

О.С. Кобякова, В.И. Стародубов, И.А. Деев,
А.Ф. Канев, Н.Г. Куракова, Л.А. Цветкова



Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Фронтиры и структурные трансформации глобального фармацевтического рынка

Обоснование. Для достижения технологического суверенитета Российской Федерации, превращения имеющихся научных заделов в востребованные технологии и технологически независимые сектора экономики особое внимание уделяется фронтальным направлениям мировой науки. Под фронтирами понимаются тематические области, на базе которых в парадигме импортоопережения будут разрабатываться российские критические технологии. **Цель исследования** — выделение наиболее перспективных ниш глобального фармацевтического рынка и фронтальных исследовательских направлений, ориентированных на их экспансию. **Методы.** Анализ объемов финансирования НИОКР ведущими фармацевтическими компаниями мира в период 2015–2022 гг., многокритериальный наукометрический анализ и тематическое картирование коллекции наиболее высокоцитируемых обзоров, опубликованных в 2020–2022 гг. и проиндексированных в БД Scopus. **Результаты.** Выполнен анализ объемов финансирования НИОКР ведущими фармацевтическими компаниями мира в 2015–2022 гг. и среднегодовых темпов их роста. Показано, что при ежегодном увеличении корпоративного бюджета на НИОКР в 2,8% к 2022 г. совокупные расходы на НИОКР ключевых игроков глобального фармацевтического рынка достигли 182 млрд долл. в год. При этом 60% этих средств (109,4 млрд долл.) пришлось в 2022 г. на топ-20 мировых фармацевтических компаний, инвестирующих в разработку новых лекарственных препаратов. Для сравнения приведены внутренние затраты на исследования и разработки Российской Федерации, которые с учетом дефлятора ВВП по состоянию на 8 апреля 2022 г. оцениваются в 48 млрд долл., из которых объемы бюджетного финансирования, предусмотренные в 2023 г. по приоритетному направлению Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям сохранения здоровья, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)», составят 39,5 млрд руб. Для актуализации перечня приоритетных направлений исследований и разработок выделены наиболее перспективные ниши глобального фармацевтического рынка и исследовательские направления, ориентированные на их экспансию. **Заключение.** В результате выполнения многокритериального наукометрического анализа и тематического картирования коллекции наиболее высокоцитируемых обзоров, опубликованных в 2020–2022 гг. и проиндексированных в БД Scopus, выделено 10 фронтальных направлений исследований, имеющих потенциал трансформации структуры глобального фармрынка.

Ключевые слова: инновационные лекарственные препараты, исследования и разработки, фронтальные направления, технологические лидеры, глобальный фармацевтический рынок, экспансия, Российская Федерация

Для цитирования: Кобякова О.С., Стародубов В.И., Деев И.А., Канев А.Ф., Куракова Н.Г., Цветкова Л.А. Фронтиры и структурные трансформации глобального фармацевтического рынка. Вестник РАМН. 2023;78(1):45–52. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2170>

45

Обоснование

Санкционное давление недружественных стран, характер введенного пакета санкций обуславливают необходимость стимулирования собственных технологий, в том числе в контексте достижения долгосрочных национальных целей, обеспечения современного уровня технологического оснащения отраслей экономики, решения задач импортозамещения. Технологический суверенитет невозможен без лидирующего участия сектора исследований и разработок, требования к которому многократно возрастают.

Окна возможностей для России могут возникнуть не столько в процессе повышения эффективности секторов экономики на базе уже имеющихся технологий, сколько в создании принципиально новых прорывных производств за счет ощутимого роста научной продуктивности. Поэтому в 2022 г. перед научным сообществом Российской Федерации была поставлена задача обеспечить переход от модели импортозамещения к модели импортоопережения. Для реализации нового этапа научно-технологического развития страны рекомендовано уделять особое внимание фронтальным направлениям мировой науки, т.е. тематическим областям, на базе которых будут разрабатываться российские критические технологии для экспансии на мировые рынки [1].

Для достижения технологического суверенитета, превращения имеющихся научных заделов в востребованные

технологии, а затем и в полноценные технологически независимые сектора экономики необходимо принять комплекс скоординированных мер, учитывающих особенности организации в России научной, инновационной, производственной деятельности, и обеспечить развитие исследований по широкому спектру направлений. Решению этой задачи будет способствовать четкое определение ориентиров в выборе направлений исследований, отвечающих задачам обеспечения независимости отечественной науки и востребованных основными стейкхолдерами научно-производственного процесса, а также оперативная координация необходимых прикладных и опытно-промышленных работ.

Решение указанных проблем и достижение кооперации всех участников отечественного научного комплекса на направлениях исследований, отвечающих задачам обеспечения технологического суверенитета, импортоопережения и минимизации импортозависимости отраслей российской экономики, предлагается осуществлять на основании данных отраслевых министерств Российской Федерации.

В рамках государственной поддержки данной тенденции и с целью ускоренного импортозамещения продукции, находящейся под санкционными ограничениями, в первую очередь критического оборудования и технологий, постановлением Правительства РФ от 30 марта 2022 г. № 510 были внесены изменения в Правила предоставления Единой субсидии на НИОКР. В соответствии

с этим постановлением, расширено понятие приоритетной продукции, которое, помимо продукции для реализации инициатив социально-экономического развития, включает также критичную продукцию и отдельные компоненты, в том числе сырье и материалы, производство которых на территории Российской Федерации ограничено или отсутствует [2].

Одновременно выполнена поставленная Президентом Российской Федерации (указы Президента РФ от 15 марта 2021 г. № 143 и № 144) задача по формированию новой государственной программы в сфере научно-технологического развития, которая стала центральным звеном управления и посредством которой в 2021 г. была осуществлена консолидация и начата приоритизация всех расходов федерального бюджета на научные исследования и разработки, а также на высшее образование и инновации [3, 4].

С целью обеспечения технологической безопасности Российской Федерации в 2022 г. началась разработка перечня критических технологий, необходимых для импортозамещения в важнейших секторах экономики, призванная обеспечить «перенастройку» реализуемых научных, технологических и инновационных проектов на задачи поддержки экономики и замещения критического импорта и переход к долгосрочным программам исследований (в рамках приоритетных направлений и фронтиров науки).

Для приоритизации тематик проектов полного инновационного цикла в рассматриваемой области представлялось важным выделить наиболее перспективные ниши глобального фармацевтического рынка и исследовательские направления, ориентированные на их экспансию.

Структурные трансформации глобального фармацевтического рынка: 2022 г.

С 2021 г. на глобальном фармацевтическом рынке наметилась тенденция к увеличению доли инновационных лекарств, среди которых все еще доминируют противораковые препараты, но наиболее быстрорастущим сегментом становится сектор иммунодепрессантов (рис. 1).

Глобальная фармацевтическая промышленность продолжает смещаться в сторону биотехнологий: согласно прогнозам, к 2026 г. биотехнологические продукты будут занимать основную долю в кластере топ-100 крупнейших по объему продаж лекарственных средств и составят 55% общего объема продаж топовых продуктов, что на 16% больше, чем в 2012 г. В 2019–2026 гг. рост CAGR рецептурных биотехнологических продуктов составит 9,6%, что почти в 2 раза выше аналогичного показателя для обычных фармацевтических препаратов (5,5% за тот же период) [6].

Выполненный обзор доступных аналитических материалов и научных публикаций позволяет выделить следующие структурные трансформации глобального фармацевтического рынка в перспективе до 2026 г. [6, 7–11].

1. Онкология сохранит статус крупнейшей области терапии в 2026 г. с долей рынка 21,7% и прогнозом продаж на уровне 311,2 млрд долл. Ожидания роста продаж онкологических препаратов эксперты объясняют увеличением доли иммуноонкологических препаратов, сегмент которых должен возрасти в среднем на 20,2% в 2019–2026 гг., достигнув 94,7 млрд долл., в основном за счет роста продаж ингибиторов PD-1 Keytruda и Opdivo. При этом продажи иммуноонкологических препаратов и ингибито-

O.S. Kobyakova, V.I. Starodubov, I.A. Deev, A.F. Kanev, N.G. Kurakova, L.A. Tsvetkova

Russian Research Institute of Health, Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russian Federation

Frontiers and Structural Transformations of the Global Pharmaceutical Market

Background. In order to achieve the technological sovereignty of the Russian Federation, the transformation of existing scientific reserves into in-demand technologies and technologically independent sectors of the economy, special attention is paid to the frontier areas of world science. At the same time, frontiers are understood as thematic areas on the basis of which Russian critical technologies will be developed in the import-saving paradigm. **Aims** — the purpose of the study is to identify the most promising niches of the global pharmaceutical market and research areas focused on their expansion. **Methods.** Analysis of the volume of R&D financing by the world's leading pharmaceutical companies in the period 2015–2022, multi-criteria scientometric analysis and thematic mapping of the collection of the most highly cited reviews published in 2020–2022 and indexed in the Scopus database. **Results.** The analysis of the volume of R&D financing by the world's leading pharmaceutical companies in the period 2015–2022, and their average annual growth rates, was carried out. It is shown that with an annual increase in the corporate R&D budget of 2.8%, by 2022 the total R&D expenditures of key players in the global pharmaceutical market reached \$182 billion per year. At the same time, 60% of these funds (\$109.4 billion) fell in 2022 to the top 20 global pharmaceutical companies investing in the development of new medicines. For comparison, the internal costs of research and development of the Russian Federation are given, which, taking into account the GDP deflator as of 08.04.2022, are estimated at \$48 billion, of which the amount of budget funding provided in 2023 for the priority direction of the Strategy of Scientific and Technological Development of the Russian Federation “Transition to personalized medicine, high-tech healthcare and technologies health savings, including through the rational use of medicines (primarily antibacterial)”, will amount to 39.5 billion rubles. Given the relatively low level of funding for domestic research and development of new medicines (compared to the budgets for R&D of pharmaceutical companies in the world), it seemed important to identify the most promising niches of the global pharmaceutical market and research areas focused on their expansion. **Conclusion.** As a result of multi-criteria scientometric analysis and thematic mapping of the collection of the most highly cited reviews published in 2020–2022 and indexed in the Scopus database, 10 frontier research areas have been identified that have the potential to transform the structure of the global pharmaceutical market until 2030.

Keywords: innovative medications, research and development, frontier directions, technological leaders, global pharmaceutical market, expansion, Russian Federation

For citation: Kobyakova OS, Starodubov VI, Deev IA, Kanev AF, Kurakova NG, Tsvetkova LA. Frontiers and Structural Transformations of the Global Pharmaceutical Market. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(1):45–52. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2170>

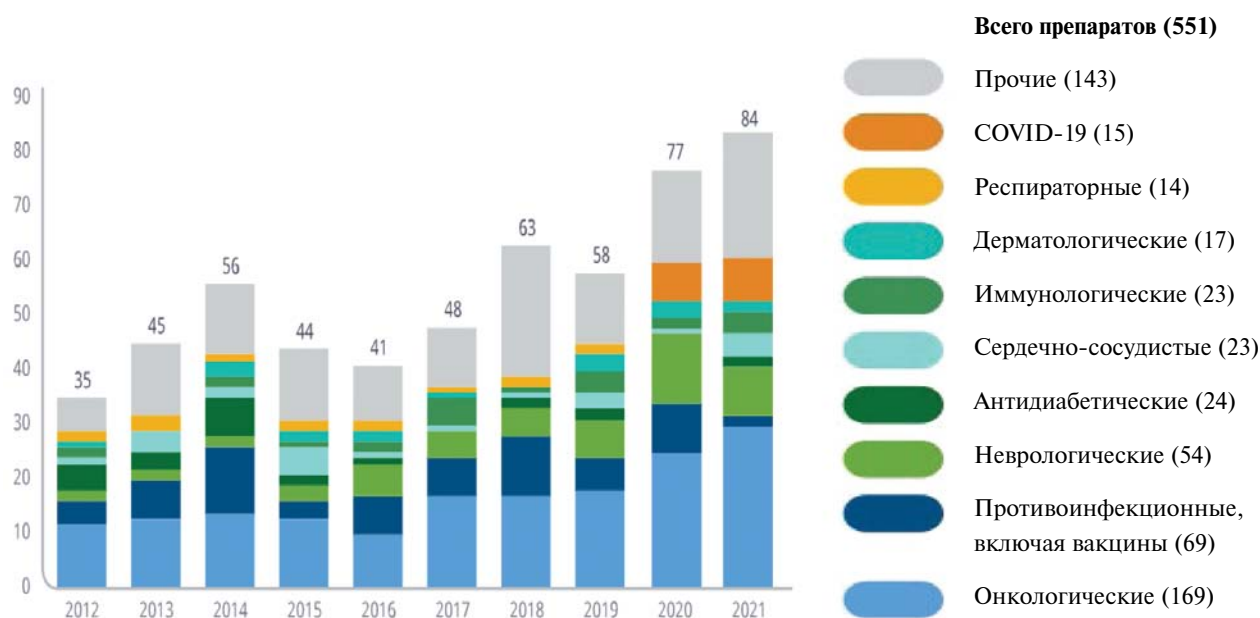


Рис. 1. Структура портфеля новых инновационных препаратов, 2012–2021 гг. [5]

ров протеинкиназ, как ожидается, составят 66% продаж в 2026 г.

2. Областью терапии с самыми высокими среднегодовыми темпами роста (14,3%) за 2019–2026 гг. будут иммунодепрессанты, в основном за счет широкого применения иммунотерапевтических агентов.

3. Сектор противоревматических препаратов в 2019–2026 гг., как ожидается, сократится в среднем на 1,9%, в результате объем их продаж составит 49,7 млрд долл. Снижение в этой области эксперты связывают с выходом на рынок биоаналогов препаратов Enbrel, Remicade и Humira, последний из которых потеряет эксклюзивность в США уже в 2023 г.

4. Продажи рецептурных лекарственных препаратов в 2019–2026 гг. будут расти со среднегодовым темпом в 7,4% и достигнут почти 1,4 трлн долл. (для сравнения: CAGR продаж рецептурных препаратов в 2012–2019 гг. составлял +2,7%). В целом мировые продажи рецептурных препаратов, за исключением дженериков, должны превысить 1,0 трлн долл. уже в 2023 г., а темпы роста рынка рецептурных препаратов в годовом исчислении — достигнуть +8,2% в 2025 г.

5. Продолжит рост рынок орфанных препаратов: его объем удвоится с 127 млрд долл. в 2019 г. до прогнозируемых 255 млрд в 2026 г., что демонстрирует ориентацию исследовательских программ фармацевтических и биотехнологических компаний на узкие группы пациентов и разработку продуктов для удовлетворения медицинских потребностей. Разработка орфанных препаратов поддерживается со стороны многих государств, и таким продуктам легче получить доступ на рынок.

6. В 2022 г. истек срок действия патентной защиты на широкую линейку оригинальных препаратов, что станет причиной недополучения прибыли от продажи таких лекарственных средств на сумму около 249 млрд долл.

Причинами дальнейшей структурной трансформации мировой фармацевтической индустрии с горизонтом прогноза до 2030 г. могут стать следующие факторы: увеличение объема продаж рецептурных препаратов, повышение результативности НИОКР, темпы прироста объема продаж препаратов наиболее перспективного сегмента мирового рынка — противоопухолевых лекарственных средств.

Тормозить развитие фармацевтической отрасли будет окончание сроков действия патентной защиты на ряд востребованных оригинальных лекарственных средств. Помимо этого, предполагается, что «сейсмическое» воздействие на мировую фармацевтическую промышленность может оказать выведение на рынок большого количества биосимиляров, что может повлиять на доходы от продаж компаний Большой фармы [7–11].

Роль локомотива фармацевтической отрасли по числу перспективных инновационных проектов сохраняет компания Roche. Несмотря на потерю 5,8% доли рынка, вероятно, из-за прекращения действия патентов на три биологических блокбастера компании (авастин, герцептин и ритуксан) в 2018–2019 гг., Roche остается ведущей биологической компанией по объему продаж с впечатляющими 9,6% мирового объема биотехнологий. На рынке в 2026 г. компания Roche намерена сохранить 9 из 50 биотехнологических продуктов в списке 100 крупнейших мировых продуктов по объему продаж в 2026 г., включая основные драйверы роста Oscrevus, Tecentriq, Perjeta и Hemlibra [6].

В топ-5 наиболее перспективных терапевтических направлений в 2022 г. вошли противоопухолевые, противодиабетические, противоревматические, противовирусные препараты и вакцины [6]. В 2022 г. компании GlaxoSmithKline, Sanofi, Pfizer и Merck & Co продолжили бороться за лидерство на рынке вакцин. Сегодня на долю этих четырех компаний приходится более 80% рынка в денежном выражении [12]. Среди терапевтических направлений, не вошедших в топ-5, особого внимания заслуживает кластер дерматологических лекарственных средств, темпы прироста которого за 2015–2022 гг. составили 10,4%, увеличившись с 12,1 млрд до 24,3 млрд долл. [12].

Объемы финансирования НИОКР в фармацевтической отрасли

Для реализации модели импортоопережения в фармацевтической отрасли критически важно осуществлять регулярный мониторинг исследовательских стратегий ведущих игроков глобального фармацевтического рынка,

а также объемов корпоративных НИОКР, выделяемых для экспансии на его нишевые сегменты.

В 2015 г. совокупный бюджет НИОКР ведущих фармацевтических компаний мира оценивался в 149,8 млрд долл., а в 2015–2022 гг. среднегодовые темпы его прироста, составившие 2,8%, привели к тому, что в 2022 г. расходы фармацевтических компаний на исследования и разработки увеличились до 182 млрд долл. При этом 60% этих средств (109,4 млрд долл.) приходится в 2022 г. всего на топ-20 мировых фармацевтических компаний, инвестирующих в разработку новых лекарственных препаратов [5]. Прогнозируется, что отраслевые расходы на НИОКР будут расти со среднегодовым темпом роста 3,2% до 2026 г., что ниже, чем среднегодовой темп роста в 4,6% в период с 2012 по 2019 г. [6].

Областью с наибольшей долей расходов на клинические разработки является онкология — 37,4% общего объема расходов и 28,7% общего количества одобрений FDA [6].

Лидером по объему бюджетов на НИОКР в 2022 г. являлась компания Roche с 9,9 млрд долл., однако наиболее интенсивное увеличение данного показателя отмечено у компаний Celgene и Regeneron Pharmaceuticals: среднегодовые темпы прироста расходов на НИОКР этих двух компаний в 2015–2022 гг. составляли по 11%, увеличились соответственно с 2,3 млрд и 1,6 млрд долл. в 2015 г. до 4,9 млрд и 3,4 млрд долл. в 2022 г. [12]. Самый большой бюджет на фармацевтические исследования и разработки до 2026 г. заявлен компанией Roche (12,9 млрд долл.) [6].

Для сравнения: внутренние затраты на исследования и разработки Российской Федерации (с учетом дефлятора ВВП по состоянию на 8 апреля 2022 г.) оцениваются в 48 млрд долл. США, а объемы бюджетного финансирования, предусмотренные в 2023 г. по приоритетному направлению Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям сбережения здоровья, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)», составят 39,5 млрд руб. [13]. Иными словами, объем финансового обеспечения приоритетного направления, ориентированного на создание отечественного высокотехнологичного здравоохранения, в несколько раз уступает бюджету корпоративного НИОКР каждой фармацевтической компании, входящей в топ-20 по этому показателю по итогам 2022 г.

В отсутствие четко сформулированного целеполагания от индустриальных партнеров отечественный сектор генерации знаний в течение последних 20 лет определял тематику НИОКР «снизу вверх», т.е. инициативным образом, исходя не столько из анализа векторов технологической эволюции того или иного отраслевого рынка, сколько из уже созданных научным коллективом заделов и освоенных компетенций. Такой формат и модель определения тематики исследований, как правило, приводят к избыточной детализации и фрагментации полученных результатов, которые трудно имплементировать и интегрировать в конечный рыночный продукт или технологию. Поэтому в 2022 г. в Российской Федерации началась разработка системы мер государственной научно-технологической политики, направленных на укрупнение научных проектов и придание им формата полного инновационного цикла, что в актуальной геополитической и социально-экономической ситуации представляется единственно возможным механизмом повышения практической эффективности отечествен-

ного сектора генерации нового научного, инженерного и технологического знания.

Однако точная формулировка поисковых задач квалифицированным заказчиком сама по себе не гарантирует создания передового научно-технологического решения, имеющего потенциал промышленной технологии. Исключительно важное значение приобретает согласованный с индустриальным партнером выбор фронтального направления исследований, позволяющий переориентировать производственные циклы на технологии нового поколения.

Учитывая неконкурентоспособность объемов бюджетирования отечественных НИОКР, имеющих целью создание новых инновационных лекарственных препаратов, представляется важным выделить наиболее динамично развивающиеся направления исследований, которые обладают потенциалом трансформации структуры глобального фармрынка до 2030 г.

Фронтиры глобального фармацевтического рынка: 2022–2030 гг.

Разработка алгоритма дифференциации фронтального и традиционного направлений исследований представляет собой самостоятельную поисковую задачу, включающую точное определение границ тематической области, установление оптимального уровня детализации формулировки фронта, выбор коллекции научных документов, набора аналитических процедур и принципов интерпретации полученных данных.

Выполнение многокритериального наукометрического анализа и тематического картирования коллекции наиболее высокоцитируемых обзоров, опубликованных в 2020–2022 гг. и проиндексированных в БД Scopus, позволило авторам настоящего исследования выделить 10 фронтиров рассматриваемой технологической области.

Фронт 1. Использование РНК как мишени для терапии. Эпидемия COVID-19 и разработка вакцин на основе мРНК привлекли пристальное внимание фармацевтических компаний к РНК как перспективной мишени для терапевтических воздействий при целом спектре различных заболеваний [14].

Так, Arrakis therapeutics, AstraZeneca, Roshe запустили ряд исследований в области разработки препаратов, нацеленных на РНК [15]. Создаются платформы для анализа библиотек РНК, которые с применением технологий машинного обучения будут содействовать в поиске терапевтических мишеней для воздействия на РНК. Планируется, что полученные препараты найдут применение в области кардиологии и пульмонологии, а также в лечении ряда редких заболеваний.

Особого внимания, с нашей точки зрения, заслуживают следующие два направления.

«**READTHROUGH**» терапия для лечения заболеваний, вызываемых миссенс-мутациями, — это инновационный подход, разрабатываемый компанией Upania [16]. Принцип метода — введение в организм пациента соединений, препятствующих преждевременному прекращению синтеза белков на рибосомах у пациентов с миссенс-мутациями. Подобное воздействие позволяет синтезировать полноценные белки, минуя преждевременные стоп-кодоны (отсюда название — «**READTHROUGH**» терапия), тем самым устраняя проявления мутации. Такой подход к лечению представляется эффективным, в частности, для ле-

чения ряда орфанных заболеваний, обусловленных миссенс-мутациями [17].

мРНК-вакцины. Несмотря на то что исследования в области синтеза мРНК-вакцин появились в конце 1980-х годов, данная тематическая область начала особенно динамично развиваться с началом пандемии COVID-19, когда вакцины на основе мРНК оказались одними из первых одобренных препаратов для иммунизации против вируса [18]. В настоящее время в разработке находится около 18 мРНК-вакцин, а компания Moderna заявила о разработке препаратов для профилактики 15 социально значимых заболеваний, в число которых входят лихорадка Денге, Эбола, ВИЧ, малярия и туберкулез [19].

Фронтир 2. Иммуноterapia злокачественных новообразований. Рисунок 1 наглядно показывает, что препараты, нацеленные на лечение злокачественных препаратов, стабильно преобладают в сегменте инновационных лекарственных средств. Главным трендом последних лет в этой области можно считать разработку и расширение показаний для иммунотерапии злокачественных новообразований [20].

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа и адаптивная клеточная иммуноterapia. Применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и адаптивная клеточная иммуноterapia становятся повсеместно распространенными методами борьбы со злокачественными новообразованиями [21]. В настоящее время существующие опции иммунотерапии в основном сфокусированы на стимулировании противоопухолевого цитотоксического иммунного ответа, опосредованного CD⁸⁺ Т-лимфоцитами [22].

Фотодинамическая терапия рака. Это еще одно перспективное направление лечения злокачественных новообразований. Цель метода — индукция иммуногенной клеточной гибели, имеющая потенциал для полной элиминации клеток опухоли. В настоящее время разработано третье поколение фотосенсибилизаторов. Перспективным представляется создание способов увеличения эффективности фотодинамической терапии, таких, например, как применение наночастиц с целью доставки кислорода в зону проведения терапии для преодоления негативных эффектов гипоксии, создаваемой микроокружением опухоли [23].

Фронтир 3. Новые механизмы действия иммунологических препаратов. Пристального внимания заслуживают новые тренды в разработке инновационных иммунологических препаратов, развитию которых способствует синтез методов иммунологии и искусственного интеллекта и биоинформатики.

Применение цифровых подходов для синтеза терапевтических моноклональных антител. Терапевтические моноклональные антитела — лекарственные препараты, демонстрирующие наиболее впечатляющую динамику продаж в последние годы. Новые достижения в компьютерном моделировании и дизайне белковых молекул, обусловленные развитием биоинформатики, способны значительно оптимизировать процесс создания новых терапевтических антител. Такие методы, как гомологическое моделирование и молекулярный докинг, уже нашли применение в сфере моделирования структуры антител [24]. Использование методов биоинформатики также позволяет оценивать иммуногенность и биофизические свойства белков. К активно развивающимся трендам в области моделирования и синтеза антител можно отнести биоинформатический анализ репозитория, содержащих данные секвенирования нового поколения, в частности

касающиеся рецепторов В-лимфоцитов. Кроме того, последние исследования в области разработки терапевтических антител фокусируются на синтезе антител нового формата — так называемых наноантител, лишенных L-цепи [25]. Такое изменение структуры позволяет наноантителам достигать, например, эпитопов активных центров ферментов, недоступных «классическим» антителам.

Ингибиторы янус-киназ. Основной эффект препаратов — ингибиторов янус-киназ состоит в модулировании иммунного ответа. Разрабатываемый компанией Abbvie препарат из данной фармакологической группы упадаци-тиниб, как предполагается, найдет широкое применение в лечении пациентов с аутоиммунными болезнями, такими как ревматоидный артрит, болезнь Крона, atopический дерматит и псориагатический артрит [26].

Ингибиторы интерлейкинов. Важно отметить, что внимание в области разработки и применения препаратов для модулирования иммунного ответа сместилось от ингибиторов TNF к ингибиторам интерлейкинов, что в большей степени связано с пандемией COVID-19, поскольку препараты данной группы нашли широкое применение в лечении коронавирусной инфекции [27].

Фронтир 4. Генная терапия. Исторически первым способом «исправления» дефектов в генах явилось введение генетического материала в клетки человеческого организма посредством вирусных векторов. Примером такой терапии может служить препарат Zolgensma, разработанный для лечения спинальной мышечной атрофии. Он доставляет исправный ген SMN1 в составе вектора аденоассоциированного вируса, достигающего двигательных нейронов по всему телу, что приводит к экспрессии нормального белка SMN, выживанию двигательных нейронов и улучшению состояния пациентов [28].

Прорывное направление в области генной терапии — применение CRISPR-Cas9 для точечного редактирования генома [29]. Метод имеет большую разрешающую способность, что делает его перспективным для лечения большого числа заболеваний — от вирусных инфекций до мутаций генов. Разработка генной терапии ведется достаточно активно: по прогнозам FDA, к 2025 г. будет утверждаться до 20 новых препаратов ежегодно [30].

Фронтир 5. Клеточная терапия. Один из последних прорывов в области клеточной терапии является технология CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell). Метод объединяет одновременно клеточную, генную и иммуно-терапию. Принцип метода — выделение иммунных клеток опухолей, их культивирование, генная модификация и повторное введение онкологическим больным. В настоящее время данная технология применяется у пациентов с лимфомами и лейкозами, однако предпринимаются попытки лечения и других злокачественных новообразований. CART-терапия была одобрена FDA в 2017 г. [31].

Фронтир 6. Разработка малых молекул. Почти 80% проводимых в настоящее время доклинических испытаний посвящено изучению малых молекул. Биофармацевтическая компания Global Blood Therapeutics (GBT) разрабатывает препарат Voxelotog для лечения *серповидноклеточной анемии* [32]. Действующее вещество препарата связывается с гемоглобином, ингибирует его полимеризацию и увеличивает сродство к кислороду, что предотвращает деформацию эритроцитов и восстанавливает нормальную доставку кислорода к органам и тканям. Значимость препарата признается регуляторами: FDA включило Voxelotog в программу ускоренного одобрения лекарств, EMA — в программу поддержки приоритетных лекарственных средств.

Еще один пример — *тройная комбинация малых молекул для лечения муковисцидоза*. Комбинация тезакафтор + ивакафтор + VX-659, одним из компонентов которой является новый препарат, улучшающий работу хлоридного канала при муковисцидозе, разрабатывается компанией Vertex Pharmaceuticals [33].

Фронтир 7. Новые способы доставки лекарственных средств. Наряду с созданием принципиально новых действующих веществ для лекарственных препаратов, пристальное внимание уделяется разработке способов доставки лекарственных средств. Необходимость таких исследований продиктована желанием обеспечить стабильную, устойчивую доставку действующего вещества, снизить терапевтическую дозу и токсичность препарата, а также улучшить комплаенс со стороны пациента. К относительно новым лекарственным формам можно отнести наночастицы, микросферы, липосомы, в той или иной мере справляющиеся с приведенными выше целями [34].

Фронтир 8. Пролекарство для пациентов с ВИЧ-инфекцией и множественной лекарственной устойчивостью. Фостемсавир — относительно новый препарат для лечения ВИЧ-инфекции, применение которого одобрено FDA в 2020 г. Представляет собой пролекарство, активная форма которого — темсавир — блокирует вирусный белок gp120, ответственный за связывание вируса с CD⁴-рецептором. Благодаря высокой консервативности gp120 появление устойчивости к препарату маловероятно, что делает его перспективным средством лечения пациентов со множественной лекарственной устойчивостью. Предварительные результаты исследований подтверждают эффективность препарата у этой категории пациентов [35].

Фронтир 9. Использование продуктов природного происхождения (natural products) для синтеза лекарственных средств. Продукты естественного происхождения всегда играли заметную роль в фармацевтической промышленности, в частности в области синтеза антибактериальных и противоопухолевых препаратов [36]. С течением времени, однако, доля препаратов естественного происхождения на фармацевтическом рынке начала снижаться, что было связано с очевидными трудностями выделения, определения структуры и стандартизации производства. Научные и технологические достижения последних лет позволяют преодолеть эти барьеры, что спровоцировало новую волну интереса к натуральным продуктам в качестве сырья для производства лекарственных препаратов. Примером препарата на основе продуктов природного происхождения может служить сульфорафан — индуктор KEAP1/NRF2-пути. Получаемое из брокколи вещество в эксперименте продемонстрировало положительный эффект на моделях болезни Паркинсона, хореи Гентингтона, болезни Альцгеймера, травматических повреждений спинного и головного мозга, инсульта, множественного склероза. В настоящее время проходит вторая фаза РКИ, призванная оценить эффективность препаратов на основе сульфорафана у пациентов с расстройствами аутистического спектра, раком молочной железы и внутричерепным кровоизлиянием.

Производство лекарственных средств на основе продуктов природного происхождения сопряжено с рядом трудностей. Так, классический способ выделения активных компонентов основывается на изоляции биоактивных экстрактов, повторяемой многократно. Применение на этапе выделения метаболомного анализа с использованием жидкостной хроматографии с тан-

демной масс-спектрометрией позволяет приоритезировать анализ перспективных экстрактов, что делает более эффективным процесс поиска новых активных соединений. Современные инструменты анализа генома способны выделить перспективные в плане производства активных веществ генетические последовательности микроорганизмов, а методы геномной инженерии позволяют запустить процесс экспрессии в удобных для культивирования микроорганизмах. Достижения в области культивирования микроорганизмов позволяют создать соответствующие условия для экспрессии генов, ответственных за синтез активных веществ природного происхождения. В Российской Федерации достаточно большой задел по разработке препаратов на основе средств растительного происхождения — страна занимает 8-е место по объему публикационного портфеля в данной области за 2017–2022 гг.

Фронтир 10. Бактериоцины как новое поколение противомикробных препаратов. Инфекции, вызываемые полирезистентными штаммами бактерий, объявлены глобальной угрозой для здоровья населения. Бактериоцины можно рассматривать как перспективный ответ на эту угрозу [37]. Вещества из группы бактериоцинов имеют ряд важных свойств, таких, например, как высокая селективность. Вместе с тем их применение ограничивается низкими биодоступностью и стабильностью, а также высокой производственной стоимостью. Современные возможности биоинженерии имеют потенциал для устранения указанных недостатков.

Заключение

На заседании Совета по стратегическому развитию и национальным проектам, состоявшемся в середине 2022 г., предложено следующее определение технологического суверенитета: «поддержание технологического паритета с ведущими странами мира, обладание ключевыми технологиями, определяющими возможность решения стратегических, социально-экономических и оборонных задач» [39]. При этом в качестве ключевой меры правительством Российской Федерации обозначена необходимость приоритизации таких тематических направлений науки, которые являются фронтальными (прорывными) и способствуют достижению целей национального развития при условии быстрой мобилизации необходимых ресурсов. Оперативный анализ и прогнозирование научных фронтиров и критических технологий названы ключевым элементом ускорения технологического развития страны. Особо подчеркнуто, что, учитывая быстроту создания, дивергенции и конвергенции технологий, акцент предстает сделать не просто на некоем окончательном видении будущего, но и на конкретных механизмах стыковки фронтиров с действительностью.

Определение перспективных направлений и трендов научных исследований — важнейшая составляющая процесса формирования национальной научной политики различных стран, как лидеров, так и аутсайдеров научно-технического развития. Необходимость восприятия национальной исследовательской повесткой фронтиров глобальной науки и использование фронтальных технологий для экспансии на глобальные рынки рассматриваются сегодня как фактор импортоопережения и роста конкурентоспособности Российской Федерации.

Результатом настоящего исследования стало формирование на основе наукометрического анализа и тема-

тического картирования коллекции наиболее высокоцитируемых обзоров, опубликованных в 2020–2022 гг., перечня наиболее динамично развивающихся тематических направлений, имеющих целью создание новых инновационных лекарственных препаратов и обладающих потенциалом трансформации структуры глобального фармрынка до 2030 г.

К числу исследовательских направлений, обладающих потенциалом здоровьесбережения и создания новых рыночных ниш, следует отнести следующие:

- использование РНК как мишени для терапии (терапия для лечения заболеваний, вызываемых миссен-мутациями, мРНК-вакцины);
- иммунотерапия злокачественных новообразований (ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, адаптивная клеточная иммунотерапия, фотодинамическая терапия рака);
- новые механизмы действия иммунологических препаратов (цифровые подходы для синтеза терапевтических моноклональных антител, ингибиторы янускиназ, ингибиторы интерлейкинов);
- генная и клеточная терапия;
- разработка малых молекул;
- новые способы доставки лекарственных средств;
- создание пролекарства для пациентов с ВИЧ-инфекцией и множественной лекарственной устойчивостью;
- использование продуктов природного происхождения (natural products) для синтеза лекарственных средств;
- бактериоцины как новое поколение противомикробных препаратов.

Представляется целесообразным в рамках каждого перечисленного направления инициировать в 2023–2025 гг. комплексные научно-технические программы и проекты полного инновационного цикла, направленные на до-

стижение результатов по приоритетам, установленным Стратегией научно-технологического развития Российской Федерации.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава России на 2022 г.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. О.С. Кобякова — постановка цели и задачи исследования, анализ полученных данных и формулировка заключения; В.И. Стародубов — концептуальный дизайн исследования, анализ современной научно-технологической политики; И.А. Деев — разработка методологии выделения фронтальных направлений исследований; А.Ф. Канев — анализ объемов финансирования НИОКР ведущими фармацевтическими компаниями мира в 2015–2022 гг., многокритериальный наукометрический анализ и тематическое картирование коллекции наиболее высокоцитируемых обзоров, опубликованных в 2020–2022 гг. и проиндексированных в БД Scopus; Н.Г. Куракова — разработка методологии выделения фронтальных направлений исследований; Л.А. Цветкова — анализ объемов финансирования НИОКР ведущими фармацевтическими компаниями мира в 2015–2022 гг., многокритериальный наукометрический анализ и тематическое картирование коллекции наиболее высокоцитируемых обзоров, опубликованных в 2020–2022 гг. и проиндексированных в БД Scopus. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку рукописи, одобрили окончательную редакцию статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Установочная стратегическая сессия Правительства Российской Федерации, посвященная вопросам научно-технологического развития российской экономики. Москва, Координационный центр Правительства РФ, 28 июня 2022 г.
2. Постановление Правительства РФ от 30 марта 2022 г. № 510 «О внесении изменений в Правила предоставления субсидий из федерального бюджета российским организациям на финансовое обеспечение затрат на проведение научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ по современным технологиям в рамках реализации такими организациями инновационных проектов». Available from: <http://government.ru/docs/all/140095/>
3. Указ Президента РФ от 15 марта 2021 г. № 143 «О мерах по повышению эффективности государственной научно-технической политики» // Официальный сайт Президента РФ. Available from: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/46506> (accessed: 24.02.2022).
4. Указ Президента РФ от 15 марта 2021 г. № 144 «О некоторых вопросах Совета при Президенте Российской Федерации по науке и образованию» // Гарант. Available from: <https://base.garant.ru/400448159> (accessed: 24.02.2022).
5. Report: Global trends in R&D: Overview through 2021. IQVIA Institute for Human Data Science, Feb. 2022. Available from: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-trends-in-r-and-d-2022> (accessed: 16.07.2022).
6. Evaluate Pharma — World Preview 2020. Outlook to 2026. Evaluate. 13th ed. July 2020. Available from: https://fondazionecerm.it/wp-content/uploads/2020/07/EvaluatePharma-World-Preview-2020_0.pdf
7. Announcing evaluate's next step — аналитические данные агентства Norstell. Available from: <http://evaluategroup.com> (accessed: 14.07.2022).
8. U.S. Food & Drug Administration. Available from: <http://fda.gov> (accessed: 15.07.2022).
9. European Medicines Agency / Science medicines Health. Available from: <http://ema.europa.eu> (accessed: 12.07.2022).
10. Fierce Pharma. Available from: <http://fiercepharma.com> (accessed: 22.07.2022).
11. The Pharma Letter. Available from: <http://thepharmalatter.com> (accessed: 16.07.2022).
12. Evaluate Pharma World Preview 2016, Outlook to 2022. Evaluate. 9th ed. September 2016. Available from: <https://studyres.com/doc/15496212/world-preview-2016--outlook-to-2022?ysclid=l63q2czkmo65058557>
13. Доклад Правительства РФ о реализации основных направлений государственной научно-технической политики, государственной программы в области научно-технологического развития, важнейших инновационных проектов государственного значения, 2022 (проект).
14. Damase TR, Sukhovshin R, Boada Ch, et al. The Limitless Future of RNA Therapeutics. *Frontiers Bioeng Biotechnol.* 2021;9:628137. doi: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.628137>
15. Amgen and Arrakis therapeutics announce multi-target collaboration to identify novel RNA degrader small molecule therapeutics. Amgen, Jan. 11 2022. Available from: <https://www.prnewswire.com>

- com/news-releases/amgen-and-arrakis-therapeutics-announce-multi-target-collaboration-to-identify-novel-rna-degrader-small-molecule-therapeutics-301458380.html (accessed: 22.07.2022).
16. Developing treatments for genetic diseases caused by nonsense mutations / Urania Therapeutics. Available from: <https://www.uraniatx.com/> (accessed: 22.07.2022).
 17. Schilff M, Sargsyan Y, Hofhuis J, et al. Stop Codon Context-Specific Induction of Translational Readthrough. *Biomolecules*. 2021;11(7):1006. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11071006>
 18. Hameed SA, Paul S, Dellosa, Giann Kerwin YD, et al. Towards the future exploration of mucosal mRNA vaccines against emerging viral diseases; lessons from existing next-generation mucosal vaccine strategies. *NPJ Vaccines*. 2022;7(1):71. doi: <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00485-x>
 19. Our journey to building the best version of Moderna. Read our 2021 ESG Report / MODERNA, 2021. Available from: <https://www.modernatx.com/> (accessed: 22.07.2022).
 20. DeLucia DC, Lee JK. Development of Cancer Immunotherapies. *Cancer Treat Res*. 2022;183:1–48. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-96376-7_1
 21. Shi T, Ma Y, Yu L, et al. Cancer immunotherapy: A focus on the regulation of immune checkpoints. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1389. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19051389>
 22. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:651–668. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5>
 23. Wang Z, Peng H, Shi W, et al. Application of photodynamic therapy in cancer: Challenges and advancements. *Biocell*. 2021;45(3):489–500. doi: <https://doi.org/10.32604/BIOCELL.2021.014439>
 24. Norman RA, Ambrosetti F, Bonvin AMJJ, et al. Computational approaches to therapeutic antibody design: established methods and emerging trends. *Brief Bioinform*. 2020;21(5):1549–1567. doi: <https://doi.org/10.1093/bib/bbz095>
 25. Naidoo BN, Chuturgoon AA. Nanobodies Enhancing Cancer Visualization, Diagnosis and Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9778. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22189778>
 26. Gajdosik Z. Upadacitinib tartrate: Tyrosine-protein kinase JAK1 inhibitor Treatment of autoimmune inflammatory diseases Treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs of the Future*. 2018;43(10):731–743. doi: <https://doi.org/10.1358/dof.2018.043.10.2849626>
 27. Han Q, Guo M, Zheng Y, et al. Current Evidence of Interleukin-6 Signaling Inhibitors in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2020;11:615972. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.615972>
 28. Broekhoff TF, Sweegers CCG, Krijkamp EM, et al. Early Cost-Effectiveness of Onasemnogene Apeparvovec-xioi (Zolgensma) and Nusinersen (Spinraza) Treatment for Spinal Muscular Atrophy I in The Netherlands with Relapse Scenarios. *Value Health*. 2021;24(6):759–769. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.09.021>
 29. Chira S, Gulei D, Hajitou A, et al. CRISPR/Cas9: Transcending the Reality of Genome Editing. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017;7:211–222. doi: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2017.04.001>
 30. Lapteva L, Purohit-Sheth T, Serabian MA, et al. Clinical Development of Gene Therapies: The First Three Decades and Counting. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020;19:387–397. doi: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.10.004>
 31. Cooper ML, Ottaviano G, DiPersio JF, et al. Off-the-Shelf CAR-T // Ghobadi A, DiPersio JF (eds). Gene and Cellular Immunotherapy for Cancer. Cancer Drug Discovery and Development. Humana, Cham; 2022. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-87849-8_7
 32. Savic RM, Green ML, Jorga K, et al. Model-informed drug development of voxelotor in sickle cell disease: Population pharmacokinetics in whole blood and plasma. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022;11(6):687–697. doi: <https://doi.org/10.1002/psp4.12731>
 33. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, et al. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018;379(17):1599–1611. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807119>
 34. Mitchell MJ, Billingsley MM, Haley RM, et al. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(2):101–124. doi: <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0090-8>
 35. Chahine EB. Fostemsavir: The first oral attachment inhibitor for treatment of HIV-1 infection. *Amer J Health Syst Pharm*. 2021;78(5):376–388. doi: <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa416>
 36. Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(3):200–216. doi: <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>
 37. Benítez-Chao DF, León-Buitimea A, Lerma-Escalera JA, Morones-Ramírez JR. Bacteriocins: An Overview of Antimicrobial, Toxicity, and Biosafety Assessment by in vivo Models. *Front Microbiol*. 2021;12:630695. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.630695>
 38. NESCO (2021). UNESCO Science Report: the Race Against Time for Smarter Development. S. Schneegans, T. Straza and J. Lewis (eds). UNESCO Publishing: Paris. Available from: <http://www.unesco.org/reports/science/2021/en/>
 39. Заседание Совета по стратегическому развитию и национальным проектам // Президент РФ: [сайт]. 2022. 18 июля. Available from: <http://kremlin.ru/events/president/news/69019> (дата обращения: 23.07.2022).

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кобякова Ольга Сергеевна, д.м.н., профессор [*Olga S. Kobyakova*, MD, PhD, Professor]; адрес: 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11 [address: 11, Dobrolyubova str., Moscow, 127254, Russia]; e-mail: kobyakovaos@mednet.ru, SPIN-код: 1373-0903, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0098-1403>

Стародубов Владимир Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vladimir I. Starodubov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: starodubov@mednet.ru, SPIN-код: 7223-9834, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3625-4278>

Деев Иван Анатольевич [*Ivan A. Deev*]; e-mail: deevia@mednet.ru, SPIN-код: 2730-0004

Куракова Наталия Глебовна, д.б.н. [*Natalia G. Kurakova*, PhD in Biology]; e-mail: idmz@mednet.ru, SPIN-код: 5741-6679, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1896-6420>

Канев Александр Федорович [*Alexander F. Kanev*]; e-mail: alexkanev92@gmail.com, SPIN-код: 5907-6834

Цветкова Лилия Анатольевна, к.б.н. [*Liliya A. Tsvetkova*, PhD in Biology]; e-mail: idmz@yandex.ru, SPIN-код: 8668-9347, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9381-4078>