для каждого из них, а также ряда параметров:

⁵ 56th Consultation on International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances. WHO. Geneva; 2013. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-\(inn\)/56th-executive-summary.pdf?sfvrsn=76d934d8&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-(inn)/56th-executive-summary.pdf?sfvrsn=76d934d8&download=true)

единиц измерения; химических свойств; биологической активности; состава, размера токсинного комплекса (молекулярный вес); условий хранения, риска возникновения осложнений и медицинского применения. Между препаратами БТ есть различия, такие как состав молекулы токсина, степень очистки, производственные процессы, а также тип или число/количество вспомогательных веществ, содержащихся в каждом конечном составе препарата [6].

Важно отметить, что эффективность действия БТ зависит от его концентрации и объема, места и глубины введения, размера целевой мышцы [7]. В связи с этим следует учитывать все возможные влияющие на эффективность факторы: свойства всех имеющихся токсинов (их белковая нагрузка), выбор мышц (схема мышечной активности, мышечная архитектура и фасциальные плоскости), инъекционная техника (разведение, объем и доза) [8].

Принимая во внимание сложность получения и специфику применения данной группы препаратов, для исключения рисков и достижения оптимальных результатов лечения практикующим врачам необходимо знать об особенностях клинических характеристик пациентов, резистентности к БТ, эффективности лечения и проблемах безопасности (нежелательных реакциях и осложнениях) [9].

Выявлен ряд проблем, которые в основном связаны с подходами к определению взаимозаменяемости ЛП БТ. В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»⁶ и Постановлением № 1360⁷, в которых определены критерии взаимозаменяемости биологических ЛП, в том числе и на основании идентичности МНН или группировочных наименований, необходимы разработка и закрепление в соответствующих нормативных документах единой номенклатуры ЛП БТ.

При этом, несмотря на эквивалентность лекарственных форм и идентичность показаний и противопоказаний, ЛП БТ не могут рассматриваться взаимозаменяемыми и эквивалентными в рамках одного и того же показания. Данное высказывание подтверждается различием в физико-химических свойствах, дозах, биологической активности, производственных процессах

и составе, что не позволяет считать их сопоставимыми по качественным и количественным характеристикам [5, 6].

Анализ научных источников выявил, что для определения специфической активности БТА производители используют стандартные образцы предприятия в тестах на мышах. Вместе с тем при определении специфической активности препарата, измеряемой в единицах действия (ЕД), количественное содержание белка, соответствующее 1 ЕД, не указывается. В связи с этим при определении токсичности ЛП и его лечебного действия одной и той же единице измерения активности разных препаратов БТА может соответствовать различная белковая нагрузка.

Таким образом, остро стоит вопрос, необходимый для стандартизации имеющихся и вновь созданных препаратов, о разработке единого международного стандартного образца по определению активности БТА.

Назначение ботулинических токсинов

Более двух веков назад немецкий врач J.A.Ch. Kerner (Ю.А.К. Кернер) предположил, что токсин, который был выделен из испорченных сосисок (ботулинический, от лат. *botulus* – сосиски) и вызвал ряд смертельных вспышек в королевстве Вюртемберг в конце XVIII в. и начале XIX в., может принести клиническую пользу [10].

Однако первое терапевтическое применение ботулотоксина, подтвержденное документально, произошло только в 1977 г., когда американский офтальмолог A.B. Scott (А.Б. Скотт) ввел очищенный БТ в наружные мышцы глазного яблока для лечения косоглазия [11].

Первый ботулотоксин, одобренный для терапевтического применения в медицине, зарегистрирован в 1989 г. в США⁸. С тех пор множество исследований, направленных на всестороннее изучение БТ, привело к появлению новых препаратов с более широким спектром показаний.

Учитывая вышеизложенное, препараты БТ не следует рассматривать как взаимозаменяемые, поэтому для специалистов, назначающих препараты БТА, существенно различающиеся по составу и дозировкам, обязательно знание особенностей фармакологических свойств этих ЛП [12].

⁶ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», ст. 27.1. <https://docs.cntd.ru/document/902209774>

⁷ Постановление Правительства Российской Федерации от 05.09.2020 № 1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения». <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202009090007>

⁸ Medication Guide; 2009. Revised: 08/2011. Allergan, Inc.; 2011. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/103000s5232lbl.pdf

Таблица 2. Лекарственные препараты ботулинического токсина типа А, зарегистрированные в Российской Федерации^а
 Table 2. Botulinum toxin type A preparations registered in the Russian Federation^a

Торговое наименование <i>Trade name</i>	Лекарственная форма <i>Dosage form</i>	Дозировка, ЕД <i>Dose, U</i>	Вспомогательные вещества <i>Excipients</i>	Номер регистрационного удостоверения, дата регистрации <i>Marketing authorisation number, approval date</i>
Ботулинический токсин типа А <i>Botulinum toxin type A</i>				
Ксеомин <i>Xeomin®</i>	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций <i>Lyophilisate for solution for injection</i>	50	Сахароза 4,7 мг, альбумин человека 1,0 мг <i>Sucrose 4.7 mg, human albumin 1.0 mg</i>	ЛСР-004746/08, 23.06.2008
		100		
Лантокс <i>Lantox</i>	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций <i>Lyophilisate for solution for injection</i>	50	Желатин 5 мг, декстран 25 мг, сахароза 25 мг <i>Gelatin 5 mg, dextran 25 mg, sucrose 25 mg</i>	ЛСР-001587/08, 14.03.2008
		100		
Ботулинический токсин типа А – гемагглютинин комплекс <i>Botulinum toxin type A – haemagglutinin complex</i>				
Ботокс® <i>Botox®</i>	Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения <i>Lyophilisate for solution for intramuscular injection</i>	100	Альбумин человека 0,5 мг, натрия хлорид 0,9 мг <i>Human albumin 0.5 mg, sodium chloride 0.9 mg</i>	П N011936/01, 18.01.2008
		200	Альбумин человека 1,0 мг, натрия хлорид 1,8 мг <i>Human albumin 1.0 mg, sodium chloride 1.8 mg</i>	ЛП-002949, 08.04.2015
Релатокс® <i>Relatox®</i>	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций <i>Lyophilisate for solution for injection</i>	50	Желатин 6 мг, мальтоза 12 мг <i>Gelatin 6 mg, maltose 12 mg</i>	ЛП-001593, 19.03.2012
		100		
Ботулакс <i>Botulax®</i>	Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения <i>Lyophilisate for solution for intramuscular injection</i>	50	Альбумин человека 0,25 мг, натрия хлорид 0,45 мг <i>Human albumin 0.25 mg, sodium chloride 0.45 mg</i>	ЛП-003978, 23.11.2016
		100	Альбумин человека 0,5 мг, натрия хлорид 0,9 мг <i>Human albumin 0.5 mg, sodium chloride 0.9 mg</i>	
Миотокс® <i>Myotox®</i>	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular injection</i>	100	Альбумин человека 0,5 мг, натрия хлорид 9,0 мг <i>Human albumin 0.5 mg, sodium chloride 9.0 mg</i>	ЛП-005821, 26.09.2019
Диспорт® <i>Dysport®</i>	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций <i>Lyophilisate for solution for injection</i>	500	Альбумин человека 125 мкг, лактозы моногидрат 2,5 мг <i>Human albumin 125 µg, lactose monohydrate 2.5 mg</i>	П N011520/01, 15.08.2011 ЛП-001486, 08.02.2012 ЛП-008155, 12.05.2022
		300		
		125		
Кунокс® <i>Cunox®</i>	Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения <i>Lyophilisate for solution for intramuscular injection</i>	50	Альбумин человека 0,25 мг, натрия хлорид 0,45 мг <i>Human albumin 0.25 mg, sodium chloride 0.45 mg</i>	ЛП-007860, 04.02.2022
		100	Альбумин человека 0,5 мг, натрия хлорид 0,9 мг <i>Human albumin 0.5 mg, sodium chloride 0.9 mg</i>	
		200	Альбумин человека 1,0 мг, натрия хлорид 1,8 мг <i>Human albumin 1.0 mg, sodium chloride 1.8 mg</i>	
Новакутан-БТА <i>Novacutan-BTA</i>	Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения <i>Lyophilisate for solution for intramuscular injection</i>	100	Альбумин человека 0,5 мг, натрия хлорид 0,9 мг <i>Human albumin 0.5 mg, sodium chloride 0.9 mg</i>	ЛП-008637, 27.10.2022

^a <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>

Таблица 3. Терапевтическое применение лекарственных препаратов ботулинического токсина типа А, зарегистрированных в Российской Федерации
Table 3. Therapeutic uses of botulinum toxin type A preparations approved in the Russian Federation

Торговое наименование (дозировка) Trade name (dose)	Показания к применению Indications									
	Блефароспазм Blepharospasm	Цервикальная дистония (спастическая кривошея) Cervical dystonia (spasmodic torticollis)	Временная коррекция внешнего вида мимических морщин ^a Temporary treatment of facial wrinkles ^a	Гемифациальный спазм Hemifacial spasm	Фокальная спастичность Focal spasticity	Хроническая сialоррея ^b Chronic sialorrhoea ^b	Страбизм Strabismus	Дисфункция мочевого пузыря Bladder dysfunction	Мигрень, отвечающая критериям хронической мигрени (облегчение симптомов) Relief of migraine symptoms that meet the criteria for chronic migraine	Гипергидроз подмышечной области Axillary hyperhidrosis
Миотокс® Myotox	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Релатокс® Relatox	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+
Ботулакс Botulax®	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Ботокс® (200 ЕД) Botox® (200 U)	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-
Ботокс® (100 ЕД) Botox® (100 U)	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-
Диспорт® (300 ЕД) Dysport® (300 U)	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+
Диспорт® (500 ЕД) Dysport® (500 U)	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+
Диспорт® (125 ЕД) Dysport® (125 U)	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
Кунокс® Cunox	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-
Лантокс Lantox	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Ксеомин® Xeomin®	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-
Новакутан-БТА Novacutan-BTA	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. «+» — есть показания к применению; «-» — нет показаний к применению.

^a У взрослых в верхней трети лица межбровные, лобные и периорбитальные морщины.

^b У взрослых и детей от 2 до 18 лет.

Note. +, indicated for use; -, not indicated for use.

^a In the upper third of the face (glabellar, forehead, and periorbital wrinkles) in adults.

^b In adults and children aged 2 to 18 years.

В *таблицах 2, 3* представлены доступные в Российской Федерации препараты БТА с утвержденными показаниями к применению.

Большинство готовых препаратов БТА представляют собой лиофилизаты, которые необходимо восстанавливать 0,9% раствором натрия хлорида, за исключением Миотокса[®], а также Myobloc[®] (не зарегистрирован в РФ), доступных в виде раствора для инъекций [4]. Количество ЕД токсина также варьирует в зависимости от состава препарата. Следовательно, и число доз введения – переменная величина, которая различна для препаратов разных производителей. Препарат Ботокс[®] (Ирландия) выпускается во флаконах в дозировке по 50, 100, 200 ЕД, Диспорт[®] (Великобритания) – по 125, 300, 500 ЕД. Несмотря на то что точное соотношение доз неизвестно, в некоторых исследованиях сообщалось об эквивалентности доз Ботокса[®] и Диспорта[®] как 4:1 [13–15]. Отличия состава препаратов в разных дозировках имеются и у других производителей (*табл. 2*).

Заслуживает внимания тот факт, что размер комплекса токсина варьирует в зависимости от состава комплекса. Ранее считалось, что молекулярная масса и размер комплекса токсина определяют его диффузионную способность в тканях. Так, у Ботокса[®] зафиксирована наибольшая масса комплекса – 900 кДа, тогда как у Диспорта[®], к примеру, около 500 кДа. С учетом того, что более крупные белки диффундируют в идентичной водной среде медленнее, чем более мелкие, сделано предположение, что ботулинические комплексы большего размера или массы с меньшей вероятностью будут диффундировать за пределы ткани-мишени, чем белки меньшего размера [15]. Однако анализ экспериментальных исследований показал, что коэффициент диффузии не связан с молекулярным размером комплекса токсина [15].

Большой практический опыт применения ЛП БТ свидетельствует о том, что введение БТ редко бывает неэффективным (зарегистрировано менее 1% таких случаев) [16]. Обобщая различные мнения, можно заключить, что одной из причин отсутствия эффективности может быть выработка нейтрализующих антител к токсину [4].

Не вызывает сомнения, что составы препаратов БТА не только не идентичны, но и не эквивалентны. Доказательством тому служат многочисленные исследования, проводимые за рубежом. Прямой сравнительный анализ состава препа-

ратов Ботокс[®], Dysport[®], Xeomin[®] и Myobloc[®], одобренных в США, показал, что некоторые из них обладают более продолжительным действием (например, Диспорт[®] по сравнению с Ботоксом[®]) и большими побочными эффектами за пределами целевого участка терапии, возможно, из-за более высокого содержания нейротоксина [4]. В исследованиях [17] выявлены преимущества Ксеомина по сравнению с другими ЛП: меньшая общая белковая нагрузка (содержит незначительное количество кластридиальных белков) – 0,44 нг/100 ЕД, а также возможность хранения при комнатной температуре и др.

Доля биологически неактивного нейротоксина (токсоида) – важный показатель различия препаратов БТ. При производстве и хранении часть нейротоксина может подвергаться дезактивации, переходя в токсид. Его содержание также характеризует качество БТ, так как вносит свой вклад в белковую нагрузку и иммунологическую реактивность препаратов, не обладая при этом фармакологической активностью. Любой белок, включая вспомогательные белки, не являющиеся токсинами, может инициировать иммунные реакции, особенно при многократном введении. Опубликованы сведения о неудачных курсах лечения и выявления нейтрализующих антител, индуцированных БТА. По сравнению с Ксеомином, с его очищенной от вредных примесей формулой, в препаратах Ботокс[®] и Диспорт[®] выше содержание общего нейротоксинного комплекса, большая часть которого подвергает пациентов риску воздействия потенциально иммуногенных нетоксиновых белков или неактивных нейротоксинов, что увеличивает риск неэффективного лечения [18].

В Китае и Южной Корее широко используются в медицинской практике одобренные регуляторными органами два препарата Prosigne[®] (в Российской Федерации зарегистрирован как Лантокс[®]) и Meditoxin[®]. Основные вспомогательные вещества препарата Prosigne[®]: желатин, декстран и сахароза. Prosigne[®] обладает минимальной белковой нагрузкой 4–5 нг/100 ЕД. При проведении сравнительных испытаний препаратов Meditoxin[®] и Ксеомина установлено, что у первого идентичный с Ксеомином состав, а именно: уменьшенное содержание кластридиального белка. В настоящее время проводятся клинические испытания фазы III для Meditoxin[®] в США [4].

⁹ Миотокс. Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&If=&TradeNmR=%d0%9c%d0%b8%d0%be%d1%82%d0%be%d0%ba%d1%81&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>

Таблица 4. Новые лекарственные препараты ботулинического токсина, одобренные FDA или находящиеся на поздних стадиях разработки**Table 4.** New botulinum toxin preparations that are either approved by the FDA or in late stages of development

Запатентованное наименование <i>Proprietary name</i>	Торговое наименование <i>Trade name</i>	Статус в FDA <i>FDA status</i>	Достоинства <i>Advantages</i>	Недостатки <i>Disadvantages</i>
Пработулотоксин А <i>Prabotulotoxin A</i>	Набота <i>Jeuveau®, Nabota®</i>	Зарегистрирован (2019); для глабеллярных линий <i>Approved for glabella lines (2019)</i>	Сравним с Ботоксом®, низкая стоимость <i>Comparable with Botox®, low cost</i>	—
Даксипотулотоксин А <i>Daxibotulinumtoxin A</i>	Даксифай <i>Daxxify®</i>	Зарегистрирован (2020); для глабеллярных линий <i>Approved for glabella lines (2020)</i>	Не содержит сывороточный альбумин человека, продолжительное действие (24 нед.) <i>No human serum albumin, long-term effect (24 weeks)</i>	—
Летиботулотоксин А <i>Letibotulinum toxin A</i>	Ботулакс <i>Botulax®</i>	Нет <i>No</i>	—	Более низкая эффективность, чем у Ксеомина <i>Less effective than Xeomin®</i>
Ботулотоксин Е <i>Botulinumtoxin E</i>	ЕВ-001 <i>EB-001</i>	Нет <i>No</i>	Начало действия через 24 ч <i>Onset of action in 24 h</i>	Непродолжительное действие (2–4 нед.) <i>Short-term effect (2–4 weeks)</i>
Токсины в форме раствора для инъекций <i>Toxins in the form of a solution for injection</i>				
Нивоботулотоксин А <i>Nivobotulinumtoxin A</i>	Иннотокс <i>Innotox®</i>	Нет <i>No</i>	Низкий риск ошибки при подготовке к применению <i>Low risk of preparation errors</i>	Высокая стоимость <i>High cost</i>
Ботулотоксин тип А <i>Botulinum toxin type A</i>	КьюЭМ1114 <i>QM1114</i>			
Аботулотоксин А <i>Abobotulinum toxin A</i>	ЭйЭсАй <i>ASI</i>			

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. FDA (Food and Drug Administration) – Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (США).

Note. FDA, Food and Drug Administration (USA).

Новые препараты ботулинических токсинов (зарегистрированные и разрабатываемые)

В таблице 4 рассмотрен ряд новых препаратов БТ.

Экспериментально установлено, что препарат ботулотоксина типа Е быстро начинает действовать, но в то же время имеет короткий период действия (2–4 нед.) [19]. Это уникальное свойство препарата можно использовать для обезболивания при таких состояниях, например, как остеоартрит [4].

В Южной Корее в 2013 г. зарегистрирован препарат Innotox® на основе БТА без ком-

плексообразующих белков, в форме раствора для инъекций.

В настоящее время в рамках регистрации в FDA завершено мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Нивоботулотоксина А для коррекции складок межбровной области (NCT03721016¹⁰) [20].

Раствор для инъекций Аботулотоксина А (ASI) проходит клинические исследования (фаза III) [21] по показанию «межбровные морщины». В сравнительном исследовании показана более высокая эффективность ASI по сравнению с Диспортом® в одинаковой дозе 50 ЕД [22]. Сопоставимая эффективность и безопас-

¹⁰ <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT03721016>

ность ASI по сравнению с Аботулотоксином А в форме лиофилизата подтверждены в клиническом исследовании с участием пациентов с кривошеей [23].

Успешные результаты показали клинические исследования раствора для инъекций БТА при коррекции морщин межбровной области и «гусиных лапок» [24].

В статье Н.Е. Мантуровой с соавт. предполагается, что разработка препаратов на основе БТА подтипа 2 (БТА2) – одно из возможных перспективных направлений. Так, в пилотных исследованиях, проведенных в Японии, показаны сопоставимая миорелаксирующая активность и схожий профиль безопасности БТА2 и БТА1 (Онаботулинумтоксин А) и при этом более длительное действие БТА2 (NCT01910363)¹⁴[20]. Предположительно, препарат на основе БТА2 может быть активен в случаях развития иммунорезистентности к традиционным препаратам на основе БТА1 [20].

Проведенные клинические исследования с использованием препарата БТ типа В продемонстрировали, что он может иметь определенные преимущества перед БТА для лечения таких заболеваний, как сиалорея, гипергидроз и некоторые заболевания, связанные с гладкой мускулатурой [25–27].

Некоторые ученые рассматривают как альтернативу БТА ботулотоксин серотипа С, вызывающий ботулизм только у животных; экспериментальные исследования и опыт единичных клинических наблюдений показывают его миорелаксирующий эффект, аналогичный действию БТА [20]. У ботулотоксина С имеются очевидные преимущества: меньшая, чем у БТА, способность к диффузии из места инъекции, что очень важно для безопасности применения; возможность проводить лечение пациентов с кривошеей и иммунорезистентностью к БТА [20]. Согласно данным Н.Е. Мантуровой с соавт., актуальным направлением научных исследований может быть разработка и создание мутантной формы ботуло-

токсина С со сниженной токсичностью и длительным (но обратимым) миорелаксирующим действием [20]. В аналогичном направлении А. Kutschenko с соавт. ведут работы по изучению БТ типа D [25].

Правовые основы разработки и применения ботулинических токсинов

В Российской Федерации препараты на основе ботулотоксинов рассматриваются как биологические ЛП, их исследование регулируется в соответствии с действующими правовыми актами, такими как Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 89¹². При разработке препаратов также рекомендуется следовать требованиям, представленным в общих фармакопейных статьях (ОФС) Государственной фармакопеи Российской Федерации, например в ОФС «Биологические лекарственные препараты»¹³. В настоящее время сотрудниками Испытательного центра экспертизы качества медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России разработан проект ОФС «Ботулинические токсины» с учетом международного опыта в оценке качества ЛП БТ. В Европейскую фармакопею включены монографии, посвященные БТА для инъекций¹⁴ (07/2022:2113) и БТ типа В для инъекций¹⁵ (01/2019:2581), – эти требования применяются при создании спецификации ЛП на основе ботулотоксинов типов А и В. В США деятельность, касающаяся ЛП БТ, лицензируется в соответствии с разделом 351 Закона о службе общественного здравоохранения, касающимся биологических препаратов (42 U.S.C. 262)¹⁶. Весь процесс производства ЛП от посевного материала, производства токсинов (ферментация, очистка, производство готовой лекарственной формы, упаковка и маркировка) до конечной упаковки продукта проходит одобрение FDA.

Препараты БТ представляют собой лиофилизаты или растворы, описание которых должно соответствовать требованиям, предъявляемым к данным лекарственным формам. Форме

¹⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01910363?term=NCT01910363&cntry=JP&draw=2&rank=1>

¹² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза» (с изменениями на 15.07.2022). <https://docs.cntd.ru/document/456026116>

¹³ ОФС.1.7.1.0010.18. Биологические лекарственные препараты. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. Т. 1. М.; 2018. <https://docs.cntd.ru/document/554199288>

¹⁴ 07/2022:2113. Botulinum toxin type A for injection. European Pharmacopoeia; 2020. https://www.edqm.eu/en/-/pharmeuropa-32.3-just-released?p_l_back_url=%2Fen%2Fsearch%3Fq%3D2113

¹⁵ 07/2019:2581. Botulinum toxin type B for injection. European Pharmacopoeia; 2019. https://file.wuxuwang.com/yaopinbz/EP9/EP9.6_01_91.pdf

¹⁶ 42 U.S.C. § 262. Section 351. Regulation of biological products. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/USCODE-2021-title42/pdf/USCODE-2021-title42-chap6A-subchapII-partF-subpart1-sec262.pdf>

выпуска препарата также соответствует свой перечень показателей качества и методы их определения (Государственная фармакопея Российской Федерации, ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения»¹⁷ и ОФС «Биологические лекарственные препараты»¹⁴).

В настоящее время не существует Международного стандартного образца для определения активности препаратов БТА, аттестованного ВОЗ, поэтому каждый производитель применяет собственные стандартизированные методы испытания для определения единиц активности. По этой причине единицы биологической активности становятся специфическими для каждого препарата БТА, а дозы не могут быть взаимозаменяемыми [5].

Заключение

Описаны препараты ботулотоксина, имеющие новый состав, в том числе находящиеся на поздних стадиях разработки. Обобщенные данные клинических исследований по эффективности,

безопасности и рентабельности препаратов ботулинического токсина типа А могут служить ориентиром для терапевтических назначений.

Анализ данных из научной литературы показал, что разработка новых ботулинических токсинов открывает многообещающие возможности для создания препаратов с заданными характеристиками, не только для терапевтического применения в косметологии, но и в терапии разнообразных болевых синдромов в неврологии, например.

Наряду с положительным эффектом от применения препаратов ботулотоксина выявлен ряд проблемных вопросов: отсутствие международных непатентованных наименований, стандартизация имеющихся и вновь создаваемых препаратов, определение взаимозаменяемости и биоэквивалентности различных препаратов ботулотоксина типа А, разработка единого международного стандартного образца для определения активности ботулинического токсина типа А.

Литература/References

- Camargo CHF, Teive HAG. Use of botulinum toxin for movement disorders. *Drugs Context*. 2019;8:212586. <https://doi.org/10.7573/dic.212586>
- Rader RA. Nomenclature of new biosimilars will be highly controversial. *Bioprocess Int*. 2011;9:26–33.
- Boone B. Botulinum toxin in aesthetic medicine. In: Katsambas AD, Lotti TM, Dessinioti C, d'Erme AM, eds. *European Handbook of Dermatological Treatments*. Berlin Heidelberg: Springer; 2015. P. 1089–06. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-45139-7>
- Choudhury S, Baker MR, Chatterjee S, Kumar H. Botulinum toxin: an update on pharmacology and newer products in development. *Toxins (Basel)*. 2021;13(1):58. <https://doi.org/10.3390/toxins13010058>
- Артеменко АР, Куренков АЛ, Беломестова КВ. К вопросу об отсутствии взаимозаменяемости лекарственных препаратов ботулинического токсина типа А. *Медицинский совет*. 2015;(5):112–23. Artemenko AR, Kurenkov AL, Belomestova KV. On the absence of interchangeability of botulinum toxin type A drugs. *Medical Council*. 2015;(5):112–23 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-5-112-123>
- Тимербаева СЛ. Неэффективность ботулинотерапии: старая проблема, новые решения. *Нервные болезни*. 2015;(4):28–32. EDN: [VMDAJT](https://doi.org/10.2147/btt.s65603).
- Тимербаева СЛ. Ineffectiveness of botulinum therapy: an old problem, new solutions. *Nervnye bolezni*. 2015;(4):28–32 (In Russ.). EDN: [VMDAJT](https://doi.org/10.2147/btt.s65603).
- Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(2 Pt 1):249–59. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.105567>
- Rosales RL, Bigalke H, Dressler D. Pharmacology of botulinum toxin: differences between type A preparations. *Eur J Neurol*. 2006;13(Suppl. 1):2–10. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01438.x>
- Samizadeh S, de Bouille K. Botulinum neurotoxin formulations: overcoming the confusion. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:273–87. <https://doi.org/10.2147/ccid.s156851>
- Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm (Vienna)*. 2008;115(4):559–65. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0728-2>
- Scott AB, Magoon EH, McNeer KW, Stager DR. Botulinum treatment of strabismus in children. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1989;87:174–80.
- Brin MF, James C, Maltman J. Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence. *Biologics*. 2014;8:227–41. <https://doi.org/10.2147/btt.s65603>
- Jabbari B. Basics of structure and mechanisms of function of botulinum toxin – how does it work? In: Jabbari B. *Botulinum toxin treatment: What every-*

¹⁷ Общая фармакопейная статья ОФС.1.4.1.0007.15. Лекарственные формы для парентерального применения. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. М.; 2018. <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0007-15-lekarstvennye-formy-dlya-parenteralnogo-primeneniya/>

- one should know. Berlin/Heidelberg: Springer; 2018. P. 11–7.
https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-319-99945-6_2.pdf?pdf=inline%20link
14. Scaglione F. Conversion ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in clinical practice. *Toxins (Basel)*. 2016;8(3):65.
<https://doi.org/10.3390/toxins8030065>
 15. Brodsky MA, Swope DM, Grimes D. Diffusion of botulinum toxins. *Tremor Other Hyperkinetic Mov (N Y)*. 2012;2:p.tre-02-85-417-1.
<https://doi.org/10.5334/tohm.120>
 16. Brin MF, Comella CL, Jankovic J, Lai F, Naumann M; CD-017 BoNTA StudyGroup. Long-term treatment with botulinum toxin type A in cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay. *Mov Disord*. 2008;23(10):1353–60.
<https://doi.org/10.1002/mds.22157>
 17. Dressler D. Five-year experience with incobotulinumtoxinA (Xeomin®): the first botulinum toxin drug free of complexing proteins. *Eur J Neurol*. 2012;19(3):385–9.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03559.x>
 18. Park JY, Sunga O, Wanitphakdeedecha R, Frevert J. Neurotoxin impurities: a review of threats to efficacy. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020;8(1):e2627.
<https://doi.org/10.1097%2FGOX.0000000000002627>
 19. Hanna E., Pon K. Updates on botulinum neurotoxins in dermatology. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(2):157–62.
<https://doi.org/10.1007/s40257-019-00482-2>
 20. Мантурова НЕ, Чайковская ЕА, Тимербаева СЛ. Препараты ботулинического токсина: что мы имеем и что видим на горизонте? *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2020;(2):70–80. Manturova NE, Chaikovskaya EA, Timerbayeva SL. Botulinum toxin therapy: what do we have and what do we see on the horizon? *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2020;(2):70–80 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202002170>
 21. Ascher B, Rzany B, Kestemont P, Hilton S, Heckmann M, Bodokh I, et al. Liquid formulation of abobotulinumtoxinA: a 6-month, phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study of a single treatment, ready-to-use toxin for moderate-to-severe glabellar lines. *Aesthet Surg J*. 2020;40(1):93–104.
<https://doi.org/10.1093/asj/sjz003>
 22. Ascher B, Kestemont P, Boineau D, Bodokh I, Stein A, Heckmann M, et al. Liquid formulation of abobotulinumtoxinA exhibits a favorable efficacy and safety profile in moderate to severe glabellar lines: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled trial. *Aesthet Surg J*. 2018;38(2):183–91.
<https://doi.org/10.1093/asj/sjw272>
 23. Poewe W, Burbaud P, Castelnovo G, Jost WH, Ceballos-Baumann AO, Banach M, et al. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA liquid formulation in cervical dystonia: a randomized-controlled trial. *Mov Disord*. 2016;31(11):1649–57.
<https://doi.org/10.1002/mds.26760>
 24. Monheit GD, Nestor MS, Cohen J, Mitchel PG, Gold MH, Tichy EH, Swinyer L. Evaluation of QM1114, a novel ready-to-use liquid botulinum toxin, in aesthetic treatment of glabellar lines. In: *24th World Congress of Dermatology “A new ERA for global dermatology”*. Milan; 2019.
<https://www.wcd2019milan-dl.org/abstract-book/documents/late-breaking-abstracts/03-aesthetic-cosmetic-dermatology/evaluation-of-qm1114-a-novel-490.pdf>
 25. Kutschenko A, Weisemann J, Kollewe K, Fiedler T, Alvermann S, Boselt S, et al. Botulinum neurotoxin serotype D – a potential treatment alternative for BoNT/A and B non-responding patients. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(6):1066–73.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.02.007>
 26. Rystedt A, Karlqvist M, Bertilsson M, Naver H, Swartling C. Effect of botulinum toxin concentration on reduction in sweating: a randomized, double-blind study. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(6):674–8.
<https://doi.org/10.2340/00015555-1606>
 27. Bentivoglio AR, del Grande A, Petracca M, Ialongo T, Ricciardi L. Clinical differences between botulinum neurotoxin type A and B. *Toxicon*. 2015;107(Pt A):77–84.
<https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.08.001>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **М.В. Савкина** – дизайн статьи, анализ данных литературы, написание текста рукописи; **М.А. Кривых** – обоснование концепции исследования (формулирование идеи, исследовательских целей и задач); **Л.В. Саяпина** – критический пересмотр содержания текста, доработка текста рукописи; **Ю.И. Обухов** – критическое обсуждение текста рукописи; **В.П. Бондарев** – критическое обсуждение текста рукописи, окончательное утверждение версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **M.V. Savkina** designed the article, analysed literature data, and drafted the manuscript. **M.A. Krivykh** substantiated the research concept (formulated the study idea, aim, and objectives). **L.V. Sayapina** critically revised and finalised the manuscript. **Yu.I. Obukhov** participated in the critical discussion of the manuscript. **V.P. Bondarev** participated in the critical discussion of the manuscript and approved its final version for publication.

Об авторах / Authors

Савкина Мария Владимировна, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8527-2157>

savkina@expmed.ru

Кривых Максим Андреевич, канд. фарм. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-1264>

krivykh@expmed.ru

Саяпина Лидия Васильевна, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2272-2621>

sayapina@expmed.ru

Обухов Юрий Иванович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7729-9800>

obukhov@expmed.ru

Бондарев Владимир Петрович, д-р мед. наук, проф.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

Bondarev@expmed.ru

Maria V. Savkina, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8527-2157>

savkina@expmed.ru

Maxim A. Krivykh, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-1264>

krivykh@expmed.ru

Lidia V. Sayapina, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2272-2621>

sayapina@expmed.ru

Yuri I. Obukhov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7729-9800>

obukhov@expmed.ru

Vladimir P. Bondarev, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

Bondarev@expmed.ru

Поступила 17.11.2022

После доработки 17.08.2023

Принята к публикации 13.09.2023

Received 17 November 2022

Revised 17 August 2023

Accepted 13 September 2023