

Евгений Зеленский

Фарма.РФ



Как отечественные компании создают
лекарства будущего уже сегодня

Евгений Зеленский

**Фарма.РФ. Как отечественные
компании создают лекарства
будущего уже сегодня**

«Автор»

2023

Зеленский Е.

Фарма.РФ. Как отечественные компании создают лекарства будущего уже сегодня / Е. Зеленский — «Автор», 2023

Бытует мнение, что все хорошие лекарства – плоды западной мысли и зарубежного производства, в то время как российская фармацевтика не способна даже на качественные копии - дженерики. Головокружительный рост отечественной фармы за последние десятилетия может и должен разрушить эти стереотипные представления. Ведь наших компаний уже сейчас насчитываются сотни. Стремительно растут уровни сложности и объемы производства лекарств для лечения даже самых сложных заболеваний. А несколько флагманов российской фармы работают над молекулами, по своей технологичности не уступающими наиболее передовым разработкам международных компаний из списка Big Pharma. Нам есть чем гордиться! Если вам интересно узнать об индустрии отечественных лекарств, ее истории и достижениях - вы выбрали верную книгу!

© Зеленский Е., 2023

© Автор, 2023

Содержание

Предисловие	5
Введение – кто есть кто?	6
Глава 1. Где мы в пространстве и времени?	12
Немного предыстории	13
Здесь и сейчас	16
Глава 2. Онкология – в поисках причин и возможностей	21
Откуда берется рак?	22
Таргетная терапия – точно в цель	26
Иммунотерапия – мы тоже так умеем?	30
Искусственный интеллект и лекарства	38
Интервью с вице-президентом компании BIOCAD	41
Глава 3. Инфекционные заболевания – современный взгляд на древнейшие проблемы	43
Как все начиналось?	44
Откуда взялись антибиотики?	53
Вирусы. Маленький – не значит безобидный	58
С чем мы вышли на мировые рынки?	66
Глава 4. Биотехнологии – а что это?	70
Как сделать вакцину?	71
Молекулярная инженерия – переписывая код	73
Напечатайте мне ухо	77
Нанобиотехнологии – видно без микроскопа?	79
Глава 5. Куда мы идем? Инновации, тренды и какие технологии создают наше будущее?	81
Насколько мы «инновационные»?	82
А что дальше?	84
Благодарности	89
Глоссарий	90
Приложения	95
Список крупнейших российских компаний и основные направления портфеля их препаратов	95
Что почитать?	100
Источники	101
Об авторе	110

Евгений Зеленский

Фарма.РФ. Как отечественные компании создают лекарства будущего уже сегодня

Предисловие

Существует бесчисленное множество научно-популярных книг, увлекательным языком проливающих свет на устройство, тренды и перспективы самых разных сфер и областей человеческой деятельности.

Последние годы огромную популярность набрали тематики цифровых технологий и их стремительного развития, финансы и все, что связано с личным капиталом, а также книги посвященные индустрии создания игр, диетам, мозгу, саморазвитию и еще много чему, в чем может легко убедиться любой, кто заглянет на досуге в книжный магазин.

Будучи и сам любителем пройтись среди книжных полок, я еще со студенческих лет заметил, что книг, касающихся не менее динамичной и увлекательной темы – фармацевтической области, практически нет. А если и представлены, то с громкими обвинениями, что фарма травит нас и вообще все это химия и какой-то страшный заговор.

Наверное, хотелось бы более сбалансированных и справедливых взглядов на тему фармы у самой широкой публики. Многим, вероятно, будет интересно узнать, чем она действительно занимается, как устроена и чего пытается добиться. А особенно российская фарма, ведь это довольно молодая для нашей страны индустрия.

Нефть, газ, древесина, сталь и алмазы – о том, что Россия один из крупнейших в мире экспортёров самого широкого списка сырьевых товаров, знает, наверное, каждый. А вот об успехах нашей страны на ниве создания инновационных лекарств и биотехнологий, о росте десятков российских компаний, успешно конкурирующих уже и на международных рынках с объёмными портфелями качественных, наукоемких препаратов, известно лишь немногим посвященным. Целью этой книги я вижу попытку изменить такую ситуацию.

Многие годы мне самому хотелось прочесть что-нибудь об этой индустрии. Лучше понять, как устроена эта сфера, расположившаяся на стыках науки, медицины и высокотехнологичного бизнеса. Время шло, и я успел получить собственный опыт в этих направлениях. Выучиться на врача, провести ряд интересных лет в науке, а в дальнейшем и поработать на разных позициях в крупных фармацевтических компаниях. Мой опыт, конечно, не самый большой и значительный, но мне захотелось поделиться им и самому написать книгу, которую я столько лет искал. Постараться увлекательно рассказать о нашей отечественной фармацевтике, ее основных исторических вехах, последних трендах и важных достижениях, а также дать небольшой экскурс в те заболевания, с которыми лекарственная терапия борется все успешнее. С теми, что у многих на слуху – онкологическими и инфекционными заболеваниями.

Сейчас в ваших руках то, что из всего этого получилось и я надеюсь, что будет интересно!

Введение – кто есть кто?

Иван – биотехнолог. Молодой человек в светло-голубом хирургическом костюме, маске, стерильном головном уборе и неизменных латексных перчатках трудится над выделением особого белка, продуцируемого клеточными культурами. По ранее подтвержденной гипотезе этот белок оказался способен подавлять рост злокачественных клеток *in vitro*, то есть «в пробирке». На самом же деле не совсем в пробирке, а в специальном пластиковом флаконе, на дне которого плотным слоем растут миллионы живых клеток, в жидкой питательной среде – красноватой жидкости со сложным названием «DMEM». Ее состав тщательно продуман множеством исследователей и содержит все необходимое клетке для ее роста и размножения вне организма.

Сидя у особой камеры – бокса, отделяющего стерильное пространство внутри от остальной исследовательской комнаты, Иван пипеткой со стерильным носиком отбирает супернатант – ту самую жидкость из флакона.

Ловкими и точными движениями рук он переносит ее в плотно закрывающуюся пробирку. Затем добавляет к оставшимся на дне флакона клеткам свежую питательную среду и убирает флакон в термостат, круглосуточно поддерживающий температуру в 37 градусов по Цельсию при стабильном проценте содержания углекислого газа. Условия внутри термостата для клетки – второй дом и практически равноценная замена живому организму. Клетки будут и дальше расти в питательной среде и производить в процессе своей жизнедеятельности нужные вещества. А Ивану пора выделить искомое из уже имеющейся пробы.

Пробирку с супернатантом он отнесет к специальному прибору для разделения и очистки белков – хроматографу. Этот прибор основан на физико-химическом методе разделения смеси веществ через их распределение между двумя несмешивающимися фазами, но нам сейчас не понадобятся такие глубокие подробности.

Главное, что еще до обеда нужный белок в колонке хроматографа будет получен, а у Ивана еще много задач – он исследует другие элементы на десятках современных приборов передовой лаборатории.

Иван плотно общается с научными сотрудниками компании, часто имеющими за плечами значительный опыт исследовательской научной работы, высокие достижения, открытия, публикации и, конечно, солидные ученые степени. Коллективно они держатся на острие научной мысли и определяют направление поиска потенциальных механизмов и молекул, которые смогут превратиться в готовые лекарственные препараты.

Главные задачи Ивана – сохранение стерильности, максимальные точность и внимательность, а главное – понимание что его работа – часть огромной коллективной работы по созданию нового препарата, который будет спасать жизни пациентов.

Мария – исследователь. Девушка работает в отделе доклинических испытаний и недавно получила от Ивана новую выделенную активную субстанцию под кодовым названием RDX749.

Само по себе название шифрует молекулу о которой идет речь, чтобы доставшиеся путем долгих и трудных поисков знания о ее возможных свойствах не попали не в те руки и не подорвали сложную и дорогостоящую работу над новым препаратом.

Мария работает с линией лабораторных мышей (*in vivo* – на животных), у которых воссоздана опухоль, угрожающая сотням тысяч людей по всему миру и для лечения которой существующие возможности ограничены и малоэффективны.

Животных, безусловно, жалко, но надежных путей заменить такой подход пока придумать никто не смог, а некачественно исследованный препарат, в случае применения у людей, может оказаться в лучшем случае бесполезным, а в худшем – крайне опасным. Но «лучшего

случая» на столь ответственном этапе не существует и приходится работать на мышах, чтобы сохранить жизни и здоровье людям.

Мария вводит несколько дозировок RDX749 группе из сотни мышей с воссозданной опухолью, а такой же по численности группе контрольных мышей с той же опухолью вводит простой физиологический раствор. Именно две группы очень важны для прямого сравнения эффективности. Только так можно будет понять действует ли потенциальный препарат и наблюдаются ли какие-нибудь различия.

Многие эффекты уже были определены ранее, но в следующие два месяца Мария должна проверить практически самое важное – есть ли влияние RDX749 на продолжительность жизни мышей с опухолью. То есть буквально – есть ли лечебный, терапевтический эффект и смысл у всей этой работы.

Мыши будут получать введения препарата или контрольного раствора каждую неделю, ведь такие дозировка и режим были установлены в предыдущих фармакокинетических экспериментах, когда удалось выяснить, какую именно концентрацию и за какое время препарат набирает в различных органах и биологических жидкостях.

Спустя два месяца кропотливой и точной работы, наконец, стало ясно – препарат RDX749 не только работает, но в конкретной дозировке его эффективность максимальна!

Для удобной визуализации таких эффектов исследователями придуман особый, наглядный способ. Он еще называется графиком Каплана-Мейера, по именам создателей этой графической модели. Фиксируя на графиках летальный исход каждой конкретной мыши черточками, модель демонстрирует общую динамику в сравнении между группами.

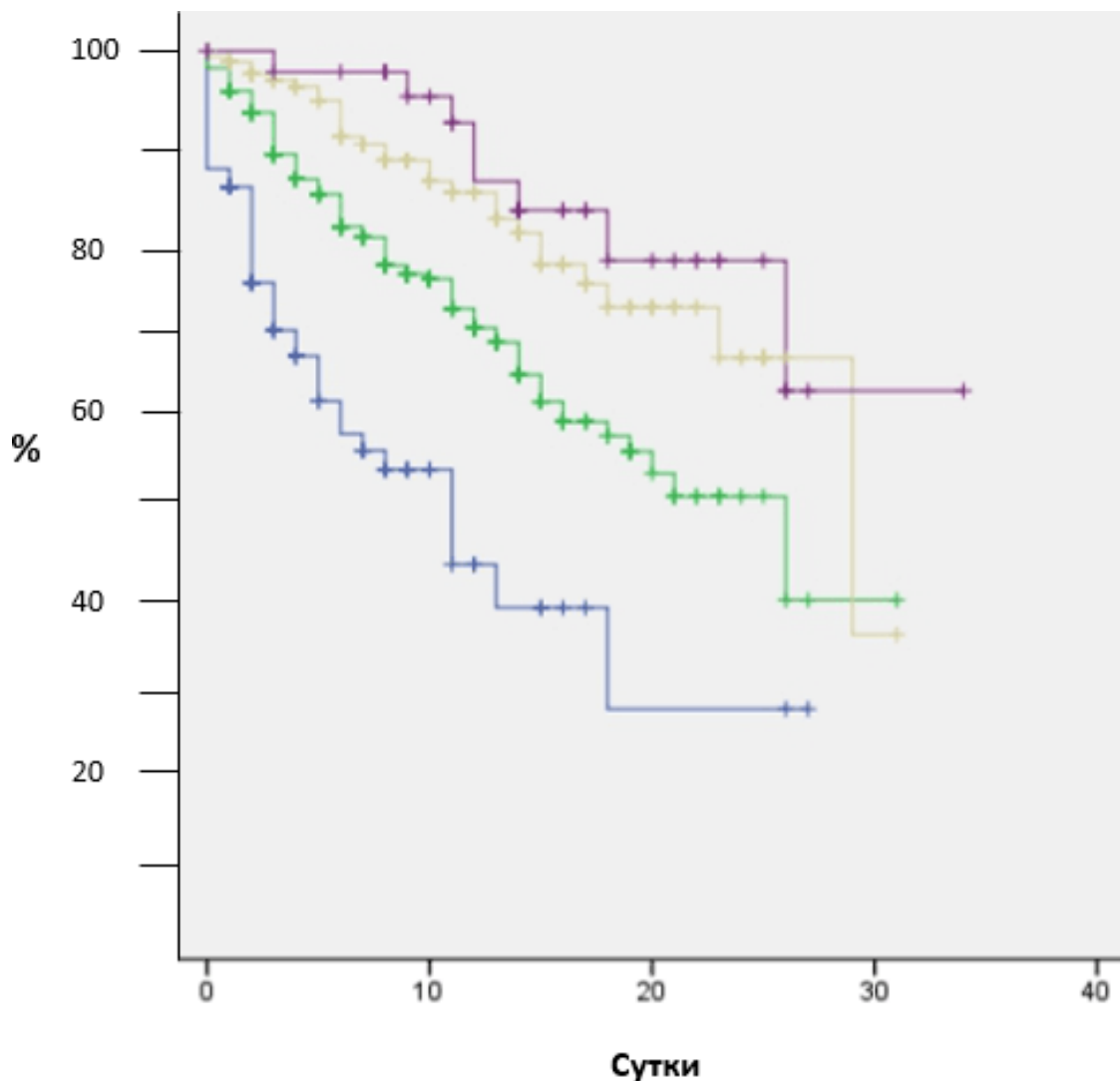


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера, как правило используемые для демонстрации динамики общей выживаемости

Судьба контрольных мышей, не получивших препарат, показана здесь на синем графике. Абсолютное число живых мышей по оси Y и время, выраженное в сутках, по оси X позволяют понять, что половина контрольных мышей, получавших физиологический раствор без лекарственного действия, уже не было в живых на одиннадцатые сутки эксперимента (медиана общей выживаемости – 11 суток), тем временем как получавшие исследуемый RDX749 жили заметно дольше.

Наилучший же эффект можно видеть у получивших дозу, эффект которой отображен на фиолетовом графике (самый верхний) – медиана общей выживаемости у них превысила месяц и даже приблизилась к сорока суткам. Это может казаться небольшим сроком, но ведь мы говорим о мышах и тем более мышах с опухолью – для них это солидное время! А идеальная доза позволила превысить срок при отсутствии лечения без малого в четыре раза!

Полный график и все данные мы, конечно, в условиях конфиденциальности и коммерческой тайны демонстрировать не будем, а понять и разделить радость Марии, передавшей эту информацию руководству – можно.

RDX749 был двадцать третьей молекулой, чьи свойства изучались в этом году и пока лишь он один получил шанс на проведение клинических испытаний уже на людях. Сперва на здоровых добровольцах, чтобы оценить насколько он безопасен и в каких дозировках его

концентрации в биологических жидкостях теперь уже человеческого организма приблизятся к оптимальным.

Затем на узкой группе пациентов с конкретным онкологическим заболеванием, для лечения которого и исследуется такое лекарство.

Первая и вторая фазы клинических испытаний считаются ранними этапами и проводятся на ограниченной обычно десятками пациентов популяции. А третья фаза, которую проведут уже на широкой группе людей с заболеванием – будет самой крупной и важной для последующей регистрации нового лекарства. Если, конечно, исследование окажется успешным.

В третьей фазе будет сравниваться эффективность нового потенциального препарата с уже известными и применяемыми врачами в практике, и «препарату-новобранцу» необходимо зарекомендовать себя не только безопасным для пациента решением, но и убедительно превзойти в эффективности уже использующиеся методы и препараты сравнения. Ведь зачем регистрировать что-то новое, что ничем не лучше старого, уже имеющегося?

Олег – монитор клинических исследований. Он носит деловой костюм, не работает в лабораториях, как Мария и Иван, зато часто бывает в командировках. Его работа связана с исследовательскими центрами, где проводят клиническое испытание, а это общение с врачами-исследователями по всей стране и, особенно, работа с многочисленной документацией. Каждое клиническое исследование подчиняется сложнейшему своду внутренних законов и правил, ведь речь идет о жизни и здоровье людей.

Проверка и тщательный аудит соблюдения таких правил в рамках исследования имеет название – GCP (Good Clinical Practice), что можно перевести как «надлежащая клиническая практика» и только результаты исследований, проведенных по ее строгому «уставу», могут признаваться всеми врачами в нашей стране и зарубежом.

Надо, кстати, отметить, что лабораторные этапы работы и производственные шаги в создании лекарства также имеют свои правила, описанные в соответствующих GLP (Good Laboratory Practice – надлежащая лабораторная практика) и GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика).

Все они вместе составляют международную систему норм и правил, позволяющую гармонизировать все подходы к работе на любом этапе, в какой бы стране ни проводилось исследование нового лекарственного препарата. Ведь все мы разные, а индустрия каждой страны имеет собственные традиции и подходы. Как сложно было бы без такой системы сопоставлять разные данные!

Олег – очень уравновешенный и внимательный человек. Работа с важными документами и переговоры с исследовательскими центрами удаются ему отлично.

Для каждого исследования существует свой дизайн – схема и модель, определяющая кто может участвовать и что вообще будет исследоваться. Качественно собранная информация о таких параметрах исследования – жизненно важна для последующей правильной статистической обработки и подачи досье (резюме) препарата на регистрацию, если эффект, показанный ранее в лаборатории и на ранних фазах, действительно будет воспроизведен и доказан на людях. На пациентах с конкретным заболеванием. Действительно спасет жизни или хотя бы позволит существенно их продлить.

Надежда – специалист по регистрации. Она тоже работает с документами, но если общение Олега опирается на коммуникацию с врачами-исследователями, то у Надежды – с представителями регуляторного органа. В случае России – с Минздравом (МЗ РФ).

Специалисты МЗ РФ оценивают каждое досье препарата-кандидата на регистрацию и, после тщательных проверок, принимают финальные решения о возможности и целесообразности регистрации. А также, в дальнейшем, и его доступа для пациентов. Их работа очень ответственна и важна, ведь это финальная инстанция, служащая фильтром от недобросовестных

или неэффективных разработок и несущая незримую ответственность перед каждым пациентом, который в дальнейшем получит лечение новым лекарством.

Еще до подачи бумаг на регистрацию, **сотрудники медицинского подразделения компании – Михаил и Анастасия**, активно трудятся, выясняя что может стать барьером на пути к внедрению нового препарата в клиническую практику, а что послужит рычагом и закроет важный пробел у врачей в лечении пациентов с конкретным заболеванием.

Например, препарат RDX749, в дальнейшем получивший международное непатентованное название эрлифизуниб (вымышленное название по аналогии с существующими молекулами, применяемыми в онкологии), показал наилучшую и статистически-значимую эффективность не у всех абсолютно пациентов с опухолью, а только у носителей мутации в определенном гене опухолевых клеток. А частота встречаемости такой мутации не превышает 40 % от всех случаев этого онкологического заболевания.

В дальнейшем мы еще будем говорить о многих таких мутациях и их роли в возникновении и прогрессии рака, а сейчас задача Михаила и Анастасии – наладить диагностику такой мутации в нашей стране, ведь ее важность не была очевидна прежде и методы определения в рутинной практике врачей, скорее всего, отсутствуют. Никто не смотрит есть она или нет, ведь не было ясно зачем это делать, какая в этом клиническая ценность и есть ли подходящая терапия.

Также эти методы не имеют тарифов оплаты, а значит медицинское учреждение, проводящее такую диагностическую методику, не сможет получить оплату из системы ОМС, распределяющей деньги, выделенные на лечение всех пациентов по определенным правилам. Нет таких тарифов и для нового препарата. А ведь онкологические пациенты в нашей стране получают помощь за счет государственных средств и этот процесс должен быть обязательно налажен.

Для получения таких тарифов на региональном и федеральном уровнях в системах оплаты медицинской помощи трудятся **специалисты по вопросам доступа – Игорь и Николай**. Они работают как с главными экспертами здравоохранения, так и с чиновниками министерств, обосновывая важность и необходимость включения новых диагностических и терапевтических решений в практику. А как следствие и включение нового лекарства в списки на оплату за счет государства. В этом им помогают и представители медицинской функции – уже знакомые нам Михаил с Анастасией, внутренние медицинские эксперты компании.

Елизавета – оператор производственной линии. Ее задачи – следить за сложным и разноплановым оборудованием производственного процесса по строгим техническим процедурам и в соответствии с уже описанными GMP. Малейшая ошибка и, либо процесс выпуска лекарственного препарата замедлится, а должные объемы не выйдут в срок, оставив учреждения без согласованных поставок. Либо же выйдет препарат с браком, производственным дефектом, что тоже очень-очень плохо. За отсутствием таких дефектов и высоким качеством всех продуктов, покидающих производственную линию, следит **Максим – специалист по качеству продукции**.

Даже логистика может заслужить отдельную книгу в силу своей сложности, ведь лекарственный препарат часто представляет из себя молекулу, требующую крайне деликатных условий хранения. Например, соблюдения холодовой цепи – когда каждый этап перемещения и хранения продукта (препарата) должен иметь идеальную и постоянную температуру (как правило низкую). Это важно, чтобы белковая молекула не разрушилась и не потеряла своей активности и лечебных свойств.

Игорь – водитель, тщательно следит не только за дорогой, но и за холодильным оборудованием, в котором он перевозит лекарственную продукцию и сырье от поставщиков к заводам и дальше в круговороте жизни препарата.

Иван и Николай, Мария и Анастасия, Олег и Надежда, Игорь и Максим – все они вместе, а также тысячи других сотрудников еще десятков разных функций и ролей в общем сложнейшем процессе – представители фармацевтической биотехнологической компании полного цикла. То есть компании, способной создавать препараты от поиска идеи и синтеза действующей молекулы до готового препарата. В уже хорошо известной врачам и пациентам упаковке, выдаваемой в лечебных учреждениях бесплатно за счет государства, а иногда продающейся в аптеках.

Весь описанный в самой упрощенной форме процесс часто занимает годы и требует слаженной работы многих тысяч людей с совершенно разными образованиями и навыками. А еще чаще – многомиллиардных вложений средств под колоссальным риском неудачи, ведь процент не достигающих удачного результата клинических исследований значительно превышает процент удачных.

Цена прогресса очень велика. Поэтому, когда мы видим высокую цену на препарат, можно не только лишь ругаться и винить во всем безмерную жадность и капиталистическую гонку фармацевтических компаний за прибылью. Но также и заглянуть за ширму этого сложного бизнеса. Понять, что создание нового лекарства было огромным риском, тяжелейшим трудом тысяч сотрудников с очень высокой квалификацией, на самом передовом, дорогом исследовательском и производственном оборудовании.

В экономике продукты, создающиеся такими сложными бизнес-моделями, называют продуктами с высокой добавочной стоимостью. В отличие от сырья, их прямую цену – себестоимость, сосчитать довольно сложно, так как она чрезвычайно многокомпонентная. А тем более трудно рассчитать ее заранее. Но именно такие высокотехнологичные сферы позволяют экономике государства расти, науке – развиваться, а людям – получать спасение от заболеваний, еще вчера имеющих репутацию неизлечимых убийц. Дольше жить и радовать своих близких.

Международные фармацевтические компании многочисленны, имеют солидные капиталы, огромные портфели сложнейших препаратов и богатую историю развития. Многие, как Jonson&Jonson, Novartis, Bayer, Pfizer, Roche и Merck нередко могут быть на слуху даже у людей далеких от медицины, особенно в нашу пост-пандемийную эру. А вот отечественная фармацевтика и ее успехи известны куда меньше.

Тем временем прорывы, достижения и высокие темпы развития, особенно собственных, наших российских компаний, не должны быть знакомы лишь узкому кругу посвященных.

Есть все основания полагать, что эта бурно растущая отрасль может и будет служить драйвером не только для российской науки и медицины, но и в целом для всей экономики нашей страны. Как и цифровые технологии – фармацевтика и биотехнологии по праву могут называться индустриями будущего.

Итак, мы будем говорить о российской фарме!

Глава 1. Где мы в пространстве и времени?

Мы начнем издали и прежде чем коснемся отдельных заболеваний и возможностей российской фармацевтики (или, как я часто буду впредь называть ее – фармы) в их лечении – поговорим об этой интереснейшей индустрии в целом. Такая картина позволит лучше определить наше место в текущей мировой сфере разработок лекарств, а также, в дальнейшем, лучше понимать не только трудности, с которыми приходится считаться, но и актуальные для нашей страны возможности.

Фарма издавна занимает особенное положение в мировой экономике. По праву считаюсь «королевой высокотехнологичности» – эта отрасль лидирует во всем мире по объему затрат на научные разработки.

Колоссальные средства, ежегодно вкладываемые в так называемый R&D (Research&Development – *исследования и разработки в переводе с английского*) у крупных международных игроков могут достигать 7, 10 и даже приближаться к 12 миллиардам долларов¹. Только вдумайтесь! При курсе около 90 рублей за доллар, как на момент написания данной книги, эта сумма превышает у некоторых компаний триллион рублей! А ведь это каждый год, это ежегодные расходы.

Как же компаниям окупить такие чудовищные расходы?

Одним из основополагающих драйверов роста глобального фармацевтического рынка выступают демографические факторы. Уже к концу 2022 года пресс-служба Организации Объединенных Наций (ООН) сообщила, что население Земли достигло 8 млрд человек. Таким образом, общее число живущих на нашей планете людей выросло на 1 млрд только за последние 11 лет². И этот тренд лишь усиливается, а по расчётам департамента ООН по экономическим и социальным вопросам, уже к 2050 году население Земли может превысить отметку в 10 миллиардов человек³.

Конечно, в условиях столь стремительного роста численности населения Земли, нагрузка на системы здравоохранения самых разных стран возрастает колоссальными темпами. В конечном итоге, для правительств это создает дополнительные вызовы по решению социальных вопросов. В системе здравоохранения – потребность увеличивать число врачей, готовых принимать и качественно лечить пациентов, ну а для фармы – необходимость разрабатывать и производить все больше эффективных лекарств.

Учитывая такую конъюнктуру, несмотря на общий спад последних лет, наблюдаемый в мировой экономике, фармацевтический рынок во всем мире неуклонно продолжает активно развиваться и расти.

Немного предыстории

Как и во всем мире, наша отечественная фарминдустрия имеет свою историю и богатые традиции.

Если коснуться самых ранних периодов – например конца XIX столетия – в царской России химико-фармацевтическая промышленность была представлена не слишком ярко. Редкие частные фармацевтические предприятия производили простые препараты, преимущественно растительного происхождения (настойки, мази, первые таблетки, сиропы), а также участвовали в переработке и фасовке лекарственных препаратов, привозимых в основном из европейских держав. Не всегда они, конечно, вообще были эффективны.

Небольшие, слабо модернизированные производства, не имея нужного оборудования, сырья, а часто и просто достаточной экспертизы – не могли производить сложных синтетических лекарств⁵.

Отсутствие адекватного потребности населения количества производимых собственными силами лекарственных средств в Российской Империи приводило к необходимости активно завозить их из Европы – импортировать. Вся потребность Империи в современных для тех лет лекарственных средствах до первой мировой войны удовлетворялась завозом их в основном из Германии и ряда других европейских стран. Так, например, за год до первой мировой войны было ввезено из-за границы более 450 тонн медикаментов. Тем временем реальная потребность в неорганических лекарственных средствах, даже при таком объемном на первый взгляд импорте, удовлетворялась всего на треть⁶.

После революции, молодое советское государство также не могло сразу выстроить успешную систему народного здравоохранения в отсутствии крепкой материальной базы. В рамках решений этой задачи маленькие химико-фармацевтические предприятия были национализированы и объединены в специальное управление «Фармцентр», затем реорганизованный в главное управление химико-фармацевтическими заводами Главфармзав. Перед новой структурой была поставлена тяжелейшая задача – в условиях тотального дефицита сырья, скупой материально-технической базы и отсутствия достаточного числа опытных специалистов запустить советскую химико-фармацевтическую промышленность⁷.

В первой же пятилетке объем производства лекарственных средств на предприятиях химико-фармацевтической промышленности практически удвоился. Неуклонно увеличивались как масштаб производства, так и ассортимент лекарственных средств.

Во второй пятилетке, в рамках расширения производства на отстроенных заводах, было организовано производство более сорока новых препаратов. Огромное значение имела организация в тот период производства кофеина из отходов чайного формовочного материала, а также выработка акрихина – противомаларийного препарата.

В экстремальных условиях Великой Отечественной войны неизмеримо повысилась значимость работы предприятий фармацевтической промышленности ввиду очевидной необходимости снабжать как армию, так и сильно страдающее от тягот военного времени население. Несмотря на тяжелейшие условия, к 1944 г. объем продукции химико-фармацевтической промышленности по сравнению с 1943 г. возрос на 22 %, что, несомненно, являлось народным подвигом перед лицом громадной проблемы дефицита медикаментов и растущего числа раненных и больных советских граждан.

Дальнейшая, послевоенная динамика развития советской фармацевтической промышленности также была ярко положительной, как по общим темпам и объему выпускаемой продукции, так и по неуклонному расширению лекарственных наименований⁸.

Активно развивалось производство недавно к тому времени открытых антибиотиков и витаминов (я еще посвящу этому важнейшему событию внимание в следующих главах), что в условиях далеко не всегда полноценного питания граждан страны, перенесшей столько испытаний, было крайне важным шагом в улучшении общих показателей здравоохранения.

Всего за шесть лет (1959–1965) фармацевтическая промышленность освоила технологии создания более чем двухсот новых уникальных препаратов и лекарственных форм!

Существенная роль в следующие 70е и 80е годы в СССР отводилась и внешнеэкономическим связям, преимущественно со странами социалистического блока. Выстраиванию плодотворного научного и технического сотрудничества⁸.

Наступивший в 1991 году распад СССР и переход отечественной экономики к отношениям в условиях открытого рынка – не был простым. Как и для многих других сфер экономики, для фармацевтики он сопровождался сложными процессами разгосударствления собственности, либерализации цен и активным внедрением страны в мировую экономику. Фармацевтический рынок столкнулся с многочисленными изменениями, в итоге приведшим к кардинальному изменению всей системы управления деятельностью относящихся к сектору организаций.

После ликвидации Минздрава СССР, Всесоюзное объединение «Фармация» реорганизовалось в Российское импортно-экспортное объединение «Фармимэкс»⁹.

Как вспоминают очевидцы, это были трудные времена плавающих и, часто, крайне завышенных цен, а во многих регионах и откровенного дефицита необходимых препаратов. Но в противовес трудностям возрождения и развития собственного производства, свободный рынок позволил зарубежным компаниям активно входить в экономическое сотрудничество с Российской Федерацией и, постепенно, количественный рост фармацевтических организаций и филиалов зарубежных компаний увеличил объем зарегистрированных в стране препаратов более чем на 500 %¹⁰.

В середине 2000-х годов Правительство Российской Федерации стало уделять значительное внимание здравоохранению и важнейшему для него базису – развитию фармацевтического рынка. Принятая стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года предполагала осуществление ряда стратегических мероприятий для выхода на качественно новый уровень развития и обеспечения населения нашей страны лекарственными средствами и медицинскими изделиями.

В различных субъектах Российской Федерации стали активно формироваться фармацевтические кластеры, например, группы компаний разработчиков и производителей, научно-исследовательские центры, новые ВУЗы, технопарки, бизнес-инкубаторы, стартапы и многие другие игроки, работающие в смежных сферах деятельности и способные в синергии друг с другом усиливать конкурентные преимущества всего кластера. Российская фармацевтика активно входила в новую эпоху.

Первыми компаниями, например, в региональном фармацевтическом кластере Санкт-Петербурга стали: ООО «Герофарм» с проектом создания комплекса по производству лекарственной продукции с объемом инвестиций свыше миллиарда рублей. ЗАО «Биокад» с его масштабным проектом строительства предприятия по производству лекарственных средств в твердом и жидком виде; ООО «Неон» с проектом производства химико-фармацевтической продукции с объемом инвестиций более 900 млн. рублей и ряд других.

Программа имела большой успех и позволила многим российским компаниям получить «билет в жизнь», вырасти, а сейчас уже и уверенно конкурировать со многими крупными западными компаниями, как по уровню общей технологичности и качества своих продуктов, так и в инновационности разработок.

Например, компания «Биокад» стала одной из крупнейших отечественных биотехнологических инновационных компаний полного цикла, то есть от поиска молекулы и ее генной инженерии, до массового производства и маркетинговой поддержки.

Уже более 20 лет эта компания успешно объединяет научно-исследовательские центры мирового уровня, передовое фармацевтическое и биотехнологическое производство, а также систему доклинических и клинических исследований, соответствующую всем международным стандартам.

Кстати, именно на примерах работы сотрудников компании «Биокад» и было написано введение к этой книге!

Здесь и сейчас

Последние 10 лет фармацевтический рынок России также продолжает свой активный рост и по прогнозным значениям в 2023 году должен превысить по объему 2.5 триллиона рублей, а по данным компании «Яков и Партнеры» (бывшее подразделение всемирно известной консалтинговой компании «McKinsey») – даже вырасти до 2.9 триллионов.¹³

Почти три триллиона это уже очень серьезная сумма и кстати, она намного, в разы больше чем, например, объем куда более известного в широких кругах рынка IT-технологий.

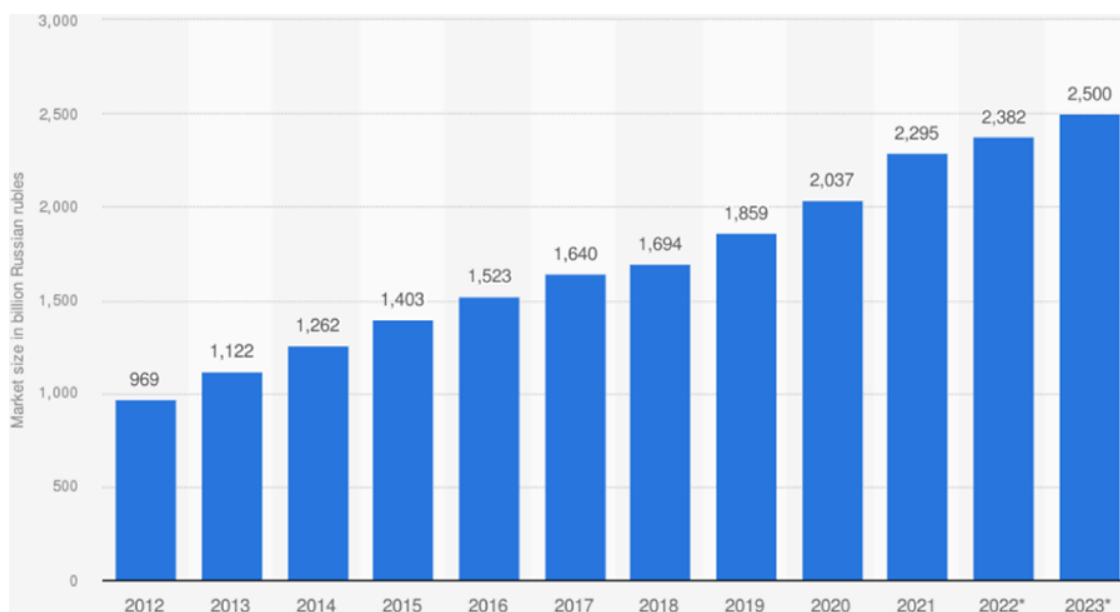


Рис. 2. Объем российского фармацевтического рынка, выраженный в миллионах рублей. Источник: <https://www.rudn.ru/media/news/media/farmaceuticheskiy-rynok-rossii-stabilnost-ili-pribylnost-prognoz-ot-sergeya-chernikova> – docenta-ekonomicheskogo-fakulteta-rudn

Важной для понимания ситуации особенностью нашего рынка является степень локализации производства. Хорошо бы думать, что триллионные объемы создают исключительно наши, отечественные компании. Однако, к сожалению, это пока еще не так.

На российском фармрынке преобладают импортные лекарственные средства – их чуть более половины в стоимостном выражении. Однако, в натуральном выражении импортные лекарства составляют только около трети, что связано с их традиционно более высокой стоимостью. Получается такая разница за счет того, что иностранные компании, в том числе и на текущий момент, выпускают больше именно инновационных, дорогих продуктов.

Также важно понимать, что наша собственная фармацевтическая отрасль находится в значительной зависимости от импорта не только готовых препаратов, но и того сырья, из которого они производятся – от активных фармацевтических субстанций. На самом деле это общемировая проблема – даже лидеры индустрии, как США, Германия, Швейцария, Франция и Великобритания, далеко не полностью обеспечивают себя этими компонентами. Для обеспечения нужд стран Евросоюза (ЕС) производством активных ингредиентов традиционно занимается Италия, ну а по миру в целом – Китай и, со все возрастающей ролью, Индия.

В рамках программ по импортозамещению в России тоже произошёл огромный прогресс в этой сфере, а некоторые инновационные компании уже стали практически целиком обеспечивать себя качественным сырьем за счет собственных производств.

Создание фармсредств – дело чрезвычайно капиталоемкое и требует многих лет для окупаемости при относительно низкой общей рентабельности. Отчасти это как раз и объясняет, почему так мало ведущих стран и игроков фармацевтического рынка занимаются их производством. Однако, такой шаг абсолютно необходим нашей стране как для обеспечения лекарственного суверенитета, так и для подъема производительности и уверенности в своих силах у отечественных компаний. Особенно в условиях возможных торговых войн и всяческих внешнеполитических ограничений.

Самостоятельно производить необходимое для бесперебойной работы фармацевтических производств сырье, даже в условиях санкций и геополитической напряженности – важная веха планов развития многих отечественных компаний.

Как мы уже отмечали, действующая в стране стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации за период до 2020 года (Фарма-2020), принятая Правительством в 2009 году, стала одной из самых успешных отраслевых программ развития во всей России за последнее десятилетие.

В одном только 2015 году было открыто 6 фармацевтических заводов, а всего с 2013 года запустились уже более 30 новых производственных площадок. Также, за последние 5 лет отечественная фармацевтическая отрасль привлекла свыше 120 млрд. рублей частных инвестиций^{12,13}.

Несмотря на некоторые аспекты технического отставания от ведущих стран мира, уже в начале двухтысячных годов российский фармацевтический рынок стабильно входил в десятку крупнейших фармацевтических рынков мира, регулярно располагаясь на 7 и 8 позициях. А по темпам увеличения объема в процентах, то есть по темпам роста – даже занимал видное третье место.^{14,15}

В настоящий момент Правительство уже утвердило стратегию развития фармацевтической области «Фарма-2030» и есть все основания надеяться, что она нисколько не уступит по своему успеху предыдущей. Согласно планам новой программы, к 2030 году доля российских препаратов полного цикла на рынке Российской Федерации должна вырасти почти до 70 %, а объем производства препаратов в денежном выражении – удвоиться и составить 1,4 трлн руб.

На текущий момент российский рынок лекарств состоит из двух основных ключевых сегментов – это розничные аптечные сети в сочетании с e-commerce (активно развивается торговля лекарствами на онлайн-площадках), а также государственные закупки для лечебных учреждений и льготное лекарственное обеспечение граждан.

2022 год принес нашей стране ряд новых геополитических трудностей и потрясений и, хотя прямых ограничений не существует, оба сегмента уже сталкиваются с ощутимыми сложностями. Более 10 компаний из «недружественных» стран, много лет проработавших в России и занимавших более четверти рынка, объявили о прекращении клинических исследований в нашей стране, что постепенно создает угрозу нарастания дефицита инновационных оригинальных препаратов в средне- и долгосрочной перспективах.

Связано это в первую очередь с тем, что по регуляторным правилам зарегистрирован может быть лишь препарат, эффективность которого была подтверждена при обязательном включении пациентов из страны, в которой планируется регистрация. Отсутствие проводимых в стране клинических исследований зарубежных препаратов в этой связи становится равнозначным крайне низким темпам появления новых технологичных лекарств зарубежной разработки. То есть они будут появляться где-то там, в мире, но не смогут получить регистрацию у нас, в России. И не смогут оперативно попасть в доступ для лечения наших пациентов.

Кроме того, заметная часть иностранных компаний, почти одновременно прекратили свои инвестиции в маркетинг и продвижение лекарств, а также в развитие российского рынка. Не исключено, что в совокупности с падением числа новых исследований, все это приведет к исчезновению ряда иностранных препаратов с рынка России.

Непростая внешнеполитическая ситуация диктует необходимость срочного ускорения развития собственного производства. К счастью, плоды двух прошлых десятилетий наших достижений вывели многие отечественные компании на высокий уровень технологической зрелости и сейчас перед Россией открываются огромные возможности для создания новых инновационных фармацевтических производств. Снижающиеся темпы рыночной конкуренции могут служить благодатной почвой для замещения западных лекарств отечественными и, как следствие, подъему выручки нашего фармацевтического бизнеса, нуждающегося в свободных капиталах и инвестициях для проведения дорогостоящих разработок.

Наиболее важными вызовами на этом пути можно назвать часто ограниченное финансирование фундаментальных исследований, все еще недостаточный фокус отечественных компаний на разработке собственных оригинальных препаратов (многие годы акцент делался на создании дженериков и биоаналогов западных лекарств) и пока остающуюся высокой зависимость от поставок качественного сырья – тех самых активных фармацевтических субстанций, о которых мы ранее уже говорили.

По данным уже знакомой нам консалтинговой компании «Яков и Партнеры», в ближайшие годы за счет создания препаратов инновационной терапии и локализации наиболее значимых ингредиентов, можно снизить долю импорта до 50 %¹³. И для лекарственной безопасности страны это, безусловно, крайне важная задача.

Сейчас эксперты рассматривают самые разные пути и меры поддержки отечественной отрасли, но в горниле дискуссий все яснее вырисовываются три основных направления работы, на которых необходимо сосредоточиться для достижения быстрого и качественного роста:

- Стимулировать фундаментальные исследования новых российских препаратов с упором на клеточную и генную терапию, биотехнологические разработки.

- Оперативно и в скорейшем времени замещать наиболее значимые импортные препараты для государственного сегмента, так называемые лекарства из списка ЖНВЛП – жизненно важных лекарственных препаратов. Потенциальная потеря этих препаратов в арсенале врача может самым ощутимым образом сказаться на основных показателях здравоохранения России.

- Продолжать развитие производств собственного сырья для фармацевтики, а также совершенствовать технологии его очистки, чтобы итоговые лекарственные препараты обладали высокими стандартами безопасности. Думая на перспективу, это стало бы также очень важным шагом и для повышения возможностей экспорта наших препаратов – расширения рынков.¹³

Конечно, подобные программы потребуют колоссальных капиталовложений как со стороны частных инвесторов и предпринимателей, так и со стороны государственного бюджета – в виде субсидий и целевых отраслевых грантов.

Не вызывает, впрочем, сомнений, что в плотном сотрудничестве государственных структур и уже зрелых отечественных компаний удастся выработать оптимальный путь к развитию, достичь долгожданного лекарственного суверенитета и даже заложить крепкую базу для будущего продвижения отечественных препаратов и биотехнологий на мировых рынках.

Что же касается наших дней, уже сейчас можно выделить ряд российских фармацевтических компаний-лидеров своей индустрии.

Известный бизнес-журнал Forbes провел в 2021 году анализ, довольно ярко демонстрирующий самых крупных игроков российского рынка лекарственных препаратов. Стоит отметить, что в данную подборку включили именно российские компании, контролируемые частными лицами, так что в рейтинг не вошли российские предприятия глобальных конгломератов. То есть расположенные в нашей стране филиалы западных компаний не оценивали¹⁶.

Приведу несколько примеров, чтобы можно было чуть лучше понять и оценить объемы и терапевтические области, которыми занимается наша, российская фарма.

Первое место в рейтинге заняла основанная в 2001 году фармацевтическая компания «Р-Фарм» (Москва), принадлежащая нашему отечественному предпринимателю Алексею Репику. Компания имеет крупный портфель, в который входят препараты против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатитов, заболеваний почек, сердца и сосудов, а также психиатрических заболеваний и многие другие.

Суммарная прибыль компании в 2020 году составила около 18 миллиардов рублей и стремительно растет, позволяя компании динамично развиваться и конкурировать на рынке с российскими филиалами западных игроков^{16,17}.

На втором месте расположилась компания «Биокад» (Санкт-Петербург). О ней более подробно пойдет речь уже в следующей главе. «Биокад» также был основан в 2001 году и это одна из немногих в стране российских компаний, имеющих на предприятии полный цикл создания лекарственных препаратов: от поиска молекулы до массового производства и маркетинга.

В точности как я описывал во введении – со всеми этапами создания лекарства от исследовательской лаборатории до брендированной, симпатичной упаковки в руках пациента или врача.

Прибыль компании «Биокад» за 2020 год превысила 12 миллиардов рублей, а портфель стремительно пополняется высокотехнологичными онкологическими препаратами, вакциной от COVID-19, а также препаратами, направленными на борьбу с аутоиммунными и инфекционными заболеваниями^{16,18}.

Третье место досталось компании «Генериум», основанной в 2011 году (Владимирская область). Эта научно-производственная компания полного цикла находится под контролем основателя также еще одной фармацевтической компании «Фармстандарт» – Виктора Харитонина.

Интересно отметить, что в управлении компании «Генериум» находится около 15 000 кв. м производственных и 4500 кв. м лабораторных площадей. Весьма солидные масштабы!

А прибыль в 2020 году составила более 10 миллиардов рублей. Компания активно производит тест-системы для распознавания коронавирусной инфекции, препараты для лечения аутоиммунных заболеваний, например, бронхиальной астмы, препараты для пациентов с острыми инфарктами миокарда, инсультом и многие другие^{16,19}.

Перечислять здесь все наши крупные компании было бы невероятно утомительно для читателя, но все интересующиеся легко смогут ознакомиться с ними в статье журнала Forbes, а также посмотреть в конце этой книги в мини-приложении, где я собрал самую основную информацию¹⁶.

Нам же важно отметить, что темпы роста наших компаний в некоторые годы превышают 30 %, а значит они все прочнее занимают места на фармацевтическом рынке России. Да и по количеству компаний в целом, игроки отечественного происхождения уже практически сравнялись с филиалами западных компаний – 550 компаний и 570 соответственно¹³.

А наличие у ряда игроков российской фармы возможностей самостоятельно заниматься разработкой высокотехнологичных молекул с нуля (или практически с нуля) позволяет не только развиваться и создавать инновации, но и набирать темпы роста еще стремительнее. Ведь инновации, чаще всего, обладают наиболее высокой добавочной стоимостью и являются основными драйверами роста для своих создателей – компаний-производителей.

Как уже не раз показывала история в самые разные эпохи, российские ученые – потрясающе талантливые люди, а гибкость, умение приспособиться и преуспеть в любых, даже самых сложных условиях – визитная карточка всего российского бизнеса.

Расцвет российской фармацевтической промышленности и науки – огромная, но достижимая цель.

И она не за горами!

Глава 2. Онкология – в поисках причин и возможностей

Коротко коснувшись истории фармацевтики и ее места в экономике нашей страны, мы теперь можем окунуться и в отдельные области медицины. Начнем же, пожалуй, с онкологии.

Почему именно с нее?

Во-первых, потому, что онкология у всех на слуху. Такие страшные слова как «рак», «метастазы» и «терминальная стадия» знакомы большинству даже далеких от медицины людей. А связано это, в первую очередь с тем, что онкология действительно очень широко распространена. По показателям смертности она регулярно занимает второе место среди всех заболеваний, уступая лишь сердечно-сосудистым диагнозам. Таким как инфаркт и инсульт. И, по мере старения населения, проблема онкологических заболеваний неуклонно растет^{1,2}.

Конечно, тяжелое бремя онкологических заболеваний, актуально не только для нашей страны, но и для всего мира в целом. Например, в 2020 г. в мире было зарегистрировано 19,3 млн новых случаев злокачественных новообразований и почти 10 млн смертей, связанных с онкологией.

В нашей же стране, если оценивать тот же 2020 год, были выявлены почти 600 тысяч новых случаев онкологических заболеваний, которые в совокупности унесли 312 тысяч жизней наших соотечественников^{1,2}. А это, например, почти в 20 раз больше, чем по причине автокатастроф. И даже (тоже за 2020 год) более чем вдвое (!) превышает число смертей от нашумевшей коронавирусной инфекции.

Проблема рака получила широкое обсуждение лишь последние 50–70 лет, но сама история изучения онкологии насчитывает уже много столетий. С новообразованиями человечество сталкивалось с древнейших времен.

Опухоль – это практически всегда, выражаясь в медицинском языке, «плюс-ткань». И есть документы, что еще в древнем Египте, мастера по бальзамированию отмечали у ряда умерших легко извлекаемые из тела опухоли. У других же они прорастали в окружающие ткани и извлекались только единым блоком. Именно такие, «срастающиеся» стали обозначаться в античной медицине как рак³.

Откуда берется рак?

Конечно, одновременно с обнаружением и робкими попытками лечения опухолей, возникли множественные теории о причинах возникновения злокачественных новообразований. Например, древнегреческие врачи предполагали, что злокачественному росту способствует воспаление.

Пройдя сквозь века, аналогичная теория нашла продолжение уже в XIX столетии, в работах немецкого патологоанатома Р. Вирхова, в которых ученый выдвинул теорию развития неопластических процессов. Он считал, что двумя основными причинами, провоцирующими развитие опухолей, являются хроническое воспаление и травма.

Внимания заслуживают также работы французского хирурга П. Брока, который первым высказался о возможной роли наследственности в канцерогенезе. Так, в 1869 г. он описал родословную жены, в семье которой из 24 женщин 10 умерли от рака молочной железы³.

К настоящему времени доказано, что опухоли практически всех анатомических локализаций могут быть как наследственными, так и ненаследственными – спорадическими. На возникновение вторых значительное влияние оказывает образ жизни, а особенно питание и вредные привычки, но также окружающая среда и различные профессиональные факторы, с которыми сталкивается человек. Например, некоторые специальности связаны с неблагоприятными факторами, которые могут оказывать мутагенное действие на клетки человека. Это, конечно, в первую очередь химическая промышленность, металлургия, работы, связанные с повышенным уровнем радиации и ряд других специальностей, принуждающих человека находиться в довольно экстремальных для организма условиях.

Что же включают в понятие канцерогенеза в настоящее время?

Одно из классических современных определений говорит о том, что это многофакторный и многостадийный процесс, включающий в себя цепь генетических и эпигенетических повреждений клетки, которые в конечном итоге приводят к выключению механизмов ответа клетки на нормальные ростовые ограничения со стороны организма-хозяина. Дело в том, что клетки организма обычно находятся под жестким «социальным» контролем – они делятся до образования контактов с соседними клетками, после чего деление останавливается. Такое явление в частности известно, как контактное торможение. Исключения составляют эмбриональные клетки, эпителий кишечника (необходимость постоянной замены отмирающих клеток), клетки костного мозга (кроветворная система также с потребностью постоянно пополняться) и, как раз, опухолевые клетки. Неконтролируемая пролиферация считается важнейшим отличительным признаком именно опухолевых клеток. А превращение нормальной клетки в опухолевую носит название трансформация.

В медицине принято различать доброкачественные и злокачественные (малигнизирующие) виды опухолей.

Доброкачественные опухоли растут относительно медленно и состоят из дифференцированных клеток (часто даже могут частично сохранять функции нормальных). Малигнизирующие же опухоли, напротив, демонстрируют способность к быстрому инвазивному росту и метастазированию (образованию вторичных опухолей). Именно они зачастую утрачивают дифференциацию и теряют всякую изначальную для организма роль.

В соответствии с происхождением опухоли различают примерно более 100 различных видов опухолей и их классификация довольно трудна даже для специалистов⁴.

Как уже было сказано, превращение нормальной клетки в трансформированную – процесс многостадийный.

Первая стадия такого процесса называется инициация. Почти каждая опухоль возникает после повреждения ДНК в отдельной клетке. Такой генетический дефект может быть

вызван канцерогенами, например, некоторыми веществами (в частности компонентами табачного дыма), физическими факторами (УФ-излучение, рентгеновские лучи) или онкогенными вирусами. В течение человеческой жизни огромное число клеток организма из общего их числа более чем 10^{14} (10 в 14 степени, то есть триллиард – 100 триллионов), претерпевают повреждение ДНК.

Однако, для инициации опухоли важны не все мутации, а лишь повреждения так называемых протоонкогенов. Это изначально нормальные гены, которые могут стать онкогенами из-за появления в них мутаций. Также к инициации опухоли может привести и повреждение антионкогена. Специального гена-онкосупрессора, чья роль предотвращать превращение гена в онкоген, подавляя эти опасные процессы.

Вырисовывается своеобразный механизм сдержек и противовесов, как в экономике и многих других областях. Во всем необходим баланс и большинство проблем возникают как следствие его значительного нарушения в ту или иную сторону.

Промоция опухоли, вторая стадия – это быстрое размножение измененных клеток, поврежденных опухоль-инициирующими факторами. Такой процесс может длиться годами. За это время опухоль накапливает мутации, учится избегать контроля со стороны иммунитета (он также играет огромную роль в противоопухолевой защите), а также становится мало восприимчивой или вовсе невосприимчивой к другим защитным механизмам.

На последнем этапе происходит прогрессия опухоли. Она также характеризуется активным размножением перерожденных (трансформированных) клеток, но приобретает способность к инвазии (врастанию в здоровые ткани, что как вы помните визуально описали еще египтяне) и метастазированию, то есть появлению отдаленных очагов размножения опухолевых клеток в любой части организма. Чаще всего это происходит за счет переноса микроскопических кусочков от основной массы опухоли с током лимфы или крови^{4,5}.

Опухолевые клетки могут образовываться в человеческом теле на протяжении всей жизни. Так почему же не все болеют раком?

Дело в том, что эволюционно наш организм научился защищать себя от таких процессов. Например, у человека известно более 150 генов, участвующих в различных вариантах репарации (грубо говоря ремонта) поврежденной ДНК клеток. Для этого на службе клетки имеются специальные ферменты. Они способны обнаруживать повреждение и восстанавливать исходную последовательность генетического кода в клетке.

Известно, что до 90% всех опухолей имеют нарушения именно в системе репарации. И если нормальные клетки могут перенести устранение одного фермента репарации, имея их в совокупности более 400 , то опухолевая клетка, дефектная по репарационной системе, выдержать потерю еще одного фермента уже не может. На этом основаны, кстати, терапевтические эффекты цитостатиков и так называемых ингибиторов PARP, специального фермента поли(АДФ-рибоза) – полимеразы, которые наносят урон в частности системе репарации клеток, сильнее влияя на судьбу именно злокачественных^{6,7}.

Еще одним важнейшим свойством опухолей является уход из-под иммунного надзора организма. В норме иммунная система имеет специальные Т-лимфоциты киллеры – так называемые клетки-убийцы, отслеживающие различные угрозы внутри организма и в том числе переродившиеся клетки.

Иммунный ответ имеет сложную природу и описывается в книгах для специалистов через каскад взаимодействий множества клеток-агентов. Нам, однако, важно понимать, что несмотря на это, опухоль способна развивать ряд механизмов, предотвращающих этот естественный ход событий. Таким образом опухоль ищет и, увы, нередко находит защиту от них. Современные объяснения этому феномену описаны в нескольких гипотезах, предполагающих следующие механизмы:

Распознавание опухолевых клеток Т-лимфоцитами с последующей их активацией происходит за счет имеющихся в клетке точек взаимодействия – комплекса гистосовместимости (тканевой совместимости). Упрощенно говоря, специальных рецепторов на поверхности клеток, по которым иммунные клетки отличают собственные и чужеродные, чтобы знать, кого атаковать. Однако, опухолевая клетка отличается очень низким количеством таких рецепторов, утрачивая их по мере перерождения в злокачественную. В этой связи стандартное взаимодействие, как и активация Т-киллеров с последующим распознаванием опухолевых клеток становятся невозможными, а опухолевая клетка как бы исчезает из «поля зрения» Т-лимфоцита. Иммунная система не видит в ней чужака и считает это своей, нормальной клеткой, или вообще никак на нее не реагируя⁸.

Второй механизм связан с уходом в апоптоз (по сути это программа самоубийства клетки) и разрушением лимфоцитов при взаимодействии с так называемым киллерным лигандом (субъединица для взаимодействия между клетками) опухолевой клетки. Апоптоз, кстати, является также одним из механизмов, присущих здоровой клетке, получившей повреждения несопоставимые с дальнейшей нормальной жизнедеятельностью. Это важный путь самозащиты, когда клетка как бы предотвращает свое возможное перерождение и жертвует собой ради здоровья организма в целом. Вот такие «героизм» и «альтруизм» могут встречаться на уровне микроскопических субъединиц, из которых мы с вами состоим.

Важным также является момент, что опухолевая клетка, встречаясь с иммунной может инактивировать, то есть «отключить» последнюю. Происходит это за счет взаимодействия так называемых контрольных точек иммунитета. Определенные рецепторы на поверхности опухолевой и иммунной клетки соприкасаются, вследствие чего иммунная клетка теряет интерес к уничтожению опухолевой.

Открытие этого механизма принесло двум выдающимся ученым Джеймсу Эллисону (США) и Тасуку Хондзе (Япония), Нобелевскую премию в области физиологии и медицины в 2018 году. И чуть позже вы поймете, почему это оказалось настолько важно.

Все перечисленные факторы, работая в синергии, делают опухолевые клетки малоуязвимыми к иммунному распознаванию и дальнейшему удалению из организма. Создавая оптимальные возможности для опухоли конкурентно перетягивать на себя ресурсы организма и активно делиться, увеличиваясь в массе.

Важно также отметить, что само увеличение количества опухолевых клеток по мере опухолевой прогрессии – также ослабляет механизмы иммунной защиты. Возникает своего рода порочный круг – больше опухолевых клеток – меньше возможности организма сопротивляться – ещё больше опухолевых клеток.^{3,9,10}

Несмотря на наличие множества общих по своей сути механизмов, обобщить всю онкологию в одинаково страшную проблему невозможно, ведь типов опухолей существуют очень много, да и поражают они самые разные органы и ткани. Прогноз пациента очень сильно зависит от типа рака и, например, рак легкого или рак поджелудочной железы, как правило, характеризуются намного более быстрой и тяжелой прогрессией, чем рак простаты или молочной железы. Хотя и внутри этих типов рака бывают свои исключения.

Если привести пример – на метастатической стадии рака яичка 5-летняя выживаемость пациента составляет до 73 %. То есть почти трое из четырех пациентов с таким онкологическим диагнозом имеют шансы пережить пятилетний рубеж (при наличии лечения, конечно же). Тем временем аналогичный показатель для рака поджелудочной железы составляет лишь 2 %¹¹. Многие знают, что это как раз то самое заболевание, что унесло жизнь известного миллиардера Стива Джобса, основателя компании Apple.

Бурное развитие молекулярных методов диагностики мутаций в последние два десятилетия XXI века превратили онкологию в одно из самых наукоёмких и динамичных направлений

всей медицины. Благодаря достижениям фундаментальных исследований появились два новых направления лекарственного воздействия на опухоль – таргетная терапия и иммунная терапия.

Первая – вследствие обнаружения молекулярных мишеней, определенных мутаций, возникающих на различных этапах опухолевой прогрессии.

Вторая – как раз за счет обнаружения механизмов ускользания опухоли от иммунного контроля.

Опираясь на новые подходы к лечению, на сегодняшний день удалось получить множество высокоэффективных препаратов, позволяющих добиваться настоящих прорывов в результатах лечения онкологических пациентов.

Давайте поговорим о них!

Таргетная терапия – точно в цель

Начнем мы, пожалуй, с таргетной терапии. Той самой, что способна прицельно воздействовать на мутации опухоли, замедляя ее развитие или разрушая изнутри.

Таргетная терапия или молекулярно-таргетная («молекулярно-прицельная») терапия (англ. target «цель, мишень») является одним из значительных направлений современного медикаментозного лечения в онкологии. Другими тремя являются гормональная терапия и химиотерапия, известные уже с прошлого века. А также иммунная, как уже было сказано, но ее мы более подробно коснемся чуть позже.

Таргетная терапия блокирует рост раковых клеток с помощью вмешательства препарата в механизм действия конкретных целевых (таргетных) молекул, необходимых для канцерогенеза и роста опухоли, а не просто препятствует размножению всех быстро делящихся клеток (как, например, делает традиционная химиотерапия, разрушая ДНК всех клеток вообще, от чего больше страдают те, что делятся наиболее быстро – то есть опухолевые). Кстати, именно поэтому на химиотерапии у пациента часто возникают так называемые «пени» – лимфопения, лейкопения и другие ситуации, когда число тех или иных (или, увы, всех) клеток крови сильно снижется. Они тоже быстро делящиеся и принимают на себя серьезный удар.

Методы таргетной и химиотерапии могут даже использоваться совместно, когда комплексы лекарственных средств на основе таргетных молекул объединяются в биологический препарат, обладающий и таргетным, и цитотоксическим механизмом в «одном флаконе»¹².

Наиболее успешные таргетные методы лечения используют химические субстанции, которые нацелены или преимущественно нацелены на какой-либо белок или фермент, который несет мутацию или другие генетические изменения, являющиеся специфичными для раковых клеток, и не присутствуют в нормальной ткани хозяина.

В настоящий момент уже разработаны таргетные препараты для лечения таких серьезных заболеваний как рак молочной железы, множественная миелома, лимфомы, рак предстательной железы, меланома, рак легкого и многие другие онкологические заболевания¹³. Более того, внутри одного только рака легкого (на самом деле множество разных типов опухолей объединены этим названием) встречается несколько драйверных мутаций, с которыми связано развитие и прогрессия рака. Мутация EGFR, ALK, ROS1, HER2, BRAF и многие другие.

Звучит сложно, не так ли? А для терапии при каждой из этих мутаций уже существуют эффективные препараты, а иногда и не по одному!

За каждой такой аббревиатурой кроется свой комплекс нарушений в геноме и, что интересно, одни и те же мутации могут встречаться при раках совершенно разной локализации.

Например, мутация BRAF встречается при раке легкого, но намного чаще ее можно диагностировать у пациентов с меланомой кожи. Таким образом, препараты таргетной терапии, воздействуя на определенную мутацию, например, тот же BRAF (серин/треониновая протеинкиназа B-raf) – могут быть эффективными при опухолях разной локализации, но схожей природы! То есть являться своего рода универсальным препаратом (но только в случае наличия конкретной мутации и подтвержденной клинической эффективности).

Помимо уже перечисленных нозологий, мутацию BRAF также научились успешно обнаруживать у пациентов с колоректальным раком и все та же терапия BRAF-ингибиторами оказалась эффективной и у этих пациентов. При мутации BRAF, к слову, у нас в стране активно используется ряд препаратов зарубежной разработки – вемурафениб, дабрафениб и энкорафениб. Все они являются малыми молекулами, ингибирующими RAF-киназы опухоли и мешая ее росту.

У человека с онкологией и наличием данной мутации это клинически проявляется как уменьшение опухолевых очагов в размерах и темпах роста. Значительно продлевает жизнь

пациента и улучшает ее качество¹⁴. А иногда даже приводит к полному исчезновению опухоли и клиническому излечению – полному ответу на терапию.

Несмотря на впечатляющее множество открытых мутаций и препаратов картина отнюдь не так хаотична, как может показаться на первый взгляд. Для упорядочивания и стандартизации подходов существуют, например, национальные клинические рекомендации, пересматриваемые Минздравом и каждый год включающие в себя всё новые и новые препараты и технологии. Конечно же, для каждого диагноза проработанные экспертами и клиницистами отдельно.

А устаревшие препараты и технологии нередко исключаются при обновлении таких рекомендаций, чтобы не создать документ, который никто не станет читать просто ввиду пугающих, а не интригующих объемов. Кипа же национальных рекомендаций за несколько лет – своего рода задокументированная эволюция лекарственных подходов к терапии того или иного заболевания. И важно, чтобы врач пользовался последними обновлениями, а подходы к терапии не были устаревшими, ведь это обесценило бы весь эффект от прогресса в области новых лекарственных разработок.

Продолжая тему таргетной терапии, если взять историческую ретроспективу – первые полноценные таргетные препараты появились еще в конце прошлого – начале текущего века. Связана их новизна с тем, что механизмы опухолевой трансформации были раскрыты лишь в конце XX века.

В 1976 году зарубежные исследователи М. Bishop и Н. Е. Varmus обнаружили первые онкогены. В 1982 году был клонирован первый мутированный онкоген *H-ras*, а в 1985 г. найдены первые 15 онкогенов. Затем, в 1987 году был выделен первый супрессорный ген RB1 из ретинобластомы. А уже к 2002 году ученые описали около 100 человеческих онкогенов и 15 супрессорных генов. К 2009 году их описанное число уже превысило 400 генов, а в 2011 году, с развитием методов секвенирования, позволяющих как бы «читать геном» с применением растущих вычислительных мощностей компьютеров, стало известно уже о 142 586 генных мутациях!¹⁵

Произошел переход на новый технологический уровень и огромный скачок. А чем больше ученые находили в опухолевых клетках потенциальных мишеней, на которые можно воздействовать точно – тем быстрее развивалась и таргетная терапия.

Все это, кстати, совершенно созвучно персонализированной медицине – одному из главных направлений современной медицины. Ее идея строится на том, чтобы подбирать лечение исходя из клинической картины, основных показателей здоровья и даже особенностей образа жизни каждого отдельно взятого пациента, а не лечить всех одним и тем же средством, как приходилось делать многим предыдущим поколениям врачей, когда иных путей и альтернатив с доказанной эффективностью просто не существовало¹⁶.

Тем не менее, создание таргетных препаратов сильно отстает от темпов поиска и идентификации молекулярных мишеней, ответственных за свойства опухолевых клеток. Но таргетная терапия рака продолжает свое многообещающее развитие¹⁷. И, конечно, таргетные препараты разрабатываются не только зарубежом, но и у нас, в России!

Например, еще в 2019 году Минздрав России выдал разрешение на проведение клинического исследования безопасности и предварительной эффективности первого российского таргетного противоопухолевого препарата под рабочим названием «Алофаниб». Разработкой этого перспективного препарата занимается компания «Русские фармацевтические технологии» из Санкт-Петербурга – «Русфармтех», учрежденная группой инициативных ученых – представителей Российского общества клинической онкологии (RUSSCO).

Этот препарат был создан при поддержке фонда «Сколково». Того самого инновационного кластера, наукограда под Москвой и фонда, созданного в России в прошлом десятилетии.

Также надо сказать, что крупнейшая отечественная фармацевтическая компания «Р-Фарм» заключила с этим перспективным разработчиком противоопухолевого препарата контракт, чтобы финансово поддержать проведение его клинических испытаний – самого дорогостоящего этапа в цикле создания любых новых препаратов.

Алофаниб – довольно сложная молекула. Препарат представляет собой аллостерический FGFR2 ингибитор.

Представляете уровень наших исследователей?

Давайте попробуем разобраться на примере такого препарата, что все это значит.

Нечто, способное усиливать активность белка, называется аллостерическим активатором, тогда как то, что снижает активность того же белка – аллостерический ингибитор¹⁸.

Активатор и ингибитор – вроде логично!

Ну а что такое FGFR2?

С английского это можно перевести как рецептор фактора роста фибробластов 2 типа (Fibroblast growth factor receptor 2). Если не вдаваться в подробности – мутации этого рецептора главным образом ассоциированы с нарушением развития костей и, как раз, онкологическими заболеваниями¹⁹. А проблемы, связанные с данным рецептором, существуют, например, у пациентов с раком желудка.

Как раз такие пациенты были отобраны для клинического исследования первого российского таргета, способного подавлять активность «опасного» рецептора. Механизм действия алофаниба даже был признан инновационным и запатентован разработчиком препарата – компанией «Русфармтех» в России, странах ЕАЭС, США, Европейском союзе, Японии и Китае²². То есть успешно состоялся выход на международный уровень!

Первые результаты исследования отечественного оригинального препарата были доложены в 2022 году, на симпозиуме GI ASCO, а это один из крупнейших и самых престижных конгрессов в области онкологии во всем мире, регулярно проходящий в США, в Сан-Франциско.

В исследовании 1b фазы (ранняя) приняли участие 21 пациент с метастатическим раком желудка. Первичной конечной точкой (главной целью исследования) было выяснение максимальной переносимой дозы препарата. Вторичные же конечные точки (прочие цели исследования) включали частоту нежелательных явлений на терапии, фармакокинетику (как препарат распространяется в организме), общую выживаемость (мы обсуждали подобное во введении к этой книге на примере мышей и времени, что они проживут при лечении разными способами), частоту ответов на терапию (сколько пациентов получают эффект) и ряд других параметров.

В результате было показано, что у пациентов с контролем над болезнью на терапии алофанибом медиана общей выживаемости превысила 10 месяцев²⁰.

Возможно, такая цифра может показаться не слишком оптимистичной и вдохновляющей, но ведь речь идет о пациентах, которые резистентны к стандартной терапии, то есть, переводя с врачебного языка – вообще не имеют шансов ни на какое лечение и срок их ожидаемой продолжительности жизни без лечения намного более удручающий.

В руководстве компании Р-Фарм предполагают, что выпуск Алофаниба на широкий российский рынок (а в дальнейшем, возможно, и международный) начнется в 2025 году. Для российских пациентов планируется включить терапию инновационным лекарством в программу государственных гарантий оказания медпомощи²¹. Таким образом, затраты на дорогостоящую терапию пациентов этим инновационным препаратом полностью возьмет на себя государство.

Еще раз возвращаясь к срокам выживаемости, нужно подчеркнуть, что современная онкология – это буквально (!) борьба за каждый месяц продолжительности жизни пациента, ведь опухоль мутирует, приспосабливается к любому способу лечению и выживает, а случаи

полного излечения или хотя бы очень длительной ремиссии заболевания при многих опухолевых диагнозах чрезвычайно редки.

Чтобы понять, почему так происходит, достаточно короткого примера.

В начале практически любой терапии, существенная часть опухолевых клеток безусловно погибнет, но за счет чрезвычайно широкой вариативности их генома, обязательно находятся такие опухолевые клетки, которые уже заранее несут в себе мутации устойчивости к этому лечению. Через некоторое время это приводит к прогрессии болезни, когда опухоль как бы вырастает вновь, состоя уже из устойчивых к применённой терапии клонов. Тех, которые выжили. На них уже не сработает казавшееся эффективным на старте лечение и потребуются вторая линия терапии, чем-то еще. При некоторых онкологических диагнозах число таких линий терапии может превышать 5, а жизнь пациента превращается в настоящую борьбу.

Но существует ли терапия, которая вопреки всем хитрым особенностям и механизмам опухоли делает возможной именно такие, очень длительные ответы? А еще лучше, конечно же, приносящая полное излечение от рака?

К радости многих онкологических пациентов, ответ на этот вопрос, на сегодняшний день – «Да».

Иммунотерапия – мы тоже так умеем?

Несколько страниц назад мы коснулись темы ускользания опухоли от иммунного надзора и даже упомянули двух Нобелевских лауреатов 2018 года, внесших огромный вклад в изучение таких процессов.

Как мы обсудили – в норме иммунная система человека работает по принципу «свой-чужой», уничтожая чужеродные элементы и сохраняя нейтралитет по отношению к собственным клеткам организма. Такой деликатный контроль соблюдается благодаря сложному балансу активирующих и тормозящих белков на поверхности иммунных клеток.

Джеймс Эллисон, работая в 1990-х годах в университете Беркли и изучая один из тормозящих белков CTLA-4, находящийся на поверхности Т-лимфоцитов, пришел к выводу, что блокирование его функции антителом (специальным белком, который присоединяется к рецептору определенной формы), может высвободить противоопухолевую активность собственной иммунной системы. Первые же результаты исследований на животных моделях были очень многообещающими, и уже в 2011 году на основании данных клинического исследования среди пациентов с запущенными метастатическими стадиями меланомы был зарегистрирован первый в классе ингибиторов контрольных точек иммунной системы лекарственный препарат – «Ипилимумаб». У некоторых пациентов, при исследовании его эффективности, полностью исчезли признаки заболевания, а таких результатов у этой группы больных ранее не встречалось никогда.

Параллельно в те же годы Тасуку Хондзе в Университете Киото открыл другой белок на поверхности Т-лимфоцитов – PD-1, который имел схожую тормозящую роль, но посредством несколько иного механизма. Физиологическая роль сигнального пути PD-1 заключается в предотвращении развития чрезмерно сильного иммунного ответа. Это важно для предотвращения аутоиммунных реакций, когда иммунитет может начать разрушать собственный организм изнутри, путая «своих» с «чужими».

При активации рецептора PD-1 его специфическими лигандами (PD-L1, PD-L2) – точками для связывания, запускаются процессы апоптоза цитотоксических лимфоцитов. Этот механизм не просто «отключает» лимфоциты, которые могли бы помешать опухоли развиваться – он как бы принуждает лимфоциты к самоубийству после такого «рокового знакомства».

Было показано, что именно гиперэкспрессия, то есть высокое количество PD-L1 рецепторов на поверхности клеток опухоли, является одним из ключевых механизмов «ухода» злокачественных клеток от надзора иммунной системы.

Эти открытия привели к разработке нескольких терапевтических антител (специальных белков), клинические исследования которых продемонстрировали значительную эффективность при лечении пациентов с различными метастатическими опухолями, включая рак почки, меланому, рак легкого, лимфому, рак мочевого пузыря и многие другие. Приводя к стойким ремиссиям, а иногда даже к возможности полного излечения у некоторых пациентов.

Конечно, к сожалению, такой ответ наблюдается не у всех пациентов, которые получают подобную терапию. Но при некоторых онкологических заболеваниях процент успешных исходов с достижением клинического ответа может превышать 40 %. Ну сам ответ нередко может длиться годами.

И это у пациентов с опухолями, где длительность общей выживаемости до появления новой инновационной терапии измерялась месяцами, а совсем не в количестве лет!



Рис. 3. Нобелевские лауреаты американец Джеймс Эллисон и японец Тасуку Хондзе, получившие высшую научную награду за разработку революционной методики иммунотерапии онкологических заболеваний с использованием Т-клеток.

Источник: <https://biomolecula.ru/articles/immunitet-bez-tormozov-nobelevskaia-premiia-za-antitela-protiv-raka-2018>

На сегодняшний день были исследованы и клинически применены для лечения различных видов рака несколько иммунотерапевтических препаратов, так называемых ингибиторов контрольных точек иммунитета. Часть из них, например, ниволумаб и пембролизумаб, блокируют рецептор программируемой клеточной смерти 1 (PD-1). Такой механизм, впрочем, помимо клинической эффективности может нести в себе ряд рисков возникновения аутоиммунных реакций, так как блокирование PD-1 с рецептором PD-L1 является важным лечебным шагом, а вот с другим его лигандом, PD-L2 – весьма нежелательным событием.

В норме взаимодействие PD-1 с PD-L2 на рецепторе нормальных клеток как раз предотвращает аутоиммунные явления, так что неудивительно, что генные инженеры фармацевтических компаний постарались разработать молекулу, которая была бы более избирательной и действовала только на связанную с PD-L1 часть этого механизма^{24–27}. И это, надо сказать, некоторым фармацевтическим компаниям удалось.

PD-L1 ингибиторы, такие как атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб уже имеют свою положительную репутацию на рынке, для лечения широкой группы онкологических заболеваний, а показанная на фоне терапии этими препаратами токсичность действительно оказалась несколько ниже^{28–30}.

Да, безусловно открытие непосредственных механизмов, ставших фундаментом для прорывной инновационной терапии и создание первых успешных препаратов – плоды западных ученых и фармацевтических компаний. Но и российская фармацевтика на текущий момент не отстает от общих трендов.

И об этом стоит рассказать отдельно!

Вспомним о компании полного цикла «От идеи до препарата» – «Биокад». Она несколько раз уже упоминалась в этой книге и несколько раз я ее еще обязательно упомяну. Ведь у компании действительно много историй, которыми можно гордиться.

Я приведу короткую биографию компании, рассказанную словами ее основателя – Дмитрия Морозова и его коллег прямо на сайте этой компании.

Еще в начале XXI века компании «Биокад» не существовало. В 90-е и начале нулевых российская промышленность лежала в руинах. Ученые и специалисты, однако, продолжали заниматься исследованиями, не слишком рассчитывая на помощь государства. Их самоотверженный труд не оплачивался. Одно из таких учреждений стало будущей базой для компании «Биокад» – институт иммунологии, расположенный в подмосковном городке Любучаны. Люди, курировавшие работу института, носили военные звания. И им, и сотрудникам было сложно смириться с тем, что помощь приходит из-за рубежа.

Весной 2001-го дела в Институте иммунологии шли настолько плохо, что один из корпусов даже был выставлен на торги. Периодически институт получал гранты от МНТЦ – международной организации, которая занималась утилизацией биологического оружия, но эта программа спонсировалась Государственным департаментом США³¹.

Удивительно, что всего за 20 лет до этого в засекреченном институте проводили исследования возбудителей чумы и разрабатывали способы защиты от бактериологического оружия на базе интерферона – белка, который помогает клеткам бороться с вторжениями вирусов, бактериальных веществ и низкомолекулярных химических соединений.

8 ноября 2001 года было подписано соглашение между Институтом иммунологии и компанией «Биокад», а филиал института стал называться Центром инженерной иммунологии. Итак, получив научную базу, молодая компания занялась строительством своего первого фармацевтического завода с нуля.

За два года удалось преобразовать советский академический подход к науке и подготовиться к запуску первого коммерческого продукта – оригинального лекарственного препарата, защищенного патентом. С апреля 2002-го компания начала разрабатывать собственный препарат – оригинальный иммуномодулятор на основе интерферона альфа-2b. Действующее вещество препарата – белок, который вырабатывается иммунными клетками и помогает организму бороться с вирусами.

Еще до запуска препарата в коммерческий доступ компании также удалось основать производство в Петрово-Дальнем, небольшом селе в Московской области. 2004–2010 годы стали основополагающими для молодой российской фармацевтической компании. Тогда определились и выкристаллизовались основные направления деятельности – лечение онкологических, аутоиммунных и инфекционных заболеваний. За эти 6 лет количество сотрудников «Биокад» выросло с 10 до 429 человек. Вскоре был запущен инновационный препарат – Филграстим. Он необходим при химиотерапии, когда ослабленному иммунитету пациента особенно нужна поддержка.

В 2008–2009 годах основным приоритетом компании стало лечение онкологических заболеваний. Было необходимо расти и расширяться, а Москва уже не подходила под эти требования. Земельный участок компании имел площадь всего 0,8 гектара – «флакончики разливать на такой площади, конечно, можно, но вот производить сам белок, саму субстанцию – требуется площадь побольше». Итак, в 2011 году началось строительство новой площадки «Биокад» в Стрельне, под Петербургом.

С 2012 года было переформатировано производство: одними из первых в индустрии в «Биокад» внедрили технологические платформы. Одна такая платформа включает в себя R&D исследовательские подразделения, сотрудников, оборудование – всё, что нужно для разработки конкретного типа лекарств.

Первой платформой стала MabNext. Она позволила запустить разработку препаратов на основе моноклональных антител и синтезировать биопрепараты на основе больших биомолекул белковой природы. С ее помощью была автоматизирована работа, ускорены процессы и значительно увеличена эффективность команды исследователей³¹.

В компании появился департамент вычислительной биологии. В нем разрабатывается программное обеспечение на основе математики, квантовой физики, молекулярной биологии и сложных алгоритмов. Полученное программное обеспечение используется для компьютерного моделирования биологических экспериментов по методу *in silico* (в кремнии, то есть на основе машинных вычислений, мы об этом еще поговорим дальше). Департамент вычислительной биологии «Биокад» – единственный подобный центр на базе российской фармацевтической компании. С его помощью значительно ускоряется разработка жизненно важных препаратов, например, цепэгинтерферона альфа-2b – инновационного средства для лечения гепатита С.

Набирая темпы, компания нуждалась в специалистах весьма высокой квалификации и была готова прикладывать собственные усилия на то, чтобы они в стране появились. Поэтому, в 2011-м в Санкт-Петербургской Химико-Фармацевтической Академии (СПХФА) открылась новая кафедра. Возглавила ее сотрудник компании «Биокад» – Ольга Владимировна Гончарова. Была написана программа, план семинаров – студентов готовили к решению именно тех задач, которые в российской компании собирались решать. То есть образование получило не только теоретический, но и прикладной фокус.

В портфеле компании было уже более 30 препаратов разного уровня сложности. Но ничего столь же технологичного, как три «маба» – антитела, прежде не бывало. Три «маба» для краткости называют препараты ритуксимаб, бевацизумаб и трастузумаб. Именно они и вывели компанию на совершенно новый уровень³¹. Это препараты-биоаналоги, которые имеют широкое применения в лечении онкологических заболеваний.

2014 год начался с запуска новой технологической платформы ChemNext – коллаборации химиков-синтетиков «Биокад» на площадке СПХФА совместно с профессором Университета Южной Каролины (США). Эта команда занялась разработкой инновационных малых молекул химической природы. Параллельно с этим «Биокад» стал сотрудничать с Санкт-Петербургским академическим университетом, расширяя горизонты для будущих профессионалов. В том же году уже имеющаяся технологическая платформа MabNext получила первую национальную премию «Индустрия»³¹.

20 июня 2015 года компанию «Биокад» посетил американский биолог Джеймс Уотсон – нобелевский лауреат, живая легенда. Это ученый, который еще в прошлом веке открыл трехмерную структуру ДНК. Джеймс Уотсон лично посетил Стрельну и пообщался с сотрудниками компании. Ни о каком гонораре при этом и речи не шло – «мистера Уотсона пригласили познакомиться с молодыми учеными из России, и он согласился!»



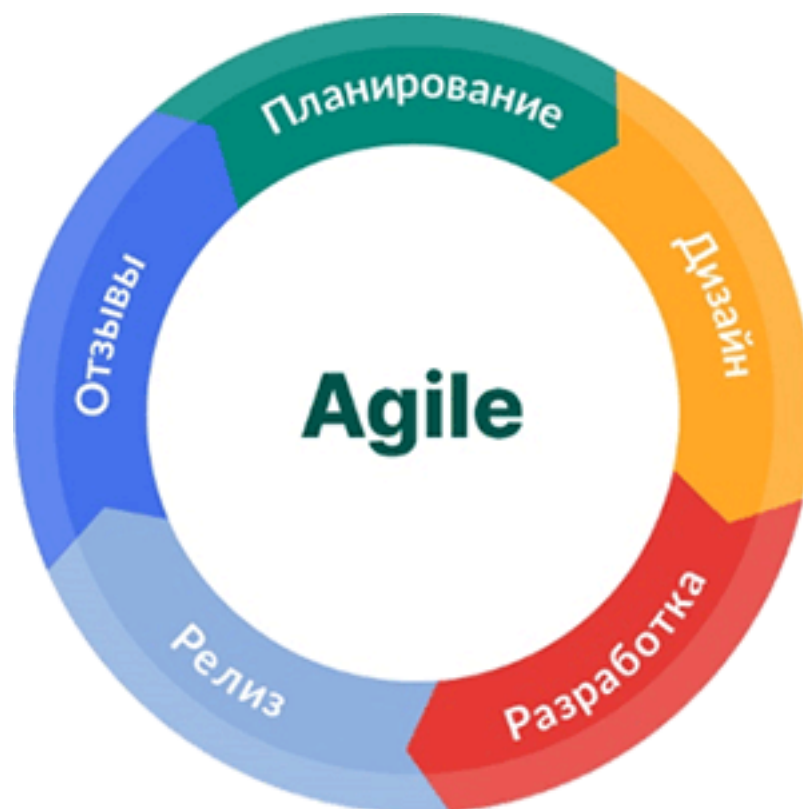
Рис. 4. Джеймс Дьюи Уотсон – американский биолог, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1962 года. Получил премию совместно с Фрэнсисом Криком и Морисом Х. Ф. Уилкинсом за открытия, касающиеся молекулярной структуры нуклеиновых кислот и их значения для передачи информации в живых системах.

Источник: <https://chemistry.herzen.spb.ru/>

В мире существует чуть менее 200 государств и на сегодняшний день ВІОСАD запустил процессы регистрации препаратов примерно в 40 из них. А это значит, что наша российская биотехнологическая компания взаимодействует уже почти с четвертью планеты!

Впервые в истории «Биокад» для продуктовой команды ранней разработки выделили отдельную Scrum-команду, которая начала работать по Agile-принципу. Agile – собирательное название для гибких методик управления проектами, внедрение которых позволяет постоянно, в режиме реального времени, совершенствовать продукты и бизнес-процессы.

Пришла эта модель от «айтишников», из мира цифровой индустрии, постоянно сталкивающейся с необходимостью быстро выводить новые продукты и работать в командах, где финальный продукт зависит от вклада каждого участника. К концу 2019 года ранняя разработка препаратов в «Биокад» также полностью перешла на гибкое управление, и компания стала первой российской фармацевтической компанией, перешедшей на Agile-менеджмент и в R&D³¹.



*Рис. 5 Общая схема и принцип Agile подхода к разработке.
Источник: GanttPRO Project Management Blog*

17 сентября 2019 года была заключена крупнейшая международная сделка с Shanghai Pharmaceuticals и создано совместное предприятие в Китае по выводу на рынок инновационных продуктов компании. Так «Биокад» получил шанс проводить клинические исследования, регистрировать и выводить свои продукты на чрезвычайно перспективный рынок КНР.

Начало 2020 года вошло в историю «Биокад» как время побед и достижений. В январе по итогам 2019 года было получено звание «Производитель № 1 в государственном сегменте». А в феврале 2020 года компания вошла в топ-15 крупнейших предприятий российского фармацевтического рынка по итогам 2019 года. Более того, в этом отчете «Биокад» оказался единственным отечественным производителем, вошедшим в десятку финалистов.

Весьма примечательно, что основатель компании Биокад Дмитрий Морозов к моменту основания компании в первый же год нового тысячелетия был довольно состоятельным человеком, сделавшим свой капитал в сфере финансов.

На сайте он так делится своими воспоминаниями: «Прежде чем основать компанию, я работал в банке и в целом заработать сумел. Многие люди в моем тогдашнем положении просто ушли бы на пенсию. Но мне хотелось изменить мир, а с теплых островов заниматься этим не совсем удобно. Компанию я начал строить, очень плохо представляя себе специфику фармацевтического бизнеса».

Таким образом, крепкая вера человека, который предпочел вложить свой капитал в большое и важное новое дело, стала крепким фундаментом для последующего взлета компании из руин подорванными распадом Союза и «девяностыми» науки и фармацевтики страны.

В апреле 2020 года эпидемиологическая ситуация в России ухудшилась, число заболевших COVID-19 росло с каждым днем все быстрее. Власти страны начали применять карантинные меры, предприятия уходили на изоляцию. Но производство компании не остановилось – «Биокад» был включен в перечень системообразующих предприятий, и продолжил выпуск жизненно необходимых препаратов в условиях пандемии.

Тогда же «Биокад» и государственный научный центр «Вектор» подписали соглашение о совместной работе над вакциной против нового типа вируса SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19. Компания взяла на себя расходы и организационные усилия, связанные с проведением клинических исследований вакцины, разработкой технологии ее выпуска, самим производством и продажей. Возможно, что многие читатели этой книги получили прививку вакциной, созданной усилиями именно этой компании.

Несмотря на пандемию и сопряженные с ней сложности, была продолжена работа над оригинальными препаратами, и в апреле 2020 был зарегистрирован пролголимаб, для терапии метастатической меланомы. Препарат стал первым абсолютно оригинальным (инновационным) PD-1 ингибитором, представляющим собой, как и некоторые ранее описанные препараты, моноклональное антитело – белок. Международное непатентованное название (МНН) этого препарата PROLGOLIMAB имеет составной характер:

ПР-ОЛ-ГО-ЛИ-МАБ

ПР – первые две буквы от programmed cell death receptor, названия рецептора – мишени для препарата (рецептор запрограммированной гибели клеток – 1, PD-1 receptor);

ОЛ – и ГО – решение компании увековечить память ученого Ольги Гончаровой, чей научный и административный труд лег в основу создания препарата пролголимаб.

ЛИ – целевой инфикс, обязательный для использования по требованиям ВОЗ и обозначающий иммуномодулирующие функции препарата;

МАБ – суффикс, обязательный для использования по требованиям ВОЗ, обозначающий препарат на основе моноклональных антител³¹.

Пролголимаб был изучен в клиническом исследовании MIRACULUM, в которое удалось включить 126 пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой из России и Белоруссии. Полный или частичный ответ на терапию наблюдался у 48 % пациентов с меланомой кожи, а общая 12-месячная выживаемость достигла 71,8 %. Также исследование показало, что новый препарат обладает благоприятным профилем безопасности с низкой частотой отмены терапии из-за нежелательных явлений всего в 3,2 % случаев³².

Это стало блестящим успехом компании на российском и международном рынках, а также получило высокие оценки российских врачей-онкологов национального уровня.

В настоящий момент компания Биокад активно работает над выводом в коммерческий доступ еще одного продукта – препарата «Пемброриа», биоаналога существующего препарата западной разработки – пембролизумаб. О нем мы уже коротко говорили.

Связан интерес к созданию биоаналогов главным образом с тем, что эффективность каждой молекулы необходимо подтверждать отдельно, путем проведения исследования на пациентах с определенным типом и локализацией рака. Например, использовать пролголимаб у пациентов с меланомой кожи возможно, так как научным фундаментом в этом случае выступает исследование MIRACULUM, об успех которого сказано выше. Но лечить этим же препаратом скажем рак легкого или уротелиальный рак без дополнительных исследований – нельзя.

Создание биоаналога препарата пембролизумаб принесет в портфель российской компании все довольно широкие показания препарата пембролизумаб для самых разных онкологических пациентов. Ведь эти препараты обладают максимально схожей эффективностью, молекулярным строением и природой, то есть могут считаться идентичными и равными по эффективности. А подобный шаг очень важен, чтобы более широкие круги российских пациентов с онкологией смогли получить самое инновационное лечение, ведь западные препараты очень дорого стоят. Можно уверенно сказать, что это пример тех важнейших шагов к импортозамещению и лекарственному суверенитету, о котором мы говорили в первой главе.

Также компания получила разрешения на проведение стартовых фаз клинических исследований препаратов ниволумаб (PD-1 ингибитор) и пертузумаб (HER2-ингибитор) – хорошо зарекомендовавших себя западных препаратов с очень широким списком заболеваний. С их

помощью можно лечить такие заболевания, как например рак молочной железы, меланома, рак легкого, рак печени и многие другие.

«Биокад» – яркий пример успеха в российской фармацевтической индустрии, но и он – не единственный.

Свой портфель из 9 онкологических препаратов имеет компания Р-Фарм, о которой мы уже говорили ранее. Многие другие отечественные производители также, прямо сейчас активно развивают свою научно-техническую базу в области создания препаратов для лечения онкологических пациентов.

Искусственный интеллект и лекарства

Помните, рассказывая о компании «Биокад» я упомянул программное обеспечение, которое используется для компьютерного моделирования биологических экспериментов по методу *in silico*? Название такого метода образовано по аналогии с *in vitro* (в пробирке) и *in vivo* (на живых организмах), только в случае *in silico* эксперимент происходит «в кремнии», что отсылает нас к кремнию как основе чипов, с помощью которых создаются компьютерные процессоры.

Само выражение было впервые введено в оборот еще в прошлом веке, в 1989 году на биологическом семинаре в Лос-Аламосе, Нью-Мексико. Педро Мирамонтес, математик из Национального автономного мексиканского университета представил доклад и использовал выражение «*in silico*» для обозначения всех биологических экспериментов, полностью осуществленных на компьютере³³.

В дальнейшем технологии шагнули вперед и привели к основанию ряда компаний.

Например, «Insilico Medicine» – одна из таких биотехнологических компаний, расположенная в Научном парке Гонконга вблизи Китайского университета Гонконга. Компания комбинировает геномику, анализ больших данных и методы глубокого обучения для создания новых медицинских препаратов^{34,35}.

Почему я говорю именно о ней?

Ее основатель и генеральный директор Александр Жаворонков – ученый и предприниматель, родившийся в СССР. Он запустил свою компанию еще в 2014 году, как альтернативу тестированию препаратов на животных для исследовательских программ в фармацевтической промышленности. Используя искусственный интеллект и методы глубокого обучения, Insilico анализирует, как различные соединения воздействуют на клетки, какие соединения следует выбрать для достижения желаемого эффекта, и какие побочные эффекты при этом возможны.

Глубокое обучение – это такая разновидность машинного обучения на основе искусственных нейронных сетей. А сам процесс называется глубоким, так как структура искусственных нейронных сетей состоит из нескольких входных, выходных и скрытых слоев. Имеется в виду именно такая «послойная глубина».

Таковыми сложными на неискушенный взгляд методами современные специалисты пользуются, чтобы, грубо говоря, научить машину оценивать что-то и в какой-то степени «мыслить», обучаясь на собственном опыте. А анализировать она может практически что угодно и в сотни тысяч раз быстрее людей. Проводя запредельное число исследований и накапливая, таким образом, совершенно невозможный для одного специалиста-человека опыт.

Через свой отдел Pharma.AI (AI – искусственный интеллект, от английского artificial intelligence) компания предоставляет сервис машинного обучения различным фармацевтическим, биотехнологическим и даже косметическим компаниям. Так что возможно, в довольно скором будущем, Марии, нашей исследовательнице из введения к этой книге, не придется испытывать новые молекулы на мышах – все эффекты заранее и точно рассчитает машина. Многие ученые очень ждут этого переломного для науки этапа как с этической точки зрения отказа от опытов на животных, так и потому, что метод открывает удивительно широкие возможности, значительно при этом удешевляя эксперименты^{36,37}.

В 2017 году «Insilico Medicine» была названа всемирно известной американской технологической компанией-разработчиком графических процессоров и систем на чипе «NVIDIA» одной из пяти AI-компаний, которые, по её мнению, имеют наибольший потенциал социального воздействия³⁸.

В сентябре 2019 года компания в сотрудничестве с исследователями из Университета Торонто с помощью AI идентифицировала несколько потенциальных лекарств за 21 день, одно из которых затем продемонстрировало многообещающие результаты в эксперименте на мышах. Весь самый сложный процесс в целом занял 46 дней, а это намного-намного быстрее, чем удается традиционными методами^{39,40}.

Мировая биологическая и медицинская наука бурно развивается, вступая в синергию с новыми технологиями. Это и машинное обучение, и нейросетевые алгоритмы, и анализ больших данных, и развитие генной инженерии молекул. Все такие технологии сейчас все активнее внедряются и у нас, в России. Создаются нейросети, способные определять наличие опухоли на снимках КТ, например, «Botkin AI». Ряд стартапов резидентов Сколково развивают цифровые системы для улучшения диагностики и по снимкам тканей, что позволяет точнее и быстрее ставить гистологический диагноз. А продукты растущего направления создания систем помощи в принятии врачебных решений вскоре будут помогать рядовым врачам в выборе наилучшей тактики терапии.

Такие программы принимают решения на основе анализа огромных массивов данных и совокупности индивидуальных характеристик конкретного пациента. В условиях, когда стремительно растут как знания о природе заболеваний, так и число доступных инновационных препаратов для терапии, такие программы очень сильно помогут врачам выбрать то самое лечение, которое идеально подойдет именно сидящему прямо перед ним больному⁴¹⁻⁴⁵.

Едва успели начать свое развитие системы помощи в принятии врачебных решений, как в 2023 году вышли данные, что нейронная сеть обработки текстов на естественном языке, уже научилась самостоятельно искать во всех открытых источниках по всему интернету данные о влиянии различных пациентских характеристик на прогнозы выживаемости у онкологических пациентов. Анализировать их и делать довольно точные осмысленные выводы.

В опубликованном прогностическом исследовании у 47 625 пациентов с раком была предсказана 6-месячная, 3х-летняя и 5-летняя общая выживаемость с использованием нейронных языковых моделей с впечатляющей эффективностью. Авторы исследования предполагают, что в дальнейшем получится прогнозировать выживаемость пациентов с любым видом рака, используя общую историю болезни пациента, загруженную в нейросеть. Без дополнительных данных и даже без обучения отдельных нейросетевых моделей для конкретных типов рака⁴⁶.

Чтобы коротко пояснить – обработка естественного языка (NLP от английского natural language processing) – это технология машинного обучения, которая дает компьютерам возможность интерпретировать, манипулировать словами и понимать человеческий язык. В целом, это общее направление искусственного интеллекта и математической лингвистики. Глобально эта тема охватывает проблемы компьютерного анализа и синтеза текстов на абсолютно любых естественных языках. Применительно же к искусственному интеллекту анализ – это понимание языка, а синтез, соответственно – генерация грамотного осмысленного текста.

Как пример синтеза – один из наиболее шумевших нейросетевых алгоритмов, позволяющих получить готовые, в том числе текстовые, ответы практически на любой вопрос (качественно сгенерированные из громадного массива данных в интернете) это GPT-3 (уже вышли его усовершенствованные версии и следующая генерация GPT-4 – технология развивается с колоссальной скоростью).

Возможно, вы о нем слышали, а если и нет – обязательно посмотрите что-нибудь об этом интересном инструменте! Он может написать вам статью по любой теме и чем точнее окажется запрос – тем качественнее результат. Он, кстати, доступен к свободному доступу, по крайней мере на момент написания этой книги⁴⁷.

У нейросетевых алгоритмов, как GPT-3 и более поздние версии – огромное будущее, но пока даже эксперты в области цифровых технологий не знают, станут ли они просто новыми

продвинутыми помощниками в нашей ежедневной работе, или же поменяют нашу жизнь намного круче и радикальнее, чем мы даже можем себе сейчас вообразить. Вероятнее всего, что уже в скором времени новые алгоритмы смогут как улучшить качество диагностики, так и помогать врачу в выборе оптимальной терапии для пациентов, основываясь на индивидуальной картине и подсказывая, какой вид лечения из широкого арсенала лекарственной терапии, позволит получить наилучшие результаты.

Абсолютно очевидно одно – мир и подходы меняются невероятно стремительно!

Но, несмотря на всю колоссальную сложность и динамичность современных разработок и их комбинаций, у российской фармы и медицины как в области онкологии, так и в целом накоплен значительный опыт.

В ногу с прогрессом, российскими специалистами берутся в работу самые инновационные разработки, головокружительно сложные технологии и, конечно, есть огромный потенциал и блестящее будущее.

И история этого будущего пишется прямо сейчас!

Интервью с вице-президентом компании BIOCAD

В ходе написания этой книги мне показалось важным и интересным встретиться, чтобы обсудить тему с кем-нибудь из топ-менеджеров ведущих отечественных фармацевтических компаний. Оценить их собственный взгляд на то, куда двигаются компании, какие есть перспективы и проблемы рынка, а также как они приняли решение перейти работать в эту сложную и динамичную среду.

Уделить немного времени любезно согласился Эдуард Касьян, вице-президент компании BIOCAD, одного из лидеров фармацевтического рынка России. Ниже я представляю вниманию читателей основные вехи нашей беседы.

Эдуард, расскажите, пожалуйста, почему Вы решили работать в фармацевтике? Как начался Ваш путь?

До перехода на работу в мою первую фармацевтическую компанию (это была компания Aventis), я уже работал врачом на протяжении семи лет. И, надо сказать, профессия врача мне очень нравилась.

Наверное, как и в большинстве случаев в тот непростой период, основной мотив ухода в фарму был финансовый. Переход был сложным с моральной точки зрения. Было очень жаль шести лет института, двух лет ординатуры и семи лет врачебной практики.

Но, сейчас я жалею разве что о том, что не принял этого решения раньше.

В первую очередь потому, что, как я считаю, в области лекарственной терапии фармацевтические компании сейчас двигают вперед всю науку, так что и в лечении пациентов с различными патологиями их вклад ничуть не меньше, чем у врачей.

Также, для меня лично, работа в индустрии помогла открыть помимо медицинских вопросов и навыков ещё и совершенно новые области знания – мастерство коммуникации, психологии, управления кадрами и многое другое.

Можете ли Вы рассказать, сколько сейчас производств у BIOCAD, в каких странах открыты представительства компании?

Сейчас у компании имеется 7 производственных комплексов на территории России, ряд контрактных производств в РСНГ и дальнем зарубежье. Но мы не останавливаемся, и эта география постоянно расширяется.

Какие терапевтические области сейчас у BIOCAD в портфеле продуктов, а какие в активной разработке?

Основные направления, с которыми сейчас ассоциируется компания Биокад – это онкология и аутоиммунные заболевания. Но прямо сейчас мы активно идем в новые для нас направления.

В 2022 году были зарегистрированы два новых оригинальных препарата для лечения рассеянного склероза. Уже завершены исследования и до конца текущего года мы ожидаем получения регистрации first-in-class (первого в своем классе) препарата для лечения болезни Бехтерева.

Активно ведутся клинические исследования генно-терапевтических препаратов для лечения спинальной мышечной атрофии, гемофилии А и В и целого ряда других заболеваний.

В настоящее время компания проводит более 50 клинических исследований разных фаз в разных странах, так что впереди очень много работы и несомненно появится еще много эффективных и высокотехнологичных препаратов.

Эдуард, насколько я знаю, у крупных компаний, как правило, есть своя корпоративная культура. Расскажите, пожалуйста, какие качества ценит компания BIOCAD?

Компании Биокад сейчас уже более 20 лет, и сейчас мы трансформируемся из компании, производящей дженерики и биосимиляры в компанию, которая разрабатывает и производит оригинальные препараты.

За два десятилетия мы превратились в крупную организацию, где трудятся более трех тысяч человек, как в России, так и зарубежом. И, наверное, то, что всех нас объединяет – это дух предпринимательства, поддержка новых идей, открытость инновациям.

Подскажите, по Вашему мнению, за счет чего компании BIOCAD удается успешно расти и конкурировать на таком сложном рынке, как российский?

В компании Биокад собрались лучшие профессионалы на фармацевтическом рынке. Мы очень быстро реагируем на запросы медицинского сообщества, внимательно относимся к новым идеям, которые появляются в научной и медицинской среде. Кроме того, несмотря на солидный размер организации, у нас очень короткая цепочка принятия важных решений.

Какие достижения и ближайшие планы у компании BIOCAD в рамках выхода на международные рынки?

У нас уже сейчас есть 6 зарубежных офисов.

Кроме того, мы осуществляем поставки в более чем 30 стран и имеем свыше двух сотен регистраций зарубежом. Конечно, будем рассматривать и новые возможности.

Эдуард, а если попробовать выйти за пределы одной компании и поговорить о вашем видении индустрии в целом. Подскажите, пожалуйста, как Вы оцениваете перспективы российской фармацевтической индустрии? Какие на Ваш взгляд сейчас существуют проблемы и возможности?

Перспективы сейчас, на мой взгляд, выглядят очень многообещающими.

С одной стороны, мы видим если и не полный уход, то значительное сокращение инвестиций со стороны зарубежной фармы в наш рынок. Российские же компании, наоборот, свои инвестиции наращивают.

Государство модифицирует законодательство в направлении большей поддержки именно отечественных производителей для обеспечения лекарственной безопасности страны.

Государство выделяет финансирование на научные разработки в области фармы, выделяет гранты на производства лекарственных препаратов из стратегического перечня.

Но разрушение логистических цепочек, неизбежно, все же оказало свое негативное влияние. Мы были вынуждены активно искать новые партнерства на востоке, для того чтобы заместить ряд выпавших поставщиков сырья, оборудования, расходных материалов и т. д.

Вопрос, ответ на который будет полезен студентам и тем, кто хочет работать в фармацевтике в ближайшем будущем. Какие роли в сфере российской фармацевтики на ваш взгляд сейчас особенно востребованы? Что посоветуете молодым специалистам?

Сейчас востребованы специалисты в абсолютно разных областях. Это и ученые, занимающиеся разработкой лекарственных препаратов, и IT-специалисты, и специалисты-производители, и инженеры. Востребованы будут все, главное, пожалуй, стремиться стать профессионалом в своей области, постоянно совершенствоваться и развиваться.

В нашей компании активно практикуются различные программы стажировок для студентов. Многие наши стажеры потом приходят к нам на работу и даже занимают высокие позиции в компании.

Глава 3. Инфекционные заболевания – современный взгляд на древнейшие проблемы

Не менее, а, пожалуй, и более известная по сравнению с онкологией тема – инфекционные заболевания.

Наверное, каждый, хоть раз да сталкивался с простудами и бактериальными или вирусными заболеваниями, ну а такие слова как антибиотик, иммуномодулятор, противовирусное средство и многие другие, относящиеся к теме, широко используют в повседневном лексиконе и люди совершенно далекие от медицины. И это совсем не удивительно, ведь инфекционными заболеваниями болеют практически все. И, что не менее важно – всегда болели. На всем протяжении истории человечества.

Наш иммунитет, как и мозг – сложнейшая и, несмотря на наличие тысячи современных исследовательских методов, принцип его работы до сих пор изучен далеко не до конца. Такая сложность и многокомпонентность делают здоровый иммунитет мощнейшим защитником человека, но все же иммунитет не совершенен.

А число потенциальных врагов в лице самых разных микроорганизмов стремится к космическим цифрам и нередко появляются новые.

Почему же это так?

Как все начиналось?

Идеи о причинах возникновения и распространения заразных болезней начали возникать еще в античном периоде человеческой истории. Например, древнегреческий философ Демокрит в IV веке до нашей эры считал, что болезни вызываются крохотными невидимыми организмами. Похожих соображений придерживался и его соотечественник философ Фукидид, назвавший возбудителей инфекции «contagium animatum», откуда при переводе с греческого и произошло часто употребляемое врачами понятие «контагиозность» – заразительность.

Известный как отец медицины древнегреческий врач, ученый и философ Гиппократ, живший в период с 460 по 370 гг. до нашей эры, видел причиной воспаления ран загрязнение. При перевязках больных он использовал только кипяченую воду и требовал, чтобы руки врача и операционное поле были как можно более чистыми, а перевязочные средства изготавливались из материалов, которые не бывали в употреблении и обязательно чистых.

Таким образом именно Гиппократ, еще тогда, на тысячелетия опередив своих коллег заложил основы асептики. Но вот их реальная важность и необходимость были признана европейской медициной увы, лишь через 2500 лет.

Также Гиппократ ввел термин эпидемия, однако он считал, что причиной массовых заболеваний людей являются вредные испарения – так называемые миазмы (с греческого – скверна), испаряющиеся из содержащихся в почве и воде продуктов гниения. Любопытно, что в отличие от в целом верных принципов асептики, ложная миазматическая теория возникновения заболеваний получила самое широкое распространение и оставалась доминирующей в медицинской науке вплоть до конца XIX века¹.

Надо заметить, что путь развития человечества вообще далеко не такой рациональный и линейный, как может казаться.

В Средние века, иначе называемые темными, уровень культуры и науки претерпели довольно сильное падение и оказались на куда более низком уровне, чем в античности. После падения Римской империи, античные водопроводы – акведуки, были разрушены. Вместе с ними пришла в упадок и элементарная личная гигиена, которая в раннем христианстве даже считалась греховной. Церковь требовала уделять больше внимания душе, а не телу. Например, святой Бенедикт в VI веке уже нашей эры писал, что молодым и здоровым людям следует мыться как можно реже.

А это через добрую тысячу лет от эпохи жизни и работ Гиппократа!

Не вызывает удивления, что такие условия оказались просто идеальными для самого широкого распространения всевозможных инфекционных болезней, среди которых наибольшую социальную угрозу представляла чума.

Эпидемия этого заболевания, разразившаяся в середине VI века, продолжалась более двух столетий и унесла до 25 млн жизней. Для понимания истинных масштабов инфекционных катастроф нужно отметить, что на тот момент демографическая картина была совершенно иной, чем сейчас, и целые страны могли не насчитывать даже одного (!) миллиона жителей. Таким образом, эпидемии такого масштаба могли вполтину и даже более сокращать численность населения попавших под «каторку» эпидемии стран.

В середине XIV века в Европе вспыхнула еще более сокрушительная эпидемия чумы, жертвами которой стали по разным данным от 30 до 50 млн человек. Предания об этом событии прошли сквозь века и живы до сих пор, а сама эпидемия получила в истории говорящее название – «Черная смерть».

Эпидемия «черной смерти» распространялась с ужасающей скоростью – около 4 километров в сутки, и в самые короткие сроки захлестнула всю Европу. Ее жертвами стали, по

разным оценкам, от 30 % до 60 % населения европейских государств. Громадная трагедия и ущерб для всего средневекового человечества, надолго затормозивший развитие цивилизации.

В этот период, всего за четыре года с 1347-го по 1351-й, население Европы сократилось на 34 миллиона человек. Главной причиной являлась критическая антисанитария: обычным явлением были не только крысы, но и паразитирование насекомых на человеке. Города были завалены отходами жизнедеятельности и быта, всевозможный мусор выбрасывали прямо из окон в каналы, прорытые вдоль домов. И все это уносилось в ближайшую реку, одновременно служившую источником для питья, стирки и приготовления пищи. В таких условиях, конечно, не сможет помочь даже крепкий здоровый иммунитет.

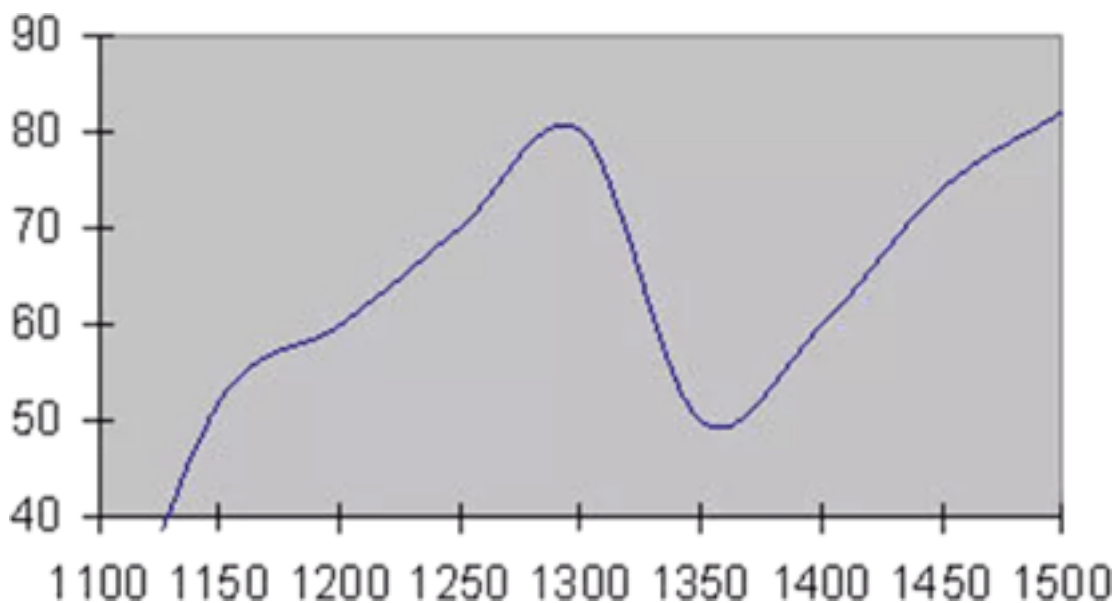


Рис. 6. Всего за четыре года, с 1347-го по 1351-й, население Европы сократилось на 34 миллиона человек. По вертикали – численность населения Европы в миллионах человек
 Источник: <https://ria.ru/20210616/chuma-1737064888.html>

В VI веке в Европе широкое распространение также получила оспа, которая с началом Крестовых походов переросла в настоящую эпидемию, не угасавшую несколько столетий. С XVI века болезнь уже достигла настолько широкой распространенности, что человек без следов оспы, характерных рытвин на коже, был редким исключением.

Причем летальность составляла до 30 %, серьезно подрывая демографический потенциал всех европейских государств². А для других народов такая летальность могла оказываться и намного выше, чем воспользовались, например, конкистадоры, избавляясь от коренного населения индейцев по мере освоения Северной Америки. Летальность у индейцев достигала практически 90 % и спровоцированные (нередко специально) эпидемии обернулись настоящим геноцидом населения, чей иммунитет никогда прежде не сталкивался с этим страшным заболеванием.

С XII века возникают первые зафиксированные эпидемии гриппа. Например, в 1580 г. зарегистрирована первая гриппозная пандемия, унесшая множество жизней. Распространению болезни способствовали представления о ее незаразности, о чем свидетельствует название этой патологии, характерное для того времени, а именно инфлюэнца (с итальянского «influenza» – влияние), то есть связанная с влиянием звезд³.

Звезд! Уже даже не миазмов! Наука тех лет крепко спала в дурмане религиозных воззрений и примитивных народных суеверий.

Важным шагом на пути к пониманию живой природы болезнетворных частиц стало открытие, сделанное уже в XVII веке. В 1676 году голландский естествоиспытатель Антони Ван Левенгук, рассматривая каплю воды под микроскопом, впервые описал микроорганизмы, вдохновился и направил результаты своих исследований в Лондонское королевское общество.

О существовании микромира на тот момент совершенно ничего не было известно, так что можно себе представить, сколь сильное недоверие ученых вызвало такое открытие Левенгука. К ученому была направлена скептически настроенная академическая комиссия, которая, однако, лишь подтвердила результаты его наблюдений. Но роль открытых микроорганизмов все равно оставалась неизвестной, ввиду чего им не придавали особого значения, а непосредственное обнаружение микроорганизмов в крови и других биологических жидкостях больного человека считалось явлением по отношению к основному заболеванию вторичным¹.

Но неужели совсем никого не беспокоила роль микроорганизмов и не было исследователей, пытавшихся выяснить, откуда они берутся?

Конечно же, это не так!

Теоретическим фундаментом первых представлений была идея о самозарождении, распространенная еще со времен Аристотеля, жившего в IV веке до нашей эры. В связи с этим новые разговоры о самозарождении микроорганизмов стали довольно примечательным научным событием XVIII века. Сторонник теории самозарождения английский натуралист Джон Нидхем, пользовался следующим экспериментом. Вскипятив баранью подливку, он сливал ее в бутылку и закрывал пробкой, а через несколько дней изучал каплю подливки под микроскопом и обнаруживал в ней большое количество микробов.

Итальянский натуралист Ладзаро Спалланцани напротив, считал идею самозарождения вздором и в своих опытах показал, что отвар, если подвергнуть его кипячению в течение часа и слить в сосуд с плотно запаянным горлышком, не содержит никаких микробов.

Выводы из этих экспериментов сводились к тому, что-либо микробы могут попадать в раствор прямо из воздуха, либо же сохраняются из-за недостаточной термической обработки. Важным для дальнейшего развития науки оказался также вывод Спалланцани о том, что микроорганизмы способны выдерживать кипячение в течение нескольких минут. Несмотря на убедительность, научные достижения Спалланцани не были приняты его современниками за редкими исключениями¹.

Таким исключением, например, был выдающийся российский врач, один из основателей отечественной эпидемиологии – Даниил Самойлович Самойлович (1744–1805). Всю свою жизнь он посвятил борьбе с чумой и достиг впечатляющих для того времени успехов. Именно он впервые использовал микроскоп для поиска возбудителя чумы, разработал систему по дезинфекции этой болезни, а также обосновал целесообразность применения вакцины. Труды русского ученого были высоко оценены за рубежом, где он был избран членом 13-ти академий. Что особенно примечательно в свете того, что у себя на Родине, Петербургская академия осталась равнодушной к научным достижениям соотечественника.

Медицина XIX века все еще пребывала в «ядовитом тумане» миазматической теории и время для взлета инфекционных теорий еще не пришло.

Высокая смертность в условиях загрязненных промышленных районов, по сравнению с сельской местностью служила убедительным на первый взгляд подтверждением роли «миазмов» сточных вод, отходов боен и прочих городских нечистот в заболеваемости. В структуре смертности этого периода до 70 % составляли именно инфекционные заболевания. Самыми частыми из них были холера, оспа, туберкулез, дифтерия и корь.

Что же касается методов лечения, то наиболее распространенными для того времени оставались слабительные и рвотные средства, а также активные и вездесущие кровопускания. Долгое время считалось необходимым «очистить» организм от «вредных миазмов», чего пыта-

лись достичь, выпуская кровь пациенту. А это совсем не безопасная и безболезненная процедура! Нередки были случаи, когда пациенты погибали от повторяющихся кровопусканий.

Медицина уперлась в тупик и отчаянно нуждалась в реформировании. В научно обоснованных методиках лечения, опирающихся на строгие доказательства научных теорий, вместо традиции и заблуждения. Медицина ждала нового качественного рывка.

Радикальная смена стойкой миазматической теории на инфекционную парадигму наконец произошла лишь в конце XIX столетия благодаря блестящим открытиям выдающегося французского ученого – Луи Пастера (1822–1895).



Рис. 7. Луи Пастёр – французский химик и микробиолог, член Французской академии. Пастер, показав микробиологическую сущность брожения и многих болезней животных и человека, стал одним из основоположников микробиологии, создателем научных основ вакцинации и вакцин против сибирской язвы, куриной холеры и бешенства.

Источник: https://ru.wikipedia.org/wiki/Пастер,_Луи

В 1857 году он доказал биологическую природу брожения, объяснив такой процесс следствием жизнедеятельности микроорганизмов. А именно – дрожжевых грибков. В 1864 году ученым было показано, что «болезни вина» вызываются бактериями, а каждое такое заболевание имеет специфического возбудителя.

В 1881 году Пастер применил первую вакцину из ослабленных микроорганизмов сибирской язвы в ходе публичного опыта, успех которого имел огромный резонанс и сыграл важную роль в признании микробной теории.

Эта дата и в наше время считается началом эры вакцинации⁴.

Важной вехой в инфектологии также стало открытие возбудителя туберкулеза не менее известным ученым Робертом Кохом в 1882 году.

Он обнаружил туберкулезные микобактерии в мокроте больного, выделил чистую культуру и вызвал развитие заболевания у подопытных животных. Именно они получили название «палочка Коха», за свою форму под микроскопом. За свои «исследования и открытия, касающиеся лечения туберкулеза», Роберту Коху была присуждена Нобелевская премия в 1905 году, по физиологии и медицине. С именем Коха также связано и создание туберкулина (экстракт туберкулезных бацилл), предложенного ученым в качестве профилактического и лечебного препарата в 1900 г. Однако использование туберкулина не только не подтвердило его эффективность, но сопровождалось случаями возникновения заболевания, в том числе даже со смертельным исходом. Впоследствии туберкулин нашел более безопасное применение для диагностики туберкулеза при накожном (проба Пирке, 1907 г.), а затем внутрикожном введении (проба Манту, 1910 г.)¹. Многие из читателей этой книги, наверняка, имели личный опыт данной пробы еще в свои школьные годы, когда врач в школе выполнял пробу, а потом запрещал мочить место укола водой.

Активная охота на возбудителей и причины различных заболеваний, начавшаяся под влиянием идей Пастера, всколыхнула общественность и привела к всплеску открытий в микробиологии.

Помимо уже перечисленных патогенных микроорганизмов, были выделены возбудители возвратного тифа (1868), проказы (1873), дифтерии (1884), чумы (1894). Следует ещё раз подчеркнуть, что принятие инфекционной теории потребовало преодоления колоссального сопротивления консервативной научной общественности, а особенно медицинской. Без признания этой теории фармацевтика ничего не могла противопоставить ложной по своей природе миазматической теории.

Как лечить последствия миазмов, кроме как свежим воздухом и кровопусканием, которое мы уже вспоминали? Зачем тут какие-то другие лекарства?

Одной из наиболее явных претензий со стороны врачебного сообщества к новой теории было отсутствие у автора, у Пастера, формального медицинского образования. Казалось, снобизму и упорству врачей того времени не было предела. Кстати, именем Луи Пастера сейчас назван метод пастеризации, широко используемый, например, для обеспечения эпидемиологической безопасности продуктов питания. Происходит он путём однократного и непродолжительного нагрева до температур ниже 100 °С, обычно путём нагревания до 60 °С в течение 60 минут или, более быстрым способом, при температуре 70–80 °С в течение 30 минут⁶.

Ну а что же происходило у нас, в России, во времена плеяды ярких открытий у европейских ученых?

В 1895 году, в Российской Империи при Московском университете был открыт Бактериологический институт, организатором которого стал один из основоположников изучения бактериологии в России – Георгий Норбертович Габричевский (1860–1909). Под его руководством удалось наладить выпуск сывороток от дифтерии, столбняка, стрептококка, а также вакцины.

В 1890 году был основан Гигиенический институт Императорского Московского университета, а в 1891 – первая санитарная станция в Москве. В 1898 году вступила в строй 1-я очередь московской канализации. Все это стало крепким фундаментом для значительного улучшения санитарных условий горожан и снижения инфекционной заболеваемости, особенно в плотно заселенных районах городов.

Важным открытием конца XIX века также стало выделение нового вида инфекционных агентов – вирусов, история открытия которых снова возвращает нас к Луи Пастеру. На этот раз она правда связана с изучением проблемы бешенства в его лаборатории.

Возбудитель бешенства не выявлялся при микроскопии (не хватало увеличительной мощности световых приборов образца того времени), и Пастер предположил, что такое обстоятельство может быть обусловлено его сверхмалыми размерами.

Это оказалось элегантно и гениальной догадкой!

В 1884 году, ученик и соратник Пастера Шарль Эдуард Шамберлан изобрел фильтрующее устройство, известное как фильтр Шамберлана-Пастера, поры которого не пропускали бактерии. Пользуясь именно таким фильтром в 1892 году, российский исследователь Дмитрий Иосифович Ивановский изучал болезнь табака, приносящую значительные убытки фермерам. Он показал, что экстракт растений, больных табачной мозаикой, после фильтрации сохраняет свои заразные свойства, а значит его причины связаны не с бактериями, а еще более мелкими возбудителями – вирусами.

Только в 1939 году, почти пол века спустя, вирус табачной мозаики впервые удалось увидеть в электронный микроскоп, изобретенный в 1931 году. Так виновник плохой урожайности табака потихоньку раскрыл ученым свою личность.

Начало XX века ознаменовалось рождением новой научной отрасли – иммунологии, предметом изучения которой стали механизмы защиты организма от патогенных факторов, в том числе инфекционных.

Клеточная теория иммунитета была предложена в конце 1880-х гг. выдающимся российским ученым – Ильей Ильичом Мечниковым (1845–1916). Ну а история этого открытия...

Да-да, она опять связана с именем Пастера!

Дело в том, что в 1887 году Илья Мечников уехал из Российской Империи, а в 1888 году Луи Пастер пригласил его в свой недавно образованный институт, где щедро предоставил отдельную лабораторию для исследований. Здесь ученый и работал до конца жизни, а эти годы были наиболее успешными в его научном творчестве. В 1883 году И. И. Мечников изложил основы фагоцитарной теории в своем докладе «О целебных силах организма» в Одессе на VII съезде естествоиспытателей и врачей. В нем были впервые высказаны основные положения прославившей своего автора фагоцитарной теории, которые И. И. Мечников развивал в последующем на протяжении всей своей жизни. Хотя сам факт поглощения живыми клетками других частиц был замечен и описан многими натуралистами задолго до него, именно И. И. Мечниковым предложен толкование роли фагоцитов – специальных клеток, способных поглощать попавшие в организм микробы, в защите организма⁵.

Так появилась клеточная теория иммунитета.

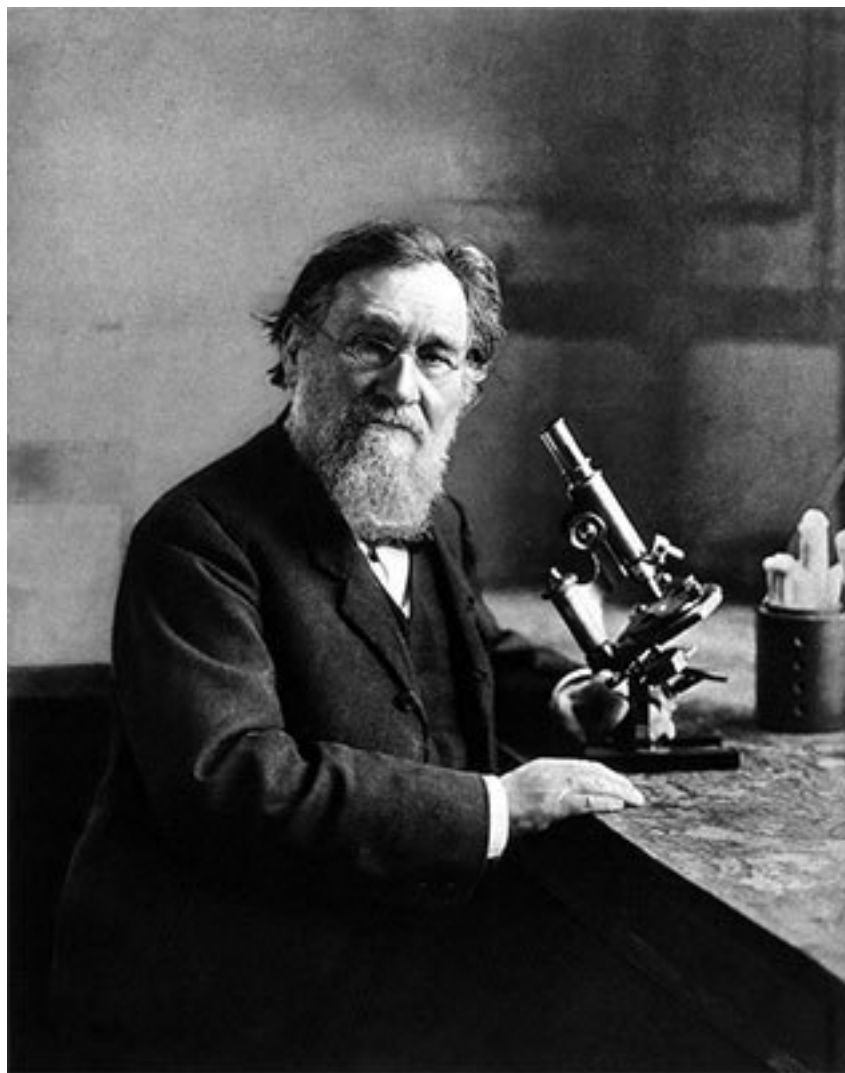


Рис. 8. Илья́ Ильич Мечников – русский и французский биолог. Почётный член Петербургской АН. Лауреат Нобелевской премии в области физиологии и медицины.

Источник: <https://blood5.ru/article/pyat-smertej-ili-mechnikova/>

Все казалось ясным, пока в 1890-е годы немецкий ученый Пауль Эрлих (1854–1915) не разработал гуморальную теорию иммунитета. В отличие от клеточного иммунитета, где роль играют, соответственно, клетки – для гуморального звена характерно удаление чужеродных организмов с помощью антител, доставляемых кровью.

Почти два десятилетия шли бурные дискуссии, какую же из этих двух теорий считать верной. Вплоть до момента, пока не выяснилось, что в защите организма имеет значение как клеточное, так и гуморальное звено.

Таким образом, никто из светочей не проиграл спора, а вот медицина сильно выиграла!

Упрощенно, гуморальный иммунитет направлен по большей части на внеклеточные антигены – рецепторы, которые мы обсуждали еще в главе про онкологические заболевания. Он, как и клеточный иммунитет, абсолютно необходимое звено для защиты организма от бактериальных патогенов и токсинов.

Специальные иммунные клетки крови – В-лимфоциты, могут синтезировать антитела в плазме крови и делают это в ответ на появление чужеродных антигенов (бактерий и вирусов). Произведенные антитела, по сути белки специфической формы, способны связываться с возбудителем или токсинами, нейтрализовать их, либо помогая в поглощении фагоцитами (синергия с клеточным иммунитетом), либо через активацию так называемой комплементар-

ной системы. Особой защитной системы, состоящей из белков и ферментов, способной «рас-творять» непрошенного возбудителя.

Распределение таких защитных элементов в разных жидкостях организма, включая кровь, выделяемую слизь и межклеточную жидкость обеспечивает качественную и всестороннюю защиту от микроорганизмов – тот самый иммунитет⁸⁻¹³.

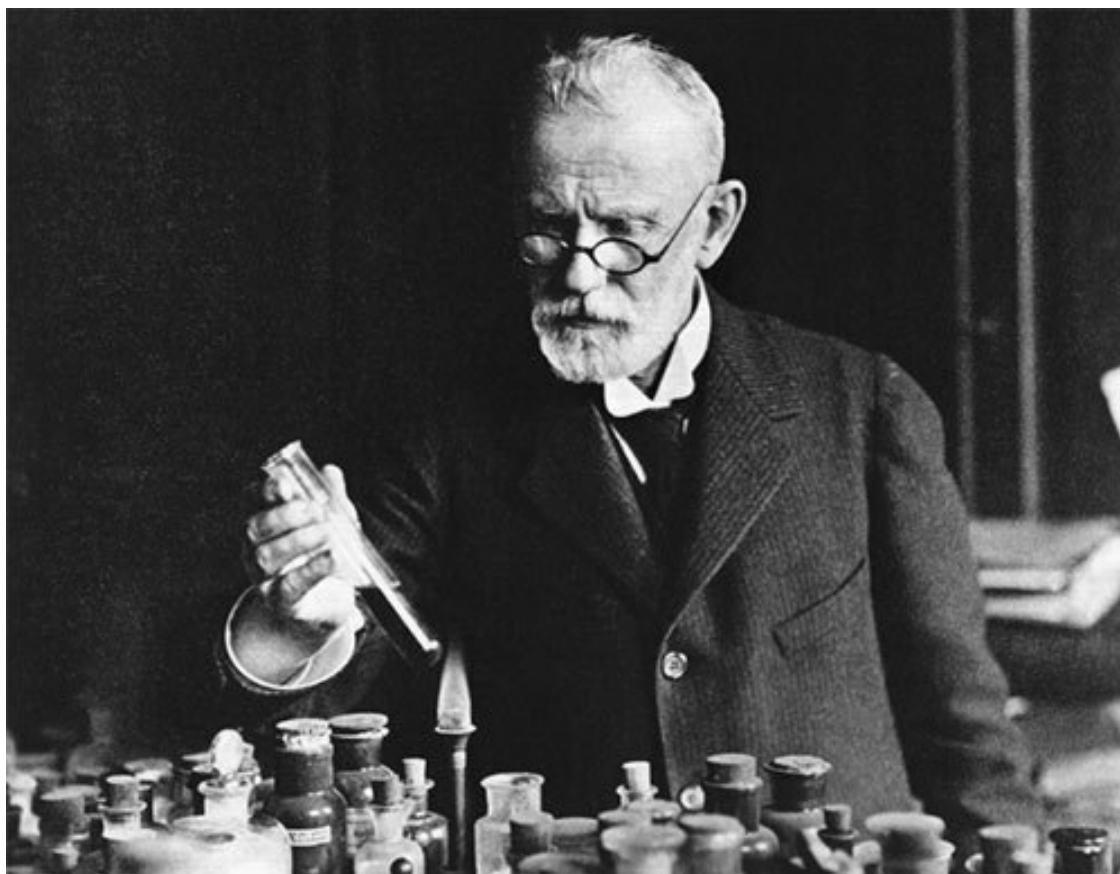


Рис. 9. Па́уль Эрлих – немецкий врач, иммунолог, бактериолог, химик, основоположник химиотерапии. Лауреат Нобелевской премии.

Источник: <https://blood5.ru/article/paul-erlich/>

За свои открытия, в последствии определившие дальнейшее развитие множества медицинских наук, в 1908 году и Илья Мечников, и Пауль Эрлих получили Нобелевскую премию за работы в области иммунологии и открытие клеточного и гуморального иммунитета.

В 1918–1920-х годах разразилась крупнейшая за всю историю человечества пандемия гриппа, жертвами которой стали от 25 до 100 млн человек – около 2 % населения мира на тот момент.

Со времен «Черной смерти» эта пандемия стала самым крупным потрясением, связанным с инфекциями и тоже получила свое название – «Испанка». Пандемическому распространению инфекции способствовала обстановка Первой мировой войны и связанные с ней сильная скученность людей в лагерях военных и беженцев, а также недоедание, неумолимо приводящее к ослаблению иммунитета.

Конечно же, свою роль сыграла и присущая военным временам антисанитария¹.

В то время грипп еще считался бактериальной инфекцией, поскольку в 1892 году, в период гриппозной пандемии 1889–1890 гг., в крови больных была выделена гемофильная палочка, которая и была ошибочно принята за причину этого заболевания. Верная же вирус-

ная природа гриппа была установлена лишь в 1930-е годы, когда методом кристаллизации был выделен вирус и доказана его корпускулярная, то есть имеющая тело структура.

Мы уделили немало внимания общим моментам развития инфектологии, но что же происходило с разработкой препаратов против бактериальных и вирусных инфекций?

Активные поиски противомикробных средств начались еще в конце XIX века, с признанием инфекционной теории. Первый препарат был синтезирован в 1907 году, уже известным нам ученым Паулем Эрлихом. Это был сальварсан – содержащее мышьяк средство, особенно эффективное против возбудителя сифилиса. Сам ученый правда назвал его не антибиотиком, а химиотерапией, поскольку в качестве терапии использовалось химическое вещество.

Задолго до этого, Пастером было установлено, что одни микроорганизмы могут гибнуть под действием других на примере сибирской язвы.

В 1915 г. английский бактериолог Фредерик Туорт описал заболевание стафилококков, возбудитель которого фильтровался через бактериальный фильтр и мог заражать другие колонии, то есть соответствовал всем критериям вируса, связанным с величиной.

В 1917 г. французско-канадский микробиолог Феликс Д'Эрелль обнаружил фильтрующийся инфекционный агент, вызывающий гибель дизентерийных бактерий. Им был предложен термин «бактериофаг» – пожирающий бактерии. Им же была выдвинута идея о применении таких бактериофагов, «убийц бактерий» в лечении бактериальной патологии и предприняты первые успешные попытки «фаговой» терапии. В 1920–30-е годы лечение бактериофагами получило довольно широкое применение, однако их производство оказалось дорогим и технологически сложным по сравнению с появившимися примерно в то же время синтетическими сульфаниламидами и антибиотиками.

Вместе с тем терапия бактериофагами сохраняет свое значение и сейчас, как дополнительный и альтернативный противомикробный метод, в ряде случаев даже более эффективный, чем традиционные антибиотики¹.

Откуда взялись антибиотики?

А откуда же появились антибиотики и что они из себя представляют?

Наверняка многие слышали историю об открытии пенициллина – плесени с антибактериальными свойствами.

Считается, что первым обнаружил целительные свойства «чудо-плесени» Александр Флеминг. Будущий Нобелевский лауреат родился в небольшом городке Лохфилд в 1881 году в Шотландии. Окончив Лондонский университет, он попал на работу в госпиталь Святой Марии, в отделение вакцинации. Флемингу очень везло в работе и два его открытия произошли в какой-то степени случайно.

Первая удача ученого – открытие лизоцима. Этот антимикробный агент содержится, например, в выделениях наших слизистых – в носоглотке, кишечнике, а также в слюне.

Однажды Флеминг сильно простудился. У него начался насморк. Флеминг решил использовать свое недомогание с научной точки зрения и непрерывно залезал палочкой с ватным тампоном себе в нос. А затем размазывал полученную жидкость по агар-агару в чашке Петри – специальной лабораторной посуде, на которой выращивают, например, бактерий.

В конце концов, что за учёный без чудаковатости, так ведь?

И вот случайно он заметил, что в одной из чашек, где была живая колония бактерий, вокруг капли жидкости из его носа бактерии исчезли. То есть что-то, добытое им из собственного носа, уничтожило их.

Так и был открыт лизоцим¹⁴.

Второй раз Флемингу повезло еще крупнее – в 1928 г. он открыл пенициллин. Как и с лизоцимом, ученому помог случай. В соседней с ним лаборатории коллеги Флеминга выращивали и изучали плесень *Penicillium notatum*. Споры этой плесени очень летучие и, проникая через щели в перегородках, в воздухе лаборатории Флеминга их оказалось множество.

Когда в рамках своей ежедневной работы Флеминг открыл одну из чашек с агар-агаром, засеянным стафилококком, споры плесени туда просочились. Ученый как раз собирался в отъезд на пару недель, а чашка с микробами и спорами осталась на его столе. Вернувшись в лабораторию спустя две недели Флеминг с изумлением обнаружил, что вокруг пятна плесени микробы исчезли!

Если бы хоть что-то в сложившихся тогда обстоятельствах было изменено, открытие пенициллина в тот раз не смогло бы состояться.

Во-первых, в чашку попал верный вид плесени (многие виды плесени не действуют на стафилококки), во-вторых, если бы Флеминг поставил ту чашку в инкубатор-термостат, как он обычно и делал, он бы ничего не увидел (эта плесень не растет при повышенной температуре). Ну а кроме того, в те дни в Лондоне было довольно жарко, однако перед самым отъездом Флеминга в городе похолодало, и температура воздуха в лаборатории получилась идеальным образом подходящей для роста этой плесени.

Ученый стал разбираться в возможных причинах гибели бактерий и вскоре ему удалось выделить активное вещество, которое он и назвал пенициллином.



*Рис. 10. Сэр Александр Флеминг – британский микробиолог. Открыл лизоцим и впервые выделил пенициллин из плесневых грибов *Penicillium notatum* – исторически первый антибиотик. Оба открытия произошли в 1920-е годы и в большей степени случайно.*

Источник: https://ru.wikipedia.org/Флеминг,_Александр

Надо сказать, и в России были ученые, заметившие еще до открытия Флеминга антибактериальные свойства плесени.

Так, еще в 1871–1872 гг. В. А. Манассеин и А. Г. Полотебнов показали, что плесень из рода *Penicillium* помогает при лечении кожных язв. В общем, идеи носились в воздухе, но пока в научном сообществе им не придавали большого значения.

Важность такого открытия для человечества оказалась просто колоссальной!

Благодаря пенициллину и другим антибиотикам люди стали жить практически вдвое дольше (средняя продолжительность жизни раньше существенно занижалась высокой младенческой смертностью). Таким образом, появление пенициллина ознаменовало начало новой эры в медицине – эры антибиотиков.¹⁴

В годы Великой Отечественной Войны солдаты и офицеры погибали не только на поле боя, но и на госпитальных койках. И не только от ран, но и, часто, от присоединившихся осложнений: газовой гангрены, столбняка, гнойной инфекции, сепсиса. Из тумана войны в Москву доходили слухи, что англичане и американцы получили из некоей плесени новый лечебный препарат небывалой силы действия и уже успешно испытали его в армейских госпиталях.

Несмотря на явную важность для всего человечества, переоценить которую сложно, пенициллин был строжайшей военной тайной, которой никто не собирался делиться.

Лаборатория биохимии в Москве в те времена уже имела опыт изучения бактерицидных свойств плесени и именно ей было поручено создать отечественный препарат, полностью иден-

тичный заграничному чуду. Сроки достижения не оговаривались, но всем было совершенно ясно, что он необходим еще вчера или, хотя бы, в самое ближайшее время.

Не теряя времени, сотрудники лаборатории перешли на казарменное положение в бомбоубежище, которое стало им не только местом работы, но и домом. Раскрытые чашки Петри с питательной средой стояли повсюду. Они были ловителями спор, летающих в воздухе. Кое-где пятна плесени покрывали кирпичные стены и сводчатые потолки. Платиновой петлей плесень переносилась на агар, засеянный патогенными микробами. Через сутки чашки Петри вынимались из термостата, и всякий раз результаты эксперимента оказывались разочаровывающими – колонии микробов спокойно соседствовали с очередными штаммами плесени.

Шел 1942 год. Советские войска несли чудовищные потери. Со дня на день в Берлине ждали капитуляции СССР, а в подвальной лаборатории второй год тщетно искали лечебную плесень. Уже были испытаны 92 ее разновидности.

Нужной – не было¹⁵.

Спустя месяцы тяжелейшей работы, верный штамм был наконец найден и внешне мало чем отличался от 92х других, испытанных ранее. Округлое пятно плесени, появившееся на агаре, напоминало стершуюся медную монету, покрытую легким зеленоватым налетом. Чашку Петри засеяли микробами и положили в термостат на сутки. Это были обычные рабочие действия. Однако, когда вынули чашку Петри из термостата, то увидели, что плесень остановила рост микробных бактерий: агар вокруг нее был чист.

Это была победа!

Но предстояло еще множество сложных этапов. Необходимо было вырастить эту плесень на жидкой среде, очистить от посторонних примесей и получить сухой препарат. Работами руководила Зинаида Ермольева и эту героическую женщину колоссальных способностей в дальнейшем стали называть не иначе как матерью советского пенициллина и «Мадам-пенициллин»¹⁵.

После стремительного изучения препарата на активность, безвредность и стерильность, в составе бригады, возглавляемой главным хирургом Советской Армии Н. Н. Бурденко, Зинаида Ермольева в 1944 году лично отправилась на Первый Прибалтийский фронт, где советский пенициллин впервые был успешно применен для предупреждения инфекционных осложнений при тяжелых ранениях.

Успех потряс всех!

Умиравшие больные и раненные, которым врачи уже не могли дать ни шанса встретить еще один рассвет, стремительно шли на выздоровление и возвращались на фронт.

Пенициллин запустили и стали выпускать в промышленном масштабе¹⁵.



Рис. 11. Зинаида Виссарионовна Ермольева – советский микробиолог и эпидемиолог, действительный член Академии медицинских наук СССР, создательница антибиотиков в СССР. Лауреат Сталинской премии первой степени.

Источник: https://ru.wikipedia.org/Ермольева,_Зинаида

Получение антибиотиков продолжалось.

Вскоре были открыты и другие. В 1943 году – стрептомицин, 1945 г. – цефалоспорин, 1947 г. – хлорамфеникол, 1947 г. – хлортетрациклин, 1949 г. – неомицин, 1950 г. – окситетрациклин, 1952 г. – эритромицин, 1957 г. – канамицин, 1961 г. – ампициллин, 1961 г. – спектиномицин, 1963 г. – гентамицин, 1964 г. – цефалоспорин, 1966 г. – докциклин, 1967 г. – клиномицин, 1971 г. – цефамицин, и многие, многие другие¹⁵.

Несмотря на то, что минуло более полувека, большую часть этих лекарственных препаратов вы и сейчас можете обнаружить в любой аптеке.

Они спасают жизни по сей день.

Здесь надо остановиться и подсветить чрезвычайно важный факт – последние десятилетия набирает тревожную актуальность устойчивость к антибиотикам у многих микроорганизмов. Годы применения позволили самым разным штаммам микроорганизмов выработать собственный «иммунитет» к действующим веществам лекарственных препаратов. Разработка новых, которые бы действовали очень эффективно и наверняка – сложный и дорогой процесс. И с годами он становится только сложнее.

Несмотря на востребованность, число новых эффективных препаратов, вводимых в клиническую практику после испытаний с каждым десятилетием увы, неуклонно снижается^{16–18}.

Какие же сейчас используются методы для открытия новых препаратов?

Основным способом все еще остается культивирование микробных продуцентов с выделением нужных действующих веществ. Именно сами микробы оказались бездонным источником новых соединений, способных бороться с другими микробами. Получение же и тестирование чисто синтетических антибиотиков до сих пор часто сталкивается с неудачами, неверно подобранными формулами и структурами. Новые методы исследований микроорганизмов, позволяющие «прочитывать» их геномы и глубоко изучать биохимические процессы в клетках очень помогают в этих поисках, создавая научно-технологическую синергию^{19–20}.

Можно подумать, что простой человек ничем не может помочь в решении этих сложнейших задач, но это не так! Достаточно будет не употреблять антибиотики бесконтрольно и без серьезного повода.

Огромную роль в нежелательном развитии антибиотикорезистентности у многих инфекций сыграло именно то, что люди покупают в аптеке серьезный лекарственный препарат иногда даже при появлении у них простого насморка и при любом, самом незначительно повышении температуры.

А ведь простая простуда как раз реже связана с бактериями и гораздо чаще с вирусами! На которые антибиотик, вероятнее всего, вообще не окажет никакого негативного воздействия.

Общий же эффект приобретенной лекарственной устойчивости может напомнить об аналогичном поведении опухолевых клеток, который мы разбирали в предыдущей главе. Небольшой процент клеток клона, несущих мутации устойчивости, выживает и размножается несмотря на лечение. И не так важно, опухолевая это клетка и резистентность к химиотерапии или бактериальная и резистентность к антибактериальному препарату – механизм очень близкий.

В результате, человечеству нужны все новые и новые антибиотики, чтобы преодолеть эту резистентность наших эволюционных «противников». Пока, к сожалению, нет никаких гарантий, что наши возможности к созданию принципиально новых лекарств безграничны.

Так что, пожалуйста, употребляйте такие препараты только по назначению врачей!

Вирусы. Маленький – не значит безобидный

По сравнению с бактериями вирусы – совершенно иная форма жизни, да и лекарственное лечение в случае вирусных заболеваний требуется принципиально другое.

Изначально уточним, что вирус (от лат. «virus» – яд) – «простейшая, внеклеточная форма жизни, микроскопическая частица, представляющая собой молекулы нуклеиновых кислот (ДНК или РНК), заключенные в белковую оболочку. В зависимости от типа нуклеиновой кислоты, которая по сути является генетическим материалом, вирусы разделяют на ДНК-содержащие или РНК-содержащие вирусы. Обо многих вы наверняка слышали.

Например, ДНК-содержащие вирусы – вирусы герпеса, папиллом, аденовируса, оспы, цитомегаловируса, вирус гепатита Б, Эпштейн-Барра. РНК-содержащие вирусы – вирусы гриппа, кори, краснухи, гепатита А, полиомиелита, бешенства, респираторно-синцитиальный вирус. По своим размерам они различаются, но в среднем примерно в сто раз меньше, чем бактерии, хотя и бактерии бывают самых разных размеров.¹⁹

Вирусные заболевания в XXI веке являются одной из крупнейших медицинских и социальных проблем. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции традиционно и неизменно занимают первые места среди причин заболеваемости в мире.

Ежегодно заболевает свыше 500 миллионов человек и около 2 миллионов умирают по причине таких инфекций. Некоторые же вирусы существуют с нами и увеличивают риски различных заболеваний вообще перманентно, то есть всегда. Например, более 90 % взрослых заражено вирусом простого герпеса 1-го типа. Более 70 % – цитомегаловирусом. Вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) инфицировано более 40 миллионов человек по всему миру, а около 3 миллионов – ежегодно умирает от СПИДА, так как ВИЧ разрушает иммунную систему своего носителя и способствует проникновению бактерий, которые здоровый организм смог бы побороть. Даже несмотря на все меры профилактики, ежедневно (!) этим страшным заболеванием заражается до 14 тысяч человек¹⁹.

О вирусе, получившем в народе прозвище «ковид», и вовсе не услышать было, наверное, невозможно. Кстати, название «ковид» происходит от COVID-19 (аббревиатура от англ. COronaVIrus Disease 2019 – коронавирусная инфекция 2019 года)²⁰.

Первым специфическим средством для борьбы с вирусами был признан тиоциткарбазон, вирулоцидное (убивающее вирус) действие которого еще в далеком 1946 г. описал Г. Домагк.

Лекарственный препарат этой группы, тиоцитозон, обладает определенной противовирусной активностью, но недостаточно эффективен и его в настоящее время используют в качестве противотуберкулезного препарата, где он нашел себе более подходящую нишу.

В дальнейшем был синтезирован метисазон, эффективно подавляющий размножение вирусов оспы, а в 1959 г. нуклеозид изоксуридин, действующий против простого вируса герпеса. Изучение действия противовирусных химиопрепаратов показало, что они выборочно ингибируют отдельные этапы вирусной репродукции, и, соответственно, препараты этого типа могут угнетать адсорбцию вируса, проникновение его в клетку, высвобождение вирусного генома; подавляют синтез «ранних» и «поздних» вирусных белков-ферментов и синтез нуклеиновых кислот; угнетают «сборку» вирионов. Грубо говоря – вирус теряет способность закрепляться и размножаться.

Другой тип препаратов опосредованно действует через клетку «хозяина» и, соответственно, оказывает влияние на структуру клеток, принимающих участие в механизме репродукции вируса. Сюда же можно отнести вещества, действующие на зараженные вирусом клетки и приводящие к их элиминации из организма¹⁹.

Помимо всем известных ОРВИ, гриппа и новой коронавирусной инфекции существуют огромное множество вирусных инфекций. А также и такие серьезные заболевания как ВИЧ и вирусные гепатиты. Об этих инфекциях почти каждый слышал, но далеко не все понимают, в чем заключается их опасность, как с ними бороться (а это очень сложно) и что именно они «делают» с организмом. ВИЧ также часто путают с его последствием – СПИДом, а про гепатиты многим известно, что существует некий гепатит А, относительно не опасный, а также В и С – более серьезные.

Давайте попробуем разобраться, что это за заболевания, как они лечатся и в чем успехи отечественных компаний на этом пути.

В современном мире абсолютно каждый человек, в той или иной степени, подвержен риску заражения ВИЧ-инфекцией. Вирус передается половым путем, вертикальным (ребенку от матери во время беременности, родов и при грудном вскармливании), а также парентеральным – через донорство крови, спермы, органов. Также возможна передача вируса через любые манипуляции с нестерильными инструментами и приборами (ятрогенный путь), как личного пользования, так и при оказании услуг.

Ну а в особую группу риска заражения ВИЧ входят не только люди, имеющие половые контакты со случайным партнером без презерватива или употребляющие инъекционные наркотики, но и подверженные опасности по роду своей профессиональной деятельности – медицинские работники, парамедики, спасатели, полицейские, косметологи, работники салонов красоты, парикмахерских и некоторые другие.

По расчётным данным, каждый час (!) примерно 8 человек в России заражается ВИЧ. В среднем, в день таким образом вирус приобретают до 200 человек. Всего же в России на 2022 год с этим диагнозом проживало около 1,3 миллиона человек. Достижения последних лет в области разработки антиретровирусных препаратов, однако, дают огромные надежды пациентам с этим заболеванием и уже сейчас с ВИЧ можно прожить вполне полноценную жизнь, если, конечно, своевременно и исправно принимать препараты^{21,22}.

ВИЧ тем не менее появился далеко не вчера.

Еще в 1983 году в уже известном нам институте Пастера в Париже непосредственно от больного был выделен и впервые сфотографирован методом электронной микроскопии ретровирус, который вскоре и получил название ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

В 1980 году американский ученый Роберт Галло выделил ретровирус ВЧТЛ-1 (вирус человеческого Т-клеточного лейкоза), вызывающий редкий, агрессивный лейкоз, а в 1982 году – близкородственный вирус ВЧТЛ-2, вызывающий лейкозы хронического типа. Галло тогда высказал предположение, что вирус подобного типа вызывает и СПИД. Он разработал множество методов по выявлению вируса иммунодефицита человека. Приоритет же в открытии ВИЧ стал предметом спора между США и Францией.

В итоге Нобелевскую премию в 2008 году получил французский исследователь Люк Монтанье со своей сотрудницей Франсуазой Барре-Синусси, но патент на диагностику ВИЧ был разделен поровну между институтами двух стран – Франции и США.

Теперь мы знаем, что вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) – это РНК-содержащий вирус, имеющий в своем составе фермент – обратную транскриптазу (ревертазу), с помощью которой происходит его репродукция через стадию ДНК. Разновидность вируса ВИЧ, открытого Монтанье и Барре-Синусси в 1983 году, стали называть ВИЧ-1. В 1986 году группой ученых под руководством того же Монтанье был открыт и ВИЧ-2²³.

С тех пор прошло более тридцати лет. Проведенные мировым научным сообществом за эти годы исследования ВИЧ позволили выяснить особенности клинического течения инфекции, выявить детали строения вириона ВИЧ и молекулярные механизмы репродукции вируса в организме. Были разработаны лекарственные препараты, эффективно блокирующие репликацию вируса, созданы варианты потенциальных анти-ВИЧ вакцин и многое другое.

В целом, цель антиретровирусной терапии состоит в решении двух основных задач:

Во-первых – уменьшить вирусную нагрузку, которая исчисляется количеством вирусной РНК в крови.

Во-вторых – восстановить количество CD4-клеток до нормального: являясь важной частью иммунного ответа, эти клетки ответственны за защиту тела от организмов, которые могут занести инфекцию.

После того как стало понятно, что СПИД – это следствие инфицирования ВИЧ, доктор Митцуня, работавший в лаборатории Бродера, показал, что азидотимидин способен подавлять репликацию вируса в культуре клеток. Это открытие стало определяющим фактором для дальнейших исследований. Стало ясно, что репликацию ВИЧ можно затормозить. AZT стал первым нуклеозидным анти-ВИЧ препаратом, созданным в 1985 году и одобренным в 1987 году. Этот препарат в качестве «ложного строительного материала» связывается с обратной транскриптазой ВИЧ и подавляет действие этого фермента.

Через пять лет после азидотимидина уже у нас, в России был создан отечественный препарат – фосфазид, за создание которого группа разработчиков во главе с А. А. Краевским даже была удостоена Государственной премии РФ в области науки и техники²³.

В чем же заключается принцип действия антиретровирусной терапии?

Как уже говорилось, такая терапия может блокировать разные этапы репликации (воспроизведения) вируса ВИЧ. Есть препараты, блокирующие создание цепей ДНК вируса (ингибиторы обратной транскриптазы). Препараты, подавляющие внедрение провирусной ДНК в ядро клетки (ингибиторы интегразы), а есть – блокирующие расщепление полипротеиновой цепи (ингибиторы протеазы).

Также существуют молекулы, препятствующие проникновению ВИЧ в клетку (ингибиторы рецепторов слияния). Все эти лекарства подавляют создание новых копий вируса и уменьшают его количество в крови до практически неопределяемого уровня^{23,24}.

С появлением целого ассортимента препаратов в арсенале врача началась эра высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). Начали применять комбинированную терапию, так называемый «коктейль». В результате ВААРТ уже к 1998 году удалось в 10 раз сократить число новых случаев перерастания ВИЧ-инфекции в СПИД.

Например, если раньше жизнь больных ограничивалась 2–5 годами, то теперь стало возможным продлить полноценную жизнь на 15, 20 и более лет. Благодаря синергизму действия препаратов, удалось в несколько раз снизить концентрации их активных компонентов, что привело к значительному снижению токсического эффекта.

По данным ВОЗ, в настоящее время примерно 80 % всех людей, которым диагностировали ВИЧ, получают антиретровирусную терапию.

Ну а почему же тогда не получается вылечить ВИЧ до конца?

Дело в том, что вирионы ВИЧ пребывают в CD4-клетках (также и в других клетках организма) в латентном или «спящем» состоянии. И, если больной прекращает прием антиретровирусной терапии, этот «вирусный резервуар» просыпается – активизируется и снова начинает размножение – уровень вирусной нагрузки повышается. Именно поэтому антиретровирусную терапию пока приходится принимать пожизненно.

В настоящее время у врачей в распоряжении имеется несколько десятков препаратов АРВ-терапии, которые позволяют контролировать уровень ВИЧ на протяжении десятилетий. Но поиск новых препаратов – более эффективных, с меньшим количеством побочных эффектов, по-прежнему продолжается^{23,25}.

Наряду с хорошо известной и описанной в клинической бактериологии концепцией устойчивости к антибиотикам проблема устойчивости к противовирусным препаратам стано-

вится обычной темой и в клинической вирусологии. Она связана прежде всего с увеличением доступности и расширением использования противовирусных препаратов.

Ранее в мировой науке уже наблюдались случаи устойчивости к ацикловиру и ганцикловиру у людей, инфицированных герпесом, а также к ламивудину среди людей, больных гепатитом В, однако в полном масштабе проблема обозначилась, когда речь зашла о лечении ВИЧ-инфицированных пациентов.

Непосредственным поводом для формирования и эволюции ВИЧ является недостаточная концентрация лекарств в клетках, продуцирующих вирус; причины этого будут далее обсуждаться. В таких условиях вирус приобретает возможность размножаться в присутствии препарата; при этом особенность ВИЧ, связанная с наличием этапа обратной транскрипции в жизненном цикле вируса, приводит к возникновению множества мутаций во всех участках генома ВИЧ. Лекарственная же устойчивость, как и при онкологии, как и при устойчивости к антибиотикам, все также связана с возникновением мутаций в нуклеотидных последовательностях, кодирующих те или иные важные мишени^{26,27}.

Устойчивость ВИЧ может возникать, если мутации устойчивости появляются под действием лекарственных препаратов – в таком случае она называется приобретённой. Если же происходит заражение устойчивым штаммом вируса ранее неинфицированного человека, то такую устойчивость называют передающейся.

Лекарственную устойчивость разделяют в соответствии с существующими классами препаратов, например, к нуклеозидным и нуклеозидным ингибиторам обратной транскрипции, устойчивость к ингибиторам протеазы и к ингибиторам переноса цепи интегразой. Причем, что очень интересно, учеными уже обнаружены определенные наиболее часто встречающиеся мутации, говорящие об устойчивости конкретного типа вируса у пациента к определенному лечению²⁶.

Например, наиболее часто встречается мутация M184V, связанная со снижением чувствительности к таким препаратам как ламивудин, эмтрицитабин и абакавир. Эта мутация была обнаружена в 2/3 случаев вирусологического неуспеха антиретровирусной терапии в России, а в других странах этот показатель варьировал от 53 до 65 %. Особенность такой мутации состоит в том, что, придавая вирусу устойчивость к перечисленным выше препаратам, она одновременно повышает восприимчивость к зидовудину и тенофовиру^{26,28,29}.

А вот это уже не голая наука, а очень важные и интересные любому лечащему такого пациента врачу данные. Ведь всегда стоит выбор, какой именно препарат назначить!

Возможность еще до лечения провести специальный анализ для определения мутаций устойчивости к тому или иному препарату и классу препаратов дает шанс врачам более персонализировано подходить к лечению пациента и выбирать наиболее эффективные лекарства или их комбинации. Такой анализ, в частности, делают и у нас, в России, например, в «Санкт-Петербургском НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», но также и во многих других институтах и лабораториях по всей стране³⁰.

Для этого геном выделенного из биоматериала пациента вируса секвенируют и как бы прочитывают полную последовательность нуклеотидов в целевых генах, сверяя полученные последовательности с большой базой, где уже найдены корреляции между определенными «ошибками» и их связью с конкретными свойствами, которые приобретает вирус. В частности, устойчивостью к ряду препаратов.

Подобно тому как современные компьютерные методы используются все шире в онкологии, лечение вирусных заболеваний также получает все большее внимание со стороны высоких технологий. Например, совсем недавно, в 2022 году, российские ученые с помощью методов машинного обучения спрогнозировали устойчивость редких мутаций вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) к лекарственным средствам. Точность прогнозирования составила от 72 до

93 %. Над научным проектом работала международная группа исследователей, в которую вошли специалисты Научно-исследовательского института биомедицинской химии (ИБМХ) им. В. Н. Ореховича.

Ученые использовали для прогноза признаки на основе последовательностей белков ВИЧ – интегразы, протеазы и обратной транскриптазы. Как отмечают в институте, разработанные модели можно применять в практическом здравоохранении – для компьютерного прогнозирования лекарственной устойчивости ВИЧ к определенному классу антиретровирусных лекарственных препаратов, например, для корректировки схем терапии³¹.

Что же касается непосредственно лекарств – в России активно производят антиретровирусные препараты для терапии ВИЧ такие компании как, например, Р-фарм (абакавир, атазанавир, ралтегравир, ламивудин, невирапин, тенфовир, эмтрицитабин, эфавиренз) – относящиеся к самым разным классам. Это и нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, а также ингибиторы интегразы вируса и ряд других классов. Портфель компании Р-фарм в этой области широкий и все эти лекарства очень активно применяются клиницистами в лечении вируса иммунодефицита человека³².

Также некоторые наши компании-производители заключают стратегические партнерства с западными игроками. Например, международная фармацевтическая компания MSD и ведущий российский фармпроизводитель «АКРИХИН» объявляли о локализации производства препаратов для лечения хронического гепатита С и ВИЧ-инфекции.

Локализация осуществлялась на производственном комплексе компании «АКРИХИН» в Московской области (Старая Купавна). Уже в 2020 году партнеры успешно завершили подготовительный этап и приступили к трансферу технологий вторичной упаковки и выпускающего контроля качества для последующего производства фиксированной комбинации препаратов. Использование производственных мощностей компании «АКРИХИН» позволило увеличить доступность инновационных препаратов для терапии вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции³³.

Ничуть не меньшую по трудности задачу как для врачей, так и для фармацевтических компаний представляют вирусные гепатиты. О них тоже есть что рассказать чуть подробнее.

На сегодняшний день выделяют вирусные гепатиты А, В, С, D, E, возбудители которых различаются по таксономическим признакам, а заболевания – по эпидемиологическим, патогенетическим особенностям и по вероятности перехода в хронические формы. Недавно открытые вирусы гепатита F, G даже до конца не изучены.

По механизму передачи все вирусные гепатиты делятся условно на две группы. Гепатиты с фекально-оральным механизмом передачи, который происходит через воду, пищу и контактно-бытовым путем – к ним относятся гепатит А и Е. А ко второй группе относятся гепатиты В, С и D, передающиеся парентеральным (через кровь) путем. Практически у всех пациентов с гепатитами А и Е происходит полное выздоровление, а вот В, С и D имеют свойство приобретать хроническое течение³⁴.

Парентеральные вирусные гепатиты В и С, благодаря их широкому распространению, тяжелому течению и формированию хронических форм с развитием цирроза и рака печени, представляют собой особенно серьезную медико-социальную проблему, вдобавок они наиболее широко распространены³⁴.

Лечение вирусных гепатитов является сложной задачей и предполагает использование клинических рекомендаций. Целью противовирусной терапии в данном случае являются достижение устойчивого вирусологического ответа, профилактика прогрессирования заболевания, развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК)³⁵.

Для терапии хронического гепатита В существуют два основных варианта лечения пациентов – терапия с применением нуклеоз(т)идных аналогов (НА) и пегилированного интер-

ферона альфа (Пег-ИФН- α). Препаратами выбора при этом являются те, что имеют высокий порог лекарственной резистентности – тенофовир и энтекавир, основными преимуществами которых являются высокая и длительная противовирусная эффективность, а также благоприятный профиль безопасности.

Применение Пег-ИФН- α является альтернативной терапией и может использоваться при необходимости проведения короткого курса лечения³⁶. Тенофовир, в частности, производит в московской области наша фармацевтическая компания «Канонфарма», а энтекавир – швейцарская компания «Novartis», локализовавшая производство ряда препаратов на заводе «Новартис Нева» в Петербурге.

Вирус гепатита С (ВГС) имеет существенное генетическое многообразие и характеризуется высокой мутагенной активностью, что не позволяет создать эффективные профилактические и терапевтические средства для данного заболевания.

В настоящее время генетическое разнообразие ВГС представлено 6 основными генотипами и несколькими подтипами, из которых, по данным широкомасштабных эпидемиологических исследований, наиболее распространены в Российской Федерации генотип 1 (51 % от общей популяции инфицированных) и генотип 3 (43 % от общей популяции инфицированных), значительно меньшую распространенность имеет генотип 2.

До последнего времени определение генотипа вируса имело существенное практическое значение. Так, например, генотип 1 ассоциировался с намного меньшей вероятностью достижения устойчивого вирусологического ответа при лечении интерфероном и препаратом рибавирин. В то же время инфицирование генотипом 3 вируса ассоциируется с более частым развитием метаболического синдрома, вплоть до развития сахарного диабета 2-го типа.

Но не все это осталось просто словами и научными выкладкам!

Изучение молекулярно-биологических особенностей вируса гепатита С позволило выделить ключевые ферменты его репликации – сериновую протеазу NS3/NS4 и РНК-зависимую РНК-полимеразу NS5B, а также неструктурный белок репликационного комплекса NS5A.

Эти ферменты репликации стали рассматриваться в качестве перспективных мишеней, для воздействия на которые были разработаны специфические блокаторы нуклеотидной и нуклеотидной природы. Таким образом, на сегодняшний день на фармацевтическом рынке появились группы новых высокоэффективных препаратов, широко применяемых в лечении хронического вирусного гепатита С.

В подобных названиях с непривычки можно запутаться. Но они хаотичны лишь на первый взгляд.

Принадлежность к тому или иному фармакологическому классу коммерческого препарата можно определить по окончанию в международном непатентованном названии: “-превир” – ингибитор протеазы, “-бувир” – ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B, “-асвир” – ингибитор неструктурного белка NS5A³⁷. Так что в названиях препаратов есть свой довольно сложный, но логичный порядок!

Для лечения как ВИЧ, так и гепатита С совсем недавно был зарегистрирован препарат нашей компании российской компании – ритонавир. Он стал первым препаратом в антиретровирусном портфеле группы компаний «Промомед». Благодаря применению схем противовирусного лечения, включающих этот препарат, стало возможным подавление вирусной инфекции на ранних стадиях, снижение риска передачи ВИЧ здоровым людям, устранение риска развития цирроза печени и опасных для жизни осложнений, в том числе рака печени, что будет способствовать увеличению продолжительности жизни российских пациентов и сохранению ее качества.

Разработка и производство препаратов, нацеленных именно на терапию основных критических заболеваний – вообще одно из важнейших стратегических направлений в работе ГК «Промомед»³⁸.

Интересно отметить, что группа российских ученых и предпринимателей, основавших компанию «Промомед» во главе с Петром Белым еще в 2005 году, в 2015 году приобрели завод «Биохимик» в городе Саранск, который в свою очередь был основан еще в 1952 году в СССР. Произошел своего рода трансфер технологий и эпох. А кроме того, объединив поколения удалось дать этому старейшему фармацевтическому предприятию новую жизнь в новое время.

Последние вот уже почти два десятилетия компания «Промомед» развивалась очень динамично и уже к 2014 году в ее портфеле было зарегистрировано более 50 новых лекарственных средств.

В 2016 году Промомед создал собственную биотехнологическую лабораторию – Научно-производственный инжиниринговый центр «Антибиотик». В 2017 году были запущены модернизированный таблеточный цех, цех по производству мазей и гелей, а также разработана субстанция нового инновационного антибиотика «ванкомицин».

В 2018 году, как и компания Биокад, «Промомед» поспособствовал открытию новой кафедры на базе Мордовского государственного университета, которая будет заниматься изучением синтеза новых антибиотиков – крайне важной и сложной для современной медицины темой³⁸.

В том же 2018 году «Промомед» ввел в промышленную эксплуатацию собственную разработку по управлению прослеживаемостью товародвижения, включающую в том числе маркировку и агрегацию продукции. В открытии на заводе «Биохимик» промышленного производства полного цикла отечественных антибиотиков последних поколений на тот момент участвовали лично министр здравоохранения РФ Вероника Скворцова и глава Росздравнадзора Михаил Мурашко.

В 2020 году компанией был разработан и зарегистрирован препарат Арепливир – в дальнейшем рекомендованный Минздравом для лечения COVID-19 и спасший сотни тысяч жизней россиян в период недавней пандемии 2020-2021 года.

Предприятие «Промомед» в Саранске запустило производство полного цикла и других противовирусных препаратов, а это огромный шаг к лекарственной независимости нашей страны³⁸.

Портфель компании ежегодно активно расширяется и на сегодняшний день в нем насчитывается уже свыше 100 новых препаратов на разной стадии разработки и регистрации, а также уже более 250 зарегистрированных наименований лекарственных препаратов, 80 % из которых входят в список ЖНВЛП, так называемый список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов³⁸.

Данный список действует в России с 2011 года и регулярно пополняется новыми разработками. А его главная задача – государственное регулирование цен на лекарственные средства, чтобы доступность наиболее важных лекарственных средств для населения и лечебно-профилактических учреждений была оптимальной, и никто не остался без современного лечения³⁹. А также чтобы такие препараты имели свой регулируемый потолок цен, и никто не смог сделать их недоступными населению.

Производственная площадка компании «Промед» – завод «Биохимик» – работает в полном соответствии со стандартами евразийского GMP и, как и «Биокад», реализует полный цикл фармпроизводства: от молекулы до готовой лекарственной формы. Также полный цикл сейчас реализует уже и ранее упоминавшаяся компания Р-фарм и еще ряд отечественных игроков – их число неуклонно растет.

Планы компании Промомед на период до 2025 года подразумевают дальнейшее активное развитие за счет разработки и вывода на рынок новых продуктов, главным образом именно противовирусных и антибактериальных препаратов, в том числе применяемых при лечении COVID-19. Хотя ВОЗ недавно объявили об окончании пандемии – случаи этого заболевания все еще встречаются довольно часто.

Кроме того, компанией ведется интенсивная работа по созданию новых продуктовых портфелей в сегментах лекарств для борьбы с ВИЧ, противоопухолевых препаратов и неврологии.

Конечно, компания производит и собственные активные фармацевтические субстанции, снижая зависимость от импорта, риски в котором могли бы угрожать стабильности производства. Возможности в реализации таких амбициозных планов обеспечиваются наличием у группы «ПРОМОМЕД» собственного R&D-центра (исследовательский центр), ведущего разработку готовых лекарственных средств и активных субстанций, а также инвестиционная программа, направленная на финансирование данных разработок.

В соответствии с программой развития в продуктовом портфеле компании скоро появятся новые терапевтические группы и более 100 новых для компании молекул^{38,40}.

С чем мы вышли на мировые рынки?

Помимо возможностей для лечения, не меньшее значение имеет профилактика вирусных заболеваний. А основное средство профилактики, как известно – это вакцины^{41,42}.

В норме наш организм способен сам оказать сопротивление большинству болезнетворных микроорганизмов. При этом слизистые оболочки, кожа и иммунная система организма являются своего рода барьером. Чтобы он успешно сопротивлялся вирусам, необходим набор средств для уничтожения чужеродных структур. Такие свойства имеют система иммунитета и интерфероны.

Открытие интерферонов – своего рода сенсация для всего человечества.

Что же они из себя представляют?

Интерфероны – гликопротеины, которые создаются клетками организма в ответ на вирусную инфекцию. Они блокируют репликацию вируса в других клетках и участвуют во взаимодействии между клетками иммунной системы. Различают две их группы: интерфероны 1-типа (альфа и бета) и 2-го типа. Интерфероны 1-го типа оказывают противовирусное и противоопухолевое действие, в то время как интерфероны 2-го типа регулируют специфический иммунный ответ и неспецифическую резистентность.

Таким образом интерфероны участвуют в защите как от инфекционных агентов, так и даже от опухолевых процессов¹⁹. В том числе применяются и для лечения ряда онкологических заболеваний.

Что же касается именно иммунного звена защиты – вакцины помогают заблаговременно научить наш иммунитет оказывать сопротивление определенному возбудителю. На текущий момент вакцины созданы от огромного количества вирусных заболеваний и многие прививки вы получили еще в школе.

Например, против полиомиелита (6 лет); против кори, краснухи и эпидемического паротита (6 лет); против дифтерии и столбняка (6–7 лет); против туберкулеза детям из особых групп (6–7 лет) и, иногда, некоторые другие⁴². За созданием каждой из этих вакцин стоял труд множества ученых, а начало вакцинации, как мы помним, положил еще Луи Пастер.

Ну а что же сейчас?

Новые времена дали новые серьезные вызовы. Нашумевший COVID-19 потряс весь мир. Россия тоже не осталась в стороне и на момент написания этой книги по ежедневной сводке федерального штаба по заболеваемости и смертности, за весь период пандемии в нашей стране от этой инфекции умерло около 400 тысяч человек, а всего число заболевших приблизилось к 23 миллионам!⁴³ Безусловно, огромным достижением в снижении смертности от этого заболевания явились разработки собственных вакцин.

Вспышка нового коронавирусного заболевания, впоследствии получившего название COVID-19, началась в декабре 2019 г. в г. Ухань (Китай) и затем переросла в крупную пандемию, охватившую свыше 200 стран, о чем ВОЗ (всемирная организация здравоохранения) объявила 11 марта 2020 года. Эти события, конечно же, оказали огромное воздействие на социальную, экономическую, политическую и культурную сферы деятельности человечества.

Но почему же инфекция смогла распространиться настолько быстро?

По мнению специалистов-эпидемиологов, этому способствовали следующие факторы:

– Человечество столкнулось с новым зооантропонозом, то есть заболеванием, которому могут быть подвержены и человек, и животные, а коллективный иммунитет, необходимый для предотвращения, распространения которого, отсутствует⁴⁴;

– Не было эффективных средств специфической профилактики и лечения этого заболевания и в качестве основного средства борьбы с распространением COVID-19 стали ограничи-

тельные меры – изоляция больных. Но эффективность таких мер естественным образом была сниженной ввиду характерного для COVID-19 большого числа легких и даже бессимптомных случаев.

Практически сразу стало понятно, что при разработке вакцины против COVID-19 важнейшей задачей является не только создание препарата, предназначенного в качестве профилактического средства для узкой по численности группы риска (медицинские работники и лица, непосредственно контактировавшие с больными), но именно создание препарата, пригодного для проведения массовой иммунизации всего населения и достижения коллективного иммунитета⁴⁴.

Вызов мгновенно приняли сотни организаций по всему миру, причем как частные компании, так и исследовательские институты и уже в мае 2020 г. ВОЗ сообщила о находящихся в стадии разработки 159 вакцинах-кандидатах против COVID-19, пять из которых проходили фазу I–II и еще семь – фазу I (самая ранняя) клинических исследований⁴⁵.

Потенциальные вакцины были самыми разными по принципу своего устройства и ожидаемого эффекта.

Например, исследовались аттенуированные вакцины – это живые вакцины, которые получают путем ослабления болезнетворного вируса в лабораторных условиях для снижения его опасности.

Инактивированные вакцины – где вирус не имеет возможности напрямую заразить организм, грубо говоря он убит, но тем не менее содержит все частицы, с которыми иммунитет может ознакомиться и в дальнейшем защищать человека от вируса с такими же частицами.

Еще исследовались ДНК- и РНК-вакцины, субъединичные (пептидные) на основе наночастиц и векторные рекомбинантные вакцины – вакцины, в которых несущим элементом является другой безвредный вирус. Можно представить его себе в виде микроскопического дрона с полезным грузом. Суть же векторных вакцин та же – в структуру встраивают частицы патогенного организма, в этом случае вируса COVID-19, чтобы опять же «познакомить» с его устройством иммунную систему.

Таким образом, весь мир вступил в «гонку вооружений» по созданию действующей вакцины от новой биологической угрозы и были применены все имеющиеся в распоряжении ученых технологии. Все знания, собиравшиеся десятилетиями и даже веками.

И, совершенно заслуженным образом, именно России с ее богатой научной школой повезло сделать в этом отношении прорыв раньше других стран и глобальных корпораций.

Самой первой зарегистрированная в мире вакциной стала «Гам-КОВИД-Вак», или более известная под названием «Спутник V», которую разработали в российском Национальном исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи. И эта первая успешная вакцина основана именно на векторной платформе.

В случае «Спутник-V» применили генно-модифицированный вектор аденовируса (вирус из семейства ДНК-содержащих вирусов позвоночных). Разработчики специально и заранее лишили его возможности реплицироваться, то есть размножаться в клетках организма и внедрили ему белковую частицу S коронавируса. Такой дефектный аденовирус стал наиболее подходящим вектором для разработки и других вакцин против COVID-19 в дальнейшем, поскольку соответствовал наиболее высокой эффективности переноса нужной информации об устройстве заразного COVID-19 к клеткам иммунной системы человека, получающего такую вакцину.

Уже первые испытания показали, что эффективность новой вакцины, составила почти 92 %!⁴⁶

Конечно же, помимо эффективности, сразу встал вопрос о безопасности новой вакцины. Но и тут наша разработка оказалась на высоте. Сравнивая процент возникновения побочных

эффектов у «Спутника V» с другими вакцинами, был сделан вывод, что «Спутник-V» имеет один из самых низких рисков развития нежелательных явлений. Например, у американской вакцины Moderna риск возникновения побочных эффектов равен 0,97 %, у вакцины «Pfizer—BioNTech» – 0,27 %, и также 0,27 % у «Спутника V»⁴⁶.

Особенно приятным и убедительным стало то, что даже один из самых известных и авторитетных в мире журналов «Nature» признал и высоко оценил безопасность и эффективность российской разработки.⁴⁷

Вторая российская вакцина – «ЭпиВакКорона» была вскоре разработана Государственным научным центром вирусологии и биотехнологии «Вектор». Несколько иная по принципу своего устройства это вакцина на основе искусственно синтезированной белковой субъединицы. За счет использования мелких структур микроорганизма в вакцине удалось дополнительно снизить частоту развития аллергических реакций. Как и «Спутник-V», «ЭпиВакКорона» позволяет эффективно выработать антитела на наиболее жизненно-важные белки коронавируса.

В феврале 2021 года зарегистрировали и третью российскую вакцину «КовиВак», разработанную «Федеральным научным центром исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН». Эта вакцина изготавливается по так называемому «классическому» методу, то есть в основе ее лежит инактивированный (убитый) вирус SARS-CoV-2. Деактивированный коронавирус, таким образом, совершенно наверняка не вызовет заболевания у человека, однако иммунитет реагирует на вакцину и в достаточном количестве вырабатывает антитела против коронавируса^{46,48,49}.

Конечно, успешные разработки подхватила для массового выпуска как по государственному заказу, так и на экспорт в другие страны мира целая плеяда наших фармацевтических компаний, среди которых о многих мы уже знаем – «Р-фарм», «Биокад», «Фармстандарт» «Генериум» и сам Центр им. Гамалеи.

А высокие оценки вакцины международным сообществом позволили зарегистрировать вакцину «Спутник-V» для применения в 71 стране!

Среди лидеров по импорту нашей вакцины оказались, например, такие страны как Аргентина (импорт из России составил \$204 млн), Мексика (\$199 млн), ОАЭ (\$197 млн), Индия (\$112 млн) и Казахстан (\$110 млн). Причем все эти государства, кроме ОАЭ, локализовали производство «Спутника» на своей территории. Аргентина второй среди зарубежных стран разрешила применять эту вакцину для своих граждан в сентябре 2021 г. и ей было привито более 11 млн человек – почти столько же, сколько и вакциной известной американской компании AstraZeneca.

Всего же экспорт вакцин от ковида принес нашим разработчикам и производителям за 2021 год почти полтора миллиарда долларов! Эта сумма могла бы быть, конечно, даже выше, но основной барьер для роста экспорта из России – промедление международных организаций с признанием «Спутника V» и, соответственно, сертификатов о вакцинации этим препаратом. ВОЗ, например, до сих пор не признала вакцину. Впрочем, по мнению множества специалистов, конечно, первопричины данной ситуации скорее кроются в политическом контексте и рыночной конкуренции производителей, а не в эффективности и безопасности разработки наших ученых⁵⁰.

5 мая 2023 года Всемирная организация здравоохранения объявила, что отменяет статус пандемии для COVID-19, о чем сообщил гендиректор ВОЗ Тедрос Гебрейесус. Также он отметил огромную роль науки, благодаря которой удалось разработать методы лечения и вакцинации быстрее, чем для любого другого патогена когда-либо в истории. А также, пандемия убедительно показала всем, насколько важно и необходимо сотрудничество между странами⁵¹. Ведь проблемы могут очень быстро стать глобальными и излишне напряженная конкуренция,

политический и рыночный эгоизм могут очень дорого обходиться всем людям, независимо от страны проживания.

На общем пути победы человечества над новой угрозой именно наша российская вакцина стала первым шагом. Этому активно поспособствовали и таланты наших ученых и огромная научная база знаний и возможностей, созданная за прежние десятилетия развития отечественной медицинской науки. Но, конечно, также и оперативность, готовность подхватить и качественно наладить производство нового высокотехнологичного продукта со стороны наших фармацевтических компаний.

Ковид и впечатляющие успехи в экспорте вакцин российского производства на международные рынки стали важными шагами для дальнейшего налаживания и углубления международного сотрудничества. А завоеванное доверие позволит расширять экспорт уже и другими лекарственными продуктами нашей фармацевтики.

Россия смогла поддержать авторитет и доказать, как высокое качество отечественных технологий, так и в целом эффективность фармацевтического бизнеса нашей страны.

Глава 4. Биотехнологии – а что это?

Теперь, когда мы узнали о том, как устроены производство и разработка лекарственных препаратов для лечения множества заболеваний – почему бы нам не коснуться не менее интересной области? А именно – биотехнологий.

Большинство так или иначе слышали это слово и, часто кажется, даже понимают, о чем идет речь. Но сколько копий сломано юристами, прежде чем начали вызревать какие-то устойчивые формулировки! Да и случилось это лишь недавно. А с некоторыми областями темы, например, клеточными технологиями, не все понятно и до сих пор.

Несмотря на бурные дискуссии вокруг биотехнологий, вспыхнувшие в последнее десятилетие – история биотехнологий насчитывает уже не один век. Использование микроорганизмов или их ферментов для обеспечения некоторых технологических процессов в промышленном производстве применялись издавна. Самый простой тому пример – выпечка хлеба с использованием дрожжей.

Сам же термин «биотехнология» несколько моложе. В 1917 году его ввел в научный оборот венгерский инженер Карл Эреки. И только уже в 70х годах XX века ученые начали использовать этот термин по отношению к рекомбинантной ДНК и культурам клеток, выращиваемых *in vitro*. Затем, еще какое-то время, этот термин в основном применялся в пищевой промышленности и сельском хозяйстве. А в настоящее время биотехнологии основаны на множестве достижений в таких областях науки как генетика, молекулярная биология, биохимия, эмбриология, клеточная биология, а кроме них на химических, информационных технологиях и даже робототехнике¹.

Поскольку число точек применения для биотехнологий неуклонно росло – давно велись попытки хоть как-то классифицировать и упорядочить эту область. Интересной представляется, например, цветовая классификация. Идея именно такой типологии с помощью цвета зародилась в 2003 г. на американо-европейской встрече по биотехнологиям и была предложена ученым Ритой Колвел, директором Национального американского фонда.

Первая эта классификация состояла всего из трех цветов: красного – биомедицина, зеленого – сельскохозяйственная биотехнология и белого – промышленная биотехнология. Забавно, что в итоге получился флаг Италии и несмотря на случайный каламбур, на время, именно он стал считаться также флагом и биотехнологий².

В дальнейшем добавилась еще синяя – «морская», или иначе говоря технология аквакультуры. Также довольно часто в современных российских работах упоминается желтая биотехнология – «пищевая» и серая – «экологическая»³. Мы, конечно, в силу тематики этой книги будем подробно говорить именно о «красных», а именно медицинских биотехнологиях.

В рамках этого направления разрабатываются такие современные методы лечения и диагностики как, например, вакцины, антитела; терапевтические белки, антибиотики, препараты на основе стволовых клеток, генная терапия и наноустройства. Но обо всем поподробнее⁴.

Как сделать вакцину?

Можно начать с вакцин – ведь в предыдущей главе мы как раз обсуждали успехи российской фармы, продемонстрированные в период COVID-19. При создании вакцин используются как раз методы биотехнологий.

Например, вакцины могут быть клеточными. В этом случае в качестве материала для вакцины используется специально отобранная бактерия, которая в норме может даже жить в нашем организме, или аналогичный микроорганизм, который вызывает только лёгкую, не опасную инфекцию. Такие микроорганизмы можно генетически модифицировать, добившись, например, эффекта, при котором наша иммунная система увидит в них более серьёзную угрозу, чем есть на самом деле, а попутно обучится защищаться. Такие вакцины еще называются живыми аттенуированными вакцинами, (аттенуировать – ослаблять). Разумеется, чтобы уменьшить риски для прививаемого человека. Для этого микроорганизм могут подвергать различным неблагоприятным для него факторам или культивировать в тяжелой для бактерии среде, чтобы значительно ослабить. Ведь антигены, с которыми нужно познакомить иммунитет, останутся на поверхности бактериальной клетки теми же самыми, а вот сил на заражение организма уже не останется. Вакцины такого типа созданы в частности против оспы, полиомиелита, кори, паротита, краснухи, желтой лихорадки и некоторых других заболеваний. Одной же из самых известных живых аттенуированных вакцин является БЦЖ, помогающая в защите от туберкулеза^{5,6}. Именно от нее, кстати, на левом плече остается след после прививки в детстве, характерный рубец округлой формы.

Также существует технология производства вакцин с помощью инженерных вирусов. Работает это примерно следующим образом – в ДНК вируса добавляют нужные новые фрагменты, после чего, изменённый генно-инженерным путем, вирус может продуцировать ряд чужеродных белков, с помощью которых и удается обеспечить защиту от инфекционного заболевания.

Не менее технологичны и в чем-то похожи в своем создании ДНК-вакцины. Для их создания отбираются нужные фрагменты ДНК, кодирующие чужеродные белки. Затем к ним добавляются последовательности белков, которые могут усиливать иммунный ответ, после чего материал объединяют и обрабатывают. Получается плаزمид, которая вместе с вакциной проникает в организм во время прививки. Плаزمид встраивается в клетку и может синтезировать чужеродные белки, вызывая иммунный ответ⁷.

Созданием высокотехнологичных вакцин в нашей стране, помимо тех научных учреждений и компаний, которым мы уже посвятили время в главе об инфекционных заболеваниях, занимается, инновационная компания «Микроген».

Эта компания является крупнейшим национальным производителем иммунобиологических препаратов. Обладая высоким научным и производственным потенциалом «Микроген» занимает лидирующее положение в отрасли – производит продукцию по полному циклу из отечественного сырья, разрабатывает и, конечно, активно проводит исследования новых лекарственных средств.

За последние пять лет, к примеру, специалисты компании разработали целый ряд инновационных отечественных продуктов. Сюда можно отнести трехвалентную вакцину «Совигрипп», применяющуюся для профилактики населения от гриппа в рамках Национального календаря профилактических прививок. Кроме клинических исследований при создании этой вакцины были проведены три многоцентровые масштабные наблюдательные программы в которых приняли участие около 15000 человек.

Это очень солидная выборка!

Также, на текущий момент завершены клинические испытания первой культуральной живой комбинированной вакцины «Вактривир», способной защищать сразу от трех заболеваний. От кори, паротита и краснухи.

Представьте, насколько это удобнее для прививаемого, по сравнению с тремя отдельными введениями!

Такая вакцина будет готовиться как раз методом культивирования аттенуированного штамма вируса на первичной культуре клеток эмбрионов перепелов, что исключит вероятность развития аллергии на куриный белок, с которой иногда сталкивались ранее.

В целом же в портфеле «Микроген» почти два десятка различных вакцин и их число неуклонно растет. А сами вакцины – лишь малая часть от того, чем занимается эта крупная компания, также производя бактериофаги (кстати это единственный официальный производитель таких биопрепаратов в стране), ботулотоксин для использования в косметологии и многие другие препараты⁸.

Молекулярная инженерия – переписывая код

Одни из самых захватывающих примеров развития и использования медицинских биотехнологий нашего времени вершатся в области молекулярной инженерии.

В целом – это наука, которая занимается изучением и изменением последовательности ДНК, то есть той самой цепочки нуклеотидов, в которой двойной спиралью зашифрована наша генетическая информация. Пользуясь широким инструментарием молекулярных технологий, генная инженерия способна вырезать и встраивать в ДНК клеток нужную генетическую информацию.

Но как же это работает?

Первым исследованием, показавшим возможность активного внедрения в генетический аппарат эукариот (клеток, имеющих ядро), стали работы, проведенные американским ученым Брайаном Сауэром еще в далеком для такой инновационной темы 1987 году. В то время была использована так называемая Cre-Lox-опосредованная рекомбинация, в ходе которой удалось разрезать целевые участки ДНК с помощью специального фермента Cre-рекомбиназы. Но с ранними методами редактирования генома возникло много сложностей, они были очень дорогими и трудоемкими. А заодно, часто и недостаточно точными. Часть этих проблем удалось разрешить уже только в XXI веке.

Современные биотехнологи разрабатывают три основных системы редактирования генов. Первой и самой шумевшей является технология CRISPR-Cas9. О ней мы скоро поговорим особенно подробно^{9,10}.

Две другие технологии геномного редактирования – это так называемые «цинковые пальцы» и TALEN. Попробуем разобраться в самых общих чертах, что все это из себя представляет.

Цинковые пальцы или сокращенно ZNF (Zinc-finger nucleases – с английского «нуклеазы цинкового пальца») – технология, которая состоит из двух компонентов. Первый – синтетические белки заданной формы с ионом цинка, которые могут связываться с определённым коротким участком ДНК. А второй – нуклеаза, то есть фермент, способный расщеплять в этом выбранном месте ДНК. Вместе они работают как «геномные ножницы», разделяя нуклеотидную последовательность^{14,15}.

TALEN (Transcription activator-like effector nuclease – с английского «эффекторная нуклеаза, подобная активатору транскрипции») работает по схожему принципу. TALE – специальный белок, полученный от растительных бактерий *Xanthomonas*. А буква «N» в этой аббревиатуре означает нуклеазу, тот самый разрезающий ДНК фермент.

И ZNF, и TALEN – методы, основанные на природных свойствах определенных нуклеаз. Эти ферменты умеют проводить специфическое вырезание участка генома и встраивание на место разреза фрагмента исправленной ДНК, привнесенного с собой. Такой способ позволяет проводить целевые и точечные изменения нарушенных генов, гораздо более точное, чем у предшествующих технологий.

Отличие ZFN и TALEN заключается в использовании разных видов ферментов, но сам общий итог их работы примерно одинаков.

К сожалению, ZFN и TALEN пока не нашли массового применения в медицине, прежде всего из-за значительной сложности этих методов. Для редактирования же генома с помощью системы CRISPR/Cas9 используется единственный белок Cas9. Технология основана на простом принципе комплементарного узнавания нуклеиновых кислот, а все необходимое можно создать за довольно короткое время. Это уровень редактирования, более дешевый и простой^{14,15}.

Так что же такое CRISPR-Cas9? Давайте разбираться!

Долгое время считалось, что бактерии не имеют, в отличие от животных и человека, своей собственной иммунной защиты. В нашем организме за иммунитет отвечает множество клеток, организованных в чрезвычайно сложную молекулярную структуру. Однако, как выяснилось, и у бактерий есть своя, но гораздо более простая система молекулярного иммунитета, обеспечивающая бактериальной клетке защиту от внешних врагов – фагов и других патогенов.

Еще в 1989 г. японские исследователи обнаружили в геноме кишечной палочки участок, содержащий многочисленные повторы. Его назвали CRISPR-локусом (с английского «clustered regularly interspaced short palindromic repeats» – короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами). Что собственно и дало название будущей технологии.

Их структура была идентична по нуклеотидным последовательностям, а вот у промежутков, или, как их теперь называют, спейсеров (от английского «spacer» – разделитель, вставка), она оказалась вариабельной и часто была гомологичной последовательностям, обнаруженным в геномах фагов и плазмид. По сути, такой участок – это генетическая память популяции бактерий о тех столкновениях с внешним врагом, в борьбе с которым бактериальной клетке удалось выжить и «законспектировать» встречу.

Иными словами, в этих промежутках (спейсерах) закладывается впрок на хранение информация о бактериофагах (вирусы, поражающие бактерий), которая используется бактериями в уникальной системе защиты от губительного воздействия патогенов. В состав этого адаптивного молекулярного иммунитета входят палиндромные повторы, спейсеры и гены специализированных нуклеаз Cas – ферментов, способных вырезать участки нуклеиновых кислот. Примерно аналогичных технологиям, которые мы обсуждали выше¹⁰.

Возникает вопрос: почему же нуклеаза помечена именно цифрой 9? Вообще-то, их в бактериальной клетке больше десяти, но наиболее подходящей для функционирования CRISPR-системы оказалась именно Cas9.

В 2012 г. появились первые публикации, описавшие применение технологии CRISPR Cas9 для редактирования генома эукариотов, то есть животных и человека. А в научном языке для его обозначения стали использовать термин «CRISPR-система». С тех пор число статей по этой теме стало расти огромными темпами⁹⁻¹².

Как оказалось, компоненты CRISPR-системы можно адаптировать к другим геномам, к использованию на клетках человека, и там она будет работать по «навязанной» ей программе. При этом с высокой точностью отыщется любая нуклеотидная последовательность. Например, в геноме человека насчитывается более 3 миллиардов пар нуклеотидов, и на всей этой огромной протяженности возможно разрезать спираль ДНК в точном и конкретном месте, удалить или подправить «плохой», «сломанный» ген и вшить вместо него другой – «здоровый»^{13,17}.

Совсем недавно, в 2020 году, за разработку этого блестящего метода в применении к клеткам человека ученые Дженнифер Даудна и Эммануэль Шарпантье удостоены Нобелевской премии по химии. Сначала на бактерии *Streptococcus pyogenes* (синегнойная палочка) они установили, как именно работает белок Cas9, а позднее смогли показать, что с помощью такого механизма можно разрезать в заданной точке любую молекулу ДНК, в том числе и ДНК человека¹⁷.

Конечно же, создание системы CRISPR-Cas немедленно явилось мощным стимулом ее использования и в нашей стране. Внедрение новой технологии произвело настоящую революцию в области генетической терапии, поскольку она позволяет намного более точно редактировать гены, чем ранее описанные инструменты, проверить ее на животных моделях и вплотную подступить к лечению генетических заболеваний у людей.

Уже показано, что метод CRISPR невероятно полезен при моделировании наследственных болезней, и в первую очередь для человеческой популяции. Модели заболеваний, в разви-

тие которых вовлечены множество генов, созданные с помощью CRISPR-системы, дают возможность определить, нокаут (выключение) каких именно генов приводит к тем или иным изменениям в клетках, как из клеток формируются разнообразные ткани с различным генетическим фоном и какие молекулярные события происходят при развитии того или иного патологического процесса. Такие данные позволяют существенно улучшить наше понимание о природе тех или иных заболеваний и, изучив механизмы, лучше подбирать методы терапии.

Еще одна громадная задача, решаемая посредством CRISPR Cas9, – разработка методов лечения вирусных инфекций, например, вируса иммунодефицита человека ВИЧ, после которого клетки становятся невосприимчивыми к ВИЧ, а также коррекция мутаций, обуславливающих различные наследственные заболевания – муковисцидоз, миодистрофию Дюшена, гемофилию, серповидноклеточную анемию и множество других заболеваний^{10,19,20}.

Крупным прорывом в области генной терапии стало сообщение о том, что ученые-клиницисты сохранили жизнь девочке, родившейся с фатальным наследственным нейромышечным заболеванием – спинальной мышечной атрофией 1го типа. При этом страшном генетическом заболевании возникает нарастающая мышечная слабость и у пациента прогрессивно снижается способность мышц к сокращению. По мере прогрессирования болезни возникают непреодолимые нарушения дыхания и глотания – младенец задыхается и редко может пережить даже первый год. В 8 недель крохотная пациентка прошла курс генной терапии, в рамках которого отсутствующий ген ввели в ее спинальные нейроны. Результаты испытания явились одним из самых впечатляющих успехов в некогда проблемной области, поскольку исследователи впервые провели новый ген через гематоэнцефалический барьер (полупроницаемый барьер между кровью и нервной тканью, препятствующий проникновению в мозг крупных молекул, а также клеток крови)¹⁰. Девочка выжила и выздоровела!

Как мы помним, опухолевые заболевания также огромная проблема для людей по всему миру. Конечно, генная терапия и новые технологии являются серьезным и многообещающим подходом и к их лечению.

В онкологии легкость и универсальность CRISPR-Cas9 позволили обнаружить новые гены-мишени и раскрыть ряд механизмов приобретаемой устойчивости к противоопухолевой терапии. До сих пор большинство исследований проводилось на опухолях у взрослых. Но в последние годы технология CRISPR Cas9 стала применяться и в лечении редких детских злокачественных новообразований, например, сарком мягких тканей^{17,21,22,23}.



Источник: <https://www.iberdrola.com/innovation/genetic-modification-crispr>

Однако, несмотря на вдохновляющие успехи, система редактирования CRISPR-Cas9 в настоящий момент несовершенна, а в результате ее работы по ряду причин существует вероятность неправильного связывания и возникновения так называемых нецелевых эффектов. В этих неблагоприятных случаях могут появляться случайные разрезы ДНК и, следовательно, дополнительные ошибки и «сбои» в последовательности. Это небезопасно и непредсказуемо, ввиду чего внедрение таких технологий в медицинскую практику пока происходит очень осторожно и медленнее, чем ожидалось. В том числе и в нашей стране.

Как минимизировать эти риски и повысить вероятность гомологичной, то есть «правильной» рекомбинации – все это насущные задачи современности, которые пытаются решить во многих лабораториях по всему миру^{10,16}.

Множество зарубежных компаний, исследовательских институтов и стартапов активно занимаются развитием и выводом в коммерческий доступ новых технологий, которые могут сделать прорыв в медицине. А у нас, в России исследования в этой области идут, например, в инновационном центре Сколково, а также в институте химической биологии и фундаментальной медицины в Новосибирске.

Напечатайте мне ухо

Не менее увлекательным примером развития современных медицинских биотехнологий является область регенеративной медицины.

В целом, регенеративная медицина занимается разработкой решений по замене утраченных тканей и органов, или же по ускорению их заживления. Биотехнология использует стволовые клетки, превращая их в другие клетки со специализированной функцией – к примеру, нервные клетки, сердечные, клетки печени или крови.

Один из очень перспективных методов восстановления тканей – биопринтинг. Грубо говоря, печатание напрямую клетками!

Для того чтобы сделать эту фантастику возможной, стволовые клетки размещают на натуральном или синтетическом материале, а для создания объёмной ткани используют оборудование аналогичное таковому для 3D-печати. В напечатанной ткани, затем, используют ряд вспомогательных методов для образования сосудов и нервов, добавляя факторы роста и клетки-предшественники.

Трансплантация, то есть пересадка таких продуктов биопринтинга направлена на ускорение заживления при значительной потере ткани, как например в случае серьёзной травмы кости. Также в наше время проводится множество успешных исследований в области печати кожи, нервной ткани и клеток печени^{24,25,26}.

Первые попытки реализации 3D-печати человеческих «запчастей» предпринимались еще в 2000 году. Биоинженер Томас Боланд приспособил для этого принтеры от «Lexmark» и «HP», которые создавали фрагменты ДНК. Устройства специально были выбраны с достаточно крупным диаметром сопла – для сохранения целостности живых клеток при печати. А кроме того, потребовалось модернизировать софт, чтобы иметь возможность контролировать температуру и вязкость «чернил». Технологию запатентовали три года спустя, и с тех пор индустрия неуклонно развивалась, представляя все новые и новые варианты печати.

В 2022 году ученые впервые смогли пересадить человеку орган, напечатанный на 3D-принтере. У 20-летней мексиканки Алексы с редким врожденным дефектом – микроотией – было деформировано правое ухо. Для создания имплантата врачи использовали клетки и ткани самой пациентки. Американская компания 3DBio Therapeutics удалила 0,5 грамма хряща деформированного уха, а затем 3D-принтер напечатал новое ухо с помощью клеток и так называемых биочернил. Весь процесс занял менее десяти минут!²⁷.

В России также пройдено много шагов на пути к освоению новой перспективной технологии. Конечно, можно себе представить печать костной ткани или, например, кожи. А как на счет полноценного органа, способного выполнять свою функцию?

И здесь нам есть чем гордиться!

Пример тому – профессор Владимир Миронов, биоинженер по созданию тканей, а также научный директор «3D Bioprinting Solutions» – российской лаборатории биотехнологических исследований, резидента Сколково. В его лаборатории занимаются разработками в сфере 3D-печати для применения в регенеративной медицине.

Нашим ученым удалось впервые в мире создать с помощью 3D-печати орган, пригодный для трансплантации лабораторной мыши. Напечатанную на 3D-принтере щитовидную железу удалось пересадить, она прижилась и более того – оказалась абсолютно функциональной!

Хотя исследователи решили начать с щитовидной железы, относительно простого органа, успех этой операции делает возможной 3D-печать почек и даже печени²⁸. Помимо успешной пересадки, напечатанной на 3D-принтере щитовидной железы, сейчас известно уже и о других новейших разработках.

Среди них, например, системы кровеносных сосудов, напечатанные китайской компанией Revotek, и первые шаги к 3D-печати сердца, которые делают ученые из Университета Карнеги-Меллон в Питтсбурге, где недавно удалось создать неживые копии коронарных артерий и сердце эмбрионов из мягких материалов при помощи специального 3D-принтера²⁸.

Площадка по производству биомедицинских клеточных продуктов в нашей стране уже есть. Еще в 2014 году ее открыла российская научно-производственная компания полного цикла «Генериум».

Сейчас это первый и пока единственный в России производитель, получивший лицензию на производство таких сложных биотехнологических продуктов. Компания активно исследует продукт, выращенный из аутологичных хондроцитов (клеток хрящевой ткани) человека. Также в планах «Генериум» разработка аллогенного клеточного продукта на основе мезенхимальных стволовых клеток (клетки способные трансформироваться в разные типы других зрелых клеток).

Свое применение этот биопрепарат сможет найти, например, у больных гонартрозом и синдромом диабетической стопы, ну а пока его исследуют на животных²⁹.

Нанобиотехнологии – видно без микроскопа?

Последним примером, но далеко не последним существующим, приведу нанобиотехнологии.

Совмещая в себе две и по отдельности головокружительно сложных области науки они, конечно, тоже имеют множество интересных примеров разработок и использования.

В целом, что очевидно, нанобиотехнологии работают на молекулярном и клеточном уровнях. За счет своего крохотного размера и связанных с ним преимуществ у наночастиц сейчас отмечается огромный потенциал в таких областях как, например, терапия онкологических заболеваний.

Связано это с тем, что наночастицы способны обеспечить точную доставку и распределение лекарств в опухолевом участке. Для этого на их поверхность добавляют специальные молекулы или моноклональные антитела, чтобы улучшить распознавание опухоли и доставить лекарство «по адресу».

Созвучно таргетной терапии, которую мы уже обсуждали, не так ли?

Например, подобных успехов удалось совсем недавно, в 2021 году, достичь в Санкт-Петербурге. Ученые Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ», совместно с коллегами из ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» предложили новый принцип использования магнитных наночастиц в таргетной доставке лекарств. Полученные результаты будут положены в основу разработки магнитно-контролируемого транспорта цитостатических препаратов прямо в опухолевую ткань^{32,33}.

Похожие разработки ведутся и в Санкт-Петербургском политехническом университете Петра Великого, вместе с Российским научным центром радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова. Там наши ученые работают над созданием платформенной технологии для создания радиофармпрепаратов.

Этот конструктор подразумевает доставку радиоактивного изотопа, обладающего терапевтическим эффектом, в саму раковую опухоль, а в качестве системы доставки используются как раз наночастицы. Как и в случае с цитостатиком, такой подход позволит эффективно воздействовать на опухоль и не подвергать облучению (или интоксикации, в случае цитостатика) весь организм.

Разработанная платформа также позволит собрать нужный фармпрепарат под конкретную задачу – как для терапевтических, так и для диагностических задач. Ее можно будет использовать не только для лечения онкологических патологий, но и, например, для терапии синовита (воспаления сустава)^{32,33}.

Активный интерес в качестве терапии привлекают и более простые, физические методы нанотерпии – например, гипертермия. Есть данные, что опухолевые клетки намного более чувствительны к нагреву, чем здоровые. Грубо говоря, их можно убить достигнутой локально температурой в 41–43° градус по Цельсию. Доставленные с этой целью в опухоль наночастицы могут облучаться микроволнами, нагреваться, попутно «разогревая» перерожденные клетки и уничтожать опухоль изнутри – как своего рода «бомбы»³⁴.

Ведутся активные разработки и в области создания нанороботов, которые смогут не только заниматься диагностикой заболевания, но и восстанавливать неисправности клеток на молекулярном уровне, справляясь с опухолью на уровне генома клеток.

Но онкология, конечно, далеко не единственная область для применения нанобиотехнологий.

Также эти методы используются и для тканевой инженерии в регенеративной медицине. Биологические материалы, включающие наночастицы, нанотрубки и различные нановолокна

могут служить идеальной средой для роста и развития на их матрице клеток. Ну а это уже тема, которую мы совсем недавно обсуждали.

Отличный синтез между инновационными разработками!

С помощью нанобиотехнологий также получается добиться и противомикробной, антибактериальной активности. Обладая крохотными размерами наноматериалы, например, с ионами серебра, могут подавлять жизнедеятельность бактерий, включая и штаммы устойчивые к традиционной антибиотикотерапии^{26,30,31}.

Область медицинских биотехнологий развивается невероятно стремительно и буквально каждый день появляются сотни новых статей об успешных опытах и новых прорывных идеях. Большинство из них еще находятся на этапе апробации и исследований, но все чаще добираются и до рутинной клинической практики.

Российская наука идет в ногу со временем, осваивает современные технологии и в синергии с материально-техническим фундаментом фармацевтических и биотехнологических компаний сможет создавать продукты будущего для улучшения жизни и здоровья наших граждан уже в самые ближайшие дни.

Глава 5. Куда мы идем? Инновации, тренды и какие технологии создают наше будущее?

На сегодняшний день, практически везде можно услышать такое популярное в двадцать первом веке слово как «инновация». За ним, как правило, скрывается суть направления, которое было определено для дальнейшего развития общества.

Благодаря инновациям то, что казалось когда-то невозможным, из области фантастики – теперь стало нашей реальностью. Беспилотные аппараты, искусственный интеллект, 3D принтеры, умный дом и многое другое уже кажутся нам обычным, даже повседневным явлением. Развитые страны активно внедряют у себя инновации во всех отраслях экономики, выходя за счет них на новый виток своего развития. Ввиду таких глобальных тенденций, без значительной доли инновационных разработок и прорывных решений экономика и нашей страны, в обозримом будущем, не сможет конкурировать на мировом рынке, что негативно скажется на благосостоянии России¹.

Но что же все-таки такое инновация и как ее определить? Как измерить?

В самом широком смысле под инновациями в современной экономической практике понимают введение в бизнес новых технологий, новых товаров и разновидностей услуг, новейших технических и экономических решений. В более широком смысле, инновационный процесс – это длительный поэтапный созидательный процесс от новой идеи до ее реализации в конкретном продукте или товаре, услуге, технологии и рецептуре и дальнейшее ее продвижение на рынок.

Так, например, по данным одной из крупнейших аудиторских компаний мира PricewaterhouseCoopers (PWC), в развитых странах новые знания, инновационные технологии в производстве и управлении организациями обеспечивают около 70–85 % прироста валового внутреннего продукта – специфического показателя мощности экономики.

Существенное влияние!

Темпы роста новых разработок и реализации инноваций резко увеличиваются, что является следствием усиления роли и значения инновационной деятельности в общественном и социальном развитии^{2,3}.

Согласно общемировой статистике самым инвестиционно-затратным сегментом экономики по показателям трат на научные исследования и разработки (НИОКР) – являются именно фармацевтика и биотехнология, опережая даже такие традиционно наукоемкие отрасли как тяжелая промышленность, автомобилестроение, электроника и даже программное и компьютерное обеспечение. И даже космос!².

Именно фармацевтическая промышленность, основанная на передовых научных исследованиях, играет важнейшую роль в разработке новых лекарственных средств и вакцин для профилактики и лечения заболеваний и улучшения жизни пациентов. Это широкая платформа для ведения инновационной деятельности, ключевым в которой является вклад в здравоохранение – превращение прикладных и фундаментальных исследований в инновационные методы лечения².

Тем временем сейчас в России, по данным Всемирной организации здравоохранения, среди разных элементов социально-экономической сферы именно здравоохранение претерпевает серьезное отставание. Еще недавно ВОЗ по показателю качества здоровья населения, состоящего из 90 элементов, собранных в 12 групп, ставила Россию лишь на 119 место!⁴ Печальная для нас статистика, но ведь она поправима!

Насколько мы «инновационные»?

Фармацевтическая отрасль всегда была одной из главных отраслей по созданию и внедрению инноваций. По данным консалтинговой компании «McKinsey» в данной отрасли компании вкладывают в НИОКР до 30 % от своей выручки, а иногда и больше. Мы уже говорили в начале книги о том, что бюджеты крупнейших игроков рынка могут превышать триллион рублей ежегодно, на одни только разработки.

В новых социально-экономических условиях, в которых оказалась Россия сегодня, эксперты в фармацевтической индустрии склоняются к тому, что наиболее актуальными и необходимыми сейчас выступают собственные разработки отечественных фармацевтических компаний. Необходимо наладить внутри страны систему импортозамещения, а это невозможно без создания новых лекарственных средств высокого качества, способных эффективно бороться с различными видами заболеваний.

Фармацевтическая отрасль в России в данный момент делает только робкие шаги по внедрению собственных разработок на отечественный рынок. Толчком послужило много факторов, в том числе и пандемия 2020 года. Отечественный производитель доказал, что способен в короткие сроки справляться с самыми сложными задачами. Примером этому послужили создания инновационных вакцин «Спутник», «ЭпиВакКорона», а также «КовиВак», которые смогли эффективно бороться с коронавирусом. Их мы в предыдущей главе подробно обсуждали.

Потенциал определенно есть, однако необходимы средства, время и квалифицированные кадры.

И, конечно, у российских компаний пока что нет триллионов на разработки, хотя темпы роста выручки растут у некоторых из наших фармацевтических компаний порой и трехзначными темпами.

По данным экспертов, которые провели анализ фармацевтического рынка в России на конец января 2023 года, доля инновационных препаратов в нашей стране в обозримом будущем будет снижаться. В краткосрочной и среднесрочной перспективе. Это мнение можно подтвердить данными, которые опубликовал Минздрав РФ. Например, в 2022 году было выдано 740 разрешений, которые необходимы для проведения клинических исследований лекарственных препаратов. Большую долю из них (это около 71 %) выдали отечественным компаниям. За 2021 год, таких разрешений было выдано 908. Конечно, главная причина тут – геополитические проблемы, санкции со стороны западных стран и заморозка клинических исследований в России со стороны многих компаний Евросоюза и США.

Особенностью отечественного рынка лекарственных средств остается его все еще высокая зависимость от импорта – 70 % в стоимостном выражении. А стратегия импортозамещения пока что не принесла всех ожидаемых от нее результатов. Более 80 % российских препаратов по-прежнему производятся с применением импортных субстанций.

Серьезной трудностью для наших отечественных разработок инновационных препаратов остается чрезвычайно высокая стоимость и трудоемкость таких задач. Поэтому в том числе, к сожалению, большая часть разрешений на исследования выдается не на оригинальные разработки, а на дженерики и биоаналоги.

Здесь важно будет уточнить, что в отличие от оригинального препарата, которого прежде не существовало в мире и который проходит полный цикл испытаний – дженерик, как правило, получают, купив права на использование его химической формулы, или же дождавшись истечения срока патента у оригинального лекарства.

Можно задаться вопросом, почему же Россия занимается именно производством дженериков?

Ключевой причиной по мнению многих экспертов являются отличия между данными видами препаратов в сроках их разработки и выпуска на рынок, а также, и особенно, их стоимость.

Многолетний опыт работы крупных фармацевтических компаний доказывает, что колоссальные инвестиции в фармацевтический сектор совсем не гарантируют успешность всех разработок. Для создания нового лекарственного вещества необходимо синтезировать, от 3 до 10 тысяч соединений.

По статистическим данным, только 10 % новых препаратов выходят на рынок, и только 35 % из них смогут обеспечить возврат инвестиций. Общие финансовые затраты на вывод одного препарата на рынок с трудом поддаются оценке – слишком велики различия в зависимости от страны, а также от конкретного препарата и его назначения. В разных источниках фигурируют цифры от 1 до 2.5 млрд долларов, которые в среднем затрачивают международные фармацевтические компании от начала стадии разработки лекарства до начала поставок конечному потребителю⁵.

Ужасающе дорого! Десятки и даже сотни миллиардов, если перевести в более привычные российскому читателю рубли. А ведь это на каждый препарат! И вдобавок никто не может гарантировать, что это когда-либо окупится на компании-производителя, инвестировавшего столь значительные средства в оригинальную разработку.

Кроме того, если на производство оригинального препарата уходят 10–15 лет и его стоимость в начале продаж будет очень высокой, чтобы окупить гигантские инвестиции, то производство дженерика занимает лишь около 9 месяцев и по цене он значительно, действительно значительно дешевле оригинала^{1,5}.

А что дальше?

Конечно, в российской фармацевтической индустрии на текущий момент нет компаний, которым было бы совершенно незатруднительно инвестировать в разработку нового препарата до двух миллиардов долларов и все еще оставаться на плаву. Но что же в таком случае делать в условиях, когда стоимость разработки так стремительно растет, а вероятность успешной коммерциализации лекарственного продукта снижается?

Во-первых, в условиях ограниченного финансирования и невозможности до бесконечности наращивать количественную сторону НИОКР – необходимо стимулировать рост эффективности – именно качества исследований и разработок. Применять анализ больших данных, использовать прогностические модели, в том числе *in silico* вычисления, о которых мы говорили во второй главе. В перспективе, активное использование искусственного интеллекта может на 50–60 % сократить как время, так и стоимость разработки оригинального препарата. И здесь у российских компаний много собственных наработок.

Во-вторых, необходимо объединяться и привлекать партнеров различных секторов экономики нашей страны. Создавать так называемые кластеры.

Такое явление, как фармацевтическая кластеризация распространено во всем мире. В целом, для многих индустрий это стало наиболее успешной формой концентрации инноваций. Пожалуй, самый наглядный и известный пример тому – Силиконовая долина в США.

Слово «фармкластер» впервые в России услышали еще в 2008 году, когда в правительстве прорабатывалась стратегия «Фарма-2020». Инновационный кластер являет собой площадку, сформированную по территориальному принципу для взаимодействия науки и бизнеса для максимально быстрого воплощения идей в продукты⁶.

Но, конечно, фармацевтические кластеры и реализуемая в стране политика импортозамещения – это далеко не российские новшества. Подобная тенденция развития фарминдустрии в странах Европы и Америки существует уже более 20 лет.

В настоящее время все больше российских компаний объединяют свои усилия и инвестируют серьезные финансовые средства в создание кластеров в различных регионах страны. К ведущим региональным кластерам на текущее время можно отнести Калужский, Санкт-Петербургский, Ярославский, а также биофармацевтический кластер «Северный» в Московской области.

Биофармацевтический кластер «Северный» – это объединение ведущих предприятий российской фармацевтической и медицинской промышленности, научно-исследовательских институтов и медицинских учреждений, а также малых инновационных компаний Московского региона. Этот крупный инновационный кластер был создан в 2010 году в рамках реализации все той же стратегии развития фармпромышленности РФ «ФАРМА 2020». Основная миссия БФК «Северный» – использовать взаимодополняющий потенциал и все преимущества организаций-участников для перехода Московского региона на инновационную модель развития фармацевтической и медицинской промышленности⁶.

Основными задачами, который реализует данный проект, например, являются:

– Интеграция вузовской и прикладной науки и высокотехнологического производства в фармацевтическую и медицинскую отрасль методом создания и инкубаторов из малых инновационных предприятий на базе МФТИ и бизнес-инкубатора ЦВТ «ХимРар»;

– Создание систем финансирования научно-исследовательских проектов в форме коммерческого и государственного партнерства;

– Рост взаимодополняющей инфраструктуры и материально-технической базы участников кластера, необходимой для разработки и внедрения инновационных фармацевтических препаратов;

– Обучение руководящих кадров нового типа для научно-исследовательской и предпринимательской деятельности в инновационном высокотехнологичном бизнесе, а также для создания имиджа и продвижения в широкой общественности;

– Создание сети экспертов мирового уровня и последующая международная интеграция участников^{6,7,8}.

БФК «Северный» в 2012 г. вошел в состав инновационного территориального кластера «Физтех XXI» и был включен в перечень пилотных инновационных кластеров. В 2017 г БФКС стал одним из учредителей отраслевого союза «НейроНет» и важным партнером по развитию направления НейроФарма и НейроМедтехника. Участниками и партнерами этого кластера являются такие российские организации и компании как МФТИ, ГК «ХимРар», ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, ОАО «Протек», ОАО «Акрихин», ООО «МАРТИНЕКС-ФАРМА» и многие другие.

С 2018 году БФКС также активно развивает и международное сотрудничество, преимущественно с Азией, Латинской Америкой и Африкой^{6,7,8}.

Еще одним эффективным примером кластерного устройства и синергии можно назвать кластер Санкт-Петербурга.

На сегодняшний день в него входят уже около 70 участников, среди которых есть как предприятия полного цикла, так и научно-технологические компании, разрабатывающие оригинальные препараты. А само развитие данного кластера является одним из приоритетных направлений работы Правительства. Связано такое внимание в том числе с тем, что по оценке Центра Маркетинговых Исследований «Фармэксперт», именно Санкт-Петербург является самым привлекательным для инвестиций российским регионом и стартовой площадкой для успешной реализации проектов в сфере фармацевтики и медицинской промышленности.

Такая вот северная столица фармацевтики!

Объем инвестиций, при этом, уже сейчас измеряется десятками миллиардов рублей. Ряд российских инвесторов реализует пилотные проекты по созданию фармацевтических комплексов на территории производственной зоны «Пушкинская», предоставленной и подготовленной городом компании ООО «Герофарм», АО «Вертекс», ООО НТФ «Полисан», ПАО «Фармсинтез», ООО «Самсон-Мед», ЗАО «БиоКард» и многие другие.

На фармацевтических заводах Петербурга трудятся около 4350 сотрудников!

Участвуя в деятельности фармкластера, объединяют и расширяют свой потенциал ведущие учебные заведения региона, в том числе Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербургский государственный технологический институт и Санкт-Петербургский государственный политехнический университет^{6,9}.



Рис. 13. Основные фармкластеры на карте Российской Федерации

Источник: <https://www.sotex.ru/news/company/detail.php?ID=2245&print=Y>

Несмотря на все предпринятые усилия, результат, как это часто и бывает, приходит не сразу. Сейчас структура российского рынка все еще значительно отличается от рынков развитых стран.

Основную часть продуктовых портфелей отечественных производителей составляют низкорентабельные небрендируемые дженериковые препараты, что не позволяет большинству наших фармацевтических производителей выделять на исследования и разработки более 1–2 % от своей выручки.

А это, пока, совсем немного.

Для сравнения, фармацевтические производители в США и Западной Европе выделяют 10–15 %, что помогает им формировать более половины своих продуктовых портфелей за счет именно инновационных продуктов, особенно дорогих в разработке^{4,11}.

Если же мы все-таки говорим об отдельных фармацевтических компаниях на российском рынке и их «инновационности», некоторые исследователи разделяют весь фармрынок на пять условных категорий.

Например, такие компании как «Отисфарм», «Фармстандарт» и локализованное немецкое предприятие «Штада» имеют довольно малое количество проводимых исследований, низкую степень вовлеченности в создание новых препаратов и в целом компании такого профиля можно отнести к группе с низкой инновационной активностью. Это совсем не значит, что данные компании чем-то плохи или отстают, скорее это говорит о выбранной бизнес-модели и условном фокусе работы на создании качественных дженериковых препаратов.

К средней категории компаний по показателям инновационной активности можно отнести такие отечественные компании как «Фармасинтез», «Акрихин», «Оболенское фармпредприятие», «Обновление» и «Северная звезда». Объединяет их в подходах хорошо сбалансированная стратегия, направленная на увеличение ассортимента как дженериков, так и на разработку ряда собственных оригинальных препаратов. Однако, в общей структуре наблюдается относительное преобладание все-таки дженериковых исследований.

К высокой категории инновационной активности справедливо будет отнести предприятия, в основном ведущие оригинальные разработки. Их пока заметно меньше, чем предприятий предыдущих категорий, как мы помним – ввиду сложности и дороговизны разработки оригинальных продуктов, однако здесь также есть свои яркие примеры – «Валента», «Сервьё»,

«Генериум», «Московский эндокринный завод», «Вертекс», «Герофарм», «Мир-фарм», «Вектор-медика» и ряд других.

Ну а если уж говорить о лидерах инновационности – предприятиях, наиболее активно ведущих собственные разработки оригинальных лекарственных препаратов – нельзя не упомянуть компанию Биокад, Р-фарм, Микроген и такие стремительно догоняющие их предприятия как Промомед.

О них мы говорили и раньше, ставя в пример^{5,10}.

Как мы помним по предыдущим главам, новые технологии, внедряемые в клиническую практику, позволили в том числе и российским компаниям за предыдущее десятилетие изменить течение многих болезней, которые раньше считались неизлечимыми.

Так, продолжительность жизни людей с ВИЧ уже практически не отличается от продолжительности жизни людей без этого заболевания. Инновационные препараты позволяют все более эффективно бороться с онкологическими болезнями, особенно если они были выявлены своевременно, на ранней стадии. Во все большем числе случаев, с помощью инновационных препаратов удается справляться с прежде неизлечимыми или практически неизлечимыми заболеваниями.

И от того, как скоро система здравоохранения внедрит новейшие препараты, зависит, как сама система, так и социально-экономические показатели в стране в целом.

Нанофармацевтика – еще один пример использования кластерной стратегии в расширении разработки и применения инноваций в России. Этот социально-значимый кластер РОС-НАНО включает в себя около 10 предприятий, фактически создавших с нуля собственное производство как оригинальных инновационных препаратов, так и дженериков.

ООО «Селекта (РУС)», ПАО «Фармсинтез», ООО «НАНОЛЕК», «РоснаноМедИнвест» и «НоваМедика» создают новые высокоэффективные безопасные лекарственные формы, используя нанотехнологический подход в решении фармакологических проблем, что позволит качественным образом изменить медицинскую науку, тактику и стратегию лечения.

Можно надеяться, что в ближайшее время будут достигнуты научно-практические успехи и многие традиционные лекарства будут заменены на более эффективные и менее токсичные нанофармакологические препараты. Но нужно время, чтобы новые разработки успели, что называется, «встать на поток».

Все происходящие в России тренды абсолютно созвучны мировым трендам в фармацевтической индустрии.

В целом к ним можно отнести такие процессы:

– Рост эффективности процессов открытия, разработки и обращения новых видов лекарств, несмотря на значительное количество исследований и испытаний, которые не привели к положительным результатам (с активным применением компьютерного моделирования, искусственного интеллекта и вычислений *in silico*).

– Выделение значительных средств на разработку биопрепаратов для персонализированной медицины, для лечения ранее неизлечимых болезней и редких заболеваний, которые раньше не попадали в фокус внимания крупных компаний. Так называемых орфанных заболеваний. Каждое из которых встречается очень редко, но все вместе они вносят заметный и негативный вклад в здоровье общества.

– Успехи в геномной инженерии, медицинских био- и нанотехнологиях, что в дальнейшем может заметно усилить конкуренцию новых лекарств не только с традиционными дженериками и биоаналогами, но также и альтернативными, не лекарственными решениями. Например, из растущего ассортимента биотехнологий.

– Персонификация медикаментозной терапии. Например, те самые таргетные препараты, воздействующие на определенную мишень в клетках пациента – пример этого подхода. Их разработка и применение вступают в синергию с развитием диагностических методов, позволяя

определять уже намного более «тонкие» показатели, вплоть до конкретных форм мутации в заданном гене. А такие методики, становясь дешевле и доступнее, открывают новые возможности в диагностике для каждого пациента, увеличивая потенциальное число пациентов для таргетной терапии, что в свою очередь вдохновляет фармацевтические компании на разработку новых таргетных препаратов. Возникает цепочка взаимоусиливающих друг друга факторов, от которых все выигрывают. Пациенты – здоровье или годы жизни, а врачи – арсенал возможностей.

– Использование достижений цифровой революции, что приводит к стремительному расширению присутствия информационных технологий в фарминдустрии (например, мобильные приложения для круглосуточной поддержки пациентов, системы помощи анализа больших данных для улучшения качества принятия решений лечащими врачами, телемедицинские консультации, дающие возможность связаться с врачом из любой точки страны и многие другие).

^{4,12} Такие технологии, например, открывают пациентам из удаленных регионов возможности получать консультации специалистов из столицы, помогая сглаживать некоторые различия в качестве оказания медицинской помощи, что особенно актуально в стране с такими бескрайними территориями, как Россия.

Понимая важность и ответственность момента, с помощью качественных и амбициозных программ Правительство Российской Федерации активно поддерживает развитие инноваций в фармацевтике. Формируя многолетние стратегии развития, участвуя в создании фармацевтических кластеров, создавая спрос на инновационные продукты через федеральные целевые программы, привлекая крупный бизнес к инвестициям, а научно-исследовательские институты к интеллектуальному участию достигается та самая синергия и высокоэффективные кластеры. А из этой синергии рождаются плеяды новых высокотехнологичных продуктов.

Лекарственные портфели отечественных компаний расширяются все стремительнее и критически важная цель достижения лекарственного суверенитета – прекрасный стимул.

Опираясь на крепкий фундамент прошлых достижений и сохраняя набранную скорость прогресса, уже в обозримой перспективе российские компании вполне способны реализовать свой мощный потенциал и стать полноправными участниками мирового фармацевтического рынка.

Благодарности

Огромное спасибо всем читателям, кто добрался до самого конца этой книги!

Я постарался увлекательно рассказать о фармацевтической области и ее основных достижениях в разные времена. Надеюсь, что независимо от исходных познаний по теме читатель все же нашел в книге нечто новое или, может быть, иначе взглянул на перспективы отечественной фармацевтической индустрии.

Хотел бы искренне поблагодарить всех тех, кто помог этой книге появиться на свет.

Огромное спасибо коллективам авторов всех статей и монографий, опираясь на которые я приводил факты и цитаты.

И, конечно, также моим учителями от медицины и наставникам на пути собственной карьеры в фармацевтике.

Сердечная благодарность членам моей семьи, которые помогали и вдохновляли при написании этой книги, как, впрочем, и во всем другом.

Отдельную благодарность хотелось бы выразить Касьяну Эдуарду, вице-президенту компании ВЮСАД, за возможность пообщаться с человеком индустрии, который увидел ее изнутри и с разных карьерных высот. Это было невероятно полезно!

Глоссарий

Chat GPT – от англ. Generative Pre-trained Transformer «генеративный предварительно обученный трансформер») – чат-бот с искусственным интеллектом, разработанный компанией OpenAI и способный работать в диалоговом режиме, поддерживающий запросы на естественных языках.

CRISPR – (от англ. clustered regularly interspaced short palindromic repeats – короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами). Особые локусы бактерий и архей, состоящие из прямых повторяющихся последовательностей, которые разделены уникальными последовательностями. Спейсеры заимствуются из чужеродных генетических элементов, с которыми сталкивалась клетка.

Аллогенный – чужеродный, имеющий отличия или непохожий и обычно образовавшийся в другом месте (организме).

Аттенуировать – примерно то же, что ослаблять.

Аутологичный – взятый, выделенный в пределах организма пациента.

Биоаналог – биологический препарат, являющийся почти идентичной копией (версией) оригинального препарата и производимый другой компанией. Как правило после окончания патентной защиты оригинального лекарства.

Болезнь Бехтерева – хроническое системное заболевание суставов с преимущественной локализацией процесса в крестцово-подвздошных сочленениях, суставах позвоночника и паравертебральных мягких тканях.

Визуализация – общее название приёмов представления числовой информации или физического явления в виде, удобном для зрительного наблюдения и анализа.

Вирион – полноценная вирусная частица, состоящая из нуклеиновой кислоты и капсида (оболочки, состоящей из белка и, реже, липидов) и находящаяся вне живой клетки.

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ, англ. World Health Organization, WHO) – специализированное учреждение Организации Объединённых Наций (самостоятельные международные организации, связанные с Организацией Объединённых Наций специальным соглашением о сотрудничестве), состоящее из 194 государств-членов, основная функция которого лежит в решении международных проблем здравоохранения населения Земли.

Гематоэнцефалический барьер – полупроницаемый барьер между кровью и нервной тканью, препятствующий проникновению в мозг крупных или полярных молекул, а также клеток крови, в том числе иммунной системы.

Гемофилия – редкое наследственное заболевание, связанное с нарушением коагуляции (процессом свёртывания крови). При этом заболевании возникают кровоизлияния в суставы, мышцы и внутренние органы, как спонтанные, так и в результате травмы или хирургического вмешательства. При гемофилии резко возрастает опасность гибели пациента от кровоизлияния в мозг и другие жизненно важные органы, даже при незначительной травме. Больные с тяжёлой формой гемофилии подвергаются инвалидизации вследствие частых кровоизлияний в суставы (гемартрозы) и мышечные ткани (гематомы).

Гипотеза – научное предположение, выдвигаемое для объяснения каких-либо явлений.

Гистология – раздел науки, который изучает строение, жизнедеятельность и развитие тканей организма человека или животных.

Гомологичность – гомологичными в биологии называются части сравниваемых организмов, имеющие общее происхождение. Гомология противопоставляется аналогии, при которой органы не имеют общего происхождения, но имеют сходство.

Гонартроз – хроническое дегенеративное заболевание коленного сустава, при котором происходит истончение и разрушение хрящевой ткани с последующим формированием обширных костных разрастаний.

Дженерик – это лекарственный препарат, который в своей основе имеет то же количество и качество активного вещества, что и в оригинальном средстве. Он должен выпускаться в той же лекарственной форме, что и эталон. Обязательное условие – эффективность дженерика.

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота – макромолекула, обеспечивающая хранение, передачу из поколения в поколение и реализацию генетической программы развития и функционирования живых организмов.

ЕАЭС – Евразийский экономический союз – международная организация региональной экономической интеграции, обладающая международной правосубъектностью и учрежденная Договором о Евразийском экономическом союзе.

Изотоп – разновидности атомов (и ядер) химического элемента, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Название связано с тем, что все изотопы одного атома помещаются в одно и то же место (в одну клетку) таблицы Менделеева.

Иммуномодулятор – биологически активные вещества, которые в зависимости от исходного состояния иммунной системы либо повышают ее функции, либо подавляют. Проще говоря, с помощью этих лекарств, мы пытаемся регулировать работу иммунной системы.

Инъекционная форма – ампулы и флаконы с жидкими лекарственными веществами вводятся подкожно, внутривенно или внутримышечно непосредственно в кровоток через шприц или капельницу. За счёт этого достигается высокая биодоступность, но неизбежно нарушение целостности кожных покровов.

Кластер – группа организаций, расположенных на одной территории и сотрудничающих друг с другом.

Колоректальный рак – это рак, который появляется в разных отделах толстой кишки. Иногда его называют раком ободочной/сигмовидной/прямой кишки, в зависимости от того, где именно он находится. Часто он начинается с небольших доброкачественных опухолей – полипов.

Консалтинг – деятельность по консультированию руководителей, управленцев по широкому кругу вопросов в сфере финансовой, коммерческой, юридической, технологической, технической, экспертной деятельности. Цель консалтинга – помочь системе управления в достижении заявленных целей.

Лекарственный суверенитет – полная независимость в сфере производства лекарств. Стремление к ней.

Летальность – показатель медицинской статистики, равный отношению числа умерших от определённого заболевания или иного нарушения здоровья за определённый период времени к общему числу людей, имевших тот же диагноз в рамках того же периода времени. Обычно выражается в процентах.

Мезенхимальный – происходящий из мезенхимы – зародышевой соединительной ткани, из которой образуются собственно соединительная ткань, сосуды, гладкие мышцы, висцеральный скелет (т. е. остов внутренних органов), пигментные клетки и нижний слой соединительнотканной части кожи.

Машинное обучение – класс методов искусственного интеллекта, характерной чертой которых является не прямое решение задачи, а обучение за счёт применения решений множества сходных задач. Для построения таких методов используются средства математической статистики, численных методов, математического анализа, методов оптимизации, теории вероятностей, теории графов, различные техники работы с данными в цифровой форме.

Нейросеть – математическая модель и разновидность машинного обучения, при которой программа работает по принципу человеческого мозга. Нейронные сети не программи-

руются в привычном смысле этого слова, они обучаются. Возможность обучения – одно из главных преимуществ нейронных сетей перед традиционными алгоритмами. Технически обучение заключается в нахождении коэффициентов связей между нейронами. В процессе обучения нейронная сеть способна выявлять сложные зависимости между входными данными и выходными, а также выполнять обобщение.

Нуклеаза – большая группа ферментов, гидролизующих фосфодиэфирную связь между субъединицами нуклеиновых кислот. Различают несколько типов нуклеаз в зависимости от их специфичности: экзонуклеазы и эндонуклеазы, рибонуклеазы и дезоксирибонуклеазы, рестриктазы и некоторые другие.

ОМС – Обязательное медицинское страхование. Один из видов государственного социального страхования. ОМС обеспечивает конституционное право на получение бесплатной, доступной и качественной медицинской помощи при наступлении страхового случая. Медицинская помощь в системе ОМС предоставляется за счет средств ОМС в объеме и на условиях, соответствующих программам ОМС.

Оригинальный препарат – запатентованное лекарственное средство, созданное на основе новой фармацевтической формулы и прошедшее ряд клинических и доклинических исследований.

Патогенность – способность быть причиной патологии, вызывать заболевание.

Плаزمид – небольшая молекула ДНК, физически обособленная от хромосом и способная к автономной репликации. Главным образом плазмиды встречаются у бактерий, а также у некоторых архей и эукариот. Чаще всего плазмиды представляют собой двухцепочечные кольцевые молекулы.

Продуцировать – то же, что производить, вырабатывать.

Рассеянный склероз – хроническое аутоиммунное заболевание, при котором поражается миелиновая оболочка проводников головного и спинного мозга. Хотя в разговорной речи «склерозом» часто называют нарушение памяти в пожилом возрасте, название «рассеянный склероз» не имеет отношения ни к старческому «склерозу», ни к рассеянности внимания. «Склероз» в данном случае означает «рубец», а «рассеянный» означает «множественный», поскольку отличительная особенность болезни при патологоанатомическом исследовании – наличие рассеянных по всей центральной нервной системе без определённой локализации очагов склероза – замены нормальной нервной ткани на соединительную.

Рекомбинантная структура – гибридная нуклеиновая кислота или белок, полученные в результате объединения *in vitro* чужеродных фрагментов и содержащие новые сочетания последовательностей нуклеотидов или аминокислот соответственно.

Ретроспектива – взгляд в прошлое. Ретроспекция – форма выражения информации, отсылающая слушателей к прошедшим событиям, содержащимся в тексте, аудиофайле, видео. Возможно, обзор чего-либо, что было создано в прошлом.

Рецептор (клеточный) – молекула на поверхности клетки, клеточных органелл или растворенная в цитоплазме. Имеет способность связываться с другими молекулами при наличии у них определенной формы.

РНК – одна из трёх основных макромолекул, которые содержатся в клетках всех живых организмов и играют важную роль в кодировании, прочтении, регуляции и экспрессии генов. Так же, как ДНК, РНК состоит из длинной полимерной цепи, в которой каждое звено называется нуклеотидом.

Секвенирование – определение аминокислотной или нуклеотидной последовательности биополимеров. В результате секвенирования получают формальное описание первичной структуры линейной макромолекулы в виде последовательности мономеров в текстовом виде.

Сигнальный путь – последовательность молекул, посредством которых информация от клеточного рецептора передается внутри клетки. Сигнал передается от молекулы к молекуле в строго определенном порядке.

Спинальная мышечная атрофия – разнородная группа наследственных заболеваний, протекающих с поражением / потерей двигательных нейронов передних рогов спинного мозга. Для спинальных (их причина находится в спинном мозге) мышечных атрофий характерно нарушение работы поперечнополосатой мускулатуры ног, а также головы и шеи. У больных отмечаются нарушения произвольных движений – ползания младенцев, ходьбы, удержания головы, глотания. Мышцы рук обычно не страдают. Для спинальных амиотрофий характерно сохранение чувствительности, а также отсутствие задержки психического развития.

Спорадический – непостоянный, случайный, являющийся иногда, от случая к случаю.

Стволовые клетки – недифференцированные (незрелые) клетки, имеющиеся у многих видов многоклеточных организмов. Стволовые клетки способны самообновляться, образуя новые стволовые клетки, делиться посредством митоза и дифференцироваться в специализированные клетки, то есть превращаться в клетки различных органов и тканей.

Супернатант – жидкая фаза, остающаяся после того, как нерастворимые вещества осаждаются в процессе центрифугирования или осаждения.

Термостат – прибор для поддержания постоянной заданной температуры.

Трансплантация – в медицине пересадка какого-либо органа или ткани, например, почки, сердца, печени, лёгкого, костного мозга и других.

Фазы клинических испытаний – условно разделение ряда исследований при разработке нового лекарственного препарата или формы.

I Фаза клинических испытаний: Первые испытания на людях нового лекарственного препарата (активного компонента) с его предварительной оценкой. Обычно такие испытания проводятся на небольшой группе (до 100) здоровых добровольцев. При этом изучают: переносимость однократной дозы препарата, фармакокинетические параметры, фармакодинамические эффекты. Важность проведения клинических испытаний I Фазы состоит в получении данных о переносимости и безопасности препарата с целью принять решение о его дальнейшей разработке или прекращении исследований.

II Фаза клинических испытаний: Если препарат оказался безопасным и хорошо переносимым, клиническое испытание переходит в Фазу II. Эта фаза требует включения большего количества испытуемых, но с заболеванием (или состоянием), для лечения (диагностики и/или профилактики) которого, активный ингредиент предназначен. Ранние испытания в Фазе II часто называют пробными клиническими испытаниями (pilot trials), так как полученные результаты обеспечивают оптимальное планирование более дорогостоящих и обширных испытаний Фазы III. Целью Фазы II клинических испытаний является доказать клиническую эффективность лекарственного средства у определенной группы пациентов, оценить краткосрочную безопасность активного ингредиента, определение уровня терапевтической дозы препарата схемы дозирования.

III Фаза клинических исследований: Проведение клинических исследований III фазы предназначены для того, чтобы подтвердить безопасность и эффективность препарата, в дозировке, выбранной в фазе II. При этом препарат сравнивается со стандартной терапией или плацебо. Обычно фазу III проводят в виде рандомизированного слепого (двойного-слепого) многоцентрового исследования на больших группах пациентов на строго определенной группе пациентов. Цели – получение доказательств эффективности и безопасности препарата при его широком и длительном применении, изучение свойств препарата для последующего терапевтического применения, получение информации для оформления регистрации.

IV Фаза клинических исследований: Относится к пострегистрационным исследованиям. Пострегистрационное исследование – это клиническое исследование лекарственного

препарата для медицинского применения, проводимое производителем лекарственного препарата, гражданский оборот которого осуществляется после государственной регистрации, в целях дополнительного сбора данных о его безопасности и эффективности, расширения показаний к применению данного лекарственного препарата, а также выявления нежелательных реакций пациентов на его действие. Цели – расширение знаний о действенности лекарственного препарата и подтверждения его безопасности при применении после регистрации в более широкой популяции больных; изучение относительной значимости новых препаратов по сравнению с уже имеющимися; проверка предположений и вопросов, которые не могут быть изучены до регистрации препарата и так далее.

Фармакодинамика – раздел фармакологии, изучающий локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты лекарственных средств, силу и длительность их воздействия.

Фармакокинетика – раздел фармакологии, изучающий кинетические закономерности химических и биологических процессов, происходящих с лекарственным средством в организме животного или человека. Фармакокинетику не следует путать с фармакодинамикой, тоже относящейся к фармакологическим свойствам.

Физиологический раствор – водный раствор хлорида натрия с массовой долей $\omega \approx 0,9\%$.

Фундаментальные исследования – к фундаментальным исследованиям относятся экспериментальные и теоретические исследования, направленные на получение новых знаний. В отличие от исследований прикладных – без какой-либо конкретной цели, связанной с использованием этих знаний. Результаты фундаментальных исследований – гипотезы, теории, методы и так далее.

Штамм – чистая культура бактерий, грибов, и иных микроорганизмов, а также вирусов и прионов, выделенная из определённого источника и идентифицированная по тестам современной классификации.

Эмбрион – ранняя стадия развития живого организма, на которой он ещё находится в яйце или в матке.

Эпителий – тонкий слой специализированных клеток на поверхности ткани. Это может быть внешняя поверхность, такая как кожа, или внутренняя поверхность, такая как клетки, выстилающие внутреннюю поверхность толстой кишки. Клетки эпителия часто называются также эпителиальными клетками.

Эукариоты – домен живых организмов, клетки которых содержат ядро. Эукариотами, в частности, являются животные, грибы и растения. Организмы, в клетках которых ядра нет, называются прокариотами.

Эффлектор – в молекулярной биологии и биохимии под термином эффлектор или эффлекторная молекула обычно понимается малая небелковая молекула, которая селективно связывается с теми или иными белками и регулирует их биологическую активность.

Ятрогения (ятрогенный) – любые нежелательные или неблагоприятные последствия профилактических, диагностических и лечебных вмешательств либо процедур, которые приводят к нарушениям функций организма, ограничению привычной деятельности, инвалидизации или смерти. Осложнения медицинских мероприятий, развившиеся в результате как ошибочных, так и правильных действий врача.

Приложения

Список крупнейших российских компаний и основные направления портфеля их препаратов

«Р-Фарм»

Российский высокотехнологичный холдинг, специализирующийся на исследованиях, разработке, производстве и дистрибуции продукции для профилактики, диагностики и лечения различного рода заболеваний. Является крупнейшим фармацевтическим производителем России. В портфеле «Р-Фарм» представлены лекарственные препараты различных фармацевтических групп для госпитальной и специализированной помощи, в том числе онкологические, гематологические, кардиологические, иммунологические, антибактериальные, противовирусные, средства, применяемые при трансплантации органов, лечении рассеянного склероза и сахарного диабета. По данным на конец 2021 года, число сотрудников составляло более 5000 человек. Компания активно развивает международное сотрудничество и партнерство.

«BIOCAD» («Биокад»)

Российская биотехнологическая компания, занимающаяся исследованием, разработкой, производством и дистрибуцией фармацевтической и биофармацевтической продукции. В более 40 лабораториях работают свыше 2 700 человек, из которых около 40 % учёные и исследователи. Офисы и представительства компании находятся в России, ОАЭ, Бразилии, Вьетнаме и Китае. Продуктовый портфель BIOCAD насчитывает более 60 зарегистрированных препаратов, из которых 9 – оригинальные, 22 – биологические. Еще более 40 препаратов находятся на разных стадиях разработки. Разработка, производство и продвижение собственных лекарственных средств, а также воспроизведённых (биоаналогов, дженериков); изготовление субстанций для производства лекарственных препаратов – основные направления развития BIOCAD.

ГК «Промомед»

ГК «Промомед» – один из лидеров российской фармацевтической отрасли, активный участник системы обеспечения национальной лекарственной безопасности страны. Специализируется на разработке, производстве и продвижении лекарственных препаратов, применяемых в таких областях медицины, как борьба с инфекциями (противовирусные и антибиотики), эндокринология, неврология, онкология, общая терапия. Компания является одним из российских лидеров по производству препаратов для терапии COVID-19 и лидером в сегменте производства препаратов для регулирования веса. В продуктивном портфеле компании насчитывается более 250 лекарственных препаратов, 80 % которых входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Свыше 100 новых препаратов находятся на разной стадии разработки и регистрации. Команда ГК «Промомед» объединяет 2 000 сотрудников, среди которых более 200 кандидатов медицинских, фармацевтических

и химических наук. Свыше 100 специалистов, удостоены правительственных и региональных наград.

«Фармасинтез»

Группа компаний «Фармасинтез» – российская фармацевтическая компания, занимающаяся разработкой и производством лекарственных препаратов. На рынке лекарственных препаратов с 1997 года, деятельность компании ориентирована на разработку и производство лекарственных препаратов для лечения социально значимых заболеваний, таких как туберкулез, ВИЧ-инфекции, онкология, сахарный диабет, гепатит, COVID-19. Заводы компании «Фармасинтез» расположены в Иркутске, Уссурийске, Тюмени, Братске и Санкт-Петербурге. Объем производства группы компаний «Фармасинтез»: более 87 миллионов упаковок в год. На заводах группы компаний «Фармасинтез» выпускается свыше 300 наименований препаратов в различных лекарственных формах: капсулы, таблетки, гранулы, инфузионные растворы, сухие стерильные порошки и лиофилизаты, а также растворы для инъекций. Более 80 % производимых препаратов входят в перечень ЖНВЛП. Также компания выпускает свыше 60 наименований фармацевтических субстанций. Число сотрудников превышает 4000 специалистов.

АО «Вертекс»

Санкт-Петербургская компания, основанная в конце 1990-х, первую лицензию на производство лекарств получила в 2003-м. В апреле 2020 года компанию включили в перечни системообразующих предприятий Санкт-Петербурга и России, она занимает 1-е место по динамике роста аптечных продаж в топ-20 фармпроизводителей России (данные DSM Group). С 2012 года компания – резидент особой экономической зоны «Санкт-Петербург», в начале 2020 года она ввела в эксплуатацию новое производство в Санкт-Петербурге площадью более 56 000 кв. м. Сейчас в портфеле компании 360+ позиций продукции, включая шесть видов оригинальных комбинированных препаратов – области их применения: дерматология, гинекология, оториноларингология, кардиология, устранения симптомов простуды и ОРВИ, грибковые поражения ногтей. Эти лекарства не имеют аналогов. Также «ВЕРТЕКС» выпускает брендовые препараты, дженерики и продукты косметических серий. Штат сотрудников более 1700 человек.

ООО «Озон»

Фармпроизводитель обладает одним из наиболее обширных портфелей среди отечественных игроков, включающим более 350 наименований. Все предприятия «Озона» расположены в Самарской области, в том числе крупный производственный комплекс в Тольятти, запущенный в 2017 году. Объем производства компании составляет около 500 млн упаковок в год. «Озон» экспортирует продукцию в страны ближнего зарубежья: Азербайджан, Армению, Белоруссию, Казахстан, Киргизию, Таджикистан. Штат сотрудников около 1400 человек.

АО «Валента Фарм»

Российская фармацевтическая компания, основанная в 1997 году. Занимается разработкой, производством и выводом на рынок высококачественных рецептурных и безрецептурных препаратов в таких терапевтических областях, как иммунология, вирусология и антибактериальная терапия, психоневрология, гастроэнтерология, урология. Более 50 % лекарственных средств, производимых компанией, входит в перечень жизненно необходимых и важнейших

лекарственных препаратов. Новый научно-производственный комплекс «Валента», располагающийся в городе Щелково Московской области, является одним из крупнейших высокотехнологичных фармацевтических производств в Восточной Европе. Численность персонала превышает 1100 сотрудников.

АО «Генериум»

«Генериум» – российская инновационная компания, лидер в области биотехнологий. Предприятие разрабатывает и производит препараты для диагностики и лечения социально значимых заболеваний: орфанных (редких) и онкологических заболеваний, туберкулеза, гемофилии, рассеянного склероза, дефицита гормона роста, инфаркта миокарда, инсульта. «Генериум» располагает уникальным для России научно-исследовательским центром мирового уровня, который разрабатывает биотехнологические лекарственные средства и клеточные технологии до этапа промышленного применения. Научные лаборатории занимают площадь 5 тыс. м² и оснащены самым современным оборудованием ведущих мировых производителей. Исследовательский центр, расположенный в поселке Вольгинский Владимирской области, объединяет усилия ведущих российских ученых и привлекает в Россию передовые знания и технологии современной науки.

Производство биотехнологических лекарственных средств осуществляется на обособленных технологических линиях полного цикла. «Генериум» осуществляет поставки своих препаратов в 11 стран мира, регистрация препаратов компании ведется еще в 14 странах. Численность персонала превышает 800 человек.

НАНОЛЕК

Российская фармкомпания «Нанолек» основана в 2011 году и специализируется на производстве импортозамещающих лекарственных препаратов для профилактики и терапии социально значимых заболеваний. В 2020 году компанию признали системообразующим предприятием российской экономики. В 2021 году «Нанолек» вошла в рейтинг РБК «50 самых быстрорастущих компаний России». На производственной площадке компании, заводе в Кировской области, уже локализовано 10+ инновационных препаратов в партнерстве с компаниями большой фармы – мировыми лидерами индустрии. Численность сотрудников более 900 человек.

ЗАО «Канонфарма Продакшн»

ЗАО «Канонфарма продакшн» было основано в 1998 года. Компания имеет современную производственную базу – высокотехнологичный завод полного цикла, спроектированный, построенный и оснащенный в соответствии с требованиями GMP. Сейчас производственные, фасовочные и упаковочные линии обеспечивают поставки на склад готовой продукции свыше 80 млн. упаковок лекарственных средств в год. На сегодня компания выпускает препараты практически для всех направлений медицины. Большинство из них включены в список ЖНВЛС. Компания выпускает около 10 новых препаратов в кардиологии, неврологии, гастроэнтерологии, ревматологии, эндокринологии. Одним из главных курсов последних лет является выход на рынок СНГ. Численность персонала превышает 900 человек.

ООО «ФИРН М»

Биотехнологическая компания ФИРН М создана при Академии наук СССР в 1989 г. Основным направлением деятельности компании является разработка и производство лекарственных препаратов. На сегодняшний день ФИРН М является одной из наиболее динамично развивающихся биотехнологических компаний в России. Компания занимает ведущие позиции на российском рынке по разработке и производству офтальмологических препаратов. Производственный комплекс компании ФИРН М расположен в экологически чистом районе Новой Москвы. Численность сотрудников более 200 человек.

ОАО «Фармстандарт-Лексредства»

Один из крупнейших производителей лекарственных препаратов России был основан в 1922 году и назывался Курский государственный химфармзавод. В 2003 году завод вошел в группу компаний «Фармстандарт» Виктора Харитонина и в 2004 году был переименован в ОАО «Фармстандарт-Лексредства». На предприятии в Курске группа производит более 160 наименований продукции: готовые лекарства, субстанции, биологически активные добавки и медицинские изделия. Производственная мощность компании – более 600 млн упаковок лекарственных средств в год. ОАО «Фармстандарт-Лексредства» входит в пятерку крупнейших производителей медикаментов в России, является активным участником государственной программы импортозамещения продукции. Численность персонала превышает 1800 человек.

ООО «НПФ Материя Медика Холдинг»

Компания начинала с запуска первого в России массового производства гомеопатических препаратов, сделав их доступными для потребителей. К концу 1990-х годов ее портфель включал десятков препаратов из разных фармакологических групп. В 2000 году разработан первый препарат нового класса для лечения алкогольной зависимости «Пропротен-100». Компания выпускает более 20 брендов: «Анаферон», «Эргоферон», «Импаз» и др. На некоторые из них получен патент в США, и они зарегистрированы в Евросоюзе. Производственный комплекс мощностью до 1 млрд таблеток в год расположен в Челябинске. Представительства «НПФ Материя Медика Холдинг» находятся в Узбекистане, Белоруссии, Казахстане и Юго-Восточной Азии. Портфель компании более 30 препаратов. Штат насчитывает более 1400 сотрудников.

ОАО «Синтез»

Одно из крупнейших фармацевтических предприятий России, выпускает активные фармацевтические субстанции, готовые лекарственные формы, ветеринарные препараты, медицинские изделия из полимерных материалов. Завод является лидером по производству антибиотиков в России, около 35 % лекарственных средств выпускается по полному циклу из собственных фармацевтических субстанций. Является частью фармацевтической компании «Биннофарм Групп». Наряду с производственной деятельностью на комбинате ведутся научно-исследовательские работы по созданию новых лекарственных форм. Численность персонала превышает 2500 человек.

ЗАО «ФармФирма Сотекс»

Фармацевтическая компания «Сотекс» основана в 1999 году. Основа производственного сегмента ГК «ПРОТЕК» – одно из наиболее высокотехнологичных и инновационных фармацевтических предприятий в России. В 2016 году производство компании «Сотекс» было сертифицировано Национальным институтом фармации и лекарственных средств Португалии. Основные терапевтические направления: Ревматология, неврология, онкология, нефрология, психоневрология. Компания имеет более 150 наименований лекарственных средств в портфеле и еще более 50 в разработке. Численность персонала превышает 1100 сотрудников.

«SOLOPHARM» (ООО «ПРОТЕКС»)

«Solopharm» – фармацевтическая компания, специализирующаяся на разработке и производстве лекарственных препаратов. Выпуск осуществляется по международным стандартам качества GMP на собственном заводе в Санкт-Петербурге. Solopharm основана в 2010 году Олегом Жеребцовым (также основатель компании сети гипермаркетов Лента). Сегодня препараты Solopharm доступны жителям 13 стран. Портфель насчитывает более 120 препаратов для офтальмологии, отоларингологии, пульмонологии, ревматологии, неврологии, травматологии, терапии, косметологии, препаратов госпитального сектора, инъекционных и инфузионных растворов. Препараты выпускаются в инновационной упаковке, обеспечивающей пациентам удобное использование. Численность персонала компании превышает 1500 человек.

«Микроген»

Научно-производственное объединение «Микроген» – крупнейший российский разработчик и производитель иммунобиологических препаратов: вакцин, бактериофагов, препаратов крови, ботулотоксина А и других наименований продукции, стоящий у истоков развития биомедицинских технологий в России и создающий современные лекарственные средства сегодня. Продуктовый портфель НПО «Микроген» включает более 250 наименований оригинальных биопрепаратов, которые производятся по полному производственному циклу, начиная от приготовления субстанции (действующего вещества) и заканчивая стадиями маркировки и упаковки. Более 160 средств портфеля входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Продукция компании поставляется на рынки 11 стран по всему миру.

НПО «Микроген» – это также крупнейший в стране производитель альбуминов и иммуноглобулинов человека, единственный производитель гетерологичных сывороток, лечебных бактериофагов и широкого спектра аллергенов. Помимо этого, в 2013 году НПО «Микроген» первым среди российских компаний разработал и вывел на рынок отечественный ботулотоксин типа А. В компании работают более 5000 специалистов.

Конечно, список приведенных компаний далеко не полный и уж тем более не исчерпывающий, даже если говорить только о самых крупных игроках фармацевтического рынка. Общее же число российских фармацевтических компаний исчисляется сотнями и стремительно растет.

Что почитать?

Те, кто заинтересовался историей медицины, разработки лекарств, клиническими исследованиями и хочет подробнее узнать, чем вообще настоящая медицина отличается от шарлатанства и магических практик – очень рекомендую книгу **Петра Талантова «0,05. Доказательная медицина от магии до поисков бессмертия»**.

Кого заинтересовали методы генной инженерии, например, CRISPR-Cas9 – могут почитать подробную и в какой-то степени даже биографичную по отношению к первооткрывателям этой технологии книгу **Уолтера Айзексона «Взломавшая код. Дженнифер Даудна, редактирование генома и будущее человечества»**

Побольше узнать о биотехнологиях вообще поможет прекрасная книга нашего российского автора и популяризатора науки **Александра Панчина «Сумма биотехнологии»**.

Узнать о секвенировании геномов и о том, как это сделали впервые в начале XXI века (а также о жизни и карьере удивительного ученого и предпринимателя **Крейга Вентера**) можно из его автобиографической книги **«Расшифрованная жизнь. Мой геном, моя жизнь»**.

О движении и успехах медицины в области продления человеческой жизни написал наш российский предприниматель **Андрей Фоменко** в книге **«Фокус на жизнь. Научный подход к продлению молодости и сохранению здоровья»**.

Также есть три интересных книги российского научного журналиста **Аси Казанцевой** – **«Мозг материален»**, **«В интернете кто-то неправ»** и **«Кто бы мог подумать»**. Они написаны просто, но глубоко и с отличным юмором. Как знакомство с жанром научно-популярной литературы в области медицины и естественных наук – очень рекомендую.

Побольше узнать о микробиологии, о бактериях и вирусах поможет книга **Поля де Крюи «Охотники за микробами»**. Эта книга входит в сотню лучших научно-популярных книг, хотя была впервые издана еще в 1926 году. Неизменно пользуется огромным успехом у читателей.

Источники

Глава 1

1. The 2018 Global Innovation 1000 study. Режим доступа: <https://www.strategyand.pwc.com/innovation1000#VisualTabs1>
2. Kight, Stef W.; Lysik, Tory (14 November 2022). "The human race at 8 billion". Axios. Retrieved 15 November 2022.
3. "World Population Prospects 2022, Graphs / Profiles". United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division. 2022.
4. Filatova YU. M. Sovremennoye sostoyaniye mirovogo farmatsevticheskogo rynka// Izvestiya TGU. Ekonomicheskiye i yuridicheskiye nauki. 2016. № 1. S. 167–175. (in Russian)
5. История создания лекарств от Нового времени до современности. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://biofile.ru/his/13119.html>.
6. Сбоева С. Г., Лоскутова В. А. Летопись российской фармации 20 века. М.: Медицина, 2000. 304 с.
7. Натрадзе А. Г. Очерк развития химико-фармацевтической промышленности СССР. М.: Медицина, 1977. 328 с.
8. Иваничко А. А. Развитие фармацевтического рынка России (историко-географический аспект). Геополитика и экогеодинамика регионов. Том 6 (16). Вып. 1. 2020 г. С. 67–75.
9. Калинин Ю. Т. Современные проблемы развития отечественной фармацевтической промышленности // Фармация. 1999, № 9. С. 5–8.
10. Rodionova I. A., Ovcharov Ye. G. Farmatsevticheskaya promyshlennost' Rossiyskoy. Federatsii // Vestnik RUDN, seriya Ekonomika. 2001, № 1 (7). S. 70–79. (in Russian).
11. Евстратов Александр Владимирович. Фармацевтический рынок Российской Федерации: основные структурные параметры развития в 2001–2013 годах // Современные технологии управления. ISSN 2226–9339. – № 2 (50). Номер статьи: 5006. Дата публикации: 08.02.2015. Режим доступа: <https://sovman.ru/article/5006/>
12. Обзор тенденций на глобальном и российском фармацевтическом рынке. Рынок инноваций и инвестиций (РИИ) московской биржи и Фонд развития промышленности 2019.
13. Перспективы развития фарминдустрии в России 2030. Яков и партнеры. Индустриальное исследование 2022.
14. Фармацевтический рынок России 2012. DSM Group. Аналитический отчет.
15. НН Зязева. Современное состояние, условия и перспективы развития мирового фармацевтического рынка. Российский внешнеэкономический вестник. 12–2015
16. <https://www.forbes.ru/biznes/438965-20-lucsih-farmkompanij-rossii-2021-rejting-forbes>
17. <https://www.r-pharm.com/ru/medications> (дата обращения к ресурсу апрель 2023)
18. <https://biocad.ru/products> (дата обращения к ресурсу апрель 2023)
19. <https://www.generium.ru/products/> (дата обращения к ресурсу апрель 2023)

Глава 2

1. Улумбекова Г. Э., Петрачков И. В. Онкогематологические заболевания в Российской Федерации и в развитых странах: смертность, заболеваемость, ресурсы и организация медицинской помощи с учетом пандемии COVID-19 // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2022. Т. 8, № 2. С. 22–47.

2. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 г. / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с.
3. Высоцкая И. В., Летягин В. П., Шабанов М. А. и др. Актуальные вопросы канцерогенеза. Клиническая онкогематология. 2019;12(1):101–6.
4. Кольман Я., Рём К. – Г. Наглядная биохимия.
5. Н. Н. Зайко, Ю. В. Быць, Патологическая физиология: Учебник. 3-е изд.-М.: МЕД-пресс-информ, 2002–644 с 9.
6. Bertram JS. The molecular biology of cancer. *Mol Aspects Med.* 2001;21(6):167–223. doi: 10.1016/s0098–2997(00)00007–8.
7. Berger AH, Knudson AG, Pandolfi PP. A continuum model for tumour suppression. *Nature.* 2011;476(7359):163–9
8. Berdasco M, Esteller M. Aberrant epigenetic landscape in cancer: how cellular identity goes awry. *Dev Cell.* 2010;19(5):698–711. doi: 10.1016/j.devcel.2010.10.005
9. Bindea G, Mlecnik B, Fridman WH. Natural immunity to cancer in humans. *Curr Opin Immunol.* 2010;22(2):215–22.
10. Mougiakakos D, Choudhury A, Lladser A, et al. Regulatory T cells in cancer. *Adv Cancer Res.* 2010;107:57–117
11. Howlader N, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2011
12. Definition of targeted therapy – NCI Dictionary of Cancer Terms
13. NCI: Targeted Therapy tutorials
14. Еремина Е. Н., Гаврилюк Д. В., Зуков Р. А. Длительная комбинированная таргетная терапия метастатической меланомы кожи // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 74–78.
15. Samuels Y., Bardelli A., Lopez-Otin C. The cancer genome // *Cancer: Principles & Practice of Oncology* / Ed. by V. T. DeVita, T. S. Lawrence, S. A. Rosenberg. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins, 2011. P. 2–22.
16. Шляхто Е. В., Конради А. О. Персонализированная медицина. История, современное состояние проблемы и перспективы внедрения. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2021;1(1):6–20.
17. Weinberg R. A. *The biology of cancer.* New York: Garland Science, 2007. 796 p.
18. Srinivasan B., Forouhar F., Shukla A., Sampangi C., Kulkarni S., Abashidze M., Seetharaman J., Lew S., Mao L., Acton T. B., Xiao R., Everett J. K., Montelione G. T., Tong L., Balaram H. Allosteric regulation and substrate activation in cytosolic nucleotidase II from *Legionella pneumophila*. (англ.) // *The FEBS Journal.* – 2014. – March (vol. 281, no. 6). – P. 1613–1628
19. Ornitz D. M., Xu J., Colvin J. S., McEwen D. G., MacArthur C. A., Coulier F., Gao G., Goldfarb M. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family (англ.) // *The Journal of Biological Chemistry: journal.* – 1996. – June (vol. 271, no. 25). – P. 15292–15297
20. Tjulandin S, Statsenko G, Artamonova E, et al. A first-in-human phase 1b study of a novel allosteric extracellular FGFR2 inhibitor alofanib in patients with refractory metastatic gastric cancer. 2022 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 304.
21. <https://pharmmedprom.ru/news/rossiiskii-targetnii-preparat-alofanib-ot-raka-zheludka-planiruyut-vipustit-k-kontsu-2025-goda/>
22. «НОП 2030», № 2, 2019
23. Солодкий В. А., Павлов А. Ю., Дзидзария А. Г. и др. Ингибиторы иммунных контрольных точек в лечении рака мочевого пузыря. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2020;4(2):111–117.
24. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013 Jul 25;39(1):1–10.

25. Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, Iwai Y, Long AJ, Brown JA, Nunes R, Greenfield EA, Bourque K, Boussiotis VA, Carter LL, Carreno BM, Malenkovich N, Nishimura H, Okazaki T, Honjo T, Sharpe AH, Freeman GJ. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol.* 2001 Mar;2(3):261–8.

26. Julia A. Brown, David M. Dorfman, Feng-Rong Ma, Elizabeth L. Sullivan, Oliver Munoz, Clive R. Wood, Edward A. Greenfield, Gordon J. Freeman; Blockade of Programmed Death-1 Ligands on Dendritic Cells Enhances T Cell Activation and Cytokine Production 1. *J Immunol* 1 February 2003; 170 (3): 1257–1266.

27. Schmid et al. *J Clin Oncol* 2016 (abstr. 11506)

28. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, Shen C, Duma N, Vera Aguilera J, Chintakuntlawar A, Price KA, Molina JR, Pagliaro LC, Halfdanarson TR, Grothey A, Markovic SN, Nowakowski GS, Ansell SM, Wang ML. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019 Jul 1;5(7):1008–1019.

29. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA; National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018 Jun 10;36(17):1714–1768.

30. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braithen FS, Loriot Y, Cruz C, Bellmunt J, Burris HA, Petrylak DP, Teng SL, Shen X, Boyd Z, Hegde PS, Chen DS, Vogelzang NJ. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature.* 2014 Nov 27;515(7528):558–62.

31. <https://20years.biocad.ru/> Дата обращения к сайту 04.2023

32. Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V, Protsenko S, Semiglazova T, Odintsova S, Zukov R, Lazarev S, Makarova Y, Nechaeva M, Sakaeva D, Andreev A, Tarasova A, Fadeyeva N, Shustova M, Kuryshev I. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer.* 2021 May;149:222–232.

33. Miramontes P. Un modelo de autómatas celular para la evolución de los ácidos nucleicos [A cellular automaton model for the evolution of nucleic acids]. Tesis de doctorado en matemáticas. UNAM. 1992.

34. Insilico Medicine launches a drug discovery platform ALS.AI (англ.). EurekaAlert!. Дата обращения: 18 апреля 2023

35. InSilico Medicine Company Profile | PitchBook (англ.). pitchbook.com. Дата обращения: 18 апреля 2023.

36. New partnership uses artificial intelligence methods to develop solutions for preventing early aging. *News-Medical.net* (1 августа 2017). Дата обращения: 18 апреля 2023.

37. Tim Sandle. Can artificial intelligence aid human age-reversal? (12 августа 2017). Дата обращения: 18 апреля 2023

38. Nvidia identifies the top 5 AI startups for social impact. *VentureBeat* (23 апреля 2017). Дата обращения: 18 апреля 2023.

39. Charlotte Jee. An AI system identified a potential new drug in just 46 days. *MIT Technology Review.* Дата обращения: 14 августа 2020.

40. Alex Кнарр. This Startup Used AI To Design A Drug In 21 Days. *Forbes.* Дата обращения: 14 августа 2020

41. Ш. Х. Ганцев, М. В. Франц. Искусственный интеллект в онкологии: взгляд в будущее. *Практическая онкология.* Т. 20, № 1–2019

42. К. В. Шелехова. Возможности и перспективы искусственного интеллекта в патоморфологической диагностике рака. Практическая онкология. Т. 23, № 4–2022
43. Зарипова Г. Р., Богданова Ю. А., Катаев В. А., Ханов В. О. Современные модели экспертных систем поддержки принятия врачебных решений в прогнозировании операционного риска в хирургической практике // Таврический медико-биологический вестник, 2016. Т. 19. № 4. С. 140–145.
44. Доан Д. Х., Крошилин А. В., Крошилина С. В. Обзор подходов к проблеме принятия решений в медицинских информационных системах в условиях неопределенности // Фундаментальные исследования, 2015. № 12. С. 26–30.
45. Фролов Сергей Владимирович, Куликов Андрей Юрьевич, Остапенко Ольга Александровна, Стрыгина Елена Викторовна Системы поддержки врачебных решений в медицине // Научный журнал. 2018. № 9 (32). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistemy-podderzhki-vrachebnyh-resheniy-v-medicine> (дата обращения: 19.04.2023).
46. Nunez J, Leung B, Ho C, Bates AT, Ng RT. Predicting the Survival of Patients With Cancer From Their Initial Oncology Consultation Document Using Natural Language Processing. JAMA Netw Open. 2023;6(2):e230813.
47. GPT Generative Pretrained Transformer, Almira Osmanovic Thunström, Steinn Steingrimsson. Can GPT-3 write an academic paper on itself, with minimal human input? 2022. <hal-03701250>

Глава 3

1. Farkhutdinova L. M. From the History of the Infection Study. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(6): 416–423.
2. Mironov V. I., Frolov A. P., Gileva I. I. A story about wounds. History, development, prospects (part I). Siberian Medical Journal. 2010; 4: 118–22 [In Russian].
3. Хайдаров Т. Ф., Долбин Д. А. Теоретические аспекты осмысления второй пандемии чумы («черной смерти») на территории Улуса Джучи. Золотоордынское обозрение. 2018;
4. Энгельгардт М. А. Луи Пастер. Его жизнь и научная деятельность. Москва, Директ-Медиа. 2016
5. Klimova E. M. Historical aspects of phagocytosis studying. Modern view to the phagocytosis process /E. M. Klimova, M. O. Ivanenko // Scientific Notes of Taurida V. I. Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2011. – Vol. 24 (63), № 4. – P. 110–118.
6. Фирсов Н. Н. «Микробиология: словарь терминов», М.: «Дрофа», 2006 г.
7. Lela A. Lee. Chapter 37. Humoral Immunity and Complement // Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine / Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrest, Amy S. Paller, David J. Leffell, Klaus Wolff. – New York, NY: The McGraw-Hill Companies, 2012.
8. Homer L. Twigg. Humoral Immune Defense (Antibodies) (англ.) // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2005. – 1 December (vol. 2, iss. 5). – P. 417–421.
9. Jr Charles A Janeway, Paul Travers, Mark Walport, Mark J. Shlomchik. The Humoral Immune Response // Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. – 2001.
10. Gary R. Klimpel. Immune Defenses // Medical Microbiology / Samuel Baron. – Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996.
11. Arumugam T. V., Shiels I. A., Woodruff T. M., Granger D. N., Taylor S. M. The role of the complement system in ischemia-reperfusion injury // Shock (Augusta, Ga.). – 2004. – May (vol. 21, no. 5). – P. 401–409.
12. Sacks S. H., Chowdhury P., Zhou W. Role of the complement system in rejection // Current Opinion In Immunology. – 2003. – October (vol. 15, no. 5). – P. 487–492.

13. И. В. Опимах. Пенициллин и его герои. Издательство «Бином. Лаборатория знаний», Москва, Россия.

14. Эльяшевич, Е. Г. Открытие антибиотиков в период Великой Отечественной войны / Е. Г. Эльяшевич, Д. А. Василевич, Д. И. Каплич // Военная медицина. – 2012. – № 4. – С.148–150.

15. Bérdy J. Thoughts and facts about antibiotics: where we are now and where we are heading. *J Antibiot (Tokyo)* 2012; 65: 8: 385–395.

16. Demain A. L., Sanchez S. Microbial drug discovery: 80 years of progress. *J. Antibiot (Tokyo)* 2009; 62: 1: 5–16.

17. Тренин А. С. Методология поиска новых антибиотиков: состояние и перспективы. // Антибиотики и химиотерапия 2015. Т.60. № 7–8. С. 34–46.

18. Brötz-Oesterhelt H., Sass P. Postgenomic strategies in antibacterial drug discovery. *Future Microbiol* 2010; 5: 10: 1553–1579.

19. Тельнова Е. А., Щепин В. О., Загоруйченко А. А. Противовирусные препараты: от создания до настоящего времени // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. 2020. № 4. Б

20. Максим Кронгауз. Входит или не входит: стало ли слово «ковид» частью языка? *nplus1.ru*. Дата обращения: 21 января 2021.

21. Редько А. Н., Лебедева И. С., Лебедев П. В., Шведова М. О. Аспекты социально-экономической значимости вич-инфекции // ЕГИ. 2023. № 45 (1). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aspekty-sotsialno-ekonomicheskoy-znachimosti-vich-infektsii> (дата обращения: 04.05.2023).

22. Моделирование ВИЧ-инфекции и других заразных заболеваний человека и оценка численности групп риска. Введение в математическую эпидемиологию / Плавинский С. Л. // учеб. пособие. – Москва: Акварель, 2010. – С. 48–54.

23. Кокорева Елена Борисовна. Проблемы вируса иммунодефицита человека в современной науке: обзор исследований // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2021. № 6.

24. Stepanova E. Yu. Post-exposure prophylaxis of HIV infection. Information for medical workers on the possibilities of chemoprophylaxis of HIV transmission. Cross-Sectoral Social Partnership Development Fund, 2017.

25. М. К. Kukhanova. Anti-HIV nucleoside drugs: history of creation and a look into the future. *Scientific journal: “Molecular Biology”*, 2012 ISSN: 0026–8984

26. Ozhmegova E. N., Bobkova M. R. HIV drug resistance: past and current trends // *Problems of Virology*. – 2022. – Vol. 67. – N. 3. – P. 193–205. doi: 10.36233/0507–4088–113

27. Frange P., Leruez-Ville M. Maribavir, brincidofovir and letermovir: Efficacy and safety of new antiviral drugs for treating cytomegalovirus infections. *Med. Mal. Infect.* 2018; 48(8): 495–502.

28. Rhee S. Y., Jordan M. R., Raizes E., Chua A., Parkin N., Kantor R., et al. HIV-1 drug resistance mutations: potential applications for point-of-care genotypic resistance testing. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0145772.

29. Kirichenko A. A., Kireev D. E., Shlykova A. V., Lopatukhin A. E., Lapovok I. A., Saleeva D. V., et al. HIV-1 drug resistance in patients with virological inefficiency on ART in Russia in 2013–2021. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2021; 11(3): 53–62.

30. Серикова Е.Н, Семенов А.В; Распространенность мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ у детей, участвовавших в программе профилактики передачи вируса от матери к ребенку, СПб. https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/inf2020-kmu/03-Serikova.pdf (дата обращения апрель 2023).

31. Karina Pikalyova, Alexey Orlov, Arkadii Lin, Olga Tarasova, Marcou Gilles Marcou, Dragos Horvath, Vladimir Poroikov, Alexandre Varnek, HIV-1 drug resistance profiling using amino acid sequence space cartography, *Bioinformatics*, Volume 38, Issue 8, March 2022, Pages 2307–2314
32. <https://www.r-pharm.com/ru/medications> (дата обращения апрель 2023)
33. <https://www.akrikhin.ru/about/news/2746/> (дата обращения апрель 2023)
34. Рашидова Мария Александровна, Даренская Марина Александровна, Шолохов Леонид Федорович, Гутник Игорь Нересович, Чудинова Екатерина Леонидовна, Королева Наталья Владимировна, Гомелля Марина Владимировна Современные представления о вирусных гепатитах (обзор литературы) // *Acta Biomedica Scientifica*. 2015. № 6 (106).
35. Ершова И. Б., Осипова Т. Ф. Использование лекарственных растений в качестве вспомогательной терапии вирусных гепатитов // *АИ*. 2017. № 3.
36. Терешков Д. В., Мицура В. М. Хронический гепатит и вирусная инфекция: клиническая характеристика и противовирусная терапия // *Проблемы здоровья и экологии*. 2022. № 2.
37. Никитин Игорь Геннадиевич Современные подходы к безинтерфероновой противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С // *Лечебное дело*. 2021. № 8.
38. <https://promomed.ru/> (Дата обращения апрель 2023)
39. Кононова С. В., Дадус Н. Н., Шумилина Л. Е. Государственное регулирование цен на лекарственные средства – социальная выгода или экономические потери Архивная копия от 7 мая 2021 на Wayback Machine / *Remedium* 2010 № 3
40. Инвестиционный меморандум. Общество с ограниченной ответственностью. «Промомед ДМ»
41. Zverev V. V. Vakciny: ot Dzhennera i Pastera do nashih dnei [Vaccines: from Jenner and Pasteur to the presentday]. URL: https://elementy.ru/nauchnopolulyarnaya_bibliotheca/430109/Vaktsiny_ot_Dzhennera_i_Pastera_do_nashikh_dney (in Russian).
42. <https://www.privivka.ru/vakcinaciya-dlya-detej-i-vzroslyh/doshkolniki>. (Дата обращения май 2023).
43. Стопкоронавирус. РФ. Оперативные данные на 4 мая 2023.
44. Onishchenko G. G., Sizikova T. E., Lebedev V. N., Borisevich S. V. Analysis of Promising Approaches to COVID-19 Vaccine Development. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(4):216–227. (In Russian)
45. Decaro N, Lorusso A. Novel human coronavirus (SARSCoV-2): A lesson from animal coronaviruses. *Vet Microbiol*. 2020;244:108693.
46. Нагурная Василиса Валерьевна. Сравнительный анализ российских вакцин против Covid-19 // *StudNet*. 2021. № 8.
47. Nogrady B. Mounting evidence suggests Sputnik COVID vaccine is safe and effective. *Nature*. 2021 Jul;595(7867):339–340.
48. Logunov DY, Dolzhenkova IV Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet* 2021 Feb;397(10275):671–81.
49. Эффективность и безопасность вакцин для профилактики COVID-19 / В. И. Петров, А. С. Герасименко, В. С. Горбатенко [и др.] // *Лекарственный вестник*. – 2021. – Т. 15. – № 2(82). – С. 3–9.
50. <https://www.vedomosti.ru/economics/articles/2022/02/10/908809-eksport-vaktsin> (Дата обращения май 2023)
51. <https://www.rbc.ru/society/05/05/2023/645503499a79477d05bf2bb4> (Дата обращения май 2023).

Глава 4

1. Киселев А. С. История биотехнологий и прогноз развития высокотехнологичной медицинской помощи с учетом долгосрочного социально-экономического развития РФ на период до 2030 года (обзор) // Сеченовский вестник. 2013. № 3 (13).
2. Кудрявцева Ольга Владимировна, Яковлева Екатерина Юрьевна. Биотехнологические отрасли в России и в мире: типология и развитие // Современные технологии управления. ISSN 2226–9339. – № 7 (43). Номер статьи: 4307.
3. «Развитие биотехнологий в России» // Научно-информационный журнал «Биофайл»: <http://biofile.ru/bio/16238.html>
4. Gupta V, Sengupta M, Prakash J, Tripathy BC. An Introduction to Biotechnology. Basic and Applied Aspects of Biotechnology. 2016 Oct 23:1–21. doi: 10.1007/978–981–10–0875–7_1. PMID: PMC7119977.
5. National Research Council (US) Committee on Opportunities in Biotechnology for Future Army Applications. Opportunities in Biotechnology for Future Army Applications. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
6. Belikova Yu.A., Samsonov Yu.V., Abakushina E. V. Modern vaccines and coronavirus infections. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(4): 135–154.
7. Kutzler MA, Weiner DB. DNA vaccines: ready for prime time? Nat Rev Genet. 2008 Oct;9(10):776–88. doi: 10.1038/nrg2432.
8. <https://www.microgen.ru/activities/science-and-education/>. Дата обращения к сайту компании «Микроген» – июнь 2023.
9. Porteus M. Genome editing: A new Approach to Human Therapeutics. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2016;56:163–190.
10. Волотовский Игорь, Полешко Анна CRISPR/Cas9 – система редактирования геномов. Прорыв в медицинской биологии и генной терапии? // Наука и инновации. 2017. № 178.
11. Gaj T, Gersbach CA, Barbas CF 3rd. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. Trends Biotechnol. 2013 Jul;31(7):397–405.
12. Khalil AM. The genome editing revolution: review. J Genet Eng Biotechnol. 2020 Oct 29;18(1):68.
13. Xu Y, Li Z. CRISPR-Cas systems: Overview, innovations and applications in human disease research and gene therapy. Comput Struct Biotechnol J. 2020 Sep 8; 18:2401–2415.
14. Carroll D. Genome engineering with zinc-finger nucleases. Genetics. 2011 Aug;188(4):773–82.
15. Глазкова Д. В., Шипулин Г. А., TALE-нуклеазы – новый инструмент для редактирования генома., Молекулярная Биология., 48(3):355–370.
16. Ma H., Marti-Gutierrez N., Park S. – W. et al. Correction of pathogenic gene mutation in human embryos // Nature. 2017. V. 548, N 7668. P. 413–419.
17. Птицина С. Н. Применение методов редактирования генома и генной терапии в лечении заболеваний человека. РМЖ. 2021;10:57–62.
18. Jinek M., Chylinski K., Fonfara I. et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. Science. 2012;337(6069):816–821.
19. Ebina H., Misawa N., Kenemura Y., Koyanagi Y. Harnessing the CRISPR/Cas9 system to disrupt latent HIV-1 provirus // Sci. Rep. 2013, N 3. P. 2510.
20. Валетдинова К. Р. Применение системы CRISPR/Cas9 для создания и исследования клеточных моделей наследственных заболеваний человека // Гены & клетки. 2016. Т. 11, № 2. С. 10–20.

21. Tan J., Yu W. CRISPR as a tool in tumor therapy: A short review. *Biotechnol Appl Biochem.* 2020;5.
22. Pomella S., Rota R. The CRISP(Y) Future of Pediatric Soft Tissue Sarcomas. *Front Chem.* 2020;13(8):178.
23. Wang M. D., Shin D. M., Simons J. W., Nie S. Nanotechnology for targeted cancer therapy *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2007;7(6):833–837.
24. Mao AS, Mooney DJ. Regenerative medicine: Current therapies and future directions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Nov 24;112(47):14452–9.
25. Yu J, Park SA, Kim WD, Ha T, Xin YZ, Lee J, Lee D. Current Advances in 3D Bioprinting Technology and Its Applications for Tissue Engineering. *Polymers (Basel).* 2020 Dec 11;12(12):2958.
26. <https://sbermed.ai/biotehnologii-v-medicine/>. Биотехнологии в современной медицине. Дата обращения к ресурсу июнь 2023.
27. <https://www.nytimes.com/2022/06/02/health/ear-transplant-3d-printer.html> Дата обращения к ресурсу июнь 2023.
28. <https://www.3dpulse.ru/news/3d-biopechat/rossiiskie-uchenye-uspeshno-peresadili-myshi-napechatannuyu-na-3d-printere-schitovidnuyu-zhelezu/>. Дата обращения к ресурсу июнь 2023.
29. <https://pharmmedprom.ru/articles/regenerativnaya-meditsina-v-rossii-uzhe-est-zhivie-primeri/>. Дата обращения к источнику июнь 2023.
30. Rudramurthy GR, Swamy MK. Potential applications of engineered nanoparticles in medicine and biology: an update. *J Biol Inorg Chem.* 2018 Dec;23(8):1185–1204.
31. Zdrojewicz Z, Waracki M, Bugaj B, Pypno D, Cabała K. Medical applications of nanotechnology. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2015 Oct 29;69:1196–204.
32. <https://iz.ru/1370936/2022-07-27/rossiiskie-uchenye-pridumali-novyj-metod-lecheniya-raka-s-pomoshchiu-nanochastitc>. Дата обращения к источнику июнь 2023.
33. <https://etu.ru/ru/nauchnaya-i-innovacionnaya-deyatelnost/novosti1/uchenye-leti-pridumali-kak-pobedit-rak-s-pomoshhyu-nano-magnitov>. Дата обращения к источнику июнь 2023.
34. А Дураиди А. Дж., Цибизова О. В. Нанотехнологии в лечении рака. *Биомедицина.* 2021;17(3E):26–27.

Глава 5

1. Коновалова Т. С. Инновации в фармацевтической отрасли. Состояние дел на российском рынке отечественных разработок // Молодой ученый. – 2023. – № 15 (462). – С. 130–132.
2. Вукова Е. А. (2020) Innovative processes in the Russian pharmaceutical market. *Vestnik universiteta.* I. 8, pp. 57–64.
3. Pharmaceuticals and Life Sciences Trends. PwC. <https://www.strategyand.pwc.com/trend/2017-life-sciences-trends/>
4. Ситников Е. В., Скорик А. В., Воинов Д. И. Инновационное развитие отечественной фарминдустрии с учетом потребностей российского здравоохранения, а также тенденций в глобальной фармацевтике // Россия: тенденции и перспективы развития. 2019. № 14–1.
5. Беркович М.И., Волин А. Ю. К вопросу об инновационной активности в фармацевтическом производстве // Вестник НГУЭУ. 2021. № 2.
6. Турченкова Е. С. Внедрение инноваций в фармацевтическую отрасль Российской Федерации // Экономика и бизнес: теория и практика. 2020. № 10–2.
7. Титова Л. В. «Hi+Med Высокие технологии в медицине», Фармкластеры: системный подход к разработке и выпуску на рынок РФ новых препаратов. – 2015. – № 8.

8. Балашов А. И. Формирование инновационных фармацевтических кластеров в Российской Федерации: проблемы и пути их решения // Национальные интересы: приоритеты и безопасность. – 2011. – Т. 7. № 13 (106). – С. 29–35.

9. Биофармацевтический кластер «Северный» на базе МФТИ // Сайт биофармацевтического кластера «Северный». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.pharmcluster.ru/>.

10. Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года: Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 23 октября 2009 г. № 965.

11. Обзор тенденций на глобальном и российском фармацевтическом рынке. <http://frprf.ru/file/Farm.pdf>

12. 7 западных трендов в фарминдустрии, которые скоро придут в Россию. Хайтек. Доступно по адресу: <https://hightech.fm/2019/03/14/7trends-farm>

Об авторе



Евгений Зеленский – врач, выпускник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.

Со студенческих времен работал исследователем в различных НИИ Санкт-Петербурга, изучая геномные последствия ВИЧ и их связь с устойчивостью к антиретровирусной терапии, дендритно-клеточные вакцины в терапии онкологических заболеваний, а также окончил аспирантуру по направлению иммунологии. С 2017 года работает в департаментах научно-медицинской поддержки и стратегии крупных фармацевтических компаний.

Автор более 20 отечественных и зарубежных публикаций. Победитель конкурса Роснаука-2020. Имеет дополнительное образование в области маркетинга от НИУ ВШЭ (Москва).