

Филиппова А.В.¹, Чжао В.¹, Колбин А.С.^{1,2}

ОЦЕНКА ИММУНОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, 197022, Санкт-Петербург;

²Санкт-Петербургский государственный университет, 196106, Санкт-Петербург

♦ В статье представлен обзор литературных источников, проведённый с целью характеристики иммуногенного потенциала лекарственных препаратов (ЛП) инсулина: от препаратов животного происхождения до современных генно-инженерных продуктов.

Выполнен обзор регуляторных требований, регламентирующих контроль безопасности продуктов инсулина. Установлено, что основное внимание при оценке безопасности ЛП инсулина сфокусировано на вопросе иммуногенности. Проведён анализ статей открытого доступа в информационной базе MEDLINE (Pubmed), позволяющих дать характеристику иммуногенного потенциала препаратов инсулина. В итоге в обзор по результатам отбора включено 17 статей. Выяснено, что информация об иммуногенном потенциале продуктов инсулина достаточно противоречива, что может определяться как особенностями проводимых авторами исследований, так и технологическими особенностями производства ЛП. Современные препараты аналогов инсулина (АИ) при рассмотрении данной группы в целом сопоставимы по характеристикам безопасности с ЛП человеческого генно-инженерного инсулина. Среди АИ наибольшим иммуногенным потенциалом обладают аспарт и гларгин, отмечены случаи образования кросс-реактивных антител между различными ЛП инсулина.

Ключевые слова: генно-инженерный инсулин человека; аналоги инсулина; биосимилярные лекарственные препараты инсулина; иммуногенность; безопасность.

Для цитирования: Филиппова А.В., Чжао В., Колбин А.С. Оценка иммуногенного потенциала различных препаратов инсулина. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(1): 35—40. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-1-35-40>

Для корреспонденции: Филиппова (Гурьянова) Анастасия Владимировна, аспирант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», 196106, г. Санкт-Петербург, E-mail: a.v.filippova2012@gmail.com

Philippova A.V.¹, Chzhao V.¹, Kolbin A.S.^{1,2}

THE EVALUATION OF IMMUNOGENIC POTENTIAL OF VARIOUS MEDICATIONS OF INSULIN

¹The First Pavlov St. Petersburg state medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation, 197022, St. Petersburg, Russian Federation

²The St. Petersburg state university, 196106, St. Petersburg, Russian Federation

♦ The article presents a review of publications implemented with the purpose to characterize immunogenic potential of medications of insulin: from preparations of animal origin to modern genetically engineered products. The review is presented concerning regulative requirements regulating control of insulin products safety. It is established that during evaluation of safety of insulin products the main attention is focused on issues of immunogenicity. The analysis of publications from open access in information database MEDLINE (Pubmed) was carried out, permitting to characterize immunogenic potential of insulin preparations. On balance, the review included 17 articles according the results of selection. It is established that information about immunogenic potential of insulin products is contradictory enough that can be determined by both characteristics of studies and technological particularities of production of medicinal insulin products. The modern preparations of analogs of insulin are in general comparative by their safety characteristics with medicinal preparations of human genetically engineered insulin. Among analogs of insulin the most immunogenic potential is specific to aspart and glargin. The cases of development of cross-reactive antibodies between various medicinal preparations of insulin are observed.

Keywords: human genetically engineered insulin; analogs of insulin; bio-similar medicinal preparations of insulin; immunogenicity; safety.

For citation: Philippova A.V., Chzhao V., Kolbin A.S. The evaluation of immunogenic potential of various medications of insulin. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2018; 24(1): 35—40. (In Russ.) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-1-35-40>

For correspondence: Anastasiya V. Philippova, post-graduate student of the chair of clinical pharmacology and evidence medicine of the First Pavlov St. Petersburg state medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127022, St. Petersburg, E-mail: a.v.filippova2012@gmail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 11.09.17

Accepted 26.09.17

Введение

По данным ВОЗ, уровень заболеваемости сахарным диабетом (СД) среди взрослого населения почти удвоился с 1980 по 2014 г. — с 4,7 до 8,5% [1]. Согласно прогнозам Международной федерации диабета, число больных СД к 2035 г. возрастёт на 55 % и составит около 592 млн [2].

Сегодняшний уровень развития диабетологии позволяет бороться уже не за сохранение жизни больного, а

за поддержание её качества [3]. Арсенал лекарственных препаратов (ЛП) инсулина расширился на заре тысячелетия и сегодня в распоряжении врача имеются не только инсулины человека, но и различные аналоги инсулина (АИ) [4].

Следует помнить о том, что все ЛП инсулина — это прежде всего биологические ЛП (БЛП), т. е., согласно определению, ЛП, содержащие в качестве активной субстанции вещество, которое было произведено с исполь-

зованием биологического источника или экстрагировано из него и для подтверждения характеристик и качества которого, а также для обеспечения и контроля производственного процесса необходимо использовать комбинацию физико-химических и биологических методов [5].

БЛП (терапевтические белки) содержат в составе готовых лекарственных форм (ГЛФ) белковые структуры (активное вещество и биологические примеси), что неизбежно отражается на их профиле безопасности. При проведении фармаконадзора по БЛП внимание должно быть сфокусировано на их иммуногенном потенциале [6].

Вопросу иммуногенности при регистрации и мониторинге безопасности инсулиновых продуктов уделяется особое внимание. Для регистрации воспроизведённого ЛП инсулина недостаточно доказать его структурную идентичность с оригинальным препаратом, необходимо доказать также, что разрабатываемый продукт не превосходит оригинал по характеристикам иммуногенности [7].

Таким образом, вопрос иммуногенности является ключевым для оценки пользы/риска применения препаратов инсулина, будь то генно-инженерные инсулины человека (ГИИЧ) или чужеродный для человеческого организма АИ. В настоящем обзоре представлен дифференцированный анализ данных, посвящённых характеристике иммуногенного потенциала ЛП инсулина: от животных инсулинов до современных биосимилярных ЛП, выполненный на основании открытых литературных источников. Дифференциальный анализ проводили по следующим признакам: первичная структура белка ЛП инсулина; характеристики ГЛФ (наличие нейтрального протамина Хагедорна — НПХ, кислотность среды); вид ЛП — оригинальное или воспроизведённое (биосимилярное) лекарственное средство.

Цель — провести оценку иммуногенного потенциала ЛП инсулина по данным литературы с учётом следующих факторов: первичная структура белка; характеристики ГЛФ; вид ЛП (оригинальный или биосимилярный).

Задачи:

1. Поиск ЛП инсулина, зарегистрированных ведущими мировыми регуляторными агентствами: Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA) и Минздравом Российской Федерации (МЗ РФ) с 1950 по 2017 г.

2. Анализ современных представлений об иммуногенном потенциале ЛП инсулина на основании данных литературы.

3. Характеристика иммуногенного потенциала зарегистрированных биосимилярных ЛП инсулина в зависимости от первичной структуры белка, характеристик ГЛФ и вида ЛП (оригинальный или воспроизведённый).

Материал и методы

Информация о статусе регистрации оригинальных и биосимилярных ЛП инсулина взята из реестров зарегистрированных ЛП (дата: 01.06.2017):

Государственного реестра лекарственных средств; Реестра европейского агентства по лекарственным препаратам (EMA); Реестра агентства по контролю за лекарственными препаратами и продуктами питания США (FDA).

Поиск регуляторных руководств проводили на сайтах указанных регуляторных агентств. Поиск статей проводился на электронном ресурсе MEDLINE (PubMed).

Поиск зарегистрированных ЛП инсулина на реестрах указанных регуляторных агентств проводился по запросу «Insulin» или «Инсулин» соответственно.

На основании материалов, полученных при уточнении регистрационного статуса препаратов инсулина, определены международные непатентованные названия (МНН) препаратов каждой из имеющихся фармакотерапевтических групп.

Для поиска регуляторных руководств использовался запрос «insulin safety», «biologics safety», «immunogenicity». Для поиска публикаций использовались поисковые запросы «insulin immunogenicity», «МНН immunogenicity», «insulin antibody (-es)», «МНН antibody (-es)».

Статьи проходили 3 стадии отбора: поисковый запрос, название, синопсис/абстракт. Отбирались статьи, отражающие современные представления об иммуногенном потенциале ЛП инсулина и дифференцированно характеризующие их иммуногенность. Затем проводили исключение дублирующих материалов.

Критерии включения: любая статья, изданная за период с 01.01.2007 по 01.06.2017, отражающая представления об иммуногенном потенциале ЛП инсулина, или любая статья (без временного ограничения даты издания), содержащая информацию по безопасности препаратов ГИИЧ и АИ, представленную в сравнительном ключе, в которой субъектом исследования является человек.

Критерии исключения: статьи, не имеющие открытого полнотекстового доступа.

Результаты

Обзор регистрационного статуса продуктов инсулина

При проведении поиска и изучении информации о статусе регистрации ЛП инсулина прослеживается их эволюция. Первыми зарегистрированными в мире ЛП инсулина были инсулины животного происхождения: препараты-экстракты поджелудочной железы животных (коров и свиней), которые широко применяли на заре инсулиновой эры — с 20-х годов XX века. Тогда же был изобретён способ пролонгации эффекта инсулина путём добавления в ГЛФ НПХ (белка по природе) [8].

В 1982 г. компания Eli Lilly впервые зарегистрировала ЛП инсулина человека, произведённый генно-инженерным путём с использованием *E. coli* [9]. С 1996 г. начинается история АИ [10], а с 2014 г. — биосимилярных ЛП инсулина.

На основании проведённого обзора регистрационных реестров ЛП складывается следующее представление о современном состоянии обеспечения ЛП инсулина: инсулины животного происхождения (бычий и свиной) к настоящему моменту утратили свой регистрационный статус. По профилю действия выделяют следующие фармакотерапевтические группы ЛП инсулина. Во-первых, ЛП ультракороткого действия: оригинальные препараты АИ, которые вследствие изменённой первичной структуры белковых цепей характеризуются изменённым фармакодинамическим профилем и начинают действовать незамедлительно после введения. Это препараты МНН лизпро, аспарт и глуглизин [10—12]. Во-вторых, препараты короткого действия — ГИИЧ. Их недостатком является то, что для начала терапевтического действия им необходимо перейти из формы

гексамеров в мономеры, что занимает 30—40 мин [9]. В-третьих, препараты средней продолжительности действия: препараты ГИИЧ, содержащие в своём составе НПХ, который превращает их в суспензию и замедляет фармакодинамический эффект. В-четвертых, препараты длительного действия: препараты АИ. Одной инъекции хватает для развития терапевтического эффекта длительностью от 1 до 3 сут. Это лекарства следующих МНН: гларгин, детемир, деглюдек [13—15]. В-пятых, смеси препаратов инсулина короткого и средней продолжительности действия: это двухфазные препараты, содержащие в различных пропорциях инсулин короткого или ультракороткого действия и инсулин, связанный с белком НПХ.

Поиск регуляторных руководств

При поиске регуляторных руководств были отобраны три основополагающих руководства: одно из них — руководство ЕМА по проведению фармаконадзора по биологическим ЛП, а также два руководства, посвящённые проведению клинических исследований по оценке иммуногенности биологических ЛП, в частности, препаратов инсулина [6, 7, 16].

Поиск статей открытого доступа

При проведении поиска статей на ресурсе PubMed (MEDLINE) по всем указанным поисковым запросам было отобрано суммарно 1489 статей, после прочтения названия — 295 статей; после прочтения абстракта — 17 статей, изданных с 1966 по 2016 г.

Обсуждение

Иммуногенность — основа безопасности БЛП. Внимание к иммуногенным свойствам БЛП обусловлено не только природой биологического соединения, зачастую являющегося чужеродным белком для организма человека, но и сложностью производственного процесса, предполагающего использование биологических систем для синтеза субстанции, что приводит к наличию в ГЛФ потенциально иммуногенных [6].

Термин «иммуногенность» с позиций безопасности БЛП определяют как любой нежелательный иммунный ответ, который рассматривается как потенциально клинически значимый и может потребовать каких-либо специфичных для данного продукта действий по снижению или контролю риска и может не иметь связи с идентифицированными рисками, характерными для данной активной фармацевтической субстанции, данной группы лекарственных средств или для примесей [6].

Оценка иммуногенности в рамках клинических исследований БЛП является одним из основополагающих аспектов его разработки. На развитие нежелательного иммунного ответа на ЛП может влиять целый ряд факторов: особенности препарата (структура белка субстанции, свойства готовой лекарственной формы, упаковка, примеси, агрегация вспомогательных компонентов), а также особенности субъекта (генетическая предрасположенность, возраст, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия, режим приёма БЛП, уже существующие у пациента антитела) [16].

В большинстве случаев развитие нежелательной иммунной реакции проходит бессимптомно и сопровождается лишь транзиторным увеличением концентрации антител в крови [6]. Однако развитие иммунной реакции может привести к жизнеугрожающим последствиям

(острая анафилаксия) или усложнить ход лечения (нейтрализующие или кросс-реактивные антитела) [16]. При проведении в 2013 г. сравнительной оценки природы нежелательных реакций БЛП и синтетических препаратов одной терапевтической группы (антинеопластические препараты и иммуномодуляторы) на основании изменений общих характеристик препаратов (SmPC) в Реестре европейского агентства по лекарственным средствам на пострегистрационном этапе за период с 2004 по 2011 г. было заключено, что нежелательные реакции иммунологической природы более характерны для БЛП, в то время как синтетические молекулы отличаются токсическими свойствами [17]. Это подтверждают теоретические предпосылки, изложенные в регуляторных руководствах по разработке БЛП.

Данные о характеристике классов антител, свойственных препаратам инсулина, неоднозначны [18]. Исходно инсулин-специфические антитела ассоциировались с антителами класса IgG [19]. Однако затем появились сообщения об обнаружении антител и других классов — IgM, IgA и IgE. Так, IgM обнаруживают в начале лечения ЛП инсулина [20—23]. Антитела классов IgM и IgG ассоциированы с развитием резистентности к инсулинотерапии [22], в то время как IgA и IgE ассоциируют с развитием аллергических реакций [21—24]. В литературе имеются сведения о том, что риск развития антител зависит от пути введения: при использовании некоторых видов помп риск развития антител выше [24].

Клинически наличие антител может проявляться развитием аллергических реакций [24—25], липодистрофий или липоатрофий в месте введения [24]. Наличие антител может приводить также к резистентности к ЛП инсулина или к лабильному течению СД [26]. Наиболее часто выражается в нарушении метаболического контроля и необходимости увеличения доз ЛП инсулина.

Оценке иммуногенности уделяется большое внимание при регистрации биосимилярных продуктов инсулина [7], однако сравнительных данных об их иммуногенном потенциале в литературе представлено немного.

Вопрос иммуногенности ЛП инсулина сформировался практически одновременно с началом применения животных инсулинов [27]. Свиные и бычьи инсулины, зарегистрированные в Европе и США, по первичной структуре активного вещества отличались от белковой цепи человеческого инсулина: свиной инсулин имел отличие в одной аминокислоте, а бычий — в трёх [18]. Первая доступная публикация, в которой рассматривается в сравнительном аспекте иммуногенность ЛП инсулина животного происхождения, относится к 1976 г. Авторы провели сравнительное исследование иммуногенности пролонгированных форм бычьего и свиного инсулина различных стандартов качества и наблюдали за динамикой титров антител у пациентов, ранее не получавших ЛП инсулина в течение 6 мес. Согласно полученным данным, все 3 образца бычьего инсулина оказались значительно более иммуногенными, чем ЛП свиного инсулина [28].

В дальнейшем опубликованы результаты сравнения титров АТ ЛП бычьего инсулина и ГИИЧ у пациентов с СД 1-го типа, получавших указанные виды препаратов инсулина на протяжении минимум 1 года. В анализ включены пациенты, как получавшие ЛП инсулина в анамнезе, так и пациенты, которые начали терапию инсулином впервые. По результатам, все группы, получавшие ЛП инсулина, имели значимо больший титр антител

по сравнению с субъектами, не получавшими инсулина, однако различий между группой, получавшей ГИИЧ и обеими группами, получавшими ЛП бычьего инсулина, не наблюдали [29].

В 1991 г. проведено сравнительное изучение иммуногенности ГИИЧ и свиного инсулина при терапии длительностью 1 год. Исследование проведено у больных СД, ранее не получавших ЛП инсулина. Было обнаружено, что титр антител у больных, получавших ГИИЧ, оказался значимо меньше, чем у больных, получавших свиной инсулин. Сделан вывод, что ГИИЧ обладает собственным иммуногенным потенциалом, но он менее иммуногенен, чем свиной инсулин [30].

В настоящий момент ЛП животных инсулинов уступили место АИ. Обе группы средств представляют собой чужеродные для человеческого организма белки, первичная структура которых отличается от таковой человеческого инсулина. Ввиду указанных отличий ГИИЧ от АИ последние могут играть важную роль в преодолении резистентности к ЛП человеческого инсулина. В 1997 г., через год после регистрации первого в мире АИ (Хумалог[®], инсулин лизпро) [10], вышла публикация, в которой описывался случай успешного преодоления тяжёлой резистентности к препаратам ГИИЧ при переводе пациента на инсулин лизпро. Через 1 год терапии уровень антител к человеческому инсулину снизился в 6 раз, а уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) — с 12,6 до 7,4% [31].

В литературе есть также сведения о том, что возможно развитие кросс-реактивных антител между препаратами ГИИЧ и инсулином аспарт у пациентов с СД 1-го типа при проведении терапии длительностью 1 год [32, 33].

Важными являются данные, полученные по результатам сравнительного метаанализа безопасности ЛП аспарт двухфазный 30/70 и ЛП человеческого инсулина. Davidson J. и соавт. отмечают возможность развития кросс-реактивных антител к аспарту и ГИИЧ, причём повышение титра таких кросс-реактивных антител более заметно у пациентов, получающих аспарт двухфазный 30/70. Тем не менее после 3 мес терапии эти различия в группах нивелируются. Не отмечаются они и через 1 и 2 года различий в титре антител между группами не отмечали [34].

Имеются данные о сравнительном исследовании эффективности и безопасности препаратов ГИИЧ в форме суспензии с НПХ и инсулина детемир. Исследование проведено у пациентов с СД 1-го типа, имело перекрёстный дизайн и сопровождалось терапией каждым из указанных ЛП в течение 6 нед. Оценку титра антител не проводили, однако доза инсулина, необходимая для поддержания эугликемии, для детемира была в 2,35 раза больше, чем для суспензии ГИИЧ, причём она возрастала в самом начале титрации [35]. Это служит косвенным признаком большего иммуногенного потенциала детемира по сравнению с ГИИЧ.

Отмечена возможность развития кросс-реактивных антител между аналогами инсулина аспарт и детемир при длительном (более 52 нед) лечении у детей с СД 1-го типа, которые не оказывали влияния на уровень HbA1c или на дозы инсулина [36].

Интересными представляются данные двухлетнего наблюдения за динамикой антител у пациентов с СД 2-го типа, получавших различные ЛП инсулина. Исследование проведено с привлечением пациентов с СД 2-го

типа, которые проходили амбулаторное лечение в одной из клиник г. Осака, Япония. В исследовании приняли участие как получавшие ранее терапию ЛП инсулина пациенты, так и не получавшие такой терапии. Пациенты имели различный анамнез противодиабетической терапии. В анамнезе отмечены: ГИИЧ или двухфазный ГИИЧ 30/70, гларгин, детемир, лизпро или двухфазный лизпро 50, аспарт или двухфазный аспарт 30/70. Период исследования составил 2 года. Результаты показали, что уровень антител у группы пациентов, получавших аналоги инсулина, не имел существенных отличий от уровня антител у пациентов, получавших ГИИЧ. Среди всех указанных препаратов АИ аспарт и гларгин оказались значимо более иммуногенны, чем остальные препараты АИ. Это может объясняться особенностями ГЛФ гларгина, имеющей кислую среду, а также тем, что гларгин при подкожном введении агрегирует. Оба эти фактора predisполагают к развитию иммуногенности [37, 38]. Также отмечено, что уровень антител значительно снижался при переходе с аспарта на лизпро. Кроме того, антитела у пациентов, применявших гларгин, сохранялись длительное время (несколько лет) после относительно короткого (3 мес) лечения ЛП гларгин [38].

Опубликованы результаты клинической разработки единственного биосимилярного ЛП инсулина — гларгин (рабочее название препарата — LY Glar). Серия публикаций посвящена двум основополагающим этапам клинической разработки ЛП. Согласно представленным данным, было проведено два масштабных исследования 3-й фазы: при участии больных СД 1-го типа (ELEMENT-1, 52 нед) и больных СД 2-го типа (ELEMENT-2, 24 нед). По данным клинических исследований, характеристики иммуногенности оказались сопоставимы, однако было отмечено, что на 4-й неделе лечения уровень антител в группе биосимилярного ЛП значимо повысился, однако это не имело клинических проявлений и к концу исследования титр антител в обеих группах оказался сопоставим [39, 40].

Заключение

Таким образом, на основании проведённого обзора литературы можно заключить, что сведения об иммуногенном потенциале ЛП инсулина достаточно противоречивы. Возможно, это объясняется тем, что развитие иммунной реакции у пациента зависит от огромного количества факторов, обусловленных как организмом пациента, так и свойствами ЛП. По приведённым данным, современные аналоги инсулина в целом сопоставимы по иммуногенным свойствам с препаратами ГИИЧ. Имеется информация о том, что наибольшим иммуногенным потенциалом среди АИ обладают аспарт и гларгин, что, вероятно, объясняется особенностями лекарственных форм. Иммуногенность ЛП животного происхождения объясняется несовершенством технологий очистки на заре инсулиновой эры.

Продукты биосимилярных ЛП для регистрации проходят строгий контроль иммуногенности и соответственно могут быть названы сопоставимыми по свойствам иммуногенности с соответствующим оригинальным ЛП.

Все же достаточно трудно прогнозировать иммуногенный потенциал препаратов инсулина, так как биологические препараты, характеризующиеся сложным производственным процессом, могут различаться по параметрам безопасности в рамках нескольких серий.

Особенно важно при проведении фармаконадзора по таким препаратам обращать внимание на параметры эффективности ЛП. Так, снижение эффективности с увеличением дозы применяемого препарата может являться предвестником серьёзных проблем, связанных с образованием антител, которые в ходе дальнейшего развития иммунной реакции могут оказывать влияние не только на эффективность данного ЛП, но и на ЛП данной фармакотерапевтической группы, что значительно усложнит подбор лекарственной терапии для больного.

Своевременное принятие мер по снижению риска в таких ситуациях (например, замена серии препарата) в случае биологических лекарственных продуктов может предотвратить развитие нейтрализующего эффекта антител, что в свою очередь может не только улучшить эффективность терапии, но и спасти больного от резистентности к группе биологических ЛП в целом.

Таким образом, при проведении мониторинга безопасности биологических ЛП очень важно обращать внимание на разные, казалось бы, незначительные детали, которые при своевременной реакции помогают предотвратить серьёзные и иногда необратимые последствия неоптимального режима применения данной группы препаратов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(п. п. 1, 2, 5—40 см. REFERENCES)

3. Всемирная организация здравоохранения. Российская Федерация. Статистические данные. Available at: <http://www.who.int/countries/rus/ru/>
4. Филиппова А.В., Чжао В., Колбин А.С. Клиническая разработка биосимилярных продуктов инсулина и его аналогов: современный этап развития. *Российский медицинский журнал*. 2017; 23(5): 269—74
1. World Health Organization. Global Diabetes Report. 2015. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 2015. Available at: <http://www.diabetesatlas.org/>
3. World Health Organization. Russian Federation: Statistics. 2012. Available at: <http://www.who.int/countries/rus/en/>
4. Filippova A.V., Chzhao V., Kolbin A.S. Clinical development of biosimilar products of insulin and its analogues: a modern stage of development. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 23(5): 269—74. (in Russian)
5. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20110721:EN:PDF>
6. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. 2016. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf
7. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2006. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf
8. Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. *Clin. Chem*. 2002; 48(12): 2270—88.
9. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Company Ely Lilly Humulin NDA 018780. 1982. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=018780>
10. Company Ely Lilly and Humalog NDA 020563. 1997. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/97/020563a_s003_071697.pdf
11. Novo Nordisk Inc Novolog NDA 020986. 2000. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/020986Orig1s061.pdf
12. US Sanofi Aventis. Apidra NDA 021629. 2004. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-629_Apidra.cfm
13. US Sanofi Aventis Glargin NDA 021081. 2000. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM327015.pdf>
14. Novo Nordisk Inc Detemir NDA 021878. 2005. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021878s000_Levemir.TOC.cfm
15. Novo Nordisk Inc Degludec NDA 203314. 2015. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/203313and203314Orig1s000TOC.cfm
16. European Medicines Agency. Guideline on Immunogenicity assessment of 7 biotechnology-derived therapeutic proteins. 2015. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/10/WC500194507.pdf
17. Ebberts H., Al-Temimi E., Moors E.H., Mantel-Teeuwisse A.K., Schellekens H., Leufkens H.G. Differences between post-authorization adverse drug reactions of biopharmaceuticals and small molecules. *BioDrugs*. 2013; 27(2): 167—74.
18. Fineberg S.E., Kawabata T.T., Finco-Kent D., Fountaine R.J., Finch G.L., Krasner A.S. Immunological Responses to Exogenous Insulin. *Endocr. Rev*. 2007; 27 (6): 625—52.
19. Reewes W.G., Kelly U. Insulin antibodies induced by bovine insulin therapy. *Clin. Exp. Immunol*. 1982; 50: 163—70.
20. Devlin J.G. Evidence for the existence of an IgM immunoglobulin to insulin. *Ir. J. Med. Sci*. 1966; 6(491): 507—10.
21. Faulk W.P., Karam J.H., Fudenberg H.H. Human anti-insulin antibodies. *J. Immunol*. 1971; 106(4): 1112—6.
22. Reisman R.E., Wicher K., Arbesman C.E. Immunotherapy with antigen E. *J. Allergy*. 1969; 44(2): 82—95.
23. Patterson R., O'Rourke J., Roberts M., Suszko I. Immunologic reactions against insulin. I. IgG anti-insulin and insulin resistance. *J. Immunol*. 1973; 110(4): 1126—34.
24. Radermecker R.P., Scheen A.J. Allergy reactions to insulin: effects of continuous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2007; 23(5): 348—55.
25. Radermecker R.P., Renard E., Scheen A.J. Circulating insulin antibodies: influence of continuous subcutaneous or intraperitoneal insulin infusion, and impact on glucose control. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2009; 25(6): 491—501.
26. Dixon K., Exon P.D., Hughes H.R. Insulin antibodies in the etiology of labile diabetes. *Lancet*. 1972; 1(7746): 343—7.
27. Bliss M. *The Discovery of Insulin*. Chicago: University of Chicago Press; 1982.
28. Chance R., Root M., Galloway J. The immunogenicity of insulin preparations. *Acta Endocrinol. Suppl. (Copenh)*. 1976; 205: 185—98.
29. Himanshu M., Bhat S.B., Ramchandran S., Bhat K.G., Kumar P.K. Immunogenicity of human and bovine insulin in type 1 diabetes mellitus patients. *Diabetes Technol. Ther*. 2008; 10(4): 305—9.
30. Ho L.T., Lam H.C., Wu M.S., Kwok C.F., Jap T.S., Tang K.T., et al. A twelve month double-blind randomized study of the efficacy and immunogenicity of human and porcine insulins in non-insulin-dependent diabetics. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1991; 47(5): 313—9.
31. Lahtela J.T., Knip M., Paul R., Anttonen J., Salmi J. Severe antibody-mediated human insulin resistance: successful treatment with the insulin analog lispro. A case report. *Diabetes Care*. 1997; 20(1): 71—3.
32. Pettitt D.J., Ospina P., Howard C., Zisser H., Jovanovic L. Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus. *Diabet. Med*. 2007; 24(10): 1129—35.
33. Raskin P., Guthrie R.A., Leiter L., Riis A., Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the

- management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23(5): 583—8.
34. Davidson J., Vexiau P., Cucinotta D., Vaz J., Kawamori R. Biphasic insulin aspart 30: literature review of adverse events associated with treatment. *Clin. Ther.* 2005; 27(Suppl. B): S75—88.
35. Hermansen K., Madsbad S., Perrild H., Kristensen A., Axelsen M. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care*. 2001; 24(2): 296—301.
36. Thalange N., Bereket A., Jensen L.B., Hiort L.C., Peterkova V. Development of Insulin Detemir/Insulin Aspart Cross- Reacting Antibodies Following Treatment with Insulin Detemir: 104-week Study in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Aged 2—16 Years. *Diabetes Ther.* 2016; 7(4): 713—24.
37. Hattori N., Duhita M.R., Mukai A., Matsueda M., Shimatsu A. Development of insulin antibodies and changes in titers over a long-term period in patients with type 2 diabetes. *Clin. Chim. Acta*. 2014; 433: 135—8.
38. Chance R., Root M., Galloway J. The immunogenicity of insulin preparations. *Acta Endocrinol. Suppl. (Copenh)*. 1976; 205: 185—98.
39. Ilag L., Deeg M., Costigan T., Hollander P., Blevins T.C., Edelman S.V., et al. Evaluation of immunogenicity of LY2963016 insulin glargine compared with Lantus(R) insulin glargine in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2016; 18(2): 159—68.
40. Hadjiyianni I., Dahl D., Lacaya L.B., Pollom R.K., Chang C.L., Ilag L.L. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine in patients with type 1 and type 2 diabetes previously treated with insulin glargine. *Diabetes Obes. Metab.* 2016; 18(4): 425—9.

Поступила 11.09.17
Принята к печати 26.09.17