



Эволюция терапии моногенных орфанных заболеваний и регуляторные аспекты разработки орфанных препаратов

Д.А. Потеряев , Р.А. Хамитов 

Акционерное общество «ГЕНЕРИУМ», ул. Владимирская, д. 14, пос. Вольгинский, городской округ Покров, Владимирская обл., 601125, Российская Федерация

✉ Потеряев Дмитрий Александрович; poteryaev@generium.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В мире насчитывается от 6000 до 8000 описанных редких (орфанных) заболеваний (ОЗ), из которых около 80% имеют генетическую природу и часто являются жизнеугрожающими. Исторически разработка лекарственных средств (ЛС) для лечения ОЗ была затруднена из-за отсутствия экономических стимулов. За последние 10 лет в России наблюдается активный рост числа одобренных новых ЛС для ОЗ.

ЦЕЛЬ. Проследить историю подходов к лечению наиболее распространенных моногенных орфанных заболеваний и провести анализ проблемных аспектов разработки орфанных препаратов и внедрения их в медицинскую практику.

ОБСУЖДЕНИЕ. Исторические примеры ОЗ иллюстрируют как медленный прогресс терапии от симптоматической до патогенетической (муковисцидоз), так и взрывной рост патогенетических ЛС разных типов действующих субстанций и механизмов действия там, где до этого не было никакой эффективной терапии (спинальная мышечная атрофия). Показан путь от симптоматического лечения и первых заместительных подходов до современных патогенетических и этиотропных стратегий лечения ОЗ, включая рекомбинантные белки, малые молекулы (потенциаторы и корректоры), олигонуклеотидные препараты, ферментозаместительную терапию и генную терапию на основе аденоассоциированных вирусных векторов. Особое внимание уделено подходам по преодолению таких барьеров, как вирусная безопасность, доставка препаратов через гематоэнцефалический барьер («тройные кони»), и проблемам коммерциализации генной терапии. Рассмотрены современные регуляторные механизмы и меры поддержки разработки орфанных ЛС в России, странах ЕАЭС и мире. Предлагаются пути гармонизации регуляторных требований для повышения доступности терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Опыт последних десятилетий свидетельствует о трансформации подхода к ОЗ, которые перестали быть «безнадежными» и перешли в область наиболее интенсивного развития биомедицинских технологий. Дальнейший прогресс будет связан не только с созданием новых методов генной и клеточной терапии, но и с выстраиванием эффективных регуляторных, экономических и социальных механизмов, которые обеспечат равный доступ пациентов к терапии.

Ключевые слова: моногенные заболевания; редкие заболевания; орфанные заболевания; наследственные заболевания; ферментозаместительная терапия; генная терапия; аденоассоциированные вирусные векторы; гемофилия; лизосомальные болезни накопления; спинальная мышечная атрофия; регуляторные аспекты; клинические исследования

Для цитирования: Потеряев Д.А., Хамитов Р.А. Эволюция терапии моногенных орфанных заболеваний и регуляторные аспекты разработки орфанных препаратов. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2026;26(2):127–143. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2026-26-2-127-143>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы являются сотрудниками компаний, занимающихся разработкой лекарственных средств для редких (орфанных) заболеваний. Однако при написании рукописи авторы руководствовались соображениями научной и медицинской ценности обсуждаемых материалов и заявляют о беспристрастности оценки представленных данных. Р.А. Хамитов является членом редакционной коллегии журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» с 2013 г.

© Д.А. Потеряев, Р.А. Хамитов, 2026

Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Evolution of therapy monogenic orphan diseases and regulatory aspects of orphan medicinal products development

Dmitry A. Poteryaev , Ravil A. Khamitov 

GENERIUM JSC, 14 Vladimirskaia St., Volginsky, Pokrov, Vladimir region 601125, Russian Federation

✉ Dmitry A. Poteryaev; poteryaev@generium.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. There are between 6,000 and 8,000 described rare (orphan) diseases worldwide, about 80% of which are genetic in origin and often life-threatening. Historically, the development of medicinal products (MPs) for RDs was hampered by a lack of economic incentives. Over the past 10 years, Russia has seen an active increase in the number of approved new MPs for RDs.

AIM. To trace the history of approaches to the treatment of the most common monogenic orphan diseases and analyze the problematic aspects of the development and implementation of orphan drugs in medical practice.

DISCUSSION. Historical examples of rare diseases illustrate both the slow progress of therapy from symptomatic to pathogenetic (cystic fibrosis) and the explosive growth of pathogenetic MPs of various modalities where no effective therapy existed before (spinal muscular atrophy). The path from symptomatic treatment and early replacement approaches to modern pathogenetic and etiotropic strategies is shown, including recombinant proteins, small molecules (potentiators and correctors), oligonucleotide-based drugs, enzyme replacement therapy, and gene therapy based on adeno-associated viral vectors. Special attention is paid to overcoming barriers such as viral safety, drug delivery across the blood-brain barrier ("Trojan horses"), and the challenges of commercializing gene therapy. The review examines current regulatory mechanisms and support measures for the development of orphan MPs in Russia, the EAEU countries, and the world.

CONCLUSIONS. The experience of recent decades indicates a transformation in the approach to rare diseases which have ceased to be "hopeless" and have become an area of the most intensive development in biomedical technologies. Further progress will be linked not only to the creation of new gene and cell therapy methods but also to the establishment of effective regulatory, economic, and social mechanisms ensuring equal patient access to therapy.

Keywords:

monogenic diseases; rare diseases; orphan diseases; congenital diseases; enzyme replacement therapy; gene therapy; adeno-associated virus vectors; hemophilia; lysosomal storage diseases; spinal muscular atrophy; regulatory aspects; clinical studies

For citation:

Poteryaev D.A., Khamitov R.A. Evolution of therapy monogenic orphan diseases and regulatory aspects of orphan medicinal products development. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2026;26(2):127–143. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2026-26-2-127-143>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors are employees of the companies involved in the development of medicinal products for rare (orphan) diseases therapy. However, when writing the manuscript, the authors were guided by considerations of the scientific and medical value of the data discussed and declare the impartiality of the assessment of the data reviewed. R.A. Khamitov is a member of the Editorial Board of the *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment* since 2013.

ВВЕДЕНИЕ

Редкими называются заболевания, имеющие распространенность не более 1 на 10 000 человек

населения¹. Это определение может варьироваться в разных странах. По данным различных национальных и международных реестров,

¹ Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

в мире зарегистрировано от 6000 до 8000 орфанных заболеваний (ОЗ)². По данным NORD (National Organization for Rare Disorders), 1 из 10 граждан США живет с редким заболеванием, половина из них – дети. В Российской Федерации существует Федеральный регистр лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими (орфанными) заболеваниями, которые приводят к сокращению жизни граждан или их инвалидности. Официальные перечни Минздрава России включают 297 ОЗ³ (данные на момент написания статьи) и 58 ОЗ, дорогостоящее лечение которых финансируется государством. В перечень включены относительно распространенные ОЗ, такие как гемофилия; муковисцидоз (МВ); мукополисахаридоз (МПС) I, II, VI; злокачественные образования лимфоидной, кроветворной и родственных тканей; гипофизарный нанизм; рассеянный склероз; пароксизмальная ночная гемоглобинурия и др.⁴

По данным Orphanet⁵, ~80% ОЗ имеют генетическое происхождение, из них ~70% манифестируют в детском возрасте. Оставшиеся 20% являются онкологическими ОЗ, которые проявляются при воздействии факторов окружающей среды, например тератогенных, или имеют неизвестную этиологию. По данным NORD, ~80% ОЗ являются генетическими, хотя могут быть ассоциированы со спорадическими мутациями, как, например, клональная мутация стволовых клеток крови, вызывающая пароксизмальную ночную гемоглобинурию. Не все заболевания, имеющие генетическую природу, являются наследственными. Например, многие случаи МВ и спинальной мышечной атрофии (СМА) возникают *de novo* в гаметам родителей или на ранней стадии эмбриогенеза. Несмотря на малую встречаемость отдельно взятого ОЗ, суммарно редкие заболевания – это проблема для многих людей. В Российской Федерации ОЗ страдают от 1,5 до 2 млн человек, а в Европейском союзе (ЕС) ~30 млн⁶.

Для редких заболеваний введен термин «орфанные», что в свое время отражало факт отсутствия заинтересованности большинства фармацевтических компаний в разработке и производстве лекарственных средств (ЛС) для лечения ОЗ. Затем термин был закреплен в законе США (1983 г.)⁷. В настоящее время ситуация кардинально изменилась и обеспечение пациентов орфанными лекарственными препаратами (ЛП) рассматривается в качестве одного из важнейших направлений развития фармацевтической отрасли⁸. Процесс разработки ЛС для лечения ОЗ активно поддерживается регуляторными органами в большинстве развитых стран и имеет определенные предпочтения, сокращающие сроки вывода ЛС на рынок. При этом в случае создания эффективного ЛС происходит возврат инвестиций в разработку, несмотря на небольшую целевую популяцию пациентов. Эти меры поддержки имеют как общие, так и специфические особенности в разных регуляторных пространствах. На первый взгляд в Российской Федерации меньше инструментов, стимулирующих разработку орфанных ЛС, однако есть два достаточно уникальных механизма федерального уровня, гарантирующих обеспечение определенными орфанными ЛС каждого пациента с соответствующим диагнозом и находящегося в соответствующем реестре: программа «14 высокозатратных нозологий» и фонд «Круг добра», разделивших между собой зоны ответственности по лекарственному обеспечению ОЗ. Российская Федерация законодательно закрепила понятия «орфанные заболевания» и «орфанные препараты» в ФЗ-323⁹ и ФЗ-61¹⁰ соответственно.

Цель работы – проследить историю подходов к лечению наиболее распространенных моногенных¹¹ орфанных заболеваний и провести анализ проблемных аспектов разработки орфанных препаратов и внедрения их в медицинскую практику.

² <https://www.eurordis.org/>
<https://rarediseases.info.nih.gov/>
<https://www.orpha.net>

³ http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_случаи_RU.pdf
⁴ https://www.pharmcontrol.ru/news_main.php?id=137544&page=478

⁴ Постановление Правительства Российской Федерации от 26.04.2012 № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента».

⁵ http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_случаи_RU.pdf

⁶ <https://medgorod-clinic.ru/stati/redkie--orfannye--nasledstvennye-bolezni--osobennosti--statistika-i-perspektivy-lecheniya/#map1>

⁷ Orphan Drug Act (ODA) 21 CFR Part 316.

⁸ Перечень поручений по итогам совещания с членами Правительства от 6.11.2020 № Пр-1817.

⁹ Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

¹⁰ Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

¹¹ Моногенные заболевания – это наследственные патологии, вызванные мутацией (поломкой) в одном конкретном гене, наследуются по законам Менделя (аутосомно-доминантный, рецессивный или сцепленный с полом типы).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Эволюция терапии гемофилии

Эволюция терапии гемофилии – это одна из наиболее драматичных и необычных историй современной медицины, в течение которой неизбежно смертельное заболевание стало компенсированным состоянием с почти нормальной ожидаемой продолжительностью жизни. Далее по тексту и на *рисунке 1* перечислены основные вехи на этом пути [1–4].

Ранняя историческая эпоха и первые описания (античность – XIX век). Гемофилия была известна уже в древности. Талмуд (II век н.э.) освобождает от обрезания мальчиков матерей, чьи предыдущие сыновья умерли от кровопотери¹². В X веке арабский врач Альбукасис описал семьи, в которых поколения мальчиков умирали от кровотечения небольших ран. Термин «гемофилия» был введен немецкими врачами J.L. Schönlein и F. Hopff в 1820 г. Ранее в XIX веке было установлено, что болезнь наследуется по материнской линии, но страдают почти исключительно мальчики. Европейские монархии, в которых были потомки английской королевы Виктории, «популяризовали» гемофилию.

Эпоха переливания крови и плазмы. Первые попытки переливания крови больным гемофилией от здоровых доноров были сделаны в середине XIX в. До 40-х годов XX века специфического лечения не существовало. При кровотечениях пациентам с гемофилией прописывался покой и могла переливаться свежая донорская кровь. Данные процедуры имели ограниченную эффективность. В 30–40-е годы XX века было установлено, что некий фактор, присутствующий в определенной фракции плазмы крови здоровых людей, отсутствует у пациентов с гемофилией. Трансфузии свежей плазмы стали использоваться в качестве стандартной терапии, увеличивая продолжительность жизни пациентов.

Большой скачок. Концентраты факторов свертываемости (1960–1970 гг.). В 1960-х годах важнейшим достижением стала возможность делать криопреципитаты плазмы. Этот процесс был разработан J.E.G. Pool в 1965 г. Появление криопреципитата фактора VIII (FVIII) позволило вводить пациентам эффективный препарат в гораздо меньшем объеме, чем требовалось для достижения того же эффекта в случае трансфузии свежей плазмы. Такие препараты могли храниться в холодильниках и вводиться самими пациентами дома в профилактическом режиме. Впервые стала возможной как профилактика, так и незамедлительная терапия острых кровотечений.

Пациенты стали вести более независимый образ жизни, а ее качество повысилось.

Большая трагедия. Вирусная контаминация (1980–1990 гг.). Применение плазмы большого количества доноров привело к катастрофическим последствиям. Концентраты, в отсутствие эффективных процедур вирусной инактивации, переносили ВИЧ и вирус гепатита В и С. По разным оценкам, на мировом уровне 60–70% пациентов с гемофилией были инфицированы ВИЧ и почти 100% – гепатитом С, что имело опустошительные последствия для целого поколения пациентов и такие события инициировали принятие следующих экстренных мер:

1. Введение вирусной инактивации в процесс производства концентратов донорских факторов свертываемости методами сухого нагрева, пастеризации или применением детергентов.
2. Тотальный скрининг на ВИЧ и гепатит донорского материала и самих доноров с помощью новых высокочувствительных тестов.
3. Разработка рекомбинантных факторов свертываемости, когда стала очевидной необходимость создания полностью безопасных препаратов, которая требовала нового технологического прорыва.

Эпоха рекомбинантной ДНК (1990-е годы – настоящее время). В 1992 г. одобрен первый ЛП FVIII, произведенный по технологии рекомбинантной ДНК. Это было достигнуто путем клонирования человеческого гена FVIII и его гетерологичной экспрессии в культуре клеток яичников китайского хомячка, которые продуцируют данный фактор без риска контаминации человеческими патогенами. На этом развитие лечения гемофилии не остановилось. Для повышения эффективности лечения и удобства использования препаратов были разработаны:

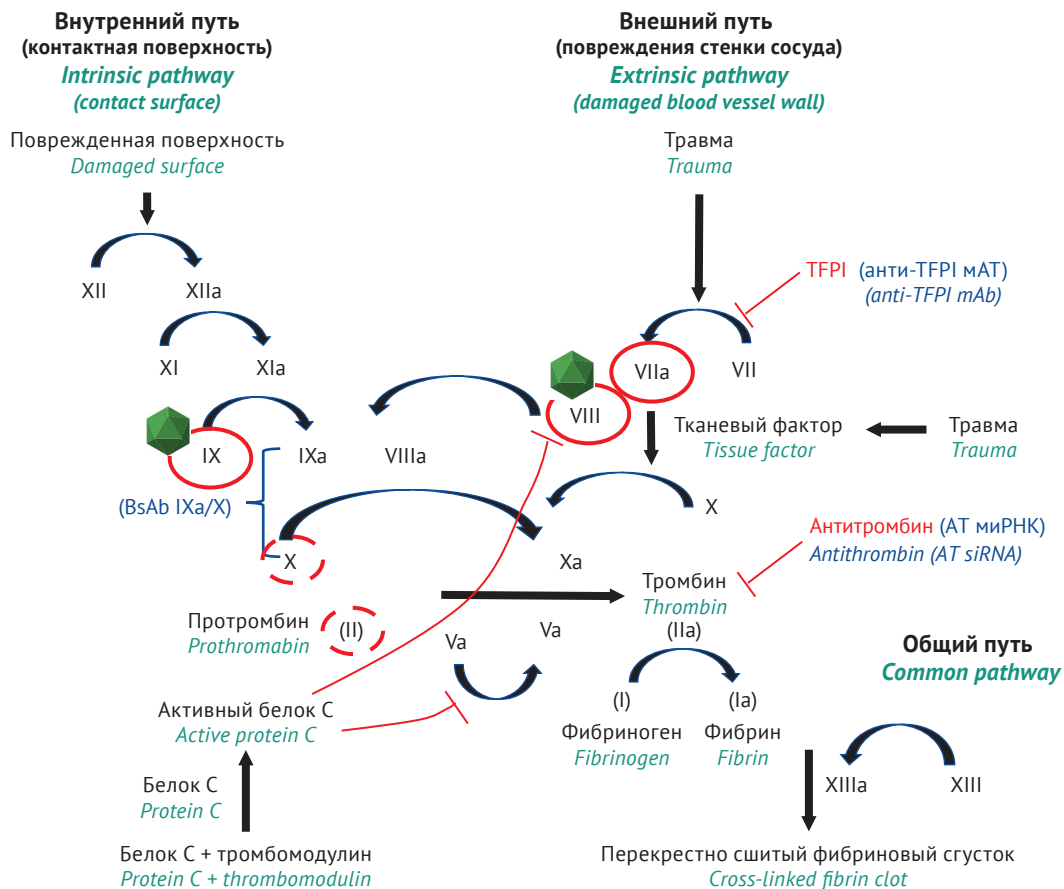
1. Рекомбинантные факторы свертываемости с увеличенным временем полувыведения, обеспечивающие как менее частое дозирование, так и более стабильный уровень фактора в крови между введением доз.
2. Препараты заместительной терапии, так называемые «шунтирующие», разработанные в первую очередь для ингибиторной формы гемофилии, когда использование FVIII или FIX неэффективно вследствие присутствия нейтрализующих антител к ним, например рекомбинантный FVII.
3. Применение биспецифического антитела эмицизумаба, симулирующего действие FVIII и вводимого один раз в неделю, революцио-

¹² Вавилонский Талмуд, Йевамот 64b.

низировало терапию как ингибиторной формы гемофилии, так и гемофилии без ингибиторов. Впоследствии разработаны другие терапевтические модальности, основанные на «ингибировании ингибиторов» и сдвигающие баланс про- и антикоагуляционных факторов в каскаде свертываемости крови (рис. 1): моноклональные антитела к TFPI (tissue factor pathway inhibitor) и миРНК, обеспечивающая нокдаун гена антитромбина (АТ).

Новый горизонт. При **генной терапии** (ГТ) используются вирусные векторы на основе аденоассоциированных вирусов (AAV), доставляющих

нормальные копии генов FIX или FVIII в клетки печени пациента. Цель ГТ – постоянная эндогенная продукция недостающих факторов свертываемости. Первые продукты для ГТ, например валоктокоген роксапарвовек (Роктавиан), уже одобрены в США, Евросоюзе и некоторых других странах. Многолетняя мечта о функциональном излечении гемофилии близка к реальности, хотя остаются нерешенными некоторые вопросы безопасности ГТ [5]. В настоящее время наблюдается снижение интереса к разработке ГТ гемофилии у ряда ведущих мировых фармацевтических компаний. Компания Pfizer в 2025 г.



Изображение подготовлено авторами / The image was prepared by the authors

Рис. 1. Система свертывания крови и терапевтические воздействия при гемофилии: внутренний и внешний пути свертывания и их конвергенция при образовании сгустка. Римские цифры – факторы свертываемости; красные овалы (сплошная линия) – факторы свертываемости, рекомбинантные аналоги которых используются при гемофилии А и В, FVIII и FIX соответственно, или при ингибиторной форме гемофилии (FVII); красные овалы (пунктир) – факторы свертываемости, входящие в состав ЛП «антиингибиторный коагулянтный комплекс»; красные линии – действие антикоагуляционных белков; синий шрифт в круглых скобках – препараты шунтирующего действия, которые заменяют функцию FVIII (биспецифическое антитело к FIX и FX, BsAb) или ингибируют антикоагуляционные факторы (миРНК к антитромбину и моноклональные антитела к TFPI, tissue factor pathway inhibitor); зеленые икосаэдры – генозаместительная терапия FVIII и FIX.

Fig. 1. The blood coagulation system and therapeutic interventions in hemophilia. The intrinsic and extrinsic coagulation pathways and their convergence during clot formation are shown. Roman numerals, coagulation factors; red ovals (solid lines), coagulation factors whose recombinant analogs are used in hemophilia A and B, FVIII and FIX, respectively; dotted red ovals, coagulation factors (additional components of the "anti-inhibitor coagulant complex"); red lines, the action of anticoagulant proteins. Drugs with bypass action are highlighted in blue (parentheses): replacement of the function of FVIII (bisppecific antibody to FIX and FX, BsAb) or inhibition of anticoagulant factors (siRNA to antithrombin and monoclonal antibodies to TFPI (tissue factor pathway inhibitor protein)). Green icosahedra indicate gene replacement therapy (FVIII and FIX).

прекратила глобальную коммерциализацию ГТ гемофилии В (дефицит фактора IX) на основе препарата фиданакоген элапаровек (Beqvez), сославшись на низкий спрос на ГТ среди пациентов с гемофилией и врачей. Это объявление последовало за другими новостями о том, что Pfizer прекратила партнерство с Sangamo Therapeutics по ГТ гемофилии А (дефицит фактора XIII) на основе гироктогена фителпаровека в декабре 2024 г. Несмотря на положительные результаты, компания определила, что затраты на запуск и коммерциализацию препарата превысят доходы от ожидаемых продаж. Компания Biomarin (производит ГенЛП Роктавиан для лечения гемофилии А) и CSL Behring (производит этранакоген дезапаровек, Хемджиникс, для лечения гемофилии В) объявили, что темпы внедрения и продаж соответствующих препаратов оказались ниже ожидаемых.

Коммерческий провал программ ГТ с использованием AAV был также обусловлен тем, что многие пациенты, получавшие ГТ гемофилии А, в конечном итоге вернулись к профилактическому лечению по мере снижения экспрессии трансгенного фактора VIII с течением времени. Компания Pfizer не полностью отказалась от рынка лечения гемофилии. Вместо этого она переключила свое внимание на марстацимаб – антитело, получившее одобрение FDA для лечения гемофилии А и В, которое вводится подкожно один раз в неделю. Марстацимаб (анти-TFPI антитело) относится к шунтирующим препаратам (рис. 1). Внимания заслуживает препарат фитузиран (SanoFi) на основе малой интерферирующей РНК (миРНК), подавляющей экспрессию гена антитромбина (рис. 1). В настоящее время препарат находится на стадии регистрации для лечения гемофилии А и В. Фитузиран можно вводить с частотой один раз в два месяца, что значительно снижает нагрузку на пациентов по сравнению с факторами свертываемости и является более безопасным и переносимым препаратом по сравнению с процедурой введения ГенЛП на основе AAV¹³. Среди вероятных причин необходимости возврата пациентов на профилактическую терапию факторами свертываемости можно назвать потерю экспрессии трансгена из-за иммунного ответа или сайленсинг транскрипции. Это в большей степени относится к гемофилии А, вероятно, вследствие большего размера белковой молекулы и иммуногенности FVIII.

Таким образом, до 1960-х годов гемофилия представляла собой тяжелое, инвалидизиру-

щее и часто смертельное заболевание. В 1960–1980-е гг. появилось эффективное лечение, однако присущий ему риск вирусной контаминации повлек за собой трагедию в конце XX века. В 1980–2000-е гг. наблюдаются имплементация вирусной безопасности в процесс производства ЛП и появление рекомбинантных продуктов. С 2000-е годов по настоящее время – эра персонализированного подхода: факторы пролонгированного действия, инновационные терапии шунтирующего типа, появление генной терапии «одного введения». В США еще недавно продолжительность жизни больных гемофилией была на 10 лет меньше, чем в популяции в целом. В настоящее время продолжительность жизни пациентов с гемофилией в США всего на 1 год меньше, чем в общей популяции [2]. История терапии гемофилии – это путь от отчаяния к надежде, отмеченный совместными усилиями ученых, врачей, пациентов и фармацевтической индустрии, но также омраченный трагическими событиями, которые навсегда изменили меры обеспечения безопасности в биофармацевтической промышленности.

Эволюция терапии муковисцидоза

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз, – тяжелое наследственное системное заболевание, вызванное мутацией гена *CFTR*, при котором вырабатывается слишком густой секрет. Густая слизь закупоривает дыхательные пути и поджелудочную железу, вызывая хронические инфекции и проблемы с пищеварением. *CFTR* кодирует белок, функционирующий как ионный канал на поверхности эпителиальных клеток и обеспечивающий транспорт ионов хлора и воды, регулируя вязкость секрета в легких, поджелудочной железе и других органах. МВ проявляется кашлем с вязкой мокротой, частыми пневмониями, хроническими бактериальными и грибковыми инфекциями легких, нарушением пищеварения, задержкой развития. При МВ требуется пожизненная, комплексная терапия. МВ – наиболее распространенное жизнеугрожающее наследственное заболевание европеоидной расы, передающееся по рецессивному типу. На протяжении многих веков считалось, что МВ связан с колдовством и «сглазом», и лишь в 1938 г. D.H. Andersen охарактеризовала это заболевание и предположила его генетическое происхождение [6].

До середины XX века прогноз для пациентов с тяжелыми формами МВ был крайне неблагоприятным: большинство детей не доживало

¹³ Pfizer's bet on gene therapies in haemophilia has been a bust. <https://www.pharmaceutical-technology.com/analyst-comment/pfizers-bet-gene-therapies-haemophilia-bust/>

до пятилетнего возраста. Переломный момент наступил в 1950–1960-х гг., когда в клиническую практику вошли панкреатические ферменты, методы кинезитерапии (дренаж дыхательных путей) и антибиотики. Период с 1970-х по 1990-е гг. ознаменовался внедрением трансплантации легких и дорназы альфа (ДНКазы I), что способствовало дальнейшему увеличению медианы выживаемости до 31 года [7]. Наиболее впечатляющий прогресс наблюдался с конца XX века. С 1993 по 2017 г. в развитых странах отмечен резкий скачок медианной продолжительности жизни до 44 лет. Иными словами, половина пациентов с МВ, родившихся в США в период с 2013 по 2017 г., способны преодолеть данный возрастной рубеж. При этом географический фактор играет существенную роль. Согласно сравнительному анализу данных регистров США и Канады за 2017 г., который охватил 110 и 42 центра в США и Канаде соответственно, канадские пациенты в среднем живут на десятилетие дольше [8]. Исследователи связывают этот разрыв с различиями в доступе к трансплантации легких, качестве послеоперационного ведения и особенностями организации систем здравоохранения этих стран. Средний возраст пациента с МВ в Европе, Израиле и Российской Федерации составляет приблизительно 22,3 года. Усредненное значение продолжительности жизни при МВ в г. Москве составляет 37 лет, а в целом по России – 20 лет [9].

Начало XXI века ознаменовало новую эру терапии МВ – появление этиотропной терапии. Структурно-функциональные исследования ионного канала CFTR привели к созданию нового класса препаратов – малых молекул, восстанавливающих утраченную функцию CFTR у пациентов с наиболее распространенными мутациями CFTR. Малые молекулы служат как потенциаторы (ивакафтор), которые облегчают открытие и проводимость ионного канала CFTR, либо как корректоры (лумакафтор, тезакафтор), облегчающие правильное сворачивание белка CFTR и его доставку на поверхность клетки, увеличивая количество каналов на поверхности. Потенциаторы и корректоры применяются в комбинации для усиления этих функций и увеличения количества ионных каналов [10].

Терапия МВ прошла один из самых долгих и трудных путей развития в истории медицины, основные вехи которого представлены на рисунке 2 [11–13] и временной шкале (онлайн-приложение опубликовано на сайте журнала¹⁴).

Попытки создания ГТ МВ начали свою историю с 1993 г., когда был осуществлен перенос нормальной копии гена *CFTR* с помощью AAV в дыхательный эпителий пациентов. С тех пор разработка ГТ МВ идет с применением как вирусных векторов (аденоассоциированные, ленти- и ретровирусы), так и не вирусных средств доставки, основанных на комплексах катионных липидов с ДНК. Практически все эти попытки потерпели неудачу в клинических испытаниях, что связывают с низкой эффективностью трансдукции, иммунным ответом на препарат, нестабильной экспрессией трансгена. Тем не менее заслуживают внимания последние разработки в этой области. Например, компания Abeona Therapeutics, используя модифицированный капсид AAV, добилась повышения трансдукции дыхательного эпителия в 3–5 раз по сравнению с более традиционными капсидами, такими как AAV6, что дает основание к переходу этой разработки в клиническую стадию [14, 15]. На этапе доклинических исследований находятся два других подхода: невирусная доставка мРНК *CFTR* в легочный эпителий с помощью липидных наночастиц и редактирование мутантного гена *CFTR* в легочном эпителии *in vivo* с помощью нуклеаз CRISPR/Cas9. Например, компания Arcturus использовала первый подход и продемонстрировала, что упакованная в липидные наночастицы мРНК *CFTR*, ингаляционно доставленная в легкие хорька с МВ, эффективно очищает и восстанавливает функции дыхательного эпителия *in vivo*. [16]. Пример второго подхода – разработка системы редактирования отдельных пуриновых/пиримидиновых оснований (base editing), описанная итальянским университетским коллективом [17]. В стратифицированной культуре эпителиальных клеток от пациентов с МВ была показана функциональная реверсия мутации F508del гена *CFTR* с помощью CRISPR base editing.

Эволюция терапии спинальной мышечной атрофии (СМА)

СМА – тяжелое наследственное заболевание нервно-мышечной системы, вызванное мутацией в гене *SMN1*, приводящее к гибели моторных нейронов спинного мозга. Болезнь проявляется прогрессирующей мышечной слабостью и атрофией, которые приводят к нарушению движений, дыхания и глотания, и является одной из основных генетических причин смертности в младенческом и детском возрасте. История лечения СМА – яркий путь современной медицины, ведь в отличие от МВ, никакой действенной терапии

¹⁴ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2026-26-2-127-143-annex>

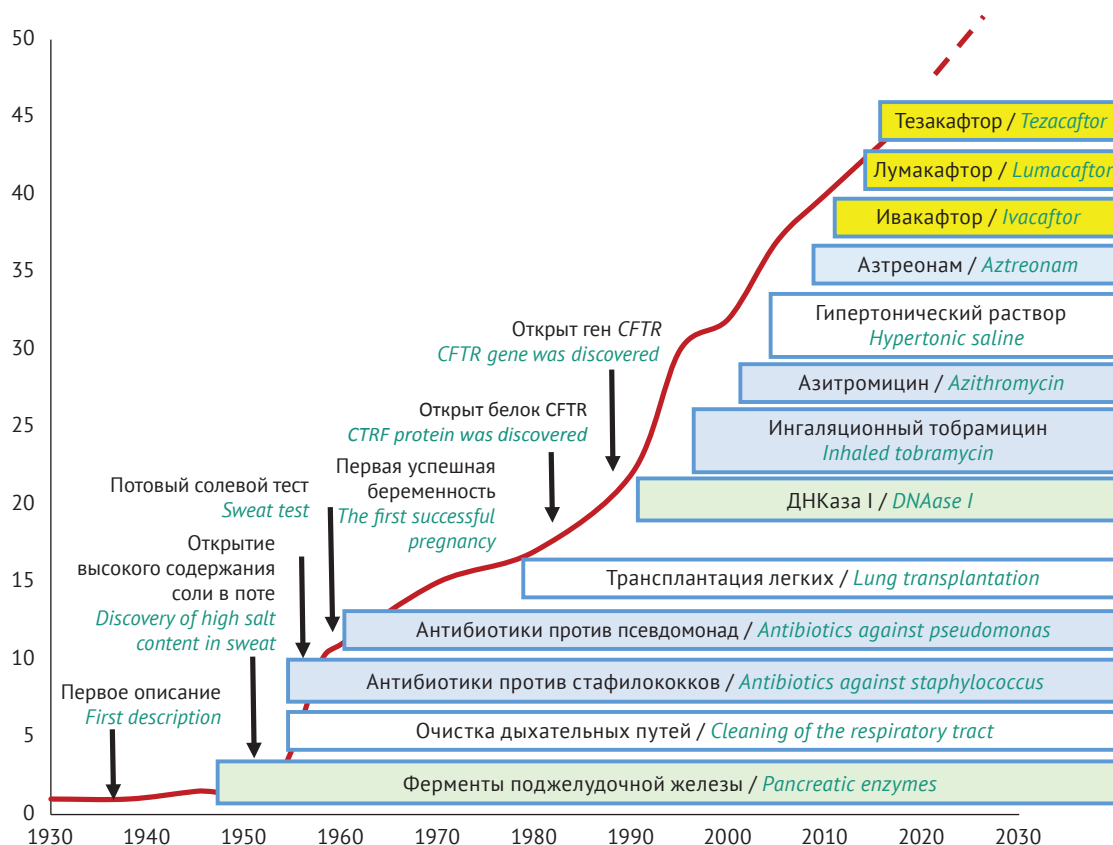


Рисунок составлен авторами по данным источника <https://www.continued.com/respiratory-therapy/articles/cystic-fibrosis-a-comprehensive-overview-112> с изменениями / The image was adapted from <https://www.continued.com/respiratory-therapy/articles/cystic-fibrosis-a-comprehensive-overview-112> with modifications

Рис. 2. Исторические вехи и прогресс терапии муковисцидоза. Ось X – временная шкала (годы); ось Y – средняя продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом. Зеленые прямоугольники – белковые терапевтические препараты; синие – антибиотики; желтые – препараты таргетной терапии, восстанавливающие функцию мутантного ионного канала CFTR. В 2017 г. средняя ожидаемая продолжительность жизни составила ~44 года, ~53% пациентов ≥18 лет.

Fig. 2. Historical milestones and progress in cystic fibrosis therapy. X-axis, timeline (years); Y-axis, average life expectancy of patients with cystic fibrosis. Green rectangles, protein therapeutic drugs; blue rectangles, antibiotics; yellow rectangles, targeted therapy drugs that restore the function of the mutant CFTR ion channel. In 2017, the average life expectancy was ~44 years, and ~53% of patients were ≥18 years old.

не было доступно еще 10 лет назад. За короткий срок был пройден путь от полного отсутствия терапевтических опций до появления целого набора инновационных и эффективных ЛС.

Хронологическое развитие терапии СМА представлено ниже.

Фаза 1. Понимание болезни и терапевтическая безнадежность (до 1995 г.). История СМА от первого описания до появления первой эффективной этиотропной терапии насчитывает немногим более века [18]. Клиническое описание СМА было сделано G. Werdnig и J. Hoffmann в конце XIX века. На протяжении более 100 лет использовались только поддерживающие меры, такие как специальное питание, физиотерапия, искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Причина заболевания, тем более генетическая, оставалась неизвестна, что затрудняло разработку действенных терапевтических средств.

Фаза 2. Открытие генетической основы (1995 г.). Ключевым этапом стали усилия международного консорциума по идентификации гена *SMN1* (Survival Motor Neuron 1) на хромосоме 5q [19]. Причину заболевания связывали с делециями или миссенс мутациями в *SMN1*. Тяжесть заболевания парадоксальным образом зависит от количества копий гена *SMN2*, почти идентичного *SMN1*. Ген *SMN2* в основном кодирует усеченный с С-конца белок SMN, который в остальном идентичен SMN, произведенному нормальным геном *SMN1*, при этом усеченный SMN также нестабилен. Причиной дефектного белка SMN является альтернативный сплайсинг гена *SMN2*, который приводит к исключению экзона 7 из зрелой мРНК. Тем не менее *SMN2* все же производит небольшое количество полноразмерного белка SMN. Эти находки позволили сделать *SMN2* главной терапевтической

мишенью с целью поиска модификатора сплайсинга *SMN2* для производства большего количества функционального белка SMN [18].

Фаза 3. Первое поколение терапии, модифицирующей течение болезни (2011–2016 гг.). В этот период произошло развитие различных стратегий, направленных на повышение уровня белка SMN. Известна терапия антисмысловыми олигонуклеотидами (АСО), например нусинерсеном (Спинраза, Лантесенс). Исследования проводились под руководством A.R. Krainer (Cold Spring Harbor Laboratory), а разработкой препарата занялись компании Ionis и Biogen¹⁵. Механизм действия разработанного препарата был основан на том, что специфический АСО присоединялся к пре-мРНК *SMN2*, корректируя сплайсинг для включения экзона 7 в зрелую мРНК, что приводило к синтезу полноразмерного белка SMN. Клиническая апробация терапии проводилась в исследовании ENDEAR, в котором продемонстрированы положительные эффекты у младенцев [20]. Препарат, который вводится интратекально с частотой 1 раз в 4 мес., получил одобрение FDA в декабре 2016 г.

Генетическая заместительная терапия с использованием онасемноген абепарвовета (Золгенсма). Исследования академических лабораторий и компании AveXis (впоследствии Novartis) привели к созданию вирусного вектора на основе AAV9, который доставляет копию нормального *SMN1* в мотонейроны после однократной внутривенной инфузии препарата. Данный препарат для ГТ зарегистрирован в мае 2019 г. ЛП назначается пациентам до 2 лет однократно, поскольку продемонстрированы лучшие результаты по предотвращению развития заболевания при его введении на пресимптоматической стадии [21]. В конце 2025 г. в США был зарегистрирован ЛП Itvisma, вводимый интратекально и не имеющий максимального ограничения по возрасту¹⁶.

Фаза 4. Расширение арсенала терапевтических опций. Появление пероральной формы терапии риздипламом (Эврисди). Разработка компаний Roche/Genentech и PTC Therapeutics привела к созданию препарата на основе малой молекулы с пероральной биодоступностью. Риздиплам (производное пиридазина) модифицирует сплайсинг гена *SMN2*, увеличивая продукцию функционального SMN системно, включая ЦНС. Препарат зарегистрирован в августе

2020 г., и его применение дает возможность неинвазивной патогенетической терапии, избегая рисков жизнеугрожающей аутоиммунной реакции на заместительную ГТ. Необходимо отметить, что при прочих равных условиях (возраст пациента, прогрессия заболевания, характер мутации, количество копий *SMN2*) пероральный препарат риздиплам по крайней мере не уступает по эффективности инъекционному препарату нусинерсен, а по некоторым данным может даже превосходить его [22].

Современность и будущее. Потенциальная терапевтическая выгода комбинаторной терапии вышеописанными препаратами пока мало реальна из-за высокой стоимости каждого из них. Нейропротекция мотонейронов, регенерация их аксонов, стимуляция мускулатуры могут дополнить эффект терапии, направленной на *SMN*. Перспективной является технология редактирования генома *in vivo* с помощью CRISPR/Cas9, которая может привести либо к перманентной коррекции дефектного гена *SMN1* в мотонейронах, либо к такой же перманентной активации экспрессии функционального SMN геном *SMN2*. Успех терапии, примененной на пресимптоматической стадии, способствовал переходу медицинского сообщества и биотехнологических компаний к незамедлительному введению всеобщего неонатального скрининга СМА [18].

Последствия и нерешенные проблемы. СМА перестала быть неизлечимой болезнью и теперь имеет несколько терапевтических опций, которые могут не просто остановить прогрессию заболевания, но и, при применении внутри определенного терапевтического окна, могут даже предотвратить появление симптомов. Эффективность разработанных ЛС достигла впечатляющих результатов. У детей, которым более не грозит переход на пожизненную ИВЛ, продолжительность жизни существенно увеличилась и сохраняются моторные навыки, такие как сиденье или ходьба. Однако остаются проблемы доступности и стоимости терапии. Высокая стоимость разработанных ЛС для терапии СМА делает их доступность зависящей исключительно от развитости системы здравоохранения конкретной страны, что выражается в неравенстве на глобальном уровне. Стоимость однократной генной терапии СМА (Золгенсма) в Германии составляет 1 945 000 евро¹⁷. Стоимость первого

¹⁵ <https://www.cshl.edu/candidate-drug-for-spinal-muscular-atrophy-with-roots-in-cshl-research-passes-major-hurdle/>

¹⁶ Novartis receives FDA approval for Itvisma, the only gene replacement therapy for children two years and older, teens, and adults with spinal muscular atrophy (SMA). <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-fda-approval-itvisma-only-gene-replacement-therapy-children-two-years-and-older-teens-and-adults-spinal-muscular-atrophy-sma>

¹⁷ Germany first in EU to get Novartis' SMA gene therapy, costing almost 2m euros. <https://pharmaphorum.com/news/novartis-eyes-smart-deal-for-sma-gene-therapy-in-uk>

и последующего года терапии СМА препаратом Спинраза в Канаде составляет 1 062 000 канадских долларов, а 25-летней терапии – 9 204 000¹⁸. Нерешенной остается проблема лечения взрослых пациентов: эффективность текущих ЛС существенно снижается с более поздним сроком начала терапии, хотя все еще есть положительные эффекты, оправдывающие ее применение. Таким образом, СМА является показательным примером того, как фундаментальные генетические исследования, за которыми следует применение инновационных технологических платформ (ASO, генная терапия, модификаторы сплайсинга), могут решить медицинскую проблему за очень короткое время.

Эволюция лизосомных болезней накопления (ЛБН)

ЛБН представляет собой группу из 50–60 различных метаболических расстройств, характеризующихся аномальным, прогрессирующим накоплением нерасщепленных веществ в пораженных клетках, что может привести к тяжелой инвалидности и во многих случаях к летальному исходу. Считается, что общая распространенность ЛБН составляет 1 случай на каждые 2000–5000 новорожденных [23]. В 1964 г. Christian de Duve впервые предположил, что ферментная заместительная терапия (ФЗТ) может оказаться эффективной при ЛБН. Он сформулировал это следующим образом: «В наших патогенетических рассуждениях и терапевтических попытках следует помнить, что любое вещество, поглощенное внутриклеточно в процессе эндоцитоза, скорее всего, окажется в лизосомах» [24]. ФЗТ получила распространение в клинической практике и является эффективной стратегией в отношении 12 из 50–60 известных ЛБН [25], но имеет ряд недостатков, включая различные побочные эффекты, развитие «резистентности» и неоптимальную доставку препарата по всему организму (особенно в ЦНС), что снижает терапевтический эффект и исключает использование этого подхода для многих ЛБН. Кроме ФЗТ, для лечения ЛБН применяются или исследуются и другие подходы, приведенные в *таблице S1* (онлайн-приложение опубликовано на сайте журнала¹⁹). За исключением терапии снижением ферментного субстрата (миглулат, элиглулат), нашедшей свое место в терапии болезни Гоше тип I и Нимана-Пика тип C, остальные подходы (трансплантация органов или гемопоэтических

стволовых клеток) пока являются экспериментальными или ограниченно применяемыми. Описание одобренных и экспериментальных видов терапии ЛБН [25–33] приведено в *таблице S1* (онлайн-приложение).

Преодоление барьера ферментозаместительной терапии ЛБН

Группа ЛБН оказалась сравнительно успешным полем для применения ФЗТ в качестве патогенетической терапии, использующей рецепторопосредованный эндоцитоз (receptor-mediated endocytosis, RME) для доставки ферментов в лизосомы. Для лизосомального таргетинга ферментов используются маннозные или манноз-6-фосфатные рецепторы клетки (MPR, M6PR), а сами доставляемые ферменты должны содержать гликаны MP или M6P. Как правило, это достигается гликоинжинирингом на стадии очистки рекомбинантного белка из культуральной жидкости продуцента, примером чего является рекомбинантная модифицированная бета-глюкоцереброзидаза для терапии болезни Гоше [25]. В отдельных случаях рекомбинантный лизосомальный фермент уже на стадии секреции из клетки-продуцента имеет необходимые для RME гликаны вследствие особенностей аппарата гликозилирования продуцента (идурсульфазы для терапии МПС II)²⁰. Для достижения целевого профиля гликозилирования рекомбинантной лизосомной кислотной липазы (LAL), являющейся активной фармацевтической субстанцией препарата себелипаза, показанного для ФЗТ дефицита LAL, был применен такой радикальный подход, как замена традиционных клеточных линий-продуцентов (CHO, Sp2/0, BHK, NSO и др.) на экспрессию в трансгенном животном. В данном случае рекомбинантный белок секретируется в белок яиц трансгенных кур и выделяется оттуда для получения очищенной активной фармацевтической субстанции, которая характеризуется высоким содержанием M6P, критически важным для интернализации фермента целевыми клетками. Фосфорилирование маннозных остатков происходит в овидукте курицы при созревании яйца [35].

ЛБН по-разному поражают ткани и органы пациентов. Например, болезнь Гоше – наследственное ЛБН, вызванное дефицитом глюкоцереброзидазы, классифицируется на 3 основных типа в зависимости от наличия и тяжести неврологических симптомов. Тип I – без поражения ЦНС – самый распространенный (90%); типы

¹⁸ <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0713-Spinraza-Reassessment.pdf>

¹⁹ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2026-26-2-127-143-annex>

II и III – нейронопатические с тяжелыми неврологическими нарушениями. При синдроме Хантера (МПС тип II), тяжелая форма (МПС IIA) характеризуется быстрым прогрессированием, выраженными нарушениями со стороны нервной системы, включая тяжелую умственную отсталость, поражением внутренних органов (сердце, легкие, печень) и скелетными деформациями. В то же время при среднетяжелой или легкой форме (МПС IIB) клинические признаки появляются позже, а умственные способности обычно сохранены. Классическая ФЗТ на основе RME, в которой используются гликаны рекомбинантных белков для таргетинга, хорошо справляется с дефицитом лизосомальных ферментов при ЛБН во всех тканях, кроме ЦНС, из-за наличия гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), блокирующего попадание фермента после внутривенного введения [35].

Если препарат рекомбинантной глюкоцереброзидазы, вводимой внутривенно, является эффективной терапией болезни Гоше типа I, то препарат рекомбинантной идурсульфазы, применяемый для лечения синдрома Хантера, способствует нормализации тканей только за пределами ЦНС. Замедление умственного развития у пациентов наступает в возрасте 2–4 лет с последующим регрессом многих приобретенных навыков. Несмотря на непроницаемость ГЭБ для крупных молекул, существуют белки, которые в силу своей функции доставляются через ГЭБ в мозг «специальным транспортом». Такими белками являются рецептор трансферрина и инсулиновый рецептор. Их отличительная черта заключается в том, что они постоянно проникают через ГЭБ, используя механизм транцитоза. Инсулиновый рецептор, точнее комплекс инсулин-рецептор, транспортируется через ГЭБ с помощью рецептор-опосредованного транцитоза для доставки инсулина из крови в мозг, что обеспечивает регуляцию нейроэндокринных функций, контроль аппетита, когнитивных способностей и памяти.

Данный механизм независимо был использован в Японии и России для создания ЛП на основе трансляционно слитого (фьюжн) химерного белка, в котором одна часть является доставляемым грузом (лизосомальный фермент, например идурсульфаза в случае МПС II), а другая – средством доставки [35]. Компании JCR Pharmaceuticals (Япония) и Denali Therapeutics (США) в качестве средства доставки выбрали антитело к рецептору трансферрина, а россий-

ская компания «ГЕНЕРИУМ» – фрагмент антитела к рецептору инсулина. Последняя конструкция «троянского коня», обозначаемая как HIR-Fab-IDS (фьюжн Fab-фрагмента моноклонального антитела к человеческому рецептору инсулина с идуронат-2-сульфотазой), легла в основу разработки препарата Клотилия (веренафусп альфа) (рис. 3). Доклинические исследования показали, что в тканях HIR-Fab-IDS интернализуется так же эффективно, как и IDS без HIR-Fab, но, в отличие от обычной идурсульфазы, эффективно доставляется в ЦНС через ГЭБ. Фьюжн-белок имеет такую же специфическую ферментативную активность, как и обычная идурсульфаза, но, в отличие от нее, нормализует уровень глюкозаминогликанов (гепарансульфат и дерматансульфат) не только в плазме крови, но и в спинномозговой жидкости, что сигнализирует об эффективной доставке и активности HIR-Fab-IDS в ЦНС [36].

Таким образом, «троянские кони», в которых к рецепторам трансферрина или инсулина с помощью специфического антитела нековалентно присоединяется идурсульфаза, используя механизм транцитоза, эффективно доставляют этот лизосомальный фермент в паренхиму мозга, откуда идурсульфаза доставляется в лизосомы нейронов и глии по механизму RME. Диссоциация фьюжн-белка и рецептора происходит в процессе эндоцитоза при понижении pH в эндоцитозном компартменте рециркуляции или в эндосомах целевых клеток.

Кроме таких конечных точек клинических исследований «троянских коней», как снижение уровней токсичных глюкозаминогликанов в спинномозговой жидкости и уменьшения размера селезенки и печени, была отмечена позитивная динамика когнитивного развития детей, получавших препараты пабинофусп-альфа, тивиденофусп-альфа и веренофусп-альфа [37]. Продолжающиеся долгосрочные клинические исследования должны показать, насколько эффективно эти препараты могут компенсировать соматические и неврологические дефициты у детей с МПС II. Уже сейчас ясно, что это является технологией ФЗТ нового уровня, которая в перспективе позволит компенсировать неврологический дефицит других ЛБН (50 известных ЛБН имеют неврологическую составляющую). Основные вехи развития терапии ЛБН укладываются во временную шкалу, которая представлена в онлайн-приложении (опубликовано на сайте журнала²¹).

²⁰ Elaprase. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elaprase>

²¹ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2026-26-2-127-143-annex>

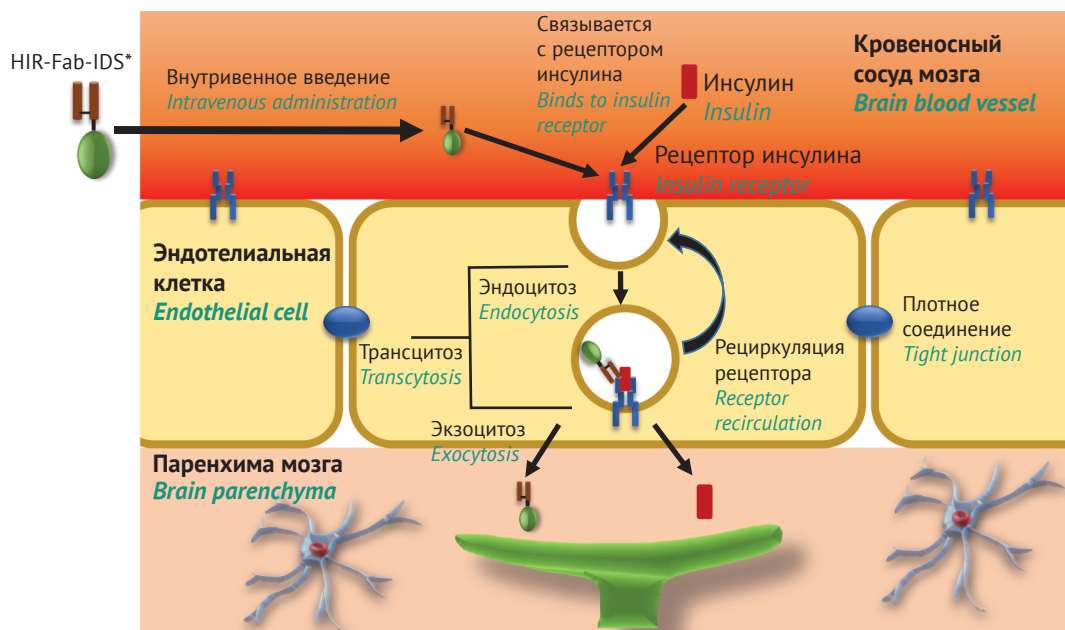


Рисунок составлен авторами / The image was prepared by the authors

Рис. 3. Принцип терапии болезней лизосомного накопления с использованием «тройного коня» на примере химерной молекулы идурсульфазы/антитела к рецептору инсулина (HIR-Fab-IDS). * Идурсульфаз, слитая с антителом к человеческому рецептору инсулина (веренафусп альфа).

Fig. 3. The principle of lysosomal storage diseases therapy using a "Trojan horse" approach, the chimeric molecule idursulfase/insulin receptor antibody (HIR-Fab-IDS) is given as an example. * Idursulfase fused with antibody to human insulin receptor (veranafusp alfa).

Причины успеха и неудач на пути разработки ЛС для орфанных заболеваний

Из более чем 7–8 тыс. известных в мире ОЗ патогенетическая или этиотропная терапия существует в отношении не более чем 400 заболеваний, что составляет <5% от общего числа редких болезней. Большинство ОЗ остаются неизлечимыми, а лечение направлено на облегчение симптомов²². Препятствия успешной разработке ЛС для ОЗ кроме коммерческих включают комплекс биологических, медицинских и технологических проблем.

1. Многообразие механизмов патогенеза делает неэффективным воздействие только на один процесс. Пример такого ОЗ – боковой амиотрофический склероз [38]. Семейная парциальная липодистрофия 2-го типа – заболевание, связанное с мутациями, влияющими на функционирование жировой ткани. Несмотря на связь гена *LMNA* с данным заболеванием, точные пути, ведущие к потере жировой ткани, инсулинорезистентности и другим проблемам, до конца не ясны [39].
2. Сложность целевой доставки препарата (особенно в случае ГенЛП АСО, миРНК, ААВ),

серьезные побочные эффекты, неудачный дизайн клинических исследований, примером чего является болезнь Хантингтона [40].

3. Редкость и гетерогенность мутаций создают ситуацию, когда разрабатываемый препарат может подойти лишь единичным пациентам, например в случае *STXBP1*-ассоциированной эпилептической энцефалопатии [41].
4. Поздняя и неточная диагностика. Пациенты с редкими заболеваниями могут годами страдать от отсутствия правильного диагноза, в результате чего болезнь часто наносит необратимый урон организму. Этиотропная терапия наиболее эффективна на ранних стадиях, а запаздывание с ее началом снижает потенциальную пользу. Например, пациенты с различными формами MODY-диабета (*HNF4A*-MODY или *ABCC8*-MODY) часто ошибочно получают лечение от сахарного диабета 1-го или 2-го типа. К моменту постановки точного генетического диагноза они уже могут иметь осложнения заболевания, а возможность применить простую и эффективную этиотропную терапию препаратами сульфонилмочевины вместо инсулина может быть частично упущена [42].

²² <https://rarediseases.org/understanding-rare-disease/rare-disease-facts-and-statistics/>

5. Недостаточный уровень готовности технологии. Так, технологии редактирования генома на основе систем CRISPR считаются одними из самых перспективных для этиотропной коррекции многих моногенных ОЗ. Несмотря на свой потенциал, терапевтическое редактирование генов на основе систем CRISPR сталкивается с рядом проблем [43]. Нецелевое редактирование геномных сайтов и неполное редактирование целевых генов являются серьезными барьерами для наиболее перспективного и безопасного вида этой технологии – редактирования цитозиновых или пуриновых оснований. В настоящее время технология CRISPR в качестве ГТ одобрена только как процедура *ex vivo* с последующей аутотрансплантацией «отредактированных» клеток (экзагамглоджин ототемсел, Casgevy, для лечения бета-талассемии и тяжелой серповидноклеточной анемии). Для применения *in vivo* необходимо дальнейшее совершенствование безопасности и эффективности данной технологии [43].

Пути развития терапии моногенных ОЗ

Гемофилия. Патогенетическая терапия заболевания использовалась с самого начала. Развитие терапии происходило в сторону доступности, удобства применения и переносимости, повышения безопасности и преодоления рефрактерных форм гемофилии. Современные ЛП, шунтирующие каскад свертываемости крови, не уступают или превосходят ГТ по эффективности и являются более безопасными ввиду встречаемости у ГенЛП на основе AAV тяжелых, вплоть до жизнеугрожающих, аутоиммунных реакций на препарат [44]. Они также превосходят ГТ по широте охвата популяции пациентов, поскольку, в отличие от ГенЛП, могут назначаться детям, пациентам с хроническими заболеваниями печени или ингибиторной формой гемофилии и не зависят от конкретного типа гемофилии (А или В).

Муковисцидоз. Эволюция лечения МВ характеризовалась постепенным движением от симптоматической терапии, тем не менее модифицирующей течение заболевания и с каждым новым шагом увеличивающей продолжительность жизни пациентов, к патогенетическому лечению. Последним стало применение малых молекул, потенциаторов и корректоров мутантного ионного канала CFTR (принципиальная молекулярная мишень терапии МВ). Терапия молекулами этой группы пока не охватывает весь спектр патогенных мутаций CFTR. Представляется вероятным, что терапия, начатая на пресимптоматической

стадии у пациентов с мутациями CFTR, спектр которых соотносится с показаниями этих ЛП, может привести к асимптоматическому течению заболевания на протяжении жизни. Генная терапия МВ ввиду трудностей с доставкой и биодоступностью ГенЛП пока находится в зачаточной стадии.

СМА. Терапия СМА была патогенетической с самого начала и эволюционировала в сторону удобства и переносимости, но не в сторону доступности. В будущем одним из основных векторов развития терапии СМА должно стать снижение ее стоимости.

ЛБН. До недавнего времени классическая ФЭТ ЛБН эволюционировала экстенсивно, сосредоточившись в основном на гликоинжиниринге рекомбинантных лизосомальных ферментов для повышения эффективности доставки в лизосомы целевых тканей. Появление технологий, позволяющих доставлять ЛП в ЦНС, позволило совершить качественный скачок в терапии неврологической компоненты ЛБН. Пока не ясна эффективность разрабатываемой генозаместительной терапии ЛБН на основе AAV в долгосрочной перспективе и нет достаточных данных о снижении уровня экспрессии трансгена с течением времени, редактирование генома *in vivo* будет считаться наиболее перспективной ГТ.

Исторические уроки терапии ОЗ имели широкие последствия для всей фармацевтической индустрии. Например, трагедия с инфицированием ВИЧ при лечении гемофилии повлияла на формирование современных норм безопасности биофармацевтического производства. Не менее важным является то, что успех ряда инновационных орфанных препаратов привел к изменению регуляторных требований к одобрению ЛП, сокращению пути от разработки до пациента и повышению доступности таких ЛП.

Регуляторные аспекты разработки орфанных препаратов (ОП)

Вывод ОП на биофармацевтический рынок сопряжен с высокими затратами и длительными сроками исследований, а малый размер целевой популяции делает разработку ОП коммерчески непривлекательной для большинства фармацевтических компаний. Таким образом, ключевым условием для обеспечения доступа пациентов к терапии становится активная государственная поддержка и специальные регуляторные и социальные программы.

За последнее десятилетие на национальном уровне и в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС) был принят ряд важных законодательных мер, направленных на стимулирование сегмента ОЗ. Меры существенно упростили

и ускорили процедуры регистрации, что напрямую повлияло на сокращение сроков доступа пациентов к современному лечению. К числу ключевых механизмов поддержки можно отнести следующие.

1. Процедура условной регистрации позволяет зарегистрировать препарат на основе неполных данных при условии завершения разработчиком всех необходимых исследований в установленный срок после выхода препарата на рынок. Следует подчеркнуть, что такой подход критически важен для ОП, в отношении которых проведение полномасштабных клинических испытаний (III фаза) часто затруднено из-за малого числа пациентов, а особенно ввиду отсутствия терапевтических опций для пациентов, обреченных на крайне неблагоприятный исход.
2. Возможность научного консультирования экспертной организацией позволяет разработчику снизить риски ошибок на ранних этапах разработки и, соответственно, сократить затраты и время вывода препарата на рынок.
3. Процедура ускоренной регистрации, сокращающая сроки проведения регистрации и экспертизы.
4. Процедура регистрации в исключительных случаях, применяемая для крайне редких заболеваний, когда предоставление исчерпывающих данных об эффективности и безопасности объективно невозможно.
5. Освобождение от необходимости предоставления протокола испытаний первых трех серий лекарственного препарата, впервые произведенного в Российской Федерации.
6. Освобождение от необходимости представления образцов, специфических реагентов и других материалов при невозможности проведения испытаний в экспертной организации.
7. Возможность получения государственных субсидий и грантов на разработку и локализацию производства в рамках программ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации²³.
8. Приоритетное рассмотрение для включения в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, что открывает путь к массовым государственным закупкам.
9. Высокие шансы на включение в специальную государственную программу льготного обеспечения «14 высокозатратных нозологий»,

что может гарантировать стабильную и долгосрочную реализацию продукции за счет средств федерального бюджета.

10. Поддержка со стороны не только государственных структур, но и медицинского сообщества, пациентских организаций и благотворительных фондов, которые напрямую участвуют в закупках и финансировании терапии для пациентов с редкими заболеваниями.
11. Для российского производителя статус ОП может стать дополнительным аргументом при получении льгот по программам локализации (например, в рамках «Фарма-2030») и участия в госзаказах с преференциями для отечественных препаратов.

Несмотря на формирование столь разветвленной и в целом благоприятной регуляторной среды, в практике вывода ОП на рынок сохраняются ряд системных трудностей. Основной сложностью является то, что определение статуса орфанности в ЕАЭС остается на национальном, а не наднациональном уровне (табл. 1). Разные критерии в государствах-членах приводят к парадоксальной ситуации: препарат, зарегистрированный, например, по условной процедуре в одной стране, не может быть одновременно выведен на рынок другого государства-члена, где он не признан орфанным в связи с отсутствием полных данных, необходимых для регистрации без особых условий. Это приводит к фрагментации единого рынка и задержке доступа пациентов к терапии.

Данная ситуация связана в первую очередь с отсутствием гармонизированного подхода в каждом государстве – члене ЕАЭС к определению орфанности и утверждению перечней, которые формируются на основании распространенности этих заболеваний в популяции. Так, например, в России в списке ОЗ указано 297 нозологий, в Беларуси – 151, в Казахстане – около 70, а в Киргизии и Армении национальные перечни ОЗ отсутствуют. Более того, даже если препарат будет признан орфанным во всех государствах-членах, процедура регистрации в разных странах все равно может отличаться; например, в Беларуси только оригинальные орфанные ЛП могут регистрироваться по условной процедуре.

Еще одной сложностью является процедура научного консультирования, которая так же согласно правилам ЕАЭС проводится в соответствии с национальным законодательством государств-членов, что не гарантирует единый

²³ Постановление Правительства Российской Федерации от 16.11.2019 № 1464 «Об утверждении Правил предоставления субсидий из федерального бюджета российским организациям на финансовое обеспечение части затрат на реализацию проектов по разработке современных технологий, организации производства и реализации на их основе конкурентоспособных лекарственных препаратов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации».

Таблица 1. Трактовка орфанного статуса заболевания и препарата в странах ЕАЭС
Table 1. Interpretation of orphan status of disease and medicinal product in the EAEU countries

Страна Country	Российская Федерация Russian Federation	Республика Беларусь Republic of Belarus	Кыргызская Республика Kyrgyz Republic	Республика Казахстан Republic of Kazakhstan	Республика Армения Republic of Armenia
Формулировка Definition	Лекарственный препарат (-ы), предназначенный (-ые) <i>исключительно*</i> для диагностики, этиопатогенетического или патогенетического лечения редких заболеваний, <i>частота которых не превышает официально установленного уровня, определяемого уполномоченным государственным органом в сфере здравоохранения**</i> A medicinal product(s) intended exclusively* for the diagnosis, etiopathogenetic or pathogenetic treatment of rare diseases, the frequency of which does not exceed the officially established level determined by the designated governmental state authority**			Формулировка отсутствует, но приводятся критерии определения орфанных заболеваний и лекарственных средств The definition is lacking, but criteria for defining orphan diseases and medicinal products are provided	Лекарства, предназначенные для лечения редких заболеваний (с частотой 1:10000) Medicines intended for the treatment of rare diseases (with a frequency of 1:10,000)
Распространенность орфанного (редкого) заболевания в популяции (не более чем) Prevalence of an orphan (rare) disease in the population (no more than)	10 случаев на 100 тыс. чел. 1 case per 10,000	1 случай на 10 тыс. чел. 1 case per 10,000	10 случаев на 100 тыс. чел. 10 cases per 100,000	50 случаев на 100 тыс. чел. 50 cases per 100,000	1 случай на 10 тыс. чел. 1 case per 10,000

Таблица составлена авторами на основе анализа нормативных документов ЕАЭС / The table was prepared by the authors based on the analysis of the EAEU regulatory documents

Примечание. * Выделенный цветом текст применим только в определении для Российской Федерации.

** Выделенный цветом текст применим только в определении для Кыргызской Республики.

Note. * Text highlighted in bold applies only to the definition for the Russian Federation.

** Text highlighted in bold applies only to the definition for the Kyrgyz Republic.

подход экспертов разных стран и организаций к предоставленным по результату консультирования данным.

Рассматривая мировую практику регулирования ОП, можно выделить несколько универсальных принципов успеха. В условиях множества стран, как в ЕС, ключевым решением становится создание централизованных и гармонизированных процедур с универсальными критериями определения орфанного статуса и процессом его присвоения, что в конечном итоге обеспечивает единство рынка. В США, Японии и Китае можно отметить поддержку государства, включая прямое субсидирование разработок, а также научное консультирование с регуляторным органом с самого начала разработки. Приведенные данные в *таблице S2* (онлайн-приложение опубликовано на сайте журнала²⁴) наглядно демонстрируют как общие принципы, так и важные различия в их реализации между ведущими рынками. Именно в данном контексте становятся видны одни из направлений для дальнейшего развития регуляторной политики ЕАЭС для создания привлекательной и конкурентной среды для разработчиков ОП:

1. Унификация критериев присвоения орфанного статуса и формирование единого перечня редких заболеваний для всего ЕАЭС. Это фундаментальная основа, которая устрани-

текующую фрагментацию рынка и позволит рассматривать население ЕАЭС как единую целевую популяцию, что повысит коммерческую привлекательность проектов.

2. Создание наднациональной, централизованной процедуры научного консультирования, результаты которого будут признаваться всеми экспертными организациями государств-членов. Это снимет риски, связанные с разночтениями в оценках и ожиданиях, и предоставит разработчику надежную дорожную карту, согласованную с регуляторным органом до начала дорогостоящих исследований.

3. Гармонизация самой процедуры регистрации и меры поддержки, такие как условная регистрация, подходы к ускоренному рассмотрению и, в перспективе, введение наднациональной рыночной эксклюзивности. Последнее, как показывает мировой опыт, является мощным стимулом для инноваций.

Таким образом, переход к единым, прозрачным и предсказуемым правилам для всего ЕАЭС не является лишь техническим улучшением. Это стратегический шаг, который позволит превратить регуляторную систему в активный инструмент привлечения передовых терапевтических разработок, обеспечивая тем самым равный и своевременный доступ к лечению для всех пациентов с редкими заболеваниями на пространстве ЕАЭС.

²⁴ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2026-26-2-127-143-annex>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эволюция терапии моногенных орфанных заболеваний, рассмотренная на примере гемофилии, МВ, СМА и ЛБН, демонстрирует поступательное движение медицины от симптоматического лечения к этиотропным стратегиям, направленным на первопричину болезни.

Разнообразие путей развития. История терапии ОЗ не линейна. На примере гемофилии видна эволюция в сторону безопасности и удобства – от применения плазмы к рекомбинантным факторам и препаратам шунтирующего действия. МВ иллюстрирует многолетний путь накопления симптоматических методов, которые привели к росту выживаемости и лишь затем – к созданию патогенетических модуляторов CFTR. В противоположность этому терапия СМА развивалась взрывными темпами: от полного терапевтического бессилия до появления сразу трех классов эффективных лекарств в течение одного десятилетия.

Технологические прорывы как драйверы изменений. Ключевыми вехами стали: разработка технологий рекомбинантной ДНК (факторы свертывания, ферменты для ФЗТ), появление платформ для модификации экспрессии генов (антисмысловые олигонуклеотиды для терапии СМА, миРНК для терапии гемофилии) и создание ГенЛП на основе AAV-векторов (СМА, гемофилия). Особого внимания заслуживает преодоление ГЭБ с помощью технологии «троянского коня» (фьюжн-белки с антителами к белкам для переноса через ГЭБ, такие как рецепторы трансферрина или инсулина), что открывает новые возможности для терапии нейродегенеративных компонентов ЛБН и других заболеваний ЦНС.

Коммерческие и этические вызовы. Высокая стоимость инновационных орфанных препаратов и проблемы с их окупаемостью остаются серьезными барьерами. Пример коммерческого провала некоторых программ генной терапии гемофилии показывает, что даже технологически

успешный продукт может не найти массового спроса, если существующие альтернативы, пусть и требующие регулярного введения, являются более безопасными, понятными и доступными для пациентов и врачей.

Ключевая роль фундаментальной науки и диагностики. Успех терапии напрямую зависит от глубины понимания патогенеза (например, идентификация гена *SMN2* как мишени для СМА). Кроме того, эффективность этиотропной терапии, особенно генной и таргетной, критически зависит от сроков начала лечения. Внедрение программ неонатального скрининга, как в случае со СМА, становится необходимым условием для максимальной реализации потенциала этих препаратов.

Необходимость совершенствования регуляторной среды. Существующие в мире меры поддержки разработки орфанных препаратов (рыночная эксклюзивность, налоговые льготы, ускоренные процедуры регистрации) доказали свою эффективность. Однако в рамках ЕАЭС сохраняется фрагментация подходов: различные критерии орфанности и отсутствие наднациональной рыночной эксклюзивности снижают привлекательность единого рынка для разработчиков. Гармонизация законодательства, создание единого перечня ОЗ и централизованных процедур научного консультирования являются стратегическими задачами для повышения доступности современных методов лечения на всем постсоветском пространстве.

Таким образом, опыт последних десятилетий свидетельствует о трансформации подхода к ОЗ, которые перестали быть «безнадежными» и перешли в область наиболее интенсивного развития биомедицинских технологий. Дальнейший прогресс будет связан не только с созданием новых методов генной и клеточной терапии, но и с выстраиванием эффективных регуляторных, экономических и социальных механизмов, обеспечивающих равный доступ пациентов к этим достижениям.

Литература/References

- Franchini M, Mannucci PM. The more recent history of hemophilia treatment. *Semin Thromb and Hemost.* 2022; 48(8):904–10. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1756188>
- Румянцев АГ, Румянцев СА, Чернов ВМ. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. Romyantsev AG, Romyantsev SA, Chernov VM. *Hemophilia in the practice of physicians of various specialties.* Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (In Russ.). EDN: [VHJICH](https://doi.org/10.1055/s-0042-1756188)
- Catelli DH, Portich JP, Calvache ET, et al. Hemophilia: a biography on therapeutical approaches. *Clin Biomed Res.* 2023; 43(1):69–74. <https://doi.org/10.22491/2357-9730.126437>
- Hemophilia A and B: Global drug forecast and market analysis to 2030.* London: Global Data; 2021.
- Егорова ТВ, Пискунов АА, Потеряев ДА. Генная терапия наследственных заболеваний на основе аденоассоциированных вирусных векторов: современные проблемы применения и пути их решения. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2024;24(2):123–39. Egorova TV, Piskunov AA, Poteryaev DA. Adeno-associated virus vector-based gene therapy for hereditary diseases: current problems of application and approaches to solve them. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2024;24(2):123–39 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-2-123-139>
- Navarro S. Historical compilation of cystic fibrosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39(1):36–42 (In Spanish). <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.04.012>
- Shire SJ. Stability characterization and formulation development of recombinant human deoxyribonuclease I [Pulmozyme®, (Dornase Alpha)]. In: *Formulation, characterization, and stability of protein drugs: case histories.* Boston: Springer; 2002. P. 393–426. https://doi.org/10.1007/0-306-47452-2_11
- Cystic fibrosis patients in Canada live nearly a decade longer than those in US, study finds. *BMJ.* 2017;356:j1346. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1346>
- Сафронова НС, Машковская ДВ, Козелько ЕВ. Пути повышения эффективности кинезитерапии у детей с муковисцидозом. *Современные вопросы биомедицины.* 2022;6(1):50. Safronova NS, Mashkovskaya DV, Kozel'ko EV. Ways to increase the effectiveness of kinesiotherapy in children with cystic fibrosis. *Modern Issues of Biomedicine.* 2022;6(1):50 (In Russ.). https://doi.org/10.51871/2588-0500_2022_06_01_50
- Chaudary N. Triplet CFTR modulators: Future prospects for treat-

- ment of cystic fibrosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:2375–83. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S147164>
11. Massie J, Robinson PJ, Cooper PJ. The story of cystic fibrosis 1965–2010. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(11):991–4. <https://doi.org/10.1111/jpc.13309>
 12. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: A global perspective. *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):65–124. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30337-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30337-6)
 13. Allen L, Allen L, Carr SB, et al. Future therapies for cystic fibrosis. *Nat Commun.* 2023;14(1):693. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36244-2>
 14. Sui H, Xu X, Su Y, et al. Gene therapy for cystic fibrosis: Challenges and prospects. *Front Pharmacol.* 2022;13:1015926. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1015926>
 15. Kireeva TN, Zhigalina DI, Skryabin NA. Cystic fibrosis therapy: From symptoms to the cause of the disease. *Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(2):279–89. <https://doi.org/10.18699/vjgb-25-31>
 16. Liu X, Campos-Gomez J, Luo M, et al. LUNAR LNP delivery of CFTR mRNA restores channel function and improves mucociliary clearance in ferret cystic fibrosis airways. *Mol Ther.* 2026;34(4):2044–62. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.12.040>
 17. Carozzo I, Maule G, Gentile C, et al. Functional rescue of F508del-CFTR through revertant mutations introduced by CRISPR base editing. *Mol Ther.* 2025;33(3):970–85. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.01.011>
 18. Nishio H, Niba ETE, Saito T, et al. Spinal muscular atrophy: The past, present, and future of diagnosis and treatment. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15):11939. <https://doi.org/10.3390/ijms241511939>
 19. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell.* 1995;80(1):155–65. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90460-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90460-3)
 20. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1723–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>
 21. Hoy SM. Onasemnogene apearovovec: First global approval. *Drugs.* 2019;79(11):1255–62. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01162-5>
 22. Kokaliaris C, Evans R, Hawkins N, et al. Long-term comparative efficacy and safety of risdiplam and nusinersen in children with type 1 spinal muscular atrophy. *Adv Ther.* 2024;41(6):2414–34. <https://doi.org/10.1007/s12525-024-02845-6>
 23. Futerman AH, van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004;5(7):554–65. <https://doi.org/10.1038/nrml423>
 24. de Duve C. From cytosols to lysosomes. *Fed Proc.* 1964;23:1045–9. PMID: 14209796
 25. Solomon M, Muro S. Lysosomal enzyme replacement therapies: Historical development, clinical outcomes, and future perspectives. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;118:109–34. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.05.004>
 26. Ago Y, Rintz E, Musini KS, et al. Molecular mechanisms in pathophysiology of mucopolysaccharidosis and prospects for innovative therapy. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):1113. <https://doi.org/10.3390/ijms25021113>
 27. Kobayashi H. Gene therapy for lysosomal storage diseases. *Brain Dev.* 2025;47(5):104399. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2025.104399>
 28. Suzuki Y. Chemical chaperone therapy for GM1-gangliosidosis. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(3):351–3. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-7470-2>
 29. Platt FM, Jeyakumar M. Substrate reduction therapy. *Acta Paediatr.* 2008;97(457):88–93. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00656.x>
 30. Biffi A. Hematopoietic stem cell gene therapy for storage disease: Current and new indications. *Mol Ther.* 2017;25(5):1155–62. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.03.025>
 31. Narita K, Choudhury A, Dobrenis K, et al. Protein transduction of Rab9 in Niemann-Pick C cells reduces cholesterol storage. *FASEB J.* 2005;19(11):1558–60. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2714fje>
 32. Folts CJ, Scott-Hewitt N, Pröschel C, et al. Lysosomal re-acidification prevents lysophingolipid-induced lysosomal impairment and cellular toxicity. *PLoS Biol.* 2016;14(12):e1002585. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002583>
 33. Medina DL, Fraldi A, Bouche V, et al. Transcriptional activation of lysosomal exocytosis promotes cellular clearance. *Dev Cell.* 2011;21(3):421–30. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.07.016>
 34. Nishijima K, Okuzaki Y. Pharmaceutical protein production by transgenic chickens: Several viewpoints towards the next stage. *Protein Expr Purif.* 2026;240:106900. <https://doi.org/10.1016/j.pep.2026.106900>
 35. Leal AF, Inci OK, Seyrantepe V, et al. Molecular Trojan Horses for treating lysosomal storage diseases. *Mol Genet Metab.* 2023;140(3):107648. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107648>
 36. Научно-практическая конференция «Достижения и перспективы российских биотехнологий в лечении мукополисахаридоза II типа». *Педиатрическая фармакология.* 2025;22(6):768–72. Scientific and practical conference "Achievements and prospects of Russian biotechnologies in the treatment of type II mucopolysaccharidosis". *Pediatric Pharmacology.* 2025;22(6):768–72 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/ptfv22i6.2998>
 37. Okuyama T, Eto Y, Sakai N, et al. A phase 2/3 trial of pabinafusp alfa, IDS fused with anti-human transferrin receptor antibody, targeting neurodegeneration in MPS-II. *Molecular Therapy.* 2021;29(2):671–9. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.09.039>
 38. Hamad AA, Alkhalwaldeh IM, Nashwan AJ, et al. Tofersen for SOD1 amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2025;46(5):1977–85. <https://doi.org/10.1007/s10072-025-07994-2>
 39. Fernandez-Pombo A, Diaz-Lopez EJ, Castro AI, et al. Clinical spectrum of LMNA-associated type 2 familial partial lipodystrophy: A systematic review. *Cells.* 2023;12(5):725. <https://doi.org/10.3390/cells12050725>
 40. Byun S, Lee M, Kim M. Gene therapy for Huntington's disease: The final strategy for a cure? *J Mov Disord.* 2022;15(1):15–20. <https://doi.org/10.14802/jmd.21006>
 41. Zheng Y, Li F, Shi J. Advances in STXBP1 encephalopathy research and translational opportunities. *J Neurorestoratol.* 2024;12(3):100134. <https://doi.org/10.1016/j.jnrt.2024.100134>
 42. Delvecchio M, Pastore C, Giordano P. Treatment options for MODY patients: A systematic review of literature. *Diabetes Ther.* 2020;11(8):1667–85. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00864-4>
 43. Chehelgerdi M, Chehelgerdi M, Khorramian-Ghahfarokhi M, et al. Comprehensive review of CRISPR-based gene editing: Mechanisms, challenges, and applications in cancer therapy. *Mol Cancer.* 2024;23(1):9. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01925-5>
 44. Mücke MM, Fong S, Foster GR, et al. Adeno-associated viruses for gene therapy – clinical implications and liver-related complications, a guide for hepatologists. *J Hepatol.* 2024;80(2):352–61. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.10.029>

Дополнительная информация. На сайте журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» опубликованы таблицы S1 и S2. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2026-26-2-127-143-annex>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Все авторы участвовали в разработке концепции обзора, написании текста рукописи, формулировке выводов.

Благодарности. Авторы благодарны А.О. Кречетову, О.А. Марковой, О.В. Сатышеву за обсуждение рукописи.

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

Supplementary information. Tables S1 and S2 are published on the website of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2026-26-2-127-143-annex>

Authors' contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. All authors participated in the development of the concept of this review, writing the manuscript, and in formulating the conclusions.

Acknowledgements. The authors are grateful to A.O. Krechetov, O.A. Markova, and O.V. Satyshev for discussing the manuscript.

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

Об авторах / Authors

Потеряев Дмитрий Александрович, канд. биол. наук / **Dmitry A. Poteryaev**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2695-8869>

Хамитов Равиль Авгатович, д-р мед. наук, проф. / **Ravil A. Khamitov**, Dr. Sci. (Med.), Prof.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1314-894X>

Поступила 03.03.2026

После доработки 25.04.2026

Принята к публикации 19.06.2026

Received March 3, 2026

Revised April 25, 2026

Accepted June 19, 2026