



Место препаратов из группы моноклональных антител в профилактике инфицирования вирусом ковид-19 и роль в терапии пациентов с осложнёнными формами инфекционного заболевания: обзор литературы

Варданян А. Г., Теплова Н. В., Евсиков Е. М., Чобанян М. А., Белоусова Л. Б.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Глобальная пандемия COVID-19 стимулировала интенсивную разработку новых методов иммунопрофилактики и терапии, среди которых особое место занимают моноклональные антитела (мАТ), нейтрализующие вирус SARS-CoV-2.

Цель. Определить место и терапевтическую ценность препаратов на основе моноклональных антител для профилактики инфицирования и лечения пациентов с COVID-19, включая осложнённые формы заболевания.

Основные положения. В обзоре представлены иммунологические основы создания мАТ, нацеленных преимущественно на спайковый (S) белок вируса, в частности на домен связывания с рецептором АПФ2. Проанализированы результаты ключевых доклинических исследований и международных рандомизированных клинических исследований (BLAZE-1, REGEN-COV, PROVENT, TACKLE) таких препаратов, как бамланивимаб/этесевимаб, касиривимаб/имдеви-маб, тиксагевимаб/цилгавимаб. Показано, что применение мАТ, особенно в виде комбинированных коктейлей, у амбулаторных пациентов из групп высокого риска приводит к достоверному снижению вирусной нагрузки, сокращению частоты госпитализаций, прогрессирования в тяжёлые формы и смертности. Обсуждаются вопросы безопасности, эффективности против новых вариантов вируса и перспективы интеграции мАТ в клиническую практику.

Заключение. Препараты моноклональных антител представляют собой эффективный инструмент для профилактики и раннего лечения COVID-19, демонстрируя значимую клиническую пользу у уязвимых групп пациентов.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; моноклональные антитела; профилактика; лечение; нейтрализующие антитела; амбулаторные пациенты; клинические исследования; бамланивимаб; касиривимаб/имдеви-маб; тиксагевимаб/цилгавимаб

Для цитирования: Варданян А. Г., Теплова Н. В., Евсиков Е. М., Чобанян М. А., Белоусова Л. Б. Место препаратов из группы моноклональных антител в профилактике инфицирования вирусом ковид-19 и роль в терапии пациентов с осложнёнными формами инфекционного заболевания: обзор литературы. *Качественная клиническая практика*. 2026;(1):4–16. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0010>. EDN: UDKQFW.

Поступила: 12.12.2025. **В доработанном виде:** 16.01.2026. **Принята к печати:** 17.01.2026. **Опубликована:** 30.03.2026.

The role of monoclonal antibody drugs in the prevention of COVID-19 infection and their role in the treatment of patients with complicated forms of the infectious disease: a literature review

Argishti G. Vardanyan, Natalia V. Teplova, Evgeny M. Evsikov, Margarita A. Chobanyan, Ludmila B. Belousova
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. The global COVID-19 pandemic has spurred the intensive development of new immunoprophylaxis and treatment methods, among which monoclonal antibodies (mAbs) neutralizing the SARS-CoV-2 virus hold a special place.

Objective. To determine the place and therapeutic value of monoclonal antibody-based drugs for the prevention of infection and treatment of patients with COVID-19, including complicated forms of the disease.

Main points. The review presents the immunological rationale for developing mAbs targeting primarily the viral spike (S) protein, specifically the receptor-binding domain (RBD) interacting with ACE2. The results of key preclinical studies and inter-

national randomized clinical trials (BLAZE-1, REGEN-COV, PROVENT, TACKLE) of drugs such as bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, tixagevimab/cilgavimab are analyzed. It is shown that the use of mAbs, especially as combined cocktails, in high-risk outpatients leads to a significant reduction in viral load, hospitalization rates, progression to severe forms, and mortality. Issues of safety, efficacy against new viral variants, and prospects for integrating mAbs into clinical practice are discussed.

Conclusion. Monoclonal antibody drugs represent an effective tool for the prevention and early treatment of COVID-19, demonstrating significant clinical benefit in vulnerable patient groups.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; monoclonal antibodies; prevention; treatment; neutralizing antibodies; outpatients; clinical trials; bamlanivimab; casirivimab/imdevimab; tixagevimab/cilgavimab

For citation: Vardanyan AG, Teplova NV, Evsikov EM, Chobanyan MA, Belousova LB. The role of monoclonal antibody drugs in the prevention of COVID-19 infection and their role in the treatment of patients with complicated forms of the infectious disease: a literature review. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2026;(1):4–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0010>. EDN: UDKQFW.

Received: 12.12.2025. **Revision received:** 16.01.2026. **Accepted:** 17.01.2026. **Published:** 30.03.2026.

Актуальность / Actuality

Последствия пандемии коронавирусной болезни, или COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019), тяжело отразились на здоровье населения и состоянии системы здравоохранения во всём мире и вызвали значительные изменения в стратегии, подходах к лечению и в профилактике вирусных заболеваний. По состоянию на конец марта 2022 г., когда наметился существенный спад заболеваемости, по данным статистики Всемирной организации здравоохранения в мире было уже зарегистрировано 500 269 744 случая заражения и 6 192 488 смертей от COVID-19 [1].

Глобальное распространение заболевания во многих регионах мира инициировало разработку и совершенствование методов иммунологической профилактики и лечения этой патологии и создание целого ряда эффективных противовирусных вакцин [2, 3]. Увеличение заболеваемости населения во время пандемии стимулировало проведение в ряде научных центров исследований по разработке новых методов лечения, включая введение антител с плазмой крови переболевших пациентов, способствовало разработке новых технологий получения большого количества моноклональных антител, нейтрализующих коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2). За короткие сроки в разгар эпидемии было разработано шесть моноклональных антител, получивших разрешение на экстренное применение (EUA) от контролирующих внедрение лекарственных средств в медицинскую практику организаций в США и Южной Корее [4, 5].

Создание новых эффективных средств иммунной терапии для смягчения последствий пандемии COVID-19 явилось насущной глобальной потребностью во всех странах мира. В многочисленных исследованиях было установлено, что нейтрализующие

антитела являются эффективными противовирусными средствами, поскольку их можно быстро использовать для предотвращения прогрессирования заболевания и они могут ускорить выздоровление пациента без необходимости полностью развитого иммунитета хозяина (*Tuccori M et al.*, 2020 г.; *Kumar S и соавт.*, 2021 г.) [6, 7].

Лекарственные препараты, представляющие собой моноклональные антитела (мАТ), по данным ряда научных публикаций, произвели революцию в лечении ряда заболеваний человека, включая рак, аутоиммунные и воспалительные состояния. Их широкое использование в медицинской фармакотерапии представляет собой новый этап в лечении инфекционных заболеваний. В течении последнего десятилетия инновационные методы иммунологии позволили быстро изолировать антитела от выздоравливающих субъектов, гуманизированных животных или библиотек, собранных *in vitro* и доказали, что мАТ могут быть эффективным средством против новых высоковирулентных патогенов и их мутантных форм. За прошедшее с начала эпидемии ковид-19 пятилетие было разработано очень большое количество мАТ для борьбы с COVID-19 [8].

Терапия моноклональными антителами открывает существенные перспективы для предупреждения и лечения COVID-19. Уже в марте 2020 года в регионе первоначальной вспышки этой вирусной инфекции и в США было создано Китайское общество антител для координации мероприятий по иммунологической защите населения от опасности распространения ковид-19, которое в сотрудничестве с Обществом антител инициировало программу «COVID-19 Antibody Therapeutics Tracker» («Tracker») для отслеживания проводимых вмешательств на основе антител в доклинических и клинических научных разработках во всём мире (Китайское общество антител,

Кембридж, Массачусетс, США). В работе общества и создании новых мАТ активное участие приняли общество антител США (Фрамингем, Массачусетс), национальный институт рака, национальный институт здравоохранения (Бетесда, Мэриленд, США) [9].

Созданная в Европе членами Оксфордской группы белковой информатики и экспертами кафедры статистики Оксфордского университета (Великобритания) новая база данных с названием CoV-AbDab содержала данные о более чем 1400 опубликованных или запатентованных антителах и нанотелах, связывающихся как минимум с одним бета-коронавирусом. являясь первой библиотекой антител, связывающихся как с SARS-CoV-2, так и с другими бета-коронавирусами, такими как SARS-CoV-1 и MERS-CoV (*Raybould MIJ et al.*, 2021 г.) [10]. Экспертами этих организаций и структур было установлено, что большинство белковых соединений из числа кандидатов на антитела против SARS-CoV-2, по-видимому, нацелены на вирусный спайковый белок (белок S) и многие из них представляют собой полноразмерные моноклональные антитела (*Yang L et al.*, 2020 г.) [11]. В число антител, блокирующих S белок коронавируса-19 SARS-CoV-2, были внесены сведения по клиническим исследованиям, включавшие мАТ LY-CoV555, REGN-COV2, JS016, TY027, CT-P59, BRII-196, BRII-198 и SCTA01. Предполагалось, что клинические оценки и проведённые испытания нейтрализующих антител SARS-CoV-2 помогут определить полезность этих антител как нового класса терапевтических средств для лечения COVID-19 и прогнозируемых видов коронавирусных инфекций [11].

Уже в августе 2020 года в США база данных исследований противовирусных препаратов для борьбы с коронавирусами (CoV-RDB; covdb.stanford.edu) содержала данные о более 2800 экспериментов с культурами клеток, анализов проникновения и биохимических экспериментов, а также свыше 250 исследований на животных моделях и 70 клинических исследований из более чем 400 опубликованных статей. Этот комплекс научной информации более чем на 80% содержал данные о вирусах SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV. По данным сотрудников отделения инфекционных заболеваний медицинской школы Стэнфордского университета (Стэнфорд, Калифорния, США), примерно в 75% экспериментов использовались новые соединения, включая моноклональные антитела и ингибиторы связывания рецепторов, ингибиторы вирусной протеазы, ингибиторы действующие на организм, и ингибиторы полимеразы, вещества класса интерферонов, ингибиторы слияния и ингибиторы протеаз клеток животных

или человека. Из более 970 соединений с установленными или предполагаемыми механизмами действия свыше 14% были лицензированы в США по другим показаниям, а в 60% случаев это были доклинически исследуемые препараты или соединения [12, 13].

В число работ по поиску антител, блокирующих S белок коронавируса-19 SARS-CoV-2, были включены сведения по целому ряду клинических исследований, характеризующие препараты мАТ LY-CoV555, REGN-COV2, JS016, TY027, CT-P59, BRII-196, BRII-198 и SCTA01. Предполагалось, что клинические испытания этих нейтрализующих SARS-CoV-2 антител помогут определить их полезность как нового класса терапевтических средств для лечения COVID-19 и прогнозируемых, в том числе мутирующих, видов коронавирусных инфекций [11]. За этот период времени применение различных вируснейтрализующих АТ для лечения коронавирусной инфекции было одобрено американской организацией по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в 2020–2021 гг. [4, 5].

Иммунологические и биохимические основы и предпосылки для создания препаратов моноклональных антител и их использования для профилактики и лечения пациентов с ковид-19.

Согласно исследованиям проведенным специалистами по биохимии, иммунологии, вирусологии, фармакологии и в области организации здравоохранения человеческие моноклональные антитела (мАТ), нейтрализующие тяжёлый острый респираторный синдром коронавируса 2 (SARS-CoV-2) и его варианты, представляют собой перспективную возможность профилактики вирусного поражения и инфицирования, как и лечения уже развившегося заболевания и устранения постковидных органических изменений у выздоровевших индивидуумов [7]. Большинство человеческих моноклональных антител (мАТ, mAbs), нейтрализующих SARS-CoV-2, распознают домен связывания рецептора белка спайка (S) и блокируют взаимодействие вируса с клеточным рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2, ангиотензина II типа сопряжённого с G-белком (GPCR) (*Suryadevara N et al.*, 2021 г.) [14]. Белок шипа (S) вируса-CoV-2 может быть основной целью нейтрализующих антител (нАТ, Nabs). Они по большей части нацелены либо на домен связывания рецептора (RBD), либо на N-концевой домен (NTD) гликопротеина шипа [10, 12].

По данным метаанализа проведённого британскими авторами из Оксфордского университета (Оксфордская группа белковой информатики), из 1400 антител и нанотел против коронавируса

1130 связывается с SARS-CoV-2 посредством этих структур (Raybould MJJ *et al.*, 2021 г.) [10]. Американские иммунологи из Отделения биологии и биологической инженерии калифорнийского технологического института (Пасадена, Калифорния, США) Barnes CO *et al.* (2020 г.), подразделяют RBD-специфические NAbs на 4 основных класса (I, II, III и IV) [8, 15, 16]. Антитела NAbs (nAT) класса I и II взаимодействуют с область связывания ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) или область «рецептор-связывающего мотива» (RBM) RBD на гликопротеине шипа [15]. Проведённые структурные сравнения позволили исследователям классифицировать антитела по следующим категориям: нейтрализующие антитела, кодируемые сегментом гена VH3–53 с короткими петлями CDRH3, которые блокируют ACE2 и связываются только с «верхними» RBD [12], нейтрализующие антитела, блокирующие ACE2, которые связываются как с верхними, так и с «нижними» RBD и могут связываться с соседними RBD [15], нейтрализующие антитела, которые связываются вне сайта ACE2 и распознают как восходящие, так и нисходящие RBD и ранее описанные антитела, которые не блокируют ACE2 и связываются только с нисходящими RBD [16]. Область RBM отвечает за первичный контакт с рецептором ACE2 хозяина для инициирования проникновения вируса [17]. Антитела IV класса, зависящие от региона ядра I, NAbs обладают широкой нейтрализующей активностью против SARS-CoV-2, его вариантов и других родственных коронавирусов [10, 12, 15, 18]. Сравнительно недавно были идентифицированы NAbs, нацеленные на новые эпитопы на домене S2 (регион спирали ствола) шипа, которые обладают широкой нейтрализующей активностью, т.е. нейтрализуют связанные с SARS и другие человеческие коронавирусы (hCoV) [19–22]. Сотрудники отдела иммунологии и микробиологии научно-исследовательского институт Скриппса (Калифорния, США) представили доказательства предсуществующих перекрёстно-реактивных сывороточных антител к SARS-CoV-2 у предпандемических доноров и наличие предсуществующих перекрёстно-реактивных В-клеток памяти, которые активируются во время инфекции SARS-CoV-2. Согласно полученным ими данным, моноклональные антитела имеют различную степень перекрёстной реактивности с бета-коронавирусами, включая SARS-CoV-1 и эндемичные коронавирусы [19–22].

В исследованиях иммунологов было установлено, что большинство человеческих моноклональных антител (mAT, mAbs), нейтрализующих SARS-CoV-2, распознают домен связывания рецептора

белка спайка (S) и блокируют взаимодействие вируса с клеточным рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 [14]. Большинство человеческих моноклональных антител (mAbs), нейтрализующих SARS-CoV-2, распознают домен связывания рецептора спайкового белка (S) и блокируют взаимодействие вируса с клеточным рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2. Анализируя панель человеческих mAT (mAbs), связывающихся с различными эпитопами на N-концевом домене (NTD) белка S, полученных от реконвалесцентных доноров SARS-CoV-2, исследователи из центра вакцинации и медицинского центра Университета Вандербильта (Нэшвилл, Теннесси, США) обнаружили, что большинство из них обладает нейтрализующей активностью. При этом только два mAT (mAbs COV2–2676 и COV2–2489) ингибировали инфекцию аутентичных вирусов SARS-CoV-2 и рекомбинантных вирусов VSV/SARS-CoV-2. Авторы картировали их связывающие эпитопы с помощью аланинового сканирующего мутагенеза и отбора функциональных вариантов избегания нейтрализации S SARS-CoV-2. Данные исследования показали, что эти антитела нейтрализуют частично, ингибируя этап после присоединения в цикле инфекции, COV2–2676 и COV2–2489, обеспечивая возможность как профилактики, так и терапии, а для оптимальной защиты требовались эффекторные функции Fc. Исследователями был сделан вывод, что вирусная инфекция обуславливает синтез в организме мощных моноклональных антител, специфичных к NTD, которые используют нейтрализующую и Fc-опосредованную активность для защиты от инфекции SARS-CoV-2 [14].

На основании полученных сведений было создано несколько нейтрализующих моноклональных антител (mAbs) к тяжёлому острому респираторному синдрому коронавируса 2 (SARS-CoV-2), которые были признаны эффективными в профилактике ковид-19, а FDA США выдало разрешения на экстренное их использование для нейтрализации mAT (mAbs) у амбулаторных, негоспитализированных пациентов с лёгкой и средней степенью тяжести COVID-19 [4, 5].

В специальной литературе большое внимание уделяется возможностям замены противовирусной терапии нейтрализующими моноклональными антителами, где дозирование для обеспечения надлежащей нейтрализующей способности антител может быть более точным. В аналитическом обзоре английских авторов из исследовательского центра Ботнара (Оксфордский университет, Оксфорд, Великобритания), Taylor PC *et al.* (2021 г.), было отмечено, что

процесс массового производства рекомбинантных моноклональных антител уже стал полноценным и адекватным для удовлетворения спроса и конкурентоспособным по эффективности и по стоимости с другими методами лечения. С помощью применения нейтрализующих моноклональных антител возможно преодолевать ограничения, характерные для реконвалесцентной плазматической терапии (СРТ) (в том числе снижать риск заболеваний, передающихся с компонентами крови, уменьшать период времени необходимый для продукции высокоаффинных антител и риск недостаточной выработки антител). Помимо этого, высокий титр нейтрализующих антител, который необходим для достаточной эффективности терапии донорской плазмой, присутствующим нейтрализующим моноклональным антителам. Исследователи проблемы и эксперты считают, что имеется необходимость эффективного внедрения в клиническую практику, в том числе применения нейтрализующих мАТ и реконвалесцентной плазмы для лечения SARS-CoV-2 [23].

Данные современной иммунологии, опирающиеся на составленные универсальные библиотеки мАТ полученных от здоровых доноров-людей обладают тем преимуществом, что антитела можно генерировать быстро, независимо от доступности материала, от выздоравливающих пациентов в условиях пандемии. Сотрудники Брауншвейгского института биохимии, биотехнологий и биоинформатики (Германия) представили данные по использованию фогового дисплея для отбора антител к спайкам против SARS-CoV-2 из библиотек генов нативных человеческих антител HAL9/10 и последующую идентификацию более 300 уникальных полностью человеческих антител против S1. Ими установлено, что 17 антител связываются с RBD, демонстрируя ингибирование связывания спайка с клетками, экспрессирующими ACE2 как scFv-Fc, и нейтрализуют активную инфекцию вируса SARS-CoV-2 клеток VeroE6. Исследователи показали, что антитело STE73-2E9 обладает свойством нейтрализации активного SARS-CoV-2 как IgG и связывается с интерфейсом ACE2-RBD *in vitro* [24].

Китайские авторы из лаборатории микробной физиологической и метаболической инженерии CAS института микробиологии китайской академии наук (Пекин, Китай) сообщили о выделении двух специфических человеческих моноклональных антител (обозначенных CA1 и CB6) от пациента, выздоравливающего от COVID-19. CA1 и CB6 продемонстрировали их мощную активность для нейтрализации, специфичную для SARS-CoV-2 *in vitro*. Введение

мАТ CB6 ингибировало заражение вирусом SARS-CoV-2 у макак-резусов и было эффективно при применении в лечебных целях. Ими были проведены структурные исследования, которые показали, что CB6 распознает эпитоп, который перекрывается с сайтами связывания ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) в домене связывания рецептора SARS-CoV-2, и тем самым препятствует взаимодействию вируса с рецептором, как через механизм стерического препятствия, так и при прямой конкуренции за остатки интерфейса. По мнению авторов мАТ CB6 заслуживает дальнейшего изучения в качестве кандидата для клинического применения [25].

Высокая противовирусная активность ряда полученных препаратов мАТ была показана в работе сотрудников секции вирусологии отделения инфекционных заболеваний и иммунологии Утрехтского университета (Утрехт, Нидерланды). В публикации Wang C *et al.* уже в 2020 г. сообщалось о человеческом моноклональном антителе, которое нейтрализует SARS-CoV-2 (и SARS-CoV) в клеточной культуре [26]. Для идентификации нейтрализующих антител SARS-CoV-2 исследователями была проведена оценка ИФА-(перекрёстной) реактивности супернатантов, содержащих антитела, из коллекции 51 гибридомы SARS-S, полученной от иммунизированных трансгенных мышей H2L2, которые кодируют химерные иммуноглобулины с переменными тяжёлыми и лёгкими цепями человека и константными областями крысиного происхождения. Четыре мАТ из 50 супернатантов гибридомы SARS-S отличались ИФА-перекрёстным взаимодействием с субъединицей SARS2-S1, из которых у одного 47D11 имелась нейтрализующая активность против SARS-S и псевдотипированной инфекции SARS2-S VSV. Химерное антитело 47D11 H2L2 было модифицировано исследователями в полностью человеческий иммуноглобулин, за счёт клонирования переменных участков тяжёлой и лёгкой цепи человека в изотипическую структуру человеческого иммуноглобулина G1. Рекombинантно экспрессированное человеческое антитело 47D11 исследователи использовали для проведения дальнейшей оценки. По мнению авторов, это клонированное перекрёстно нейтрализующее антитело тропно к общему эпитопу таких вирусов и может иметь достаточный потенциал для профилактики и лечения COVID-19 [26].

Su SC *et al.* (2021 г.) из института клеточной и органной биологии Academia Sinica (Тайбэй, Тайвань) сообщили о создании и привели характеристики серии химерных антител против домена связывания рецепторов (RBD) спайкового белка тяжёлого

острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2) [27]. Отдельные синтезированные антитела способны проявлять исключительно мощную нейтрализующую активность *in vitro* и *in vivo*, а самые активные из них нацелены на три различных неперекрывающихся эпитопа в пределах домена связывания спайкового белка рецептора (RBD), рецептор-связывающий домен спайкового белка (S) коронавируса SARS-CoV-2 (вируса, вызвавшего эпидемию COVID-19), который расположен на S1-субъединице S-белка [27]. Криоэлектронно-микроскопические анализы двух высокоэффективных антител в комплексе с спайковым белком SARS-CoV-2 показали, что они могут быть особенно полезны при объединении в коктейльную терапию. Эффективность этого коктейля антител была подтверждена исследователями на моделях мышей и хомяков, инфицированных SARS-CoV-2, в качестве профилактического и постинфекционного лечения. По их данным, при появлении более инвазивных, мутантных вариантов SARS-CoV-2, терапия с помощью коктейля антител открывает большие перспективы для контроля заболевания и предотвращения развития лекарственной устойчивости [27].

Таким образом, изучение иммунологической структуры вируса ковид-19 и данных из составленных универсальных библиотек мАТ, полученных от здоровых доноров-людей, позволило в короткие сроки идентифицировать молекулярные структуры домена связывания рецептора белка спайка (S) и с их помощью получить антитела направленно связывающие с клеточным рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 и блокирующие процессы взаимодействия вируса с этими белковыми структурами в различных клетках и тканях экспериментальных животных. Эффективность этих мАТ и коктейля антител была подтверждена на клеточных и органных моделях мышей и хомяков, инфицированных SARS-CoV-2, как в качестве профилактического, так и постинфекционного лечения, но имеется необходимость клинических доказательств их эффективности и безопасности для внедрения в широкую практику.

Клинические исследования по оценке эффективности применения препаратов моноклональных антител (мАТ) у амбулаторных пациентов, с целью первичной профилактики инфицирования вирусом ковид-19.

С появлением инновационных технологий в этиотропной терапии COVID-19 для лечения пациентов с иммунодефицитными состояниями и с высоким риском тяжёлого течения коронавирусной инфекции в лечении заболевания открылись новые перспекти-

вы. Применение различных вируснейтрализующих мАТ для лечения коронавирусной инфекции было одобрено FDA в 2020–2021 гг. [4, 5].

Препарат бамланивимаб был первым разрешённым моноклональным антителом для лечения COVID-19 (9 ноября 2020 г.) и получил санкцию на использование (EUA) для лечения лёгкой и средней степени тяжести COVID-19 у взрослых и детей в возрасте 12 лет (более 40 кг) и старше, в тех случаях, когда имеется положительный результат теста на COVID-19 и у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания до тяжёлых форм COVID-19 и/или необходимости госпитализации [28]. Препарат мАТ бамланивимаб (bamlanivimab, LY-CoV555, LY3819253) — представляет собой нейтрализующее моноклональное антитело, нацеленное на рецептор-связывающий домен белкового шипа на поверхности вируса SARS-CoV-2, а принцип его действия основан на возможном блокировании входа вируса в клетку [29]. Он прошёл клинические испытания в качестве лекарственного средства против вируса COVID-19 [28].

В Российской Федерации действует разрешение на временное обращение в условиях пандемии комбинированных мАТ (бамланивимаб/этесивимаб, касиривимаб/имдевивимаб, цилгавимаб/тиксагевимаб) и однокомпонентных (сотровивимаб, регданвивимаб) препаратов, созданных на основе рекомбинантных моноклональных АТ (МАТ) человека класса IgG1 с прямым противовирусным действием. Все мАТ к SARS-CoV-2 показаны для лечения взрослых и детей (старше 12 лет) с COVID-19 лёгкой и средней степени тяжести, предназначены для применения в амбулаторных или стационар-замещающих условиях и наиболее эффективны при как можно более раннем назначении [30].

Эффективность препарата мАТ бамланивимаба у амбулаторных пациентов с диагностированным лёгким или средне-тяжёлым течением COVID-19 оценивалась в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, в том числе в американском исследовании BLAZE-1, проведённом сотрудниками медицинского факультета института заболеваний лёгких и медицинского центра Cedars-Sinai (Лос-Анджелес, США) [28]. Исследователями предполагалось, что вируснейтрализующие моноклональные антитела снизят вирусную нагрузку, облегчат симптомы и предотвратят прогрессирование заболевания, развитие респираторных осложнений и уменьшат потребность в госпитализации. Ими были случайным образом распределены более 450 пациентов с диагностированным лёгким

или средне-тяжёлым течением COVID-19 с целью однократного внутривенного введения нейтрализующего антитела LY-CoV555 (бамланивимаба) в трёх дозах от 700 до 7000 мг и в сравнении с назначением плацебо. В работе оценивались количественные вирусологические конечные точки и клинические исходы. Результаты сравнивали по изменению вирусной нагрузки от исходного уровня через 10 дней. Полученные в исследовании данные свидетельствовали о снижении логарифма вирусной нагрузки более чем в 3,5 раза от исходного уровня, что для всей совокупности пациентов соответствовало элиминации более 99% вирусной РНК. В зависимости от использованных дозировок мАТ, меньшие различия по сравнению с исходным уровнем наблюдались у пациентов, получавших препарат в минимальной дозе 700 мг, как и в максимальной 7,0 г. Оптимальной для профилактики вирусной инфекции оказалась доза 2,8 г. Отрицательные эффекты терапии мАТ, ухудшение состояния и необходимость в госпитализации или обращения в отделение неотложной помощи в связи с инфицированием COVID-19, составили 1,5% в группе терапии и более 6,0% в группе плацебо. Исследователями был сделан вывод, что одна из трёх доз бамланивимаба (нейтрализующего мАТ LY-CoV555), по-видимому, увеличила естественное снижение вирусной нагрузки с течением времени, тогда как другие дозы не ускорили этого эффекта к 10-му дню после применения препарата [28, 31]

В другом фрагменте этого американского исследования, проведённого сотрудниками Массачусетской больницы общего профиля и Гарвардской медицинской школы в Бостоне *Dougan M et al.* (2021 г.), BLAZE-1 фазы III у пациентов с недавно диагностированной лёгкой и средней степенью тяжести COVID-19 в амбулаторных условиях и имеющих высокий риск прогрессирования заболевания до тяжёлой формы исследовалась эффективность однократного внутривенного введения препарата 2800 мг бамланивимаба и 2800 мг этесевимаба (вводимых одновременно), либо плацебо в течение 3 дней после лабораторного подтверждения диагноза тяжёлого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) [32]. Исследователями оценивалось общее клиническое состояние пациентов, определяемое как госпитализация в связи с COVID-19 или летальный исход от любых причин через 30 дней в выборке из более 1 тыс. рандомизированных пациентов, которым проводилась инъекция бамланивимаба-этесевимаба или назначалось плацебо. Средний возраст пациентов превышал 50 лет, но более 50% составляли подростки и жен-

щины. В конце срока наблюдения было зарегистрировано 2% случаев заболевания с необходимостью госпитализации — в группе бамланивимаба-этесевимаба, связанных с COVID-19, а в группе плацебо — 7%. Относительная разница рисков составила 70% и была достоверно большей в группе плацебо. В группе пациентов с ковид-19, получивших инъекции мАТ бамланивимаба-этесевимаба не было зарегистрированных летальных случаев, а сравниваемой она составила 1,7%. На 7-й день наблюдения, в группе пациентов, получивших инъекции бамланивимаба и этесевимаба наблюдалось более значимое изменение логарифма вирусной нагрузки по сравнению с исходным уровнем, чем у пациентов получавших плацебо. Исследователи пришли к выводу, что терапия мАТ в группе амбулаторных пациентов высокого риска комбинацией бамланивимаба и этесевимаба привела к снижению частоты госпитализаций и смертей, связанных с COVID-19, по сравнению с плацебо, а также способствовала снижению вирусной нагрузки SARS-CoV-2 [32].

Один из фрагментов американского многоцентрового рандомизированного исследования BLAZE-1 был выполнен сотрудниками медицинского центра университета Бэйлора и научно-исследовательского института Скотта и Уайта Бэйлора (Даллас, Техас, США). Авторами *Gottlieb RL et al.* (2021 г.), оценивалось влияние бамланивимаба, в качестве монотерапии или в комбинации с препаратом мАТ этесевимабом, на вирусную нагрузку у пациентов с лёгкой и умеренной формой COVID-19 [33]. Исследование ставило своей целью изучить влияние монотерапии бамланивимабом и комбинированной терапии бамланивимабом и этесевимабом на вирусную нагрузку и вызванного коронавирусом тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2). В него было включено более 610 пациентов с лёгкой и средней степенью тяжести COVID-19. Анализировались данные исследования проводимого в 49 центрах США с участием амбулаторных пациентов, имевших положительные результаты теста на инфекцию SARS-CoV-2 и с одним или несколькими лёгкими или умеренно выраженными симптомами заболевания. На первом этапе в исследование включали пациентов, получавших монотерапию бамланивимабом или плацебо, а затем анализировали данные заболевших ковид-19, у получавших бамланивимаб и этесевимаб или плацебо. Все пациенты были рандомизированы в группах по 100 человек для получения однократной инфузии бамланивимаба в дозах 0,7, 2,8 или 7,0 г, а комбинированную терапию препаратами мАТ и инъекции 2,8 г бамланивимаба и 2,8 г этесевимаба

получили 110 пациентов. Эффект плацебо исследователи оценили у 150 инфицированных лиц. Изменение вирусной нагрузки SARS-CoV-2 определяли через 10 дней наблюдения. Изучали в динамике 9 заранее заданных вторичных показателей, путем сравнения каждой группы лечения с плацебо, а также 3-х показателей вирусной нагрузки, 5-ти симптомов и одного варианта клинического исхода (часть пациентов с госпитализацией или обращением в отделение неотложной помощи, или смертью на 29-й день от осложнений COVID-19). В результате исследователи установили, что изменение логарифма вирусной нагрузки, по сравнению с исходным значением на 11-й день от момента вмешательства, составило в группах с различной дозировкой препарата (700-2800-7000 мг) от -3,5 до -4,1 раза. Из вторичных показателей эффективности лечения различия между каждой группой лечения и группой плацебо были статистически значимыми для 10 параметров и симптомов из 84 конечных точек. Процент пациентов, направленных на госпитализацию или с обращением в отделение неотложной помощи в связи с COVID-19, составил 5,8% в группе плацебо и был достоверно ниже 0,9–2,0% в группах с различными дозировками препарата и 0,9% в группе комбинированной терапии. Среди побочных эффектов терапии мАТ исследователями была отмечена реакция гиперчувствительности немедленного типа были зарегистрированы у 9 пациентов (у 6-ти в группе бамланивимаба, у 2-х в группе комбинированной терапии и 1-го — в группе плацебо). Летальных случаев в ходе исследования не было. Авторами был сделан вывод, что среди амбулаторных пациентов с лёгкой и средней степенью тяжести COVID-19, лечение бамланивимабом и этесевимабом, по сравнению с плацебо, сопровождалось статистически значимым снижением вирусной нагрузки SARS-CoV-2, при проведении анализа через 11 дней; а при монотерапии только бамланивимабом значимой разницы в снижении вирусной нагрузки не наблюдалось. Исследователи считают перспективным проведение клинических исследований по оценке эффективности антиспайк-нейтрализующих моноклональных антител у пациентов не только для профилактики прогрессирования заболевания в амбулаторных условиях, но и в стационарных условиях у госпитализированных пациентов с тяжёлыми осложнениями COVID-19 [33].

Оценке эффективности применения комбинированной терапии препаратами мАТ у амбулаторных пациентов с ковид-19 было посвящено американское многоцентровое исследование REGN-COV2, по при-

менению нейтрализующего коктейля антител, у амбулаторных пациентов с COVID-19, организованное и координируемое компанией R. Pharmaceuticals (Тарритаун, штат Нью-Йорк, США) [34]. Для выполнения задач исследования все пациенты были рандомизированы для получения плацебо или препарата мАТ REGN-COV2 в низкой или высокой дозе. В исследование были включены лица в возрасте не моложе 18 лет и при отсутствии показаний для стационарного лечения. У всех была подтверждена инфекция SARS-CoV-2, при положительном результате теста на SARS-CoV-2 до проведения рандомизации и наличии симптомов вирусной патологии, появившихся не позднее чем за 7 дней до рандомизации. Первоначально оценивалась эффективность применения мАТ в подгруппе пациентов с отрицательным результатом теста на три антитела: IgA, IgG против S1-домена шиповидного белка и IgG против нуклеокапсидного белка. Лиц с положительным результатом теста рандомизировали как имеющих антитела к вирусу. Для лечения использовали коктейль мАТ из антител, входящих в состав препарата REGN-COV2, который содержит касирививамаб (REGN10933) и имдевивамаб (REGN10987), он вводился в равных дозах в составе смеси внутривенно. У всех исследованных выполняли тестирование сывороточных антител к SARS-CoV-2 и измерение двух компонентов REGN-COV2 в сыворотке крови. Проводили определение двух человеческих нейтрализующих моноклональных антител против спайкового белка коронавируса тяжёлого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), используемых в комбинированном коктейле (REGN-COV2), с целью снижения риска появления мутантных вирусов, устойчивых к лечению. В анализ включали данные обследования в выборке из 275 пациентов. Установили, что в группах с применением комбинированной дозы REGN-COV2, по сравнению с данными пациентов получавших плацебо, с учётом времени лечения, изменение вирусной нагрузки составило $-0,55 \log_{10}$ копий на мл препарата, а среди пациентов с отрицательным результатом теста на антитела в сыворотке на исходном уровне оно было на 27% меньше ($-0,40 \log$). В общей группе исследования у 6% пациентов в группе плацебо и 3% пациентов в группах применения комбинированной дозы REGN-COV2 была необходимость консультации (визита) врача при появлении симптомов заболевания, таких как гипотермия и ринобронхолёгочная симптоматика, а в группе с отрицательным результатом теста на антитела в сыворотке на исходном уровне, соответствующая симптоматика и необходимость в консультативной помощи составили 15 и 6%

соответственно, при достоверности этого различия. Процент пациентов с реакциями гиперчувствительности, реакциями, связанными с инфузией, и другими нежелательными явлениями был схожим в группах комбинированной дозы REGN-COV2 и группе плацебо. Исследователями был сделан вывод, что коктейль антител REGN-COV2 снижал вирусную нагрузку, причём более выраженный эффект наблюдался у пациентов, у которых иммунный ответ ещё не был инициирован или у которых исходно наблюдалась высокая вирусная нагрузка [34].

Другой фрагмент многоцентрового американского исследования REGEN-COV был представлен в публикации его координаторов, сотрудников кафедры медицины и микробиологии Университета Пенсильвании (Филадельфия, США) *O'Brien et al.* (2021) [35]. По результатам исследования было отмечено, что комбинация моноклональных антител касирививимаба и имдевимаба значительно снижала риск госпитализации или смерти среди лиц с высоким риском заражения коронавирусной инфекцией 2019 года (COVID-19), но возможность предотвращения с помощью подкожного введения этой комбинации мАТ REGEN-COV заражения коронавирусом тяжёлого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) и последующее развитие COVID-19 у лиц с высоким риском заражения, имевших бытовой контакт с носителем SARS-CoV-2, нуждалась в проверке и уточнении. Исследователи рандомизировали в группы пациентов в возрасте старше 12 лет, включённых в исследование в течение 96 часов после бытового контакта с лицами, у которых был диагностирован SARS-CoV-2. Пациентам по результатам рандомизации вводился препарат мАТ REGEN-COV или плацебо в подкожной инъекции. Конечными точками для оценки эффективности препарата было развитие симптоматической инфекции SARS-CoV-2 к 28-му дню у участников, не имевших инфекции SARS-CoV-2, подтверждённое результатами количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой или исходное состояние серонегативности. В этом исследовании симптоматическая инфекция SARS-CoV-2 развилась в группе пациентов, получивших терапию препаратом мАТ REGEN-COV, только у 1,5% и относительно чаще — у 7,8% в группе плацебо, при достоверном уменьшении относительного риска инфицирования на 80%. В период со 2-й по 4-ю неделю от введения мАТ относительное снижение риска заболевания составило более 90%. Коктейль REGEN-COV также позволил предотвратить симптоматическую и бессимптомную инфекцию в целом по группе, со сниже-

нием относительного риска более чем на 60%. Применение препарата у инфицированных пациентов сопровождалось сокращением сроков до исчезновения симптомов — на 2 недели короче, чем при применении плацебо, а продолжительность высокой вирусной нагрузки была достоверно короче. Нарастания токсических эффектов при увеличении дозы REGEN-COV авторы не наблюдали. Ими был сделан вывод, что введение вакцины REGEN-COV позволило предотвратить симптоматическую инфекцию COVID-19 и бессимптомную инфекцию SARS-CoV-2 у ранее не инфицированных лиц, контактировавших с инфицированными людьми в домашних условиях, а у инфицированных пациентов — сократить длительность течения болезни и продолжительность периода высокой вирусной нагрузки [35].

В пресс-релизе компании Roche были суммированы результаты исследования REGEN-COV 2067 с участием негоспитализированных пациентов с COVID-19 из группы высокого риска. Данные исследования показали, что препараты мАТ касирививимаб и имдевимаб в составе препарата ронапреве улучшают выживаемость у пациентов с COVID-19 высокого риска, не находящихся в стационаре, снижая риск госпитализации и смерти. Препарат ронапреве — лекарственный препарат, используемый также для лечения COVID-19 у взрослых, подростков и детей в возрасте от 2 лет и массой тела не менее 10 килограммов, которым не требуется дополнительный кислород и которые подвержены повышенному риску перехода заболевания в тяжёлую форму. Кроме того, была показана его способность сохранять активность в отношении новых вариантов вируса, включая вариант Дельта, которая была продемонстрирована в доклинических исследованиях [36].

Комитет по лекарственным препаратам для лечения людей Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) вынес научное заключение в соответствии со статьёй 5 (3) Регламента 726/2004, поддерживающее применение касирививимаба и имдевимаба в качестве варианта лечения пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19, которым не требуется кислородная терапия и которые подвержены высокому риску развития тяжёлой формы COVID-19. Исследование фазы II/III показало, что препарат Ронапреве™ (касирививимаб и имдевимаб) значительно снижает вирусную нагрузку у пациентов, госпитализированных с COVID-19 [36].

В США FDA в обращении от 10 августа 2021 г. разрешило терапию моноклональными антителами REGEN-COV для профилактики (предотвращения) COVID-19 после контакта [37].

Первой страной, одобрившей применение Ронапреве™ для лечения лёгкой и средней степени тяжести COVID-19 стала Япония. Министерство здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии (MHLW) основывало свои рекомендации на результатах глобального исследования III фазы REGN-COV 2067 с участием негоспитализированных пациентов с COVID-19 из группы высокого риска, которые показали, что касиривимаб и имдевимаб снижали госпитализацию или смертность на 70% и продолжительность симптомов заболевания на четыре дня, а также на результатах клинического исследования I фазы, в котором изучались безопасность, переносимость и фармакокинетика этого препарата мАТ у жителей Японии [38].

Препарат мАТ AZD7442, представляющий комбинацию человеческих моноклональных антител был разработан в США Медицинским центром Университета Вандербильта в Нэшвилле (штат Теннесси). AZD7442 представляет собой комбинацию двух длительно действующих антител (ДДА) тиксагевимаба и цилгавимаба, полученных из В-клеток пациентов, перенёвших инфекцию SARS-CoV-2. Он оказался эффективен у амбулаторных пациентов для профилактики и снижения тяжести заболевания при симптоматическом COVID-19 [39]. Данная комбинация моноклональных антител показала способность снижать количество симптоматических случаев COVID-19 на 77% по сравнению с плацебо в исследовании III фазы Provent, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие более 5 тыс. человек. У пациентов, принимавших препарат, не было зарегистрировано ни одного случая тяжелой формы заболевания и летального исхода. Снижение иммунного ответа в ответ на вакцинацию было выявлено более чем у 75% участников исследования, которые страдали сопутствующими заболеваниями. В ходе этого исследования было проведено изучение эффективности препарата AZD7442 в 87 центрах в США, Великобритании, Испании, Франции и Бельгии. В ходе его проведения более 5 тыс. взрослых пациентов были рандомизированы для получения однократной дозы AZD7442 300 мг (3,5 тыс. человек) или плацебо — инъекции стерильного физраствора (1,7 тыс. человек). В группе вмешательства более 40% пациентов были в возрасте 60 лет и старше, а более 75% имели сопутствующие заболевания. Анализ, проведённый через 6 мес., показал, что одна доза препарата AZD7442 снижала риск развития симптомно протекающего COVID-19 на 80% по сравнению с плацебо. У участ-

ников, получавших препарат комбинации мАТ не было зарегистрировано ни одного случая тяжёлого COVID-19 или смерти связанной с COVID-19, ни по данным первичного, ни при шестимесячного анализа, а в группе пациентов с применением плацебо было зарегистрировано пять случаев тяжёлого COVID-19 и два случая смерти [40].

Другое международное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование этого препарата мАТ AZD7442 (тиксагевимаб-цилгавимаб) с названием Tackle, координируемое сотрудниками кафедры первичной медико-санитарной помощи Оксфордского университета (Оксфорд, Великобритания) имело своей целью оценить безопасность и эффективность применения однократной инъекции 600 мг препарата (в исследовании Provent 300 мг препарата однократно, в два раза меньше), по сравнению с плацебо у негоспитализированных взрослых с лёгкой и средней степенью тяжести COVID-19, с симптомами заболевания менее семи дней. В исследование было включено почти 900 участников, рандомизированных для получения препарата AZD7442 или плацебо (450 человек). В группе вмешательства только около 10% участников были в возрасте 65 лет и старше, но у 90% имелись сопутствующие заболевания и состояния связанные с высоким риском развития тяжёлых вариантов COVID-19. По результатам анализа, через 30 дней после введения AZD7442 исследователи отметили снижение риска развития тяжёлой формы COVID-19 или смерти (от любой причины) больше чем на 85%, по сравнению с плацебо у пациентов, у которых симптомы сохранялись в течение трёх дней или менее на момент начала лечения [41–43].

Следует помнить, что назначение любых лекарственных средств сопряжено с серьёзными рисками, особенно без учёта фармакодинамики и лекарственных взаимодействий. Аксиомой для практического врача должны стать следующие положения:

1. медикаментозную терапию следует назначать только при установленном диагнозе и по конкретным показаниям согласно инструкции лекарственного средства;
2. необходимо строго соблюдать курсовой и суточный дозовые режимы, особенно для антигипертензивных препаратов;
3. следует принимать во внимание возможные неблагоприятные сочетания различных препаратов при одновременном приёме;
4. необходимо учитывать возраст больного и наличие сопутствующей патологии [44].

Выводы / Conclusion

Таким образом, до настоящего времени полностью патогенез вируса не изучен, но в общемировой медицинской практике доминирует теория системного воспаления как основного повреждающего фактора вирусной инфекции [45].

Применение комбинации нейтрализующих моноклональных антител касиривимаба и имдевимаба в рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях BLAZE-1 и REGEN-COV было связано

со снижением вирусной нагрузки и частоты госпитализаций в стационары и отделения неотложной помощи среди амбулаторных пациентов с коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19). В исследованиях Provent и Tackle с применением препарата мАТ AZD7442, состоящего из двух длительно действующих антител, тиксагевимаба и цилгавимаба, наблюдалось снижение риска развития тяжёлой формы COVID-19 или смерти (от любой причины) у амбулаторных пациентов, более чем на 85%, по сравнению с плацебо, что характеризует его высокую антивирусную активность.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Варданыч Аргшти Гагикович — ассистент кафедры клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: argisht@mail.ru

ORCID ID: 0009-0009-2612-913X

Теплова Наталья Вадимовна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

e-mail: teplova.nv@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-4259-0945

РИНЦ SPIN-код: 9056-1948

Евсиков Евгений Михайлович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

e-mail: dr.Evsikov@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1448-9077

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Argishti G. Vardanyan — assistant, Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: argisht@mail.ru

ORCID ID: 0009-0009-2612-913X

Natalia V. Teplova — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

e-mail: teplova.nv@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-4259-0945

RSCI SPIN-code: 9056-1948

Evgeny M. Evsikov — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

e-mail: dr.Evsikov@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1448-9077

Чобанян Маргарита Артуровна — аспирант кафедры клинической фармакологии имени Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

e-mail: margarita.chobanyan@gmail.com

ORCID ID: 0009-0004-9143-0993

Белоусова Людмила Борисовна — лаборант, кафедра клинической фармакологии имени Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

e-mail: lubelousova@mail.ru

ORCID ID: 0009-0007-9130-3267

Margarita A. Chobanyan — Postgraduate Student, Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Institute of Clinical Pharmacology, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

e-mail: margarita.chobanyan@gmail.com

ORCID ID: 0009-0004-9143-0993

Ludmila B. Belousova — laboratory assistant, Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

e-mail: lubelousova@mail.ru

ORCID ID: 0009-0007-9130-3267

Список литературы / References

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. *Bangladesh Physiother J.* 2020;10(1). doi:10.46945/bpj.10.1.03.01.
2. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *New England J Med.* 2020; 383(20):1920–31. doi:10.1056/NEJMoa2022483.
3. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England J Med.* 2020;383(27):2603–15. doi:10.1056/NEJMoa2034577.
4. Megha Satyanarayana. FDA authorizes COVID-19 diagnostic that uses immune cells. *Chem Eng News.* 2021. Режим доступа: <https://cen.acs.org/analytical-chemistry/diagnostics/FDA-authorizes-COVID-19-diagnostic/99/19>.
5. Tanne JH. Covid-19: FDA authorizes Moderna vaccine as US starts vaccinating health workers. *BMJ.* 2020;m4924. doi: 10.1136/bmj.m4924.
6. Tuccori M, Ferraro S, Convertino I, et al. Anti-SARS-CoV-2 neutralizing monoclonal antibodies: clinical pipeline. *mAbs.* 2020;12(1):1854149. doi: 10.1080/19420862.2020.1854149.
7. Kumar S, Chandele A, Sharma A. Current status of therapeutic monoclonal antibodies against SARS-CoV-2. *Plos Pathog.* 2021;17(9):e1009885. doi: 10.1371/journal.ppat.1009885.
8. Corti D, Purcell LA, Snell G, Vesler D. Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. *Cell.* 2021;184(12):3086–3108. doi:10.1016/j.cell.2021.05.005.
9. Yang L, Liu W, Yu X, et al. COVID-19 antibody therapeutics tracker: a global online database of antibody therapeutics for the prevention and treatment of COVID-19. *Antib Ther.* 2020;3(3):205–12. doi:10.1093/abt/tbaa020
10. Raybould MI, Kovaltsuk A, Marks C, Deane CM. CoV-AbDab: the coronavirus antibody database. *Bioinformatics.* 2021;37(5):734–5. doi:10.1093/bioinformatics/btaa739
11. Baral PK, Yin J, James MN. Treatment and prevention strategies for the COVID 19 pandemic: A review of immunotherapeutic approaches for neutralizing SARS-CoV-2. *Int J Biol Macromol.* 2021;186:490–500. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.07.013
12. Tzou P, Tao K, Nouhin J, et al. Coronavirus Antiviral Research Database (CoV-RDB): An Online Database Designed to Facilitate Comparisons between Candidate Anti-Coronavirus Compounds. *Viruses.* 2020;12(9):1006. doi:10.3390/v12091006
13. Tzou PL, Tao K, Pond SL, Shafer RW. Coronavirus Resistance Database (CoV-RDB): SARS-CoV-2 susceptibility to monoclonal antibodies, convalescent plasma, and plasma from vaccinated persons. *Plos One.* 2022;17(3):e0261045. doi:10.1371/journal.pone.0261045
14. Suryadevara N, Shrihari S, Gilchuk P, et al. Neutralizing and protective human monoclonal antibodies recognizing the N-terminal domain of the SARS-CoV-2 spike protein. *Cell.* 2021;184(9):2316–2331.e15. doi:10.1016/j.cell.2021.03.029
15. Barnes CO, Jette CA, Abernathy ME, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. *Nature.* 2020;588(7839):682–7. doi:10.1038/s41586-020-2852-1
16. Finkelstein MT, Mermelstein AG, Parker ME, et al. Structural Analysis of Neutralizing Epitopes of the SARS-CoV-2 Spike to Guide Therapy and Vaccine Design Strategies. *Viruses.* 2021;13(1):134. doi: 10.3390/v13010134
17. Walls AC, Park Y, Tortorici MA, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281–292.e6. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058
18. Pinto D, Park Y, Beltramello M, et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature.* 2020;583(7815):290–5. doi:10.1038/s41586-020-2349-y
19. Song G, He W, Callaghan S, et al. Cross-reactive serum and memory B-cell responses to spike protein in SARS-CoV-2 and endemic coronavirus infection. *Nat Commun.* 2021;12(1):2938. doi:10.1038/s41467-021-23074-3
20. Wang C, Van haperen R, Gutiérrez-Álvarez J, et al. A conserved immunogenic and vulnerable site on the coronavirus spike protein delineated by cross-reactive monoclonal antibodies. *Nat Commun.* 2021;12(1):1715. doi:10.1038/s41467-021-21968-w
21. Sauer MM, Tortorici MA, Park Y, et al. Structural basis for broad coronavirus neutralization. *Nat Struct Mol Biol.* 2021;28(6):478–86. doi: 10.1038/s41594-021-00596-4
22. Pinto D, Sauer MM, Czudnochowski N, et al. A human antibody that broadly neutralizes betacoronaviruses protects against SARS-CoV-2 by blocking the fusion machinery. *bioRxiv.* 2021.05.09.442808; doi: 10.1101/2021.05.09.442808
23. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(6):382–93. doi:10.1038/s41577-021-00542-x
24. Bertoglio F, Meier D, Langreder N, et al. SARS-CoV-2 neutralizing human recombinant antibodies selected from pre-pandemic healthy donors binding at RBD-ACE2 interface. *Nat Commun.* 2021;12(1):1577. doi:10.1038/s41467-021-21609-2
25. Shi R, Shan C, Duan X, et al. A human neutralizing antibody targets the receptor-binding site of SARS-CoV-2. *Nature.* 2020;584(7819):120–4. doi:10.1038/s41586-020-2381-y

26. Wang C, Li W, Drabek D, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):2251. doi:10.1038/s41467-020-16256-y
27. Su S, Yang T, Yu P, et al. Structure-guided antibody cocktail for prevention and treatment of COVID-19. *Plos Pathog.* 2021;17(10):e1009704. doi:10.1371/journal.ppat.1009704
28. Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *New England J Med.* 2021;384(3):229–37. doi:10.1056/NEJMoa2029849
29. Pau AK, Aberg J, Baker J, et al. Convalescent Plasma for the Treatment of COVID-19: Perspectives of the National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel. *Ann Intern Med.* 2021;174(1):93–5. doi:10.7326/m20-6448
30. Временные согласительные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) “Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19” (версия 2). *Ultrasound Funct Diagnostics.* 2020;(2020-1):78–102. doi:10.24835/1607-0771-2020-1-78-102 [Interim consensus guidelines of the Russian Society of Roentgenologists and Radiologists (ROSR) and the Russian Association of Ultrasound Specialists in Medicine (RASUDM) "Methods of radiological diagnostics of pneumonia in the new coronavirus infection COVID-19" (version 2). *Ultrasound Funct Diagnostics.* 2020;(2020-1):78–102.].
31. Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *New England J Med.* 2021;385(15):1382–92. doi:10.1056/NEJMoa2102685
32. Upadhyaya HP, Chien JY, Long AJ, et al. Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of a SARS-CoV-2 Antibody Treatment in Pediatric Participants: An Open-Label Addendum of a Placebo-Controlled, Randomized Phase 2/3 Trial. *Infect Dis Ther.* 2023;12(7):1861–73. doi:10.1007/s40121-023-00832-y
33. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19. *JAMA.* 2021;325(7):632. doi:10.1001/jama.2021.0202
34. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *New England J Med.* 2021;385(23):. doi:10.1056/NEJMoa2108163
35. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al. Covid-19 Phase 3 Prevention Trial Team. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Sep 23;385(13):1184–1195. doi:10.1056/NEJMoa2109682.
36. Tibbetts R, Callahan K, Rofoo K, et al. Comparison of the NeuMoDX, Diasorin Simplexa, Cepheid and Roche CDC SARS-CoV 2 EUA assays using nasopharyngeal/nasal swabs in universal transport media (UTM) and sputum and tracheal aspirates. bioRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.05.26.118190.
37. Ryan cross. FDA authorizes COVID-19 antibody therapy. *C&en Glob Enterp.* 2020;98(44):15–5. doi:10.1021/cen-09844-buscon3
38. Baum MS. (2021). *Unmanned Aircraft Systems Traffic Management: UTM (1st ed.)*. CRC Press. doi: 10.1201/9781003124689
39. Mahase E. Covid-19: AstraZeneca says its antibody drug AZD7442 is effective for preventing and reducing severe illness. *BMJ.* 2021:n2860. doi:10.1136/bmj.n2860
40. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. PROVENT Study Group Collaborators, Affiliations Expand. *Clinical Trial. N Engl J Med.* 2022 Jun 9;386(23):2188–2200. doi: 10.1056/NEJMoa2116620.
41. Richard hobbs FD, Montgomery H, Padilla F, et al. 1924. Outpatient Treatment With the SARS-CoV-2–Neutralizing Antibody Combination AZD7442 (Tixagevimab/Cilgavimab) for Preventing COVID-19 Hospitalizations in the Phase 3 TACKLE Trial. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(Supplement_2):ofac492.1551. doi:10.1093/ofid/ofac492.1551
42. Hobbs FD, Montgomery H, Padilla F, et al. Outpatient Treatment with AZD7442 (Tixagevimab/Cilgavimab) Prevented COVID-19 Hospitalizations over 6 Months and Reduced Symptom Progression in the TACKLE Randomized Trial. *Infect Dis Ther.* 2023;12(9):2269–87. doi: 10.1007/s40121-023-00861-7
43. Montgomery H, Hobbs FD, Padilla F, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab–cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(10):985–96. doi:10.1016/S2213-2600(22)00180-1
44. Путилина М. В., Теплова Н. В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. *Лечебное дело.* 2019;4:7–14. DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12152. [Putilina M. V., Teplova N. V. Drug safety as a priority area of domestic medicine. *General Medicine.* 2019; 4: 7–14. (In Russ.)].
45. Teplova NV, Grishin DV. Correction of endothelial dysfunction in COVID 19. *Med alph.* 2020;(22):56–9. doi:10.33667/2078-5631-2020-22-56-59.