

Нейтрализовать живой вирус

Вакцины спасают человечество от эпидемий, но не у всех пациентов после вакцинации вырабатываются антитела и не всем разрешены прививки. На этот случай существует только один надежный метод защиты от болезни — введение пациенту непосредственно готовых антител к вирусу.

Президенту США Дональду Трампу в октябре 2020 года ввели заведомо избыточную дозу 8 г двух моноклональных антител к SARS-Cov-2, что обошлось ему в \$16 тыс. Препарат был предоставлен американской компанией Regeneron Pharmaceuticals в ответ на запрос президентских врачей об «использовании из сострадания» — юридическая формулировка для временного разрешения на использование экспериментального лекарства. Вскоре после этого производитель препарата заключил соглашение со швейцарской компанией Hoffmann-La Roche о производстве и продаже за пределами США. А в ноябре 2020 года FDA выдало EUA-разрешение на использование антител для лечения COVID-19 с целью не допустить прогрессирования до тяжелой формы у амбулаторных пациентов из группы риска.

«Коктейли» против мутаций

В Европе, США и Китае уже появились свои панели нейтрализующих антител к основным шести эпитопам SARS-Cov-2 (эпитопы — части вируса, на которые в организме у заболевших вырабатываются нейтрализующие антитела) — их выпустили в производство около двух десятков фармацевтических компаний. В России панель антител, обладающих нейтрализующими свойствами к шести основным эпитопам вируса SARS-Cov-2, была создана в числе первых — в июне 2020 года. Далее необходимо было произвести первую промышленную партию продукта для доклинических испытаний на обезьянах и клинических испытаниях на людях. Стоимость таких работ составляет сотни миллионов рублей.

Одним из первых в мире разработчиков таких панелей выступил Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, расположенный в Новосибирском научном центре — Академгородке. Панель включает антитела, распознающие три участка спайк-белка вируса в области его взаимодействия с клеточным рецептором ACE2. Все они способны нейтрализовать живой вирус, четыре из них делают это в концентрации ($IC_{100} = 4-16$ нг/мл), что соответствует лучшим образцам, полученным за рубежом.

«Мы получили панель из шести основных нейтрализующих антител к четырем эпитопам коронавируса от переболевших пациентов, в том числе ультрапатентных, то есть работающих в очень низкой концентрации, — сообщил заведующий лабораторией иммуногенетики ИМКБ СО РАН Александр Таранин. — На модели животных они доказали свою высокую эффективность. Кроме того, их различные сочетания („коктейли“) продемонстрировали повышение устойчивости к мутациям. Мы также сравнили свои антитела с зарубежными, которые сами воспроизводили по детальным описаниям в научной литературе, в том числе с двумя антителами от Regeneron, и отметили отличную эффективность своей разработки».

«Как и американские разработчики, мы произвели перекрывающиеся антитела, то есть создали ситуацию, когда на один вирусный белок может „сесть“ два разных антитела, что обеспечивает дополнительную защиту



— На животных антитела уже показали свою эффективность

от мутаций, — пояснил Александр Таранин. — Для проверки мы создали специальную панель псевдовирюсов, чтобы проверить, как разные мутации влияют на нейтрализующую способность наших и воспроизведенных зарубежных антител. В ходе работы мы выяснили, что вирус имеет шесть основных эпитопов — три не перекрывающихся базовых и еще три, против которых можно получать нейтрализующие антитела, комбинируя пары антител, не конкурирующих друг с другом, и обеспечивая стопроцентную защиту от вируса».

Идеально для ранних стадий

Полученный препарат был испытан в дозировках 1 мг и 10 мг на килограмм веса пациента, в данном случае — хомяка, зараженного вирусом. Испытания на животных проводили совместно с отделом экспериментального моделирования и патогенеза инфекционных заболеваний Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины. Обе дозы показали высокие результаты в качестве профилактического введения, то есть до заражения. При введении 10 мг/кг размножение вирусной РНК блокировалось полностью. Уже с третьего дня падение веса в связи с болезнью прекращалось и начинался набор веса, характерный для здоровых хомячков. Лечение антителами актуально в первую очередь для групп риска — пенсионеров, врачей,

работающих в красной зоне, онкологических пациентов и людей с иммунодефицитом. Антитела держатся в крови пациентов и оказывают защитное действие вплоть до полугода, и существуют эффективные методики продления их действия.

В качестве терапевтического средства антитела не полностью блокируют размножение вирусных клеток, но в сотни тысяч раз снижают их количество. Вирусная нагрузка после введения антител на ранней стадии заболевания на порядки ниже по сравнению с группой, которой не вводили препарат. Это обеспечивает гарантированную защиту от тяжелой формы протекания заболевания и, соответственно, от летального исхода. Ранней стадией считаются первые дни заболевания, пока организм пациента не начал самостоятельно реагировать на заражение и в нем не включились необратимые механизмы, приводящие к цитокиновому шторму и тромбообразованию.

Введение готовых антител выгодно отличается от вакцинирования, например, тем, что в организме каждого человека нейтрализующие антитела образуются не только в разном количестве, но и к разным эпитопам вируса. Большая часть пациентов вырабатывают антитела сразу к нескольким эпитопам, другие — к меньшему количеству, но некоторые — к какому-то одному. Если иммунный ответ конкретного пациента окажется на самую мутирующую часть эпитопа, то его противовирусная защита будет заметно ослаблена. Панели антител обеспечивают пациента защитой от всех шести основных эпитопов.

Миллиард долларов за жизни

Для оперативной организации клинических испытаний и быстрого выпуска моноклональных антител правительство США выделило двух компаниям около миллиарда долларов, в частности компании Regeneron Pharmaceuticals, чья продукция спасла жизнь Дональду Трампу. За эти инвестиции компания обязалась выпустить на рынок 200 тыс. доз антител. Именно столько закупила Германия в данной компании. Это намного меньше, чем погибло от ковида людей, но это все-таки огромное количество доз, которыми не любая страна готова обеспечить своих граждан.

Наибольшие финансовые вложения приходится на разработку и клинические испытания, и государственные гарантии в решении таких вопросов играют определяющую роль. Даже очень крупные отечественные фармацевтические компании не решаются вложить огромные средства в дорогостоящий препарат без подстраховки в виде госгарантий. Речь не идет о спонсировании непосредственных работ из бюджета — крупный бизнес готов сам инвестировать в перспективный препарат, если государство на деле демонстрирует заинтересованность в успехе разработки. Такие гарантии в различных странах обычно предлагаются правительством, когда крупный бизнес берется за решение глобальных современных задач цивилизации: экономических, медицинских, экологических.

Вложения на этапе производства нужны уже заметно меньшего объема — в закупку клеточных линий для производства антител в биореакторах. На литр среды продуцент должен вырабатывать очень большое количество — примерно 5–10 г нейтрализующих антител.

Для этого используются модифицированные клеточные линии, специализированные генетические векторы. Если использовать самодельный продуцент, эффективность снизится до 1 г на литр, что существенно повысит себестоимость. Объем промышленных биореакторов может составлять 20 тыс. литров, что существенно снизит стоимость препарата. Одна загрузка такого реактора позволит произвести 20 тыс. доз, то есть спасти от смерти 20 тыс. человек. Приобретение препарата за рубежом на порядок снизит его доступность и, как следствие, число спасенных пациентов. Ориентировочная себестоимость препарата при высокой производительности в случае, если его выпуск не будет монополизирован, — \$50 за грамм.

Технологии быстрого реагирования

Отечественные фармацевтические компании оказались не готовы вкладывать средства в клинические испытания препарата, а сотрудничать с зарубежными производителями ученые отказались — не хотелось, чтобы россияне покупали в Китае собственную российскую разработку. Сегодня ученые склоняются к мнению, что совершили ошибку — за рубежом за 2020–2021 годы на производство поступит более десяти панелей антител к коронавирусу от разных разработчиков из Европы и США. Россия могла быть в этом списке. Но она попала в другой, приобретя зарубежную разработку. Компания «Фармсинтез», Институт биоорганической химии РАН и международная биофармацевтическая компания HiFiBio Therapeutics осенью подписали соглашение для проведения клинических испытаний, производства и коммерческих поставок на российский рынок импортного моноклонального антитела. Подробности об этом антителе, по всей видимости, были опубликованы в мае 2021 года в журнале Nature Communications.

По мнению Александра Таранина, при разработке стратегических продуктов Россия отличается от зарубежных институтов непреодолимой структурной, финансовой и идейной разобщенностью различных ведомств, которые вследствие этого не имеют возможности ускорить создание необходимого продукта, объединив усилия и сконцентрировав работу каждой научной группы на тех задачах, в которых они обладают наибольшим опытом.

За последние 13 лет появился уже третий коронавирус, как ни цинично это звучит, «регулирующий» численность человеческого населения. Чем шире распространяется каждая инфекция, тем выше вероятность появления нового мутанта, против которого не будут работать изобретенные вакцины и коллективный иммунитет. Чтобы иметь возможность противостоять таким мутантам, нужно иметь так называемую защиту «первой линии», технологию быстрого реагирования. Учитывая распространение различных типов мутантов в разных частях планеты, человечеству необходимо иметь мощное орудие защиты — панели высокоактивных нейтрализующих антител, комбинируя которые можно успевать блокировать очаги распространения наиболее опасных мутаций.

МАРИЯ РОГОВАЯ

Внутренняя и внешняя оборона

Принципиально новые препараты, высокоспецифично воздействующие на коронавирус, — моноклональные антитела против SARS-CoV-2. Они хорошо зарекомендовали себя при лечении больных с ослабленным иммунитетом, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, такими как сердечная недостаточность, лейкозы, врожденные иммунодефициты и другие, при которых высок риск смерти от ковида, рассказывает Елена Васильева, профессор, заведующая лабораторией атеротромбоза МГМСУ им. А. И. Евдокимова, главный врач городской клинической больницы №23 им. И. В. Давыдовского, главный внештатный специалист кардиолог Департамента здравоохранения города Москвы, член Клинического комитета по COVID-19 города Москвы.



«Клинические испытания проводились, лекарства показали хорошие результаты. Ожидаем, что в очень скором времени они начнут применяться и у нас в стране, — надеется Елена Васильева. — Моноклональные антитела следует применять в самом начале заболевания, когда еще не сформировался собственный иммунитет, и прежде всего у больных с исходно ослабленным иммунитетом». «В Москве сейчас проводятся испытания принципиально похожего препарата — на основе иммуноглобулинов, выделенных из плазмы людей, переболевших вирусом ковида, — продолжает она. — Исследования ведутся на базе ряда московских клиник. Ждем скоро результатов».

Не все годится

Одновременно с появлением новых лекарств для терапии COVID-19 идет и отказ от многих из тех, что применялись прежде. «Сейчас, когда накопился большой опыт в лечении ковида и даже прошел уже целый ряд рандомизированных клинических исследований препаратов при этом заболевании, круг лекарств значительно сузился, появилась определенность и понимание, — констатирует Елена Васильева. — Отказались от гидроксихлорохина и его аналогов вроде мефлохина (противомалярийные средства). Еще раньше отказались от препаратов, применявшихся для лечения ВИЧ, таких как лопинавир—ритонавир».

Серьезным оружием против коронавируса остаются стероидные гормоны, в частности, дексаметазон. Согласно клиническим исследованиям, он достоверно снижает смертность, примерно на треть, у больных в критическом состоянии. «Гормоны следует применять исключительно при тяжелом течении заболевания, в случаях сниженной сатурации. Нельзя проводить гормональную терапию при нормальном уровне кислорода в крови, когда заболевание протекает легко, — обращает внимание Елена Васильева. — Показано, что если стероиды давать при нормальной сатурации, они могут даже ухудшать течение заболевания».

«Относительно хорошо зарекомендовали себя в борьбе с ковидом и антикоагулянты, — продолжает профессор Васильева. — Они, как и гормоны, рекомендованы в тяжелых случаях — при угрозе развития „цитокинового шторма“ на фоне длительной лихорадки, при усилении процесса свер-