

52. Finley M.J., Rauova L., Alferiev I.S., Weisel J.W., Levy R.J., Stachek S.J. Diminished adhesion and activation of platelets and neutrophils with CD47 functionalized blood contacting surfaces. *Biomaterials*. 2012; 33 (24): 5803—11.
53. Eriksson C., Nygren H. The initial reactions of graphite and gold with blood. *J. Biomed. Mater. Res.* 1997; 37: 130—6.
54. Goodman S.L., Tweden K.S., Albrecht R.M. Platelet interaction with pyrolytic carbon heart-valve leaflets. *J. Biomed. Mater. Res.* 1996; 32 (2): 249—58.
55. Kikuchi L., Park J.Y., Victor C., Davies J.E. Platelet interactions with calcium-phosphate-coated surfaces. *Biomaterials*. 2005; 26 (26): 5285—95.
56. Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1998; 85 (6): 638—46.
57. Obolenskiy V.N., Ermolova D.A. Application of platelet growth factor and collagen biological products in the treatment of patients with chronic trophic ulcers of various etiology. *Hirurgiya*. 2012; 42(5): 42—7. (in Russian)
58. Drozd N.N., Makarov V.A., Varlamov V.P., Tolstakov A.S., Lapikova E.S., Il'ina A.V. et al. Anticoagulative activity of polysugar complexes with chitozan, succinylchitozan and succinylated galactomannan. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*. 2008; 5: 52—6. (in Russian)
59. Dutra C.E. A., Pereira M.M., Serakides R., Rezende C. M. F. *In vivo* evaluation of bioactive glass foams associated with platelet-rich plasma in bone defects. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2008; 2 (4): 221—7.

Поступила 22.01.15

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.438-007.61-078.33-053.2

Донецкова А.Д.¹, Ваганов П.Д.², Никонова М.Ф.¹, Яновская Э.Ю.², Манджиева Э.Т.²,
Родионова Е.М.², Донин И.М.³, Пушкарев М.А.², Ярилин А.А.¹

ИССЛЕДОВАНИЕ ТИМОПОЭЗА У ДЕТЕЙ С ТИМОМЕГАЛИЕЙ С ПОМОЩЬЮ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТИМУСНЫХ ЭКСЦИЗИОННЫХ КОЛЕЦ

¹ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 115478, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия; ³ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», 119049, Москва, Россия

Для корреспонденции: Донецкова Альмира Дмитриевна, доктор мед.наук, старший научный сотрудник лаборатории дифференцировки лимфоцитов. E-mail: almira_donetskova@yahoo.com

♦ В статье показано, что у детей с тимомегалией ослаблен процесс Т-лимфопоэза в тимусе. Функциональное состояние тимуса оценивалось путем определения Т-рецепторных эксцизионных колец (ТРЭК) методом ПЦР в реальном времени. ТРЭК представляют собой кольцевые молекулярные структуры, образующиеся в процессе перестройки V-генов Т-клеточного рецептора. Наиболее интенсивное статистически значимое снижение содержания ТРЭК в лимфоцитах крови определяется в первые 2 года жизни: 29,6 (18,1—41,0) копии на 1000 лимфоцитов против 73,3 (54,0—83,8) копий в контроле. В дальнейшем (после 2 лет) разница в уровне ТРЭК у детей с тимомегалией в сравнении с детьми без увеличения тимуса менее выражена: в возрасте до 10 лет она составляет 1,8 раза. Тимомегалия у лиц старшего возраста — довольно редкая патология; обследуя единственного пациента 40 лет с тимомегалией, выявили практически полное отсутствие в клетках его крови ТРЭК.

Ключевые слова: тимопоэз; Т-рецепторные эксцизионные кольца; тимомегалия; дети.

Для цитирования: Российский медицинский журнал. 2015; 21 (5): 40—43.

Donetskova A.D.¹, Vaganov P.D.², Nikonova M.F.¹, Yanovskaya E.Yu.², Mandzhieva E.T.²,
Rodionova E.M.², Donin I.M.³, Pushkarev M.A.², Yarin A.A.¹

THE STUDY OF THYMOPOESIS IN CHILDREN WITH THYMOMEGALIA USING IDENTIFICATION OF THYMUS EXCISIONAL RINGS

¹The state research center institute of immunology of the Federal medical biological agency of Russia, 115478 Moscow, Russia; ²The N.I. Pirogov Russian national research medical university Minzdrav of Russia, 117997 Moscow, Russia;

³The Morosovskaia children municipal clinical hospital of the Moscow health department, 119049 Moscow, Russia

♦ The article demonstrates that in children with thymomegalia the process of T-lymphopoiesis in thymus is depressed. The functional condition of thymus was evaluated by detection of T-receptor excisional rings using polymerase chain reaction technique in real time. The T-receptor excisional rings are circular molecular structures developing in the process of rearrangement of V-genes of T-cell receptor. The most intensive and statistically reliable decreasing of content of T-receptor excisional rings in lymphocytes of blood is detected during first two years of life: 29.6 (18.1—41.0) copies per 1000 lymphocytes against 73.3 (54.0—83.8) copies in control. Hereinafter, (after two years) difference in level of T-receptor excisional rings in children with thymomegalia in comparison with children without enlargement of thymus is less expressed i.e. it amounts to 1.8 times at the age before 10 years. In individuals of older age thymomegalia is a rather rare pathology. The examination of single patient aged of 40 years and with thymomegalia factually total absence of T-receptor excisional rings in cells of his blood was established.

Keywords: thymopoiesis; T-receptor excisional rings; thymomegalia; children.

Citation: Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2015; 21 (5): 40—43. (In Russ.)

For correspondence: Almira Donetskova, MD, PhD, DSc. E-mail: almira_donetskova@yahoo.com

Received 16.04.15

У детей (особенно в возрасте до 3—5 лет) нередко наблюдается увеличение размеров вилочковой железы (тимуса). В отечественной литературе подобное состояние определяется как тимомегалия. Некоторые исследователи рассматривают увеличение размеров тимуса у детей как возможный вариант нормы. Однако в большей части работ у детей с тимомегалией, кроме отягощенного анамнеза, выявлены различные иммунологические и

гормональные нарушения [1—4]. Значительная распространенность увеличения вилочковой железы у детей вызывает повышенный интерес к данной проблеме не только педиатров, но и других специалистов.

Тимус является основным органом лимфопоэза у человека. В нем созревают, проходят селекцию и дифференцировку Т-лимфоциты. Т-клетки, недавние мигранты из тимуса, несут так называемые Т-рецепторные

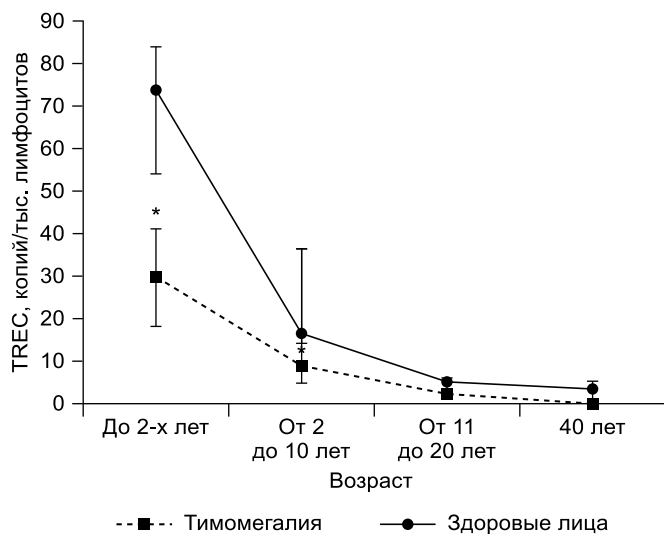


Рис. 1. Возрастные различия уровня ТРЭК у здоровых и лиц с тимомегалией.
* — $p < 0,05$.

эксцизионные кольца (ТРЭК — T-cell receptor excision circle) — следы недавно произошедшей перестройки генов Т-клеточного рецептора — TCR [5—7]. Так называют кольцевые молекулярные структуры, образующиеся в процессе реаранжировки V-генов в результате замыкания в кольцо участков ДНК, вырезаемых из зародышевых V-генов [5]. Различают сигнальные и кодирующие эксцизионные кольца, которые образуются соответственно при реаранжировке гена δ - и α -цепей (ген TRDV локализован внутри кластера TRAV и может подвергаться перестройке дважды — при построении зрелых генов TRDV и TRAV). Эти кольца находятся в Т-клетках некоторое время после их выхода из тимуса и служат маркером «недавних тимических мигрантов». Клетки, содержащие ТРЭК, обладают функцией Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Однако их функциональная активность выражена слабее, чем у аналогичных клеток периферического отдела иммунной системы (например, они слабее секретируют IL-2 и IFN- γ в условиях активации). Данные об изменении численности «недавних мигрантов из тимуса» рассматриваются как показатели функции тимуса и являются на сегодняшний день единственным непосредственным методом оценки тимического развития Т-лимфоцитов [8]. Эти структуры определяются с помощью ПЦР.

В настоящее время основными патологическими состояниями, при которых исследование уровня ТРЭК на клиническом уровне стало реальностью, являются первичные Т-клеточные иммунодефициты [9]. В нашей работе мы попытались оценить функциональное состояние тимуса с помощью определения ТРЭК у детей с тимомегалией методом ПЦР в реальном времени.

Материал и методы

Уровень ТРЭК определяли у 47 детей с тимомегалией в возрасте от 1,5 мес до 18 лет (также обследован 1 человек 40-летнего возраста). Большинство детей с тимомегалией были в возрасте до 5 лет (42 ребенка). Больные находились на стационарном лечении в Морозовской детской городской клинической больнице. У 23 детей в возрасте до 2 лет диагностирован острый простой/обструктивный бронхит, материал для ис-

следования был взят при поступлении в стационар до начала лечения. Остальные пациенты были из группы часто болеющих детей. Число ТРЭК определяли также у 53 детей без тимомегалии (группа сравнения), из них у 9 детей в возрасте до 2 лет диагностирован бронхит. У детей с тимомегалией размер тимуса определяли рентгенологически. Мерой выраженности тимомегалии был кардио-тимико-торакальный индекс (КТТИ), который определяли по отношению ширины тимуса к ширине грудной клетки на уровне куполов диафрагмы. В исследование отобраны дети с тимомегалией II степени ($0,37 < \text{КТТИ} < 0,42$).

Из венозной крови обследованных детей выделяли мононуклеары периферической крови с помощью центрифугирования в одноступенчатом градиенте плотности фиколл-верографин («Sigma»). Из $1 \cdot 10^6$ мононуклеаров выделяли ДНК с использованием набора «Проба НК» («ДНК-Технология»). Для проведения ПЦР применяли набор TaqMan Universal PCR Master Mix Reagents Kit («Applied Biosystems»). Для определения ТРЭК (сигнальных эксцизионных колец) использованы праймеры: прямой 5'-CGTGAGAACGGTGAATGAAGCAGACA-3', обратный 5'-CATCCCTTCAACCA TGCTGACACCTCT-3', зонд 5'-FAM-TTTTTGTAA AGGTGCCCACTCCTGTGCACGGTGA-MGB-3' («Синтол») [10]. ПЦР ставили в объеме 25 мкл на приборе «7300 Applied Biosystems Real-time PCR System». Программа амплификации: 1 цикл — 50 °C в течение 2 мин, 95 °C 10 мин; 50 циклов — 94 °C 30 с, 60 °C в течение 1 мин.

Расчет числа копий ТРЭК проводили с использованием стандартной кривой, построенной по разведениям плазмиды с известной концентрацией ДНК ТРЭК. Плазмида получена путем клонирования ДНК ТРЭК тимоцитов человека в вектор pJet1.2/Blunt («Fermentas»). Результаты выражали числом копий ТРЭК на 1000 лимфоцитов.

Статистическую обработку проводили методами непараметрического анализа. Исследованные количественные показатели представлены в виде Me (LQ—UQ), где Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль. Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использован U-критерий Манна—Уитни. Различие групп полагали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ранее нами было показано, что при тимомегалии у детей отмечаются Т-лимфопения, затрагивающая в основном CD4⁺-клетки, а также ослабление активации Т-клеток [4, 11—13]. Поскольку увеличение размера тимуса неизбежно сочетается с нарастанием числа тимоцитов, можно констатировать, что это нарастание парадоксальным образом связано с уменьшением количества Т-клеток на периферии и снижением их функциональных потенций. Уменьшение количества Т-клеток на периферии может быть результатом сдвига баланса при-

Уровень ТРЭК в лимфоцитах периферической крови пациентов с тимомегалией в сравнении с лицами без увеличения тимуса

Возраст, годы	Лица с тимомегалией		Лица без тимомегалии	
	число обследованных	ТРЭК, копий на 1000 лимфоцитов	число обследованных	ТРЭК, копий на 1000 лимфоцитов
До 2	30	29,62* (18,19—41,09)	10	73,34 (53,99—83,84)
2—10	13	8,90* (4,82—14,16)	36	16,37 (8,65—36,38)
11—18	4	2,17 (1,64—3,51)	17	5,02 (2,59—5,91)
40	11	3,39 (0,74—5,21) [14]	1	0,01

Примечание.* — $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

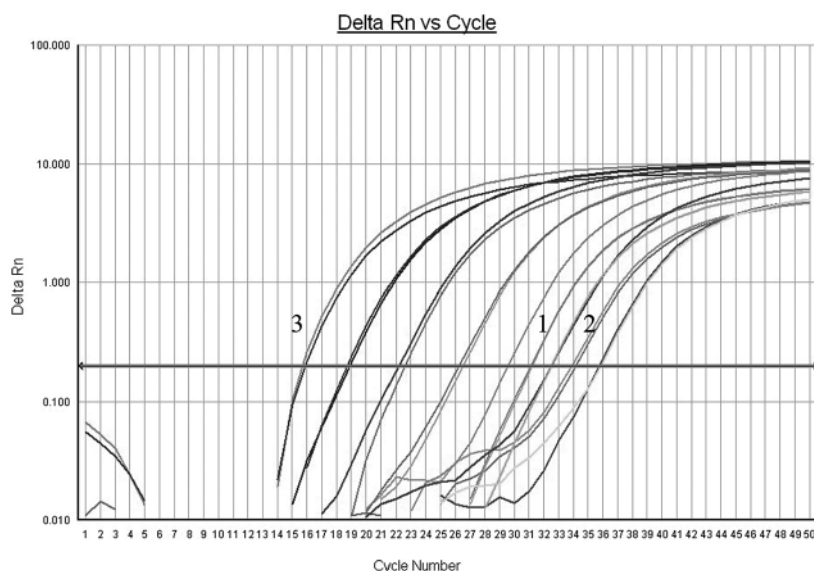


Рис. 2. Пример прохождения ПЦР для оценки содержания ТРЭК в лимфоцитах крови здорового ребенка и ребенка с тимомегалией одинакового возраста.

Представлены кривые накопления продуктов амплификации (в дублях): 1 – ДНК ТРЭК здорового ребенка; 2 – ДНК ТРЭК ребенка с тимомегалией; 3 — ДНК стандартов (10^7 , 10^6 , 10^5 , 10^4 , 10^3 , 10^2 , 10^1 копий/мкл). По оси абсцисс – номер цикла ПЦР; по оси ординат – Delta Rn (различие между значением Rn (нормированной репортерной флуоресценции) для реакционной смеси и фоновой флуоресценции).

роста их числа, обусловленного притоком Т-клеток из тимуса и их пролиферацией на периферии, и убыли клеток, связанной с их гибелью. Ни спонтанная пролиферация, ни спонтанный апоптоз Т-клеток у детей с тимомегалией не изменены [13]. Остается допустить возможность ослабленной эмиграции Т-клеток из тимуса, роль которой в становлении популяции Т-лимфоцитов в детском возрасте весьма существенна. В нашей работе мы провели исследование эмиграции Т-клеток из тимуса.

В таблице представлены данные о содержании ТРЭК в лимфоцитах крови пациентов с тимомегалией в сравнении с таковым у лиц без увеличения тимуса (обследован 1 человек 40-летнего возраста, группа сравнения для него взята из нашей предыдущей статьи [14]).

Оценка содержания ТРЭК в лимфоцитах крови детей с тимомегалией в возрасте до 2 лет и детей без тимомегалии той же возрастной группы показала, что при тимомегалии число копий ТРЭК в пересчете на 1000 лимфоцитов снижено в 2,5 раза — 29,6 (18,1—41,0) копии против 73,3 (54,0—83,8) копии в контроле (см. таблицу). Наблюдаемые различия высокодостоверны ($p=0,001$). При сопоставлении числа копий ТРЭК у детей до 2 лет с тимомегалией с показателями возрастной нормы, отраженными на рис. 1, оказалось, что они соответствуют нормальным показателям, свойственным примерно 8-летним детям, у которых функциональная активность тимуса снижена по сравнению с детьми более раннего возраста.

В дальнейшем (после 2 лет) разница в уровне ТРЭК у детей с тимомегалией в сравнении с детьми без увеличения тимуса менее выражена: в возрасте до 10 лет она составляет 1,8 раза. Тимомегалия у лиц старшего возраста — довольно редкая патология; тем не менее обследование единственного пациента 40 лет с тимомегалией показало практически полное отсутствие в клетках его крови ТРЭК (0,01 копии на 1000 клеток), что значительно ниже возрастной нормы (3,39 копий/тыс. клеток [14]).

Пример прохождения ПЦР в реальном времени для оценки содержания ТРЭК в лимфоцитах крови здорового ребенка и ребенка с тимомегалией приведен на рис. 2.

Ранее нами показано, что среди иммунологических отклонений, зарегистрированных у детей с тимомегалией, наиболее постоянно проявляется Т-лимфопения

с преобладающим снижением содержания $CD4^+$ -лимфоцитов, уровня пролиферативного ответа Т-клеток на митоген [13]. Кроме того, в предыдущих работах нами выявлено снижение содержания естественных регуляторных $CD4^+CD25^{hi}$ -Т-клеток и их основного внутриклеточного маркера FoxP3, а также усиление экспрессии генов супрессорных цитокинов TGF- β , IL-10 и IL-6 [15]. В этих работах нами высказано предположение, что снижение содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций в крови детей раннего возраста с тимомегалией обусловлено общим ослаблением продуктивного Т-лимфопоэза. В настоящей работе мы нашли подтверждение этому факту: нами получены прямые свидетельства ослабления эмиграции Т-клеток из тимуса в периферический отдел иммунной системы у детей с тимомегалией, т.е. ослабления у них процессов Т-лимфопоэза в тимусе.

В данной работе мы не касались вопроса о клинической значимости увеличения размеров тимуса. Тем не менее возникает вопрос о том, могут ли изменения иммунологических показателей, наблюдавшиеся у детей с тимомегалией, стать причиной иммунодефицита, имеющего клинически значимые последствия. В нашей работе показано, что у детей с тимомегалией имеет место ослабление выхода зрелых Т-клеток из тимуса, что, по-видимому, приводит к Т-лимфопении (в основном за счет снижения содержания $CD4^+$ -Т-клеток), с некоторым ослаблением уровня пролиферативного ответа на митоген, и эндогенной активации Т-клеток [13]. Эти изменения вызывают функциональный дефицит Т-клеточного звена иммунной системы и могут способствовать проявлению ее несостоятельности. Поэтому детей с тимомегалией следует рассматривать как детей из группы риска, предрасположенных к более частому возникновению заболеваний. Ослабление эмиграции Т-лимфоцитов при тимомегалии может также стать причиной усиления гомеостатической пролиферации, которая может исказить структуру популяции периферических Т-лимфоцитов и привести к нежелательным последствиям (например, та-ким, как аутоиммунная патология) в отдаленные сроки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ваганов П.Д., Арион В.Я., Михеева И.Г. и др. Профилактическая и оздоровительная тактика ведения детей с синдромом тимомегалии. *Педиатрия*. 2005; 6: 111—3.
2. Зайратьянц О.В. Синдром увеличенного тимуса (тимомегалия у детей). В кн.: Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В., Волощук И.Н. *Патология тимуса у детей*. СПб.; 1996.
3. Курбанов Т. Г., Алиев М. Г. Гиперплазия вилочковой железы у детей — физиология или патология? *Проблемы эндокринологии*. 1985; 1: 33—7.
4. Тюрин Н.А., Арион В.Я., Пушко Л.В. и др. Т- и В-компоненты иммунной системы при острых бронхолегочных заболеваниях у детей с тимомегалией и без нее. *Педиатрия*. 1991; 6: 39—42.
5. Douek D.C., McFarland R.D., Keiser P.H. et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature*. 1998; 396: 690—5.
6. Sempowski G.D., Hair L.P., Sundry J.S. et al. Effect of thymectomy on human peripheral blood T cell pools in myasthenia gravis. *J. Immunol.* 2000; 164 (4): 2808—17.
7. Livak F., Schatz D.G. T-cell receptor alpha locus V(D)J recombination by-products are abundant in thymocytes and mature T cells. *Mol. Cell. Biol.* 1996; 16: 609—18.
8. Ярилин А.А., Донецкова А.Д. Т-клетки — недавние эмигранты из тимуса. *Иммунология*. 2012; 6: 326-34.
9. Puck J.M. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: The winner

- is T-cell receptor excision circles. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129(3): 607—16.
10. Hochberg E.P., Chillemi A.C., Wu C.J. et al. Quantitation of T-cell neogenesis in vivo after allogeneic bone marrow transplantation in adults. *Blood.* 2001; 98(4): 1116—21.
 11. Ваганов П.Д., Мартынова М.И., Арион В.Я. Клинико-иммунологическая характеристика детей с синдромом увеличенной вилочковой железы и их коррекция. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2001; 46(3): 59—60.
 12. Зайратьянц О.В., Серов В.В., Кузьменко Л.Г. Новые данные о тимомегалии как синдроме врожденного (первичного) иммунодефицита. *Архив патологии.* 1990; 52(6): 33—9.
 13. Никонова М.Ф., Данько И.М., Ваганов П.Д., Ярилин А.А. Особенности популяции Т-лимфоцитов у больных с тимомегалией. *Иммунология.* 2008; 29(4): 201—6.
 14. Донецкова А.Д., Никонова М.Ф., Лахонина Н.С. и др. Ослабление эмиграции Т-лимфоцитов из тимуса при ревматоидном артрите. *Иммунология.* 2014; 38(4): 201—4.
 15. Донецкова А.Д., Никонова М.Ф., Данько И.М. и др. Регуляторные Т-лимфоциты у детей с тимомегалией. *Российский иммунологический журнал.* 2008; 2(4): 427—32.

REFERENCES

1. Vaganov P.D., Arion V.Y., Miheeva I.G. et al. Preventive and health tactics in children with thymomegaly. *Pediatriza.* 2005; 6: 111—3. (in Russian)
2. Zairatyanz O.V. Thymomegaly in children. *Thymus pathology in children.* SPb; 1996: 128—61. (in Russian)
3. Kurbanov T. G., Aliev M. G. Is thymus hyperplasia in children physiologic phenomenon or pathology? *Problemy jendokrinologii.* 1985; 1: 33—7. (in Russian)
4. Turin N.A., Arion V.Y., Pushko L.V. et al. T- and V-components of immune system at acute bronchopulmonary disease in children with and without thymomegaly. *Pediatriza.* 1991; 6: 39—42. (in Russian)

5. Douek D.C., McFarland R.D., Keiser P.H. et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature.* 1998; 396: 690—5.
6. Sempowski G.D., Hair L.P., Sundry J.S. et al. Effect of thymectomy on human peripheral blood T-cell pools in myasthenia gravis. *J. Immunol.* 2000; 164 (4): 2808—17.
7. Livak F., Schatz D.G. T-cell receptor alpha locus V(D)J recombination by-products are abundant in thymocytes and mature T cells. *Mol. Cell. Biol.* 1996; 16: 609—18.
8. Yarin A.A., Donetskova A.D. T-cells the recent thymic emigrants. *Immunologiya.* 2012; 33 (6): 326—34. (in Russian)
9. Puck J.M. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: The winner is T-cell receptor excision circles. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 607—16.
10. Hochberg E.P., Chillemi A.C., Wu C.J. et al. Quantitation of T-cell neogenesis in vivo after allogeneic bone marrow transplantation in adults. *Blood.* 2001; 98(4): 1116—21.
11. Vaganov P.D., Martynova M.I., Arion V.Y. The clinicoimmunological characteristics of children with thymomegaly syndrome and their correction. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2001; 46 (3): 59—60. (in Russian)
12. Zairatyanz O.V., Serov V.V., Kuzmenko L.G. New data on thymomegaly as syndrome of primary immunodeficiency. *Arh. patologii.* 1990; 52(6): 33—9. (in Russian)
13. Nikonova M.F., Dan'ko I.M., Vaganov P.D., Yarin A.A. The characteristics of T-lymphocytes in patients with thymomegaly. *Immunologiya.* 2008; 29 (4): 201—6. (in Russian)
14. Donetskova A.D., Nikonova M.F., Lakhonina N.S. et al. Decrease of T-lymphocytes emigration from the thymus in rheumatoid arthritis. *Immunologiya.* 2014; 38 (4): 201—4. (in Russian)
15. Donetskova A.D., Nikonova M.F., Danko I.M. et al. Regulatory T cells in children with thymomegaly. *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal.* 2008; 2 (4): 427—32. (in Russian)

Поступила 16.04.15

Клиническая фармакология и лекарственные средства

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 615.2/3.035.1

Романов Б.К., Сакаева И.В., Бунятян Н.Д., Васильев А.Н., Бондарев В.П., Прокофьев А.Б., Ягудина Р.И., Аляутдин Р.Н., Ковалева Е.Л., Переверзев А.П., Затолочина К.Э., Казаков А.С., Комратов А.В., Кошечкин К.А., Пастернак Е.Ю.

АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, 127051, Москва, Россия

Для корреспонденции: Романов Борис Константинович, доктор мед. наук, директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств. E-mail: Romanov@expmed.ru

♦ В статье представлен разработанный авторами алгоритм экспертной оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения. Взаимозаменяемый лекарственный препарат — это лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного (оригинального) лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный и количественный состав действующих веществ, вспомогательных веществ, лекарственную форму, идентичный путь введения и способ применения, произведенный в соответствии с требованиями правил надлежащей производственной практики. Взаимозаменяемость лекарственного препарата референтному лекарственному препарату определяется при государственной регистрации лекарственного препарата или при внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на уже зарегистрированный в Российской Федерации лекарственный препарат, при наличии заявления об определении взаимозаменяемости, поданного заявителем — держателем или владельцем регистрационного удостоверения на лекарственный препарат для медицинского применения.

Ключевые слова: взаимозаменяемость; лекарственное средство; биоэквивалентность; терапевтическая эквивалентность; алгоритм; экспертиза.

Для цитирования: Российский медицинский журнал. 2015; 21 (5): 43—47.

Romanov B.K., Sakaeva I.V., Bunyatyan N.D., Vasilyev A.N., Bondarev V.P., Prokofiev A.B., Yagudina R.I., Alyautdin R.N., Kovaleva E.L., Pereversev A.P., Zatolochina K.E., Kazakov A.S., Komratov A.V., Koshechkin K.A., Pasternak E.Yu.

THE ALGORITHM OF EVALUATION OF INTERCHANGEABILITY OF PHARMACEUTICALS

The research center of expertise of means of medical application of Minzdrav of Russia, 127051 Moscow, Russia