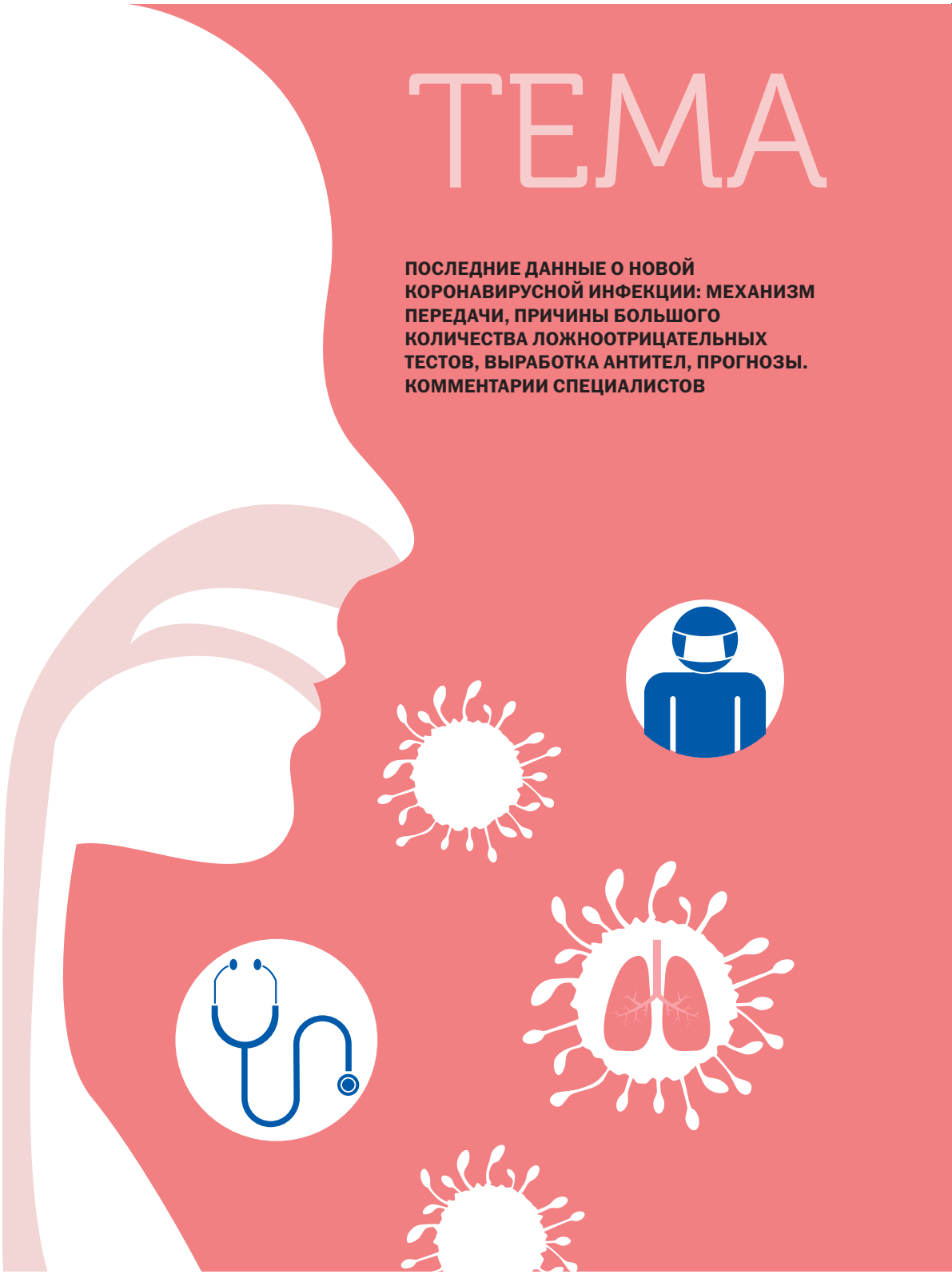
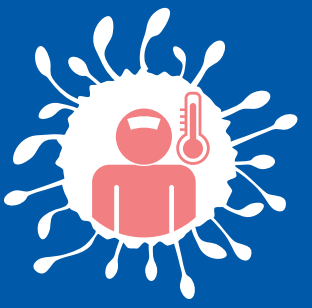
ТЕМА

ПОСЛЕДНИЕ ДАННЫЕ О НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: МЕХАНИЗМ ПЕРЕДАЧИ, ПРИЧИНЫ БОЛЬШОГО КОЛИЧЕСТВА ЛОЖНООТРИЦАТЕЛЬНЫХ ТЕСТОВ, ВЫРАБОТКА АНТИТЕЛ, ПРОГНОЗЫ. КОММЕНТАРИИ СПЕЦИАЛИСТОВ

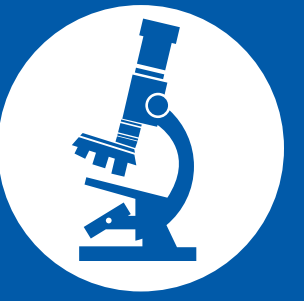


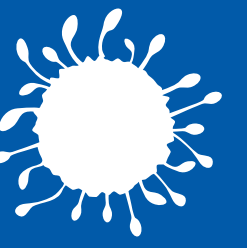
ДНЯ















ЕСЛИ БЫ...

Фармацевтическая компания Pfizer представила первые убедительные свидетельства эффективности созданной ею вакцины, пишет Nature News. Вакцина, разработанная совместно с компанией BioNtech в Германии, состоит из своего рода молекулярного инструктора – формы информационной, или мессенджер, РНК – для клеток человека, чтобы они производили шиповый белок коронавируса. Этот белок – ключевая мишень, на которую нацелена иммунная система. Двухдозная вакцина оказалась многообещающей в исследованиях на животных и на ранней стадии клинических испытаний. Но единственным способом выяснить, насколько действенна вакцина, является ее испытание на большом количестве людей, а затем отслеживание их состояния на протяжении недель и даже месяцев, чтобы посмотреть, не инфицировались ли они и нет ли у них симптомов заболевания. Эти результаты сравнивают с данными группы, получившей плацебо. Как сообщают Pfizer и BioNtech, в испытаниях выявлено 94 случая COVID-19 среди 43538 участников. При этом компании не указывают, сколько этих случаев пришлось на группу плацебо, а сколько на вакцинированных испытуемых. Но они отмечают, что разделение случаев заболевания по группам позволяет утверждать, что эффективность вакцины в предупреждении заболевания составляет 90%. Ее определяли спустя неделю после введения второй дозы, последовавшего через 3 недели после первой вакцинации. Наблюдения продолжаются, и показатель эффективности еще может измениться.

КОМУ И ОТ КОГО



Левон Абрамян,
профессор вирусологии Монреальского университета, Квебек, Канада

МЕЖВИДОВЫЕ СКАЧКИ ОТ ОДНОГО ВИДА ЖИВОТНЫХ К ДРУГОМУ ЧАЩЕ ВСЕГО ПРОИСХОДЯТ У РНК-ВИРУСОВ

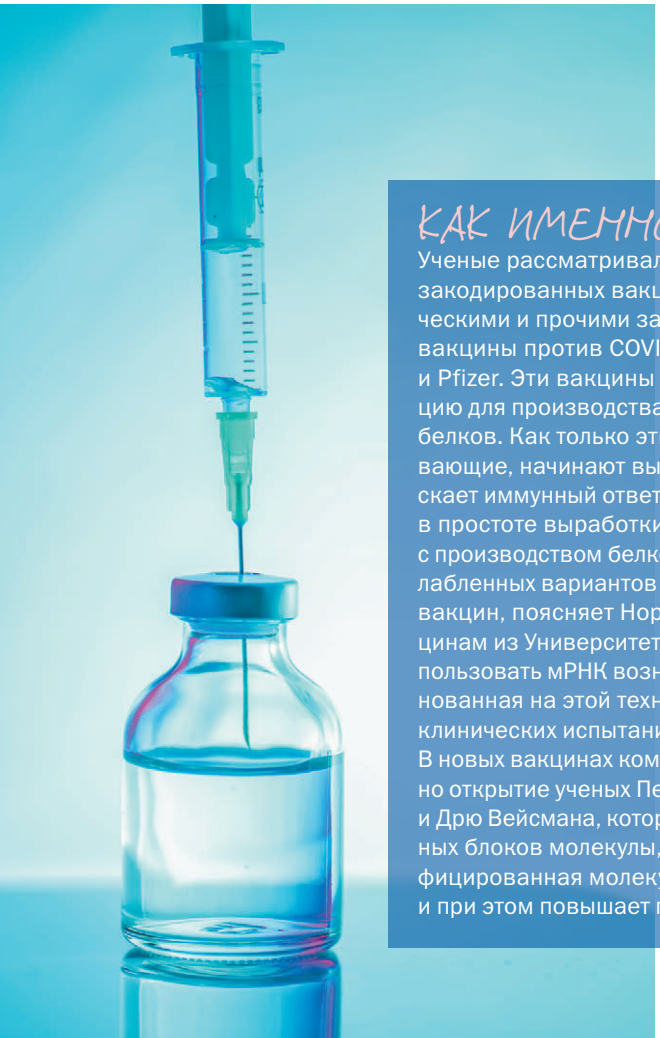
За последние 20 лет коронавирусами были вызваны три эпидемии: SARS-CoV-1 был причиной эпидемии тяжелого острого респираторного синдрома в 2002 году, MERS-CoV вызвал эпидемию ближневосточного респираторного синдрома в 2012 году. Причиной нынешней пандемии стал SARS-CoV-2.

Считается, что эти три вируса произошли от летучих мышей. Но, согласно полученным ранее данным и эволюционной истории этих вирусов, всегда между летучими мышами и человеком есть еще и промежуточный хозяин. В случае первого SARS это были кошки-циветты, в случае MERS – верблюды-дромадеры. А по поводу SARS-CoV-2 до сих пор идут споры. Большинство ученых склоняется к гипотезе с участием панголина, но это может быть совершенно другой организм, который пока еще не выявлен.

Геном коронавирусов хоть и подвержен мутациям, но он более стабильный, потому что их РНК-зависимая РНК-полимераза имеет меха-

низм корректировки: она постоянно проверяет реплицируемый геном, и если есть ошибка, она ее исправляет.

Недавно в той же китайской провинции, откуда, как предполагается, «родом» первый и второй вирусы SARS, был обнаружен синдром острой диареи свиней (SADS), вызываемый новым штаммом коронавируса летучих мышей Rhinolophus HKU2. Этот коронавирус назвали SADS-CoV. Пока свидетельств заражения им людей нет, но его потенциальная угроза для нас была продемонстрирована в лабораторных опытах, которые показали, что SADS-CoV эффективно реплицируется в клетках печени и кишечника человека, а также в клетках дыхательных путей. Результаты были опубликованы недавно в PNAS. Если в экспериментальных условиях показано, что этот вирус может инфицировать человеческие клетки, это означает, что вирус теоретически может адаптироваться к человеку.



ПОЧЕМУ БЫ И НЕТ?



Вадим Говорун,
действительный член РАН, генеральный директор Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины ФМБА России

ВЫСОКАЯ ДОЛЯ ЛОЖНООТРИЦАТЕЛЬНЫХ ТЕСТОВ ОБУСЛОВЛЕНА ТРЕМЯ ПРИЧИНАМИ: НЕСВОЕВРЕМЕННЫЙ ЗАБОР, НЕПРАВИЛЬНЫЙ ЗАБОР И НЕПРАВИЛЬНОЕ ХРАНЕНИЕ ОБРАЗЦА ДО АНАЛИЗА

Система диагностики производит какую-то очень небольшую часть этой ложноотрицательной истории. А вот все остальное, что делается разными людьми в разных условиях, в частности, поразному транспортируется, оказывает критическое влияние на качество результата.

КАК ИМЕННО

Ученые рассматривали возможность использования генетически закодированных вакцин для борьбы с инфекционными, онкологическими и прочими заболеваниями задолго до того, как появились вакцины против COVID-19, разработанные компаниями Moderna и Pfizer. Эти вакцины поставляют в клетки генетическую инструкцию для производства вирусных, в данном случае коронавирусных, белков. Как только эти белки, сами по себе заболевания не вызывающие, начинают вырабатываться, человеческий организм запускает иммунный ответ против вируса. Преимущество этого подхода в простоте выработки целевого белка в организме по сравнению с производством белковых препаратов или инактивированных и ослабленных вариантов вирусов, обычно используемых при создании вакцин, поясняет Норберт Парди, специалист по мРНК-овым вакцинам из Университета Пенсильвании. Несмотря на то, что идея использовать мРНК возникла десятилетия назад, ни одна вакцина, основанная на этой технологии, до сих пор не доходила до финишных клинических испытаний.

В новых вакцинах компаний Moderna и Pfizer/BioNTech использовано открытие ученых Пенсильванского университета Каталин Карико и Дрю Вейсмана, которые начали создавать мРНК с заменой отдельных блоков молекулы, нуклеозидов, на синтетические. Такая модифицированная молекула не вызывает сильной иммунной реакции и при этом повышает продукцию кодируемого белка.

ПЛЮС ОДИН

Данные об эффективности китайской вакцины получены на 31 000 добровольцев в Объединенных Арабских Эмиратах. Это пятая противоковидная вакцина, которая, по выражению издания Sciencemag.org, «проявляет признаки действенности», и она сделана по технологии, совершенно отличной от тех, что были использованы при создании других вакцин от COVID-19. Новая содержит химически инактивированную версию коронавируса SARS-CoV-2. Ее эффективность оценили в 86%, и, как отмечено в пресс-релизе, это эффективность «против инфекции COVID-19» – фраза, озадачившая сторонних экспертов, поскольку другие вакцины оценивали по способности предупреждать развитие симптомов заболевания. В пресс-релизе отмечено, что «вакцина полностью предупреждает случаи умеренного и тяжелого течения заболевания и не вызывает «серьезных опасений относительно безопасности». Но это все, что о ней сообщается. Китайская национальная биотехническая группа, создавшая вакцину, своего собственного заявления не сделала и на уточняющие вопросы, направленные изданием Science, не ответила. Если китайская вакцина действительно защищает от инфекции с эффективностью 86% и со 100%-й эффективностью от симптоматического течения заболевания, она будет выгодно отличаться от других. Но немногие доступные детали протокола испытаний говорят о том, что они были направлены в первую очередь на оценку способности этой вакцины предупреждать развитие заболевания, но не инфицирование как таковое, пишет Sciencemag.org.

В Москве благодаря очень разумному подходу властей в 2020 году было принято правильное решение: к работе привлекли частные лаборатории, которые были гораздо лучше оснащены, там был четко обученный персонал, и сотрудники этих лабораторий были существенно более мотивированы, чем в государственном секторе. И это объединение сил бизнеса и государственных лабораторий на фоне постепенного разворачивания мощностей позволило не сразу, но в достаточно короткие сроки добиться существенного сокращения времени ПЦР-тестирования на вирус.

В мае 2020 года я выступил с личной инициативой изучения собственно поведения, я бы так это назвал, коронавирусной инфекции в нашей популяции: нам необходимо разрабатывать не только средства диагностики и, возможно, профилактики, но, как довольно мощному государству, стоит разобраться: а что это вообще такое? С одной стороны, в коронавирусной инфекции нет ничего нового, это очередной патоген, который осваивает новую экологическую нишу под названием «человек». С другой стороны, у коронавирусного возбудителя есть много особенностей, о которых мы начали подозревать еще в 2002 году, когда впервые нечто подобное под названием SARS прыгнуло на нас. Мы не понимаем длительных последствий новой коронавирусной инфекции.

Пандемии приходят и уходят. Но есть несколько аспектов, которые придется изучать, более того, медикам придется с ними сталкиваться. Один из них – ятрогенные ошибки.





В ГРУППЕ ЛИДЕРОВ

Группа экспертов ВОЗ опубликовала предварительные данные по оценке эффективности и безопасности вакцины Moderna от COVID-19.

С учетом возможных аллергических реакций на mRNA-1273 эксперты ВОЗ рекомендуют вводить вакцину только в условиях, где можно будет предотвратить у пациента анафилактический шок. При этом вакцину не рекомендуется использовать во время беременности. Прививку возможно сделать, только если польза от вакцинации беременной женщины не перевешивает потенциальные риски для плода. СКГЭ признает, что в данный момент данных о безопасности вакцины для кормящих женщин нет, однако, учитывая механизм действия препарата, он вряд ли представляет риск для этой категории.

ТЕЛА И АНТИТЕЛА



Григорий Ефимов,
к.м.н., заведующий лабораторией трансплантационной иммунологии Национального медицинского исследовательского центра Гематологии Минздрава России

В РАБОТЕ, КОТОРАЯ В КОНЦЕ 2020 ГОДА БЫЛА ОПУБЛИКОВАНА В ЖУРНАЛЕ IMMUNITY, БЫЛО ПРЕДСТАВЛЕНО НАШЕ ПЕРВОЕ ЗАКОНЧЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА НА COVID-19. МЫ ВЫБРАЛИ КОГОРТУ ЛЮДЕЙ, КОТОРЫЕ В МОСКВЕ ЗАБОЛЕЛИ В ПЕРВОЙ ВОЛНЕ

Вкратце, что мы обнаружили: во-первых, действительно, кроме антительного ответа есть Т-клеточный ответ на этот вирус. Т-клеточный ответ существенно различается между людьми. Есть люди, у которых распознается несколько антигенов, и есть люди, у которых распознается один или два, и эти структурные белки, как выяснилось, наиболее иммуногенные части этого вируса.

Вот еще интересное наблюдение: мы обнаружили, что есть люди, у которых нет антител, но при этом есть распознающие коронавирусные антигены Т-лимфоциты. Вероятно, этим людям достаточно было Т-лимфоцитов для того, чтобы победить этот вирус.

Кроме того, что мы изучали вообще иммунный ответ на антигены, то есть на конкретные белки коронавируса, мы попытались найти фрагменты этих белков, потому что Т-лимфоциты распознают не целый белок, а маленький короткий фрагмент.

И мы обнаружили несколько таких фрагментов, которые распознаются довольно часто. Тот факт, что у человека есть Т-лимфоциты, которые этот маленький, короткий участок коронавируса распознают, является довольно надежным индикатором того, что человек переболел, если он не вакцинирован. Оттуда родилась идея разработки Т-клеточного теста, который будет использовать панель таких коротких фрагментов в качестве стимула для лимфоцитов, и впоследствии мы сможем детектировать их активацию.

Сейчас мы занимаемся разработкой такого Т-клеточного теста и надеемся, что весной он станет доступен желающим. Но с оговоркой, что этот тест значительно сложнее и дороже, чем тест на антитела, соответственно, прежде чем бежать и делать его, нужно хорошо подумать, так ли он вам нужен.



НЕЗНАНИЕ – СИЛА

С самого начал пандеммии COVID-19 ученых озадчивал тот факт, что дети, даже если заражаются вирусом, переносят болезнь легко, и даже бессимптомно, пишет *Nature News*, цитируя иммунолога из Колумбийского университета Донну Фарбер. «Их иммунная система реагирует на вирус быстро и эффективно, не давая ему размножиться настолько, чтобы его можно было выявить ПЦР-анализом», – отмечает иммунолог из Исследовательского института педиатрии Мердока Мелани Ниланд. Она наблюдала за детьми младше 10 лет, у которых после заболевания, перенесенного в легкой форме, образовались антитела, но ни на одной стадии не выявлялся сам вирус. По словам Д. Фарбер, в детском организме в основном продуцируются антитела, нацеленные на шиповый белок SARS-CoV-2. У взрослых также вырабатываются подобные антитела, но еще и антитела против другого – нуклеокапсидного – белка вируса, необходимого для его репликации. Этот белок выбрасывается в значительных количествах только когда вирус широко распространился в организме. У детей антител к нуклеокапсидному белку нет, и можно предположить, что инфекция у них не получает широкого распространения, потому что иммунная система успевает побороть вирус до того, как он будет произведен в большом количестве. По мнению Д. Фарбер, причина успешной нейтрализации вируса детьми в том, что их Т-клетки ранее не подвергались воздействию коронавирусов. «Необученные» детские Т-клетки могут обладать повышенной способностью реагировать на новые вирусы, как полагают ученые.

ЕЩЕ ЗАРАЗНЕЕ?



Алексей Кондрашов,
профессор Мичиганского университета, США

ОЧЕНЬ РАСПРОСТРАНЕНА ТАКАЯ ГЛУПОСТЬ, ЧТО, ЭВОЛЮЦИОНИРУЯ В ЧЕЛОВЕКЕ, ВИРУС ДОЛЖЕН СТАТЬ МЕНЕЕ ВИРУЛЕНТНЫМ

Причем это глупость, которую еще 40 лет назад классики теории эволюции паразитов великие Роберт Мэй и Рой Андерсон называли «устаревшим суеверием». Прошло 40 лет и господа эпидемиологи продолжают эту устаревшую глупость повторять. Патогену хочется быстрее распространяться. Если ему для этого нужно, чтобы хозяин долго чихал и не умирал, то значит он будет становиться менее вирулентным. Если ему для этого нужно, чтобы хозяин побыстрее умер, предварительно всех заразив, то он станет более вирулентным. Ну, например, вирус бешенства. Чтобы распространиться, он должен убить своего хозяина, потому что тот перед смертью сойдет с ума и всех перекусает. Но есть также много документированных примеров того, как в ходе ко-эволюции патогена и хозяина патоген становится менее вирулентным. В какую сторону пойдет эволюция вируса сейчас, определяется зависимостью между

вирулентностью и контагиозностью, и тем, как распространяется вирус. Говорить из общих соображений: не беспокойтесь, через пару лет этот вирус к нам приспособится и станет менее вирулентным, – глупость. Никаких оснований для такого оптимизма нет. Хотя может случиться и так, что этому конкретному вирусу лучше стать менее вирулентным. Но я думаю, что это не так, по той причине, что он и без того мало вирулентный. Большая часть случаев распространения, которые мы видим, бессимптомные.

Было бы странно, если бы он не становился более контагиозным. И мы это видим на примере английской мутации – более контагиозной и очень похожей на ту, что возникла в Южной Африке. Ожидать эволюции в сторону еще большей заразности для этого вируса было бы естественным. Потому что вирус этого, безусловно, хочет. Хочет в эволюционном смысле: тот, кто более заразный, распространится, и мы его будем видеть, а менее заразное мы видеть не будем. Это – естественный отбор.

ВИРУСНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ



Евгений Кунин,
ведущий научный сотрудник Национального центра биотехнологической информации Национальной медицинской библиотеки Национальных институтов здравоохранения США

МЫ ПОСТАВИЛИ ПЕРЕД СОБОЙ ВОПРОС, ЕСТЬ ЛИ КАКИЕ-ТО ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СЕГМЕНТЫ БЕЛКОВ В РАЗНЫХ ПАТОГЕННЫХ КОРОНАВИРУСАХ ПО СРАВНЕНИЮ С МЕНЕЕ ПАТОГЕННЫМИ

Особенно интересно было бы обнаружить нечто, происходящее в ходе эволюции коронавирусов чаще чем один раз. И не было бы счастья, да несчастье помогло. За последние годы было три вспышки существенно патогенных коронавирусов: SARS-CoV-1 и MERS, которые обошлись малой кровью, и SARS-CoV-2, который малой кровью не обошелся. В глубоких масштабах эволюции вируса, в масштабах десятка миллионов лет, они близки между собой. Но на построенном нами и другими учеными эволюционном дереве коронавирусов, которые выделяют из разных животных и человека, эти вирусы друг от друга довольно далеки – находятся на разных ветках.

Мы тренировали программы машинного обучения на всех имеющихся белковых последовательностях патогенных и непатогенных коронавирусов и смотрели в каких районах этих белков находятся вставки у всех патогенных коронавирусов в отличие от всех менее патогенных. И нашли несколько отличий. Три из них были многообещающими с точки зрения понимания механизмов взаимодействия вируса и хозяина. Одно из них – в белке нуклеокапсида. Все патогенные коронавирусы содержат вставку похожей последовательности в определенном месте, и у всех она возникала независимо, а у непатогенных ее нет. Что это такое – решается экспериментальным исследованием. Но мы предположили, что эти вставки могут играть роль в локализации вируса в ядрах зараженных клеток.

Две другие вставки, тоже характерные для патогенных коронавирусов, были в более знаменитом белке спайка, белке S, белке шипа. Одна находится на перемычке между двумя доменами этого белка, что, видимо, повышает его гибкость, а другая – непосредственно в домене, связывающимся с рецептором. И мы думаем, что она повышает сродство этого шипового белка к его рецептору. Дальнейшее тоже требует экспериментальной проверки.

Вирус SARS-CoV-2 эволюционирует относительно медленно, причем не только относительно вирусов гриппа, но и относительно других коронавирусов.

