

Аналитический отчет

«Превентивная медицина: рынок БАВ в России и за рубежом.
Конвенциональная vs традиционная медицина и COVID-19»

ИЦ Хелснет, 2020 год

Оглавление

Глава 1. Естественные источники БАВ

<i>История использования культур растительных клеток.....</i>	<i>4</i>
<i>История работы с культурами растительных клеток.....</i>	<i>4</i>
<i>Основные принципы работы с культурами растительных клеток</i>	<i>9</i>
<i>Суспензионные культуры.....</i>	<i>9</i>
<i>Культуры тканей растений.....</i>	<i>11</i>
<i>Подбор оптимальных параметров культивирования и наиболее подходящего типа биореактора.....</i>	<i>12</i>
<i>Биореакторы для ДДК и КМК.....</i>	<i>13</i>
<i>Наиболее часто используемые типы биореакторов</i>	<i>15</i>
<i>Производство экстрактов культур клеток растений</i>	<i>16</i>
<i>Использование растительных клеток в генной инженерии.....</i>	<i>18</i>
<i>Стандартные системы экспрессии - клетки млекопитающих и прокариот</i>	<i>19</i>
<i>Системы экспрессии на основе клеток растений и белки-продукты растительного происхождения</i>	<i>22</i>
<i>Проблемы, стоящие перед производством рекомбинантного белка в растениях.....</i>	<i>24</i>
<i>Выводы и перспективы</i>	<i>31</i>
<i>Синтетические биоактивные ингредиенты и их применение в медицине и фармацевтике. .</i>	<i>33</i>

Глава 2. Сложившаяся практика применения БАВ

<i>Характеристика рынка БАД и растительного сырья, в том числе формы выпуска, дозировки и упаковки БАД.....</i>	<i>36</i>
<i>Тренды потребления натуропатических продуктов, направленных на профилактику заболеваний</i>	<i>36</i>
<i>Рынок растительного лекарственного сырья и натуропатических средств</i>	<i>40</i>
<i>Выводы.....</i>	<i>59</i>

Глава 3. COVID-19: Аналитическая записка

<i>1.1. Роль конвенциональной медицины в пандемию COVID-19.....</i>	<i>61</i>
<i>1.2. Мнение ВОЗ о профилактике COVID-19.....</i>	<i>63</i>
<i>1.2.1. Применение масок в контексте COVID-19</i>	<i>67</i>

1.2.2. Рекомендации ВОЗ в отношении международных перевозок и для лиц, совершающих международные поездки	70
1.2.3. Вакцинация против COVID-19	73
<i>1.3. Анализ существующих рекомендаций в сфере применения лекарственных средств для COVID-19: соотношение опыта зарубежных стран и России на основе открытых источников информации.....</i>	<i>76</i>
1.3.1. Рекомендации Китая по лечению COVID-19	77
1.3.2. Рекомендации министерства здравоохранения РФ по лечению COVID-19	81
1.3.3. Рекомендации национального института здоровья США по лечению COVID-19	89
1.3.4. Сравнение рекомендаций различных стран по лечению COVID-19	99
<i>2. Роль национальных программ по традиционной медицине в профилактике COVID-19. Анализ заявлений государственных организаций, занимающихся реализацией государственной политики и нормативно-правовым регулированием в сфере здравоохранения стран мира: о применении методов и средств традиционной китайской медицины в Китае и других традиционных медицинских систем мира на основе открытых источников информации.....</i>	<i>99</i>

Глава 1. Естественные источники БАВ

История использования культур растительных клеток.

Современная тенденция производства косметики и пищевых продуктов естественным и экологически безопасным способом за последние 10 лет принесла инновации в технологии культивирования растительных клеток. За это время косметическая промышленность выпустила в свободную продажу более 50 продуктов на основе экстрактов культур растительных клеток, причем большинство из них производится с использованием суспензионных культур растительных клеток. Кроме того, некоторые биоактивные добавки на основе культур клеток растений, такие как Echigena Plus и Teoside 10, теперь производятся в промышленных масштабах.

История работы с культурами растительных клеток.

В 1902 году австралийский ботаник Готлиб Хаберландт заложил основу для использования культур клеток растений (1). Он впервые описал формирование каллуса из клеток взрослого растения и его регенерацию в полноценное растение. Это явление, также известное как тотипотентность растительных клеток, было экспериментально продемонстрировано Хаберландтом при выращивании клеток моркови *in vitro* в 1958 году (2). Между 1960-ми и 1980-ми годами было проведено множество исследований с целью массового размножения культур растительных клеток и разработки биопроцессов, для промышленного производства вторичных метаболитов (биоактивных веществ – БАВ) для фармацевтической, пищевой и косметической промышленности. Различные коммерчески привлекательные БАВы (например, шиконин, скополамин, протоберины, розмариновая кислота, сапонины женьшеня и иммуностимулирующие полисахариды), основанные на культурах клеток растений, вышли на рынок в период с начала 1980-х до конца 1990-х годов (3). Следующей вехой в технологии культивирования клеток растений является одобрение FDA (Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) противоракового соединения паклитаксела в 2000 году. Клетки тихоокеанского тиса, выращенные в биореакторах с

перемешиванием объемом 75 м³, производят до 500 кг этого важного с медицинской точки зрения вторичного метаболита в год (4). Преимущества производства вторичных метаболитов с помощью культур клеток растений по сравнению с традиционным сельскохозяйственным производством с использованием целых растений неоспоримы (5). Нет никакой сезонной зависимости от производства вторичных метаболитов *in vitro*, и возможно контролируемое производство с использованием стандартизованных партий. Кроме того, воздействие на экосистему невелико, снижается потребность в воде и выделение углекислого газа, а пестициды и гербициды не требуются. Тем не менее, количество промышленных производств вторичных метаболитов с участием культур растительных клеток невелико. Это объясняется соматональными вариациями продуцируемых клонов (то есть огромным количеством неактивных вариаций биоактивных молекул, которые появляются в следствие мутаций ядерной, хлоропластной и митохондриальной ДНК клеток куллуся), а также слишком низкими титрами вторичных метаболитов (6). В связи с этим существует штучное количество фармацевтических субстанций, производимых в промышленных объемах из культур клеток растений. По данным портала Plantcelltechnology.com

- С 1992 году таксол (паклитаксел) часто используется в качестве лечения после неудачной химиотерапии. Таксол добывается из коры деревьев *T. brevifolia*. В настоящее время большая часть добычи ведется из дикорастущих деревьев. Однако с ростом интереса к таксолу для лечения рака исследователи обращаются к культуре тканей растений в качестве более экологически чистого метода выращивания.
- Берберин обычно используется в качестве перорального лекарства для лечения высокого уровня холестерина, высокого кровяного давления, диабета или высокого уровня липидов в крови. Берберин веками использовался в восточной медицине. Вещество обычно содержится в корнях *Coptis japonica*. Восточная медицина использует хлорид берберина для лечения кишечных расстройств и используется во многих культурах по всему миру. Однако на то, чтобы корни были готовы произвести необходимое сырье, может пройти до 6 лет. Культура тканей с использованием подходящей питательной среды, а также РРМ™ ускоряет рост и развитие. Исследователи изучают культуру тканей и производство берберина с 1970-х годов. Было установлено, что *C. japonica* имеет самый высокий уровень берберина, и сегодня растительный материал

производится путем культивирования тканей с добавлением среды, стимулирующей рост, а также используются методы генной инженерии для ускорения селекции по качеству корней.

- Алкалоиды (тропаин, кокаин, атропин, скополамин, гиосциамин) в основном используются для блокировки парасимпатической нервной системы. Исследования по использованию культур тканей для производства этих метаболитов продолжаются более четверти века. В будущем возможно эти эксперименты достигнут успеха при масштабировании за счет комбинации методов химического синтеза и культур тканей.
- Ещё одним перспективным предметом исследования могут стать валериановые. Однако, как и в случае с предыдущими группами препаратов, получение исключительно в культурах клеток растений будет весьма и весьма дорогостоящим мероприятием по сравнению с экстракцией из природного сырья.

Однако космецевтическая отрасль гораздо менее зарегулирована нежели фармацевтическая. Регистрация продукта в фармацевтической промышленности отличается от одобрения в косметической промышленности, где компания-производитель несет ответственность за безопасность продукта (7), но не его эффективность. Более того, инновации и разработки в косметической промышленности, которая ежегодно представляет сотни новых косметических продуктов, в значительной степени стимулируются потребительским спросом и быстрой оборачиваемостью денежных средств. Потребитель хочет иметь не только эффективные, безопасные и натуральные, но и экологически чистые косметические продукты, производство которых не оказывает негативного воздействия на окружающую среду (8).

Что касается косметической промышленности, существует большой интерес к экстрактам культур клеток растений с множеством специфических действий для ухода за кожей, макияжем и волосами в качестве добавок. Экстракты культур клеток растений, содержащие смесь биоактивных ингредиентов (а не только вторичных метаболитов), уже могут быть получены в контролируемых условиях. Более того, даже экстракты из редких или исчезающих видов растений могут быть доступны с помощью технологии культивирования растительных клеток. Также стоит отметить, что экстракты культур клеток растений можно использовать в минимальных концентрациях в конечных косметических рецептурах (9). Другими словами, низкий титр

продукта менее важен, чем при фармацевтическом применении, особенно потому, что экстракт культуры клеток растений может действовать синергетически, как описано Carola et al. (10).

Следовательно, большое количество косметических продуктов, которые были произведены с использованием технологии культивирования растительных клеток за последние 10 лет, не вызывает удивления. Действительно, это объясняет, почему возрождаются технологии культивирования растительных клеток.

Развитие косметической промышленности повлияло и на пищевую промышленность, где также востребованы новые методы производства продуктов питания и пищевых ингредиентов. В различных исследованиях сообщается, что снабжение населения мира продуктами питания животного и растительного происхождения в достаточном количестве и качества будет становиться все труднее. Например, по оценкам Alexandratos и Bruinsma, к 2050 году продуктов питания потребуются на 60% больше, чем производится сегодня (11), и традиционное сельское хозяйство не сможет удовлетворить эти требования. Клеточное сельское хозяйство признано одним из решений (12).

В клеточном производстве на основе растительных клеток используются культуры для производства ценных пищевых ингредиентов (13). Тритерпеновые сапонины женьшеня, полученные из культур клеток растений в биореакторах, в течение длительного времени использовались в качестве ингредиентов пищевых добавок (14), но многие линии культур растительных клеток, производящие ингредиенты пищевых добавок, не дошли до коммерческого производства.

Благодаря новейшим подходам к созданию гомогенных и высокопродуктивных клеточных линий без геной инженерии (15), технология культивирования растительных клеток для пищевых продуктов снова вызывает интерес. Изменение климата и болезни растений, сокращающие производство продуктов питания на растительной основе, являются движущей силой этой тенденции, и первые научные исследования показали, что культуры клеток растений или их экстракты могут сами использоваться в качестве продуктов питания (16).

Таким образом, в данном разделе приведен обзор экстрактов культур растительных клеток, которые были выпущены европейскими и американскими компаниями за последние 10 лет, были выделены основные представляющие

интерес типы культур растительных клеток, их создание, массовое размножение в биореакторах и связанные с этим проблемы.

В 2008 году компания Mibelle Biochemistry начала внедрение экстрактов культур стволовых клеток растений в косметическую промышленность. Компания выпустила PhytoCELLTECH Malus domestica (17), первый коммерчески доступный экстракт культуры клеток растений, действие которого было изучено на клетках кожи человека и который, как утверждается, получен из стволовых клеток растений. PhytoCELLTECH Malus domestica был выведен из семечек, швейцарского сорта яблок, Uttwiler Spätlauber (находится под угрозой исчезновения), который может храниться в течение длительного времени без сморщивания и потери вкуса. Компания запатентовала производство и использование экстрактов культур клеток яблока, происходящих из сорта Malus domestica Uttwiler Spätlauber, которые защищают клетки кожи (18). Производство включает создание клеточных культур, их выращивание сначала в стеклянных колбах на несколько сотен миллилитров, а затем производственного биореактора (50–100 л) и производство липосомальных экстрактов путем гомогенизации под высоким давлением. PhytoCELLTECH Malus domestica включает в себя многочисленные экстракты культур клеток растений, которые используются ведущими косметическими брендами, такими как Dior, Lancôme, Guerlain и La Prairie, в своих косметических рецептурах. Конечные продукты включают сыворотки для лица, кремы и маски для лица, кремы для глаз, средства для макияжа, масла для волос, сыворотки для волос и кондиционеры для волос.

В источнике 875 размещена Таблица 1, которая содержит набор экстрактов культур клеток растений, которые важны для косметической промышленности и которые содержат полифенолы, витамины, жирные кислоты, смеси пептидов и сахараиды. Они успешно выводятся на рынок европейскими и американскими компаниями последние 10 лет. Преобладающее большинство этих продуктов-кандидатов содержат «стволовые клетки» в названии продукта. Это указывает на то, что экстракт культуры клеток растений происходит из меристем растений, таких как апикальная система побега, апикальная система корня или камбий (19). В Таблице 1 также показаны ингредиенты пищевых добавок на основе культур клеток растений и их производители. Теозид 10 был первым экстрактом культуры клеток растений, одобренным в составе пищевой добавки в Европе (20). Недавно пищевые добавки Acetos 10P, Teupol 10P, Teupol 50P и Echinan 4P были разрешены как новые продукты питания в соответствии со статьей 5 Регламента ЕС 258/97 (21).

Основные принципы работы с культурами растительных клеток Суспензионные культуры.

Экстракты культур клеток растений чаще всего получают из суспензионных культур клеток, которые были созданы из дедифференцированных клеток растений (ДДК). Общий способ создания суспензионной культуры растительных клеток на основе ДДК показан на Рисунке 1.

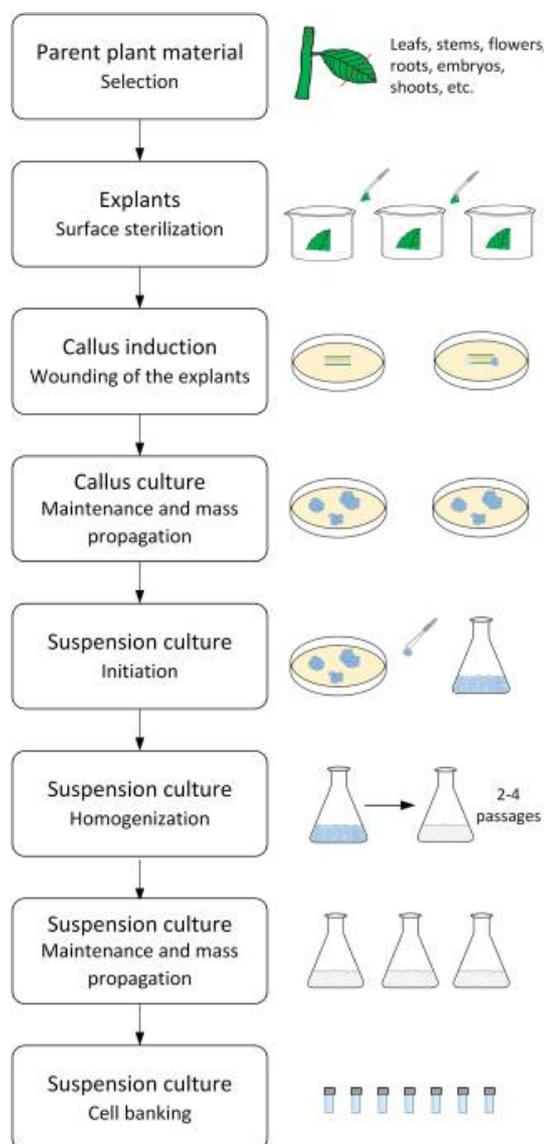


Рисунок 1. Общий способ создания суспензионной культуры растительных клеток на основе ДДК

Основные этапы процедуры включают выбор сильнодействующего исходного материала, оптимизированную процедуру стерилизации поверхности, индукцию, поддержание и массовое размножение культивирование каллусов в

чашках Петри, инициирование, гомогенизация, поддержание и массовое размножение суспензионной культуры во встряхиваемых колбах и биореакторах, а также банк стабильных клеточных линий для получения суспензии. Несмотря на то, что все части растения могут быть использованы для инициирования культивирования каллуса, важно выбрать наиболее подходящее родительское растение и тип органа, который содержит интересующее биоактивное соединение (соединения) в желаемом количестве и качестве. Количество и качество интересующих биологически активных соединений в значительной степени зависят от вида растения, стадии его развития и местоположения, а также от типа органа растения (также называемого эксплантатом). Регуляторы роста (фитогормоны, представляющие собой комбинацию ауксинов и цитокининов), которые добавляются в культуральную среду, также должны приниматься во внимание при создании высокоэффективной культуры каллуса, которая является рыхлой, хорошо растет и продуцируется, является стабильной. Как тип, так и концентрация регуляторов роста влияют на рост и морфологию каллуса, а также на синтез вторичных метаболитов (22). Таким образом, уже требуется большая рабочая нагрузка для определения наиболее многообещающих кандидатов среди различных линий каллусных клеток, которые необходимо инициировать, поддерживать и массово размножать.

После отбора линии каллусных клеток создается суспензионная культура клеток, как показано на рисунке. Каллусы переносят из чашки Петри во встряхиваемую колбу, содержащую жидкую культуральную среду. При последующем культивировании в шейкере размер агрегатов каллусных клеток становится меньше. Это улучшает массоперенос за счет увеличения удельной поверхности роста и подразумевает более высокую скорость роста клеток во встряхиваемой колбе, чем в чашке Петри. Последовательная процедура гомогенизации, описанная Eibl et al. (2009a) сокращает время, необходимое для получения однородно растущей и производящей суспензионной культуры растений. Кроме того, важно отметить, что питательная среда часто модифицируется для поддержания, роста и производства с точки зрения типа и концентрации фитогормона, а также уровней азота, фосфата и сахарозы (23). Это делается, например, с помощью Murashige and Skoog (24), Schenk and Hildebrandt (25) или среды Gamborg B5 (26). Клетки суспензии растений, полученные из ДДК, достигая типичного времени удвоения от 2 до 4 дней, обычно растут в агрегатах, которые состоят из сотен клеток. Образование агрегатов, главным

образом приписываемое образованию внеклеточных полисахаридов в более старых культурах, может изменять реологию культурального бульона, ограничивать массоперенос и снижать как рост клеток, так и образование продуктов (27). Более того, с увеличением времени культивирования может возникать генетическая нестабильность ДДК, вызванная соматическими вариациями и свидетельствующая о снижении или полном отсутствии наработки продукта (28).

Наличие криобанка культур клеток, содержащего стабильную линию продуцирующих суспензионных клеток, полученных из ДДК, снижает риск соматических вариаций из-за сокращенных интервалов субкультивирования. Как и в случае суспензионных культур клеток млекопитающих, подход с контролируемой скоростью медленного замораживания является золотым стандартом для суспензионных культур растений на основе ДДК (29). Однако, по сравнению с клетками млекопитающих, оттаивание растительных клеткам происходит сложнее.

Благодаря преимуществам недифференцированных камбиальных меристематических клеток (КМК) перед ДДК, суспензионные культуры растений на основе СМС привлекают все большее внимание за последние несколько лет (30). КМК, которые имеют небольшие сферические вакуоли, морфологически и физиологически стабильны, растут как отдельные клетки и легко восстанавливаются после криоконсервации. Процедуры гомогенизации устаревают, а суспензионные культуры на основе КМК имеют более высокие показатели роста и производительности по сравнению с культурами на основе ДДК. Компания Unhwa, владелец первого в мире патента на выделение и культивирование КМК, успешно разработала суспензионные культуры на основе КМК *Taxus cuspidata*, *Ginkgo biloba* и *Solanum lycopersicum* для применения в косметической промышленности (31).

Культуры тканей растений.

Для косметических и пищевых продуктов культуры тканей растений играют второстепенную роль в отличие от ранее описанных суспензионных культур растений. Существует всего несколько примеров продуктов, основанных на клетках корней (например, Mibelle Biochemistry's RootBioTec НО от *Ocimum basilicum*) и культурах соматических эмбрионов (например, Vita Nova от Vitalab

от *Lotus japonica*). Корешки образуются после инфицирования почвенной бактерией *Rhizobium rhizogenes* (ранее *Agrobacterium rhizogenes*), которая перемещает ДНК-переносчик (Т-ДНК), происходящую из индуцирующей корень плазмиды (плазида Ri), в геном растения. Успешный процесс трансформации приводит к образованию разрастающихся корней, так называемых нитевидных корней, на стороне инфицирования эксплантата. Культуры таких корней характеризуются боковым ветвлением, ростом, подобным суспензионным культурам растений, процедурой размножения без гормонов, отсутствием геотропизма и генетической стабильностью. Но эти корни можно применять только для производства биоактивных соединений, синтезируемых в корнях родительского растения. Подробная информация о создании, поддержании и выращивании культур нитеподобных корней (hairy roots) предоставлена в ист. 32, 33, 34, 35 и 36.

Соматические зародыши, доставляющие биоактивные соединения, морфологически и физиологически идентичны зиготным зародышам, присутствующим в семенах родительского растения. Они индуцируются дифференцированными или недифференцированными соматическими клетками через серию морфологических и биохимических изменений. Процессы развития соматических зародышей регулируются множеством факторов, к которым относятся и фитогормоны. Более подробную информацию можно найти в работах 37, 38, 39 и 40.

Подбор оптимальных параметров культивирования и наиболее подходящего типа биореактора.

Тип культуры клеток растений, в частности ее морфология, рост и продуктивность, влияет на выбор типа биореактора и определение оптимальных параметров его культивирования. Сообщается, что путем скрининга высокопродуктивной производственной линии клеток и оптимизации культуральной среды и окружающей среды титры продуктов увеличиваются до 30 раз (41).

Дальнейшая стимуляция вторичного метаболизма достигается освещением в т.ч. ультрафиолетовым (43) или стимуляцией защитных механизмов (44). Агенты, используемые для подобной стимуляции, так называемые элиситоры, связываются со специфическими рецепторами на внешней стороне

цитомембраны растительной клетки и запускают сигнальные каскады, которые активируют транскрипцию генов для синтеза фитоалексинов, активных кислородных соединений и защитных ферментов. По их происхождению различают биотические элиситоры (например, соединения клеточной стенки и мембран, гликопротеины, модифицированные нуклеиновые кислоты) и абиотические элиситоры (например, ультрафиолетовое излучение, тяжелые металлы, тепло, холод). Но создание эффективного процесса элиситации требует определения оптимального типа элиситора, дозировки и времени воздействия и, следовательно, очень трудоемко. Тем не менее, извлечение широко применяется для увеличения производства вторичных метаболитов на основе культур клеток растений (45) и считается наиболее эффективным подходом. Как показано Jeandet et al., Производство ресвератрола на основе виноградной суспензии культуры клеток возможно в биореакторах с титрами до 7 г/л, когда процесс производства индуцируется комбинацией метилжасмоната и циклодекстрина (46). Это самый высокий титр продукта, зарегистрированный в процессе производства вторичных метаболитов на основе культур клеток растений. Прежде всего, активация может даже вызвать секрецию вторичных метаболитов, которые обычно являются внутриклеточными продуктами.

Биореакторы для ДДК и КМК.

Как показали Werner et al., выбор типа биореактора, наиболее подходящего для конкретного биопроцесса, является очень сложной задачей для культур клеток растений. Оптимальный тип биореактора должен быть хорошо оснащенный, а также масштабируемым и должен поддерживать рост продуцирующей линии клеток и образование желаемых биоактивных соединений, сохраняя при этом высокую производительность биореактора. Это означает, что перемешивание, процесс подачи газа и диспергирование культуры растительных клеток должны быть достаточными, кроме того накопления вредных побочных продуктов в данном процессе необходимо избегать (47). Необходимо сделать биореактор управляемым, при этом с высокой удельной мощностью, которая требуется для смешивания и/или аэрации. Также требуется однородное и мощное освещение, рассеивание тепла для фотоавто- и фотомиксотрофных культур клеток растений в биореакторе. Однако требования к допустимой скорости переноса кислорода, а также потребляемой мощности, интенсивности ($80,7-1345 \text{ мкмоль} \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$) и продолжительности (0, 8, 16, 24 ч) освещения могут различаться для роста клеток

и образование продуктов (48). Вернер и др. (2017) предлагают выбрать тип биореактора в зависимости от наиболее подходящего отношения объемного коэффициента передачи кислорода (kLa) к удельной потребляемой мощности (P/V) на первом этапе. Впоследствии конструкция типа биореактора (например, тип и количество крыльчатки, тип барботера и т.п.) может быть изменена, если это необходимо и возможно. Было показано, что использование вычислительной статистической гидродинамики (CFD) может оптимизировать конструкцию биореактора и определение основных параметров процесса (например, скорости рабочего колеса, скорости качания, угла качания, скорости аэрации и т.п.), которые необходимо реализовать. В принципе, применяя CFD, можно быстрее разрабатывать и производить прототипы биореакторов и сокращать количество экспериментов (49).

Линии суспензий растительных клеток, особенно медленно растущие и ведущие себя как ньютоновские жидкости, очень легко размножить в биореакторах. Необходимо уделять внимание обеспечению достаточного количества потребляемой энергии и кислорода, когда культуры клеток растений с неньютоновским режимом потока жидкости (обычно быстрорастущие суспензионные культуры клеток растений) должны размножаться без повреждения гидромеханическим стрессом (50). Как правило, суспензионные клетки растительных клеток с медленным или умеренным ростом могут размножаться в тех же типах биореакторов, что и суспензионные клетки млекопитающих. Потребность в кислороде сопоставима, максимальная скорость поглощения кислорода составляет от 2 до 10 ммоль/л/ч, определенная для клеток суспензии растений (51). Но большинство суспензионных клеток растений выдерживают более высокий гидромеханический стресс, чем суспензионные клетки млекопитающих (52). Еще более сложной задачей, чем культивирование суспензионных клеток растений, характеризующихся медленным или умеренным ростом в биореакторах, является проблема быстрорастущих суспензионных клеток растений, культур нитевидных корней и соматических зародышей. Дело в том, что культивирование быстрорастущих суспензионных клеточных линий часто сопровождается сильным пенообразованием и флотацией. Это не относится к культурам нитеподобных корней и соматических зародышей, где предпочтительны типы биореакторов, гарантирующие однородную подводимую мощность, подачу кислорода и света, а также избегающие высоких пиков продуцирования.

Наиболее часто используемые типы биореакторов

В настоящее время чаще всего используются для коммерческого производства с культурами растительных клеток биореакторы следующих типов (53) ; (54):

- биореакторы с перемешиванием (a),
- биореакторы с пузырьковой колонной (b),
- эрлифтные биореакторы (c),
- биореакторы волнового смешивания с одномерным движением (d).

Принципы работы этих четырех типов биореакторов изображены на Рисунке 2.

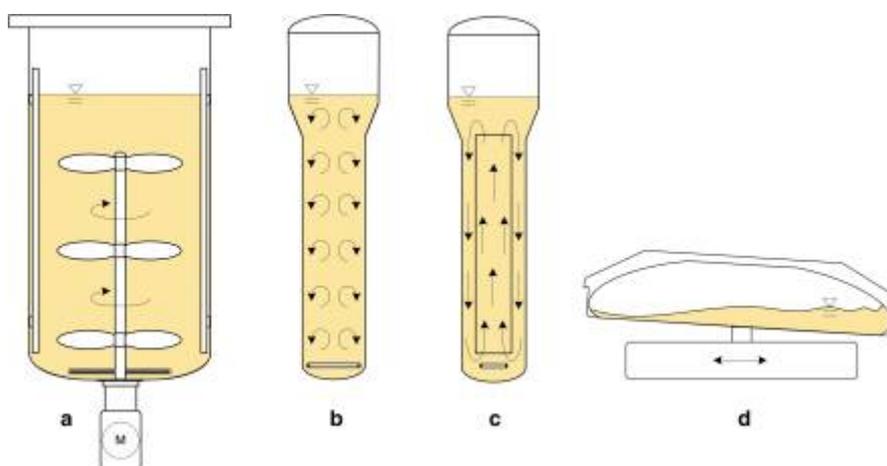


Рисунок 2 Принципы работы этих четырех типов биореакторов

Наибольшей популярностью пользуются биореакторы с механическим приводом, их обычно выбирают для суспензионных культур клеток растений. В отличие от своих аналогов с мешалкой, многоразовые пузырьковые колонки и эрлифтные биореакторы не имеют движущихся частей. Они имеют пневматический привод и используются для массового размножения культур тканей растений, более чувствительных к сдвигу (культуры корневых клеток и соматических зародышей) до кубических метров. Были сделаны модификации биореактора, такие как увеличение диаметра головной части биореактора, чтобы способствовать уменьшению пены (55). Такие пузырьковые колонны и эрлифтные биореакторы с головной частью в форме баллона часто называют «баллонными».

Там, где достаточно рабочих объемов до 300 л, часто используются волновые биореакторы с одномерным движением культур клеток растений. Этот тип биореакторов относится к группе так называемых одноразовых биореакторов.

Биореактор волнового смешивания с одномерным движением имеет многослойный пластиковый пакет в качестве контейнера для культивирования. Пакет поставляется готовым к использованию поставщиком биореактора и выбрасывается после однократного использования. (56) в своем обзоре представляют одноразовые биореакторы, подходящие для культур растительных клеток. Кроме того, они собрали данные биоинженерии для биореакторов волнового смешивания с одномерным движением. Эти биореакторы можно приобрести у разных поставщиков, они могут быть сконструированы с общим объемом до 600 л и даже оснащаться светодиодами. При перемещении качалки в пакете, содержащем культуральную среду и клетки, возникает волна. Таким образом происходит перемешивание и аэрация поверхности, в то время как поверхность среды постоянно обновляется. Потребляемая мощность регулируется углом качания, скоростью качания и уровнем наполнения мешка. Биореакторы волнового смешивания с одномерным движением подходят как для суспензионных клеток растений, так и для культур тканей. Обычно пеногаситель не требуется, поскольку пена постоянно добавляется в культуральный бульон. При высокой плотности клеток и вязкости культурального бульона массоперенос может быть ограничен в биореакторах с волновым смешиванием с одномерным движением. Решением данной проблемы может быть применение биореактора со смешанными волнами и многомерного движения, такого как Cell tainer (57). Однако до сих пор в литературе не появлялось сообщений о его использовании для коммерческого культивирования культур клеток растений.

Кроме того, существует большое количество других подходящих типов биореакторов для культур клеток растений. Однако они частично не оснащены требуемым инструментарием, недокомплектованы и используются только в исследовательских целях или для демонстрации разработок. Примерами являются системы временного погружения (58), биореакторы с вращающимся барабаном (59), туманные биореакторы (60), а также биореакторные системы с мешками, встряхиваемыми на орбите (61).

Производство экстрактов культур клеток растений

Процесс производства экстракта после культивирования в биореакторе сильно зависит от химической природы биоактивного вещества (или веществ), содержащегося в экстракте культуры клеток растений. Кроме того, необходимо

учитывать, является ли экстракт жидкостью или порошком. Различают водорастворимые (например, аминокислоты, глюкоиды, флавоноиды, антоцианы, фенольные кислоты) и жирорастворимые (например, витамины, токоферолы, жирные кислоты) соединения и соединения, полученные из стенок клеток растений (смеси пептидов и сахаров). Независимо от типа экстракта, первым шагом всегда является сбор культурального бульона, содержащего внутриклеточные целевые соединения. Последующие операции зависят от производителя и обычно включают сбор, гомогенизацию и разрушение клеточной массы, экстракцию растворителями или протеолитическими ферментами и/или хроматографическими методами, а также стадии промывки (62). Кроме того, если экстракт представляет собой порошок, требуется процесс сушки в сублимационных сушилках, распылительных сушилках или вакуумных сушилках. Существуют также процессы производства экстрактов культур клеток растений, которые отличаются от описанных выше, подробности которых можно найти в патентных документах производителей. Одним из примеров является процесс производства экстрактов активных веществ PhytoCELLTECH компанией Mibelle Biochemistry. После процесса смешивания с липосомами, феноксиэтанолом и антиоксидантами (аскорбиновая кислота или токоферол) жидкий экстракт производится из всех соединений, включая клетки растений, которые были разрушены гомогенизацией под высоким давлением при 1500 бар (63).

Важно, чтобы экстракты культур клеток растений для косметической и пищевой промышленности не представляли токсикологической опасности, когда дело доходит до их конечного использования. В случае биологически активных добавок, содержащихся в конечном продукте в очень низких концентрациях, сценарий риска для потребителя маловероятен. Например, в косметических продуктах этот уровень часто ниже 1%. Замена традиционных синтетических фитогормонов в питательной среде и/или свет дополнительно повышают безопасность продуктов на основе культур клеток растений для косметической и пищевой промышленности (64). Однако больше внимания следует уделять пищевым добавкам и продуктам питания на основе культур клеток растений. Когда культура растительных клеток сама по себе является пищевым продуктом, токсиколог должен проводить не только анализ риска, но и оценивать калорийность и питательность продукта.

Пример 1: шоколадная культура клеток Цюрихского университета прикладных наук (ZHAW)

Пример 2: пищевые продукты на основе культур клеток растений, произведенные в «домашнем биореакторе» VTT.

Использование растительных клеток в генной инженерии.

За последние три десятилетия на рынке по-прежнему доминируют системы экспрессии прокариот и млекопитающих. Прокариотические предлагают высокую производственную мощность по низкой цене, за счёт быстрого роста клеточной массы и низкой стоимости как биореакторов, так и сопутствующих расходных материалов. Системы экспрессии млекопитающих используются для производства сложных биофармацевтических продуктов, для которых не подходят прокариотические системы. Хотя растительные системы в настоящее время получают широкое признание в качестве платформы для крупномасштабного производства рекомбинантных белков, все еще существует сопротивление широкому коммерческому внедрению. Это вызвано тем, что заводы на основе данных технологий не выходят на плановую мощность после завершения строительства, - а также нестабильное качество продукции. Более того, лишь в нескольких случаях предприятия продемонстрировали экономические преимущества от внедрения платформ на основе растительных клеток, поэтому промышленность неохотно переключается на подобные системы экспрессии. Тем не менее, некоторые белки растительного происхождения для исследовательских или косметических/фармацевтических применений вышли на рынок. Это означает, что по крайней мере в некоторых пищевых рыночных сегментах растения могут быть конкурентоспособной производственной платформой.

Белки представляют собой молекулы большой сложности и почти бесконечного разнообразия, что делает их пригодными для множества различных применений. В США и Европе было одобрено более 300 фармацевтических препаратов на основе белка, и на белки приходится почти треть всех разрабатываемых фармацевтических препаратов (65). Белки также широко используются в промышленности, включая ферменты, используемые для производства текстильных изделий и химикатов, а также для обработки пищевых продуктов и кормов. Многие другие белки используются в качестве диагностических или исследовательских реагентов (правда их требуется набирать существенно меньшими объёмами). Таким образом, спрос на рекомбинантные белки

неуклонно растет, и прогнозируется, что к 2022 году рынок, оцениваемый в 1,654 млрд долларов США в 2017 году, достигнет 2,850 млрд долларов США (66). Терапевтические белки (например, антитела, вакцины, ферменты, цитокины и факторы роста) составляют почти половину этого рынка, за ними следуют промышленные белки (например, технические ферменты) и исследовательские реагенты (например, антитела для обнаружения и очистки белков) (66). Рост рынка был поддержан достижениями в технологиях производства рекомбинантных белков, включая конструирование экспрессионных хостов, оптимизацию предшествующего культивирования (например, дизайн биореактора, питательные и физические параметры), а также разработку более эффективных методов экстракции и очистки белка. Большинство рекомбинантных белков в настоящее время продуцируются в прокариотических клетках (в основном бактерии *Escherichia coli*) и небольшом количестве хорошо охарактеризованных клеточных линий млекопитающих, таких как клетки яичника китайского хомячка (СНО). Другие системы используются в коммерческих процессах, но встречаются реже, включая клетки насекомых, дрожжи, водоросли и платформы бесклеточной экспрессии (67). Существует также несколько платформ, основанных на растениях и растительных клетках, но они не были включены в последние исследования рынка, что указывает на то, что они еще не занимают значительную долю производственных мощностей по производству белка.

Стандартные системы экспрессии - клетки млекопитающих и прокариот

Промышленность отдает предпочтение системам экспрессии рекомбинантных белков, которые имеют долгую и успешную репутацию, в частности, имея в виду три цели: высокое качество, высокий выход белка-производителя и низкие затраты. Кроме того, такие системы должны соответствовать требованиям промышленного процесса в отношении надежности и экономической устойчивости, а также должны соответствовать нормативным требованиям. Это особенно актуально для фармацевтических белков, производимых в соответствии с надлежащей производственной практикой (GMP), набором регламентов, гарантирующих, что биофармацевтические препараты являются полноценными с точки зрения активности и проч. параметров контроля качества от партии к партии, чтобы не допустить нанесения вреда пациентам. Поэтому

промышленность сосредоточила свои ресурсы на небольшом количестве клеточных систем, в частности, на клетках CHO и E. coli, которые в настоящее время считаются золотыми стандартами промышленного производства белков.

Многие сложные белки, включая большинство терапевтических антител, обычно продуцируются в клетках CHO, потому что они обладают способностью выполнять аутентичные посттрансляционные модификации, включая гликозилирование и фосфорилирование. Рекомбинантные белки, продуцируемые в клетках CHO, секретируются в культуральную среду для облегчения восстановления и очистки. Для увеличения продуктивности культур клеток CHO применяются различные стратегии (68), в том числе:

- (1) разработка производственных линий и векторов экспрессии,
- (2) амплификация кассеты экспрессии,
- (3) оптимизация среды для культивирования клеток, включая переключение от ранних составов, содержащих сыворотку, до химически определенных и почти свободных от белка составов, которые еще больше упрощают очистку белка,
- (4) увеличение плотности клеток во время культивирования
- (5) внедрение стратегий ферментации, которые уравнивают поступление питательных веществ при сохранении оптимальных условий культивирования.

Эти разработки привели к значительному увеличению урожайности. Например, в ранних процессах производства моноклональных антител титры достигали сотен миллиграммов на литр, но они увеличились до обычных титров 5^{10} г/л, а в некоторых случаях до 20 г/л (69), снизив стоимость товаров до 20 евро/г (70). В сочетании с GMP-совместимыми клеточными линиями, процессами и хорошо установленными процедурами трудно представить, что платформа CHO будет вытеснена какой-либо другой системой экспрессии для производства сложных белков в ближайшем будущем.

Хотя клетки млекопитающих предпочитают продуцировать сложные белки, с прокариотическими клетками намного проще обращаться и они намного дешевле с точки зрения требований к среде. Соответственно, если продукт представляет собой более простой белок, E. coli часто является идеальным хозяином для продуцирования. Действительно, первый рекомбинантный терапевтический белок (человеческий инсулин) был коммерчески произведен в E. coli с 1982 года (71). Многие другие коммерческие рекомбинантные белковые

продукты, включая цитокины для лечения рака или технические ферменты для промышленного применения, были произведены в *E. coli*, но ее статус в качестве прокариотического золотого стандарта в основном обусловлен историческими причинами, и ряд других прокариот может быть более подходящими кандидатами (72). Например, по данным (73) в качестве хоста использовали платформу на основе *Pseudomonas fluorescens* для крупномасштабного производства рекомбинантных белков, которые по умолчанию накапливаются в цитозоле или могут секретироваться в культуральную среду. Например, цитозольное накопление для производства не содержащего фенилаланина белка массой 19 кДа, который можно использовать для диетического лечения пациентов, страдающих фенилкетонурией (врожденным генетическим заболеванием), которая приводит к снижению метаболизма аминокислоты фенилаланина (74). Белок, не содержащий фенилаланина, можно легко выделить из клеток путем гомогенизации под высоким давлением и выделить с помощью одной стадии аффинной очистки. Простое культивирование в среднем масштабе во встряхиваемых колбах на 2,5 л и объемом культивирования 0,5–1,0 л позволило получить выход белка-продукта 2,5 г/л. Ферментация с подпиткой в биореакторах с рабочим объемом 5–350 л повысила производительность до 20 г/л, что позволило получить 3,5 кг целевого белка для испытаний на животных в течение нескольких недель и продемонстрировало возможность масштабного промышленного производства, которое сможет обеспечить тонны белка в качестве добавки для производства пищевых продуктов без фенилаланина.

Несмотря на доступность высокопроизводительных хозяев для экспрессии белков, существует постоянная потребность в улучшенных или полностью новых системах для снижения производственных затрат за счет повышения производительности, качества и/или выхода белка-продукта. В конце 1980х - начале 1990х годов растения и суспензионные культуры клеток растений были предложены в качестве альтернативных производственных систем (75). В частности, масштабируемость систем на основе растений в сочетании с низкой стоимостью выращивания растений была предсказана как основной фактор снижения производственных затрат. Однако это обещание еще предстоит полностью реализовать, в основном из-за низкого выхода белка-продукта в системах экспрессии на основе растительных клеток и высоких затрат на извлечение и очистку продукта.

Системы экспрессии на основе клеток растений и белки-продукты растительного происхождения

С 1990х годов многие исследователи стремились производить рекомбинантные белки в растениях. Обычно они отдавали предпочтение растениям, которые уже использовались для других исследовательских целей, потому что методы, необходимые для переноса генов, были легко доступны. Это привело к развитию чрезвычайно разнообразного набора производственных систем, включая целые растения, различные ткани и клеточные системы (нитевидные корни и культуры клеточных суспензий), а также многочисленные подходы к экспрессии (стабильно трансформированные трансгенные и транспластомные растения, системы временной экспрессии, индуцируемая экспрессия и проч. подобные стратегии (76). Поэтому подходящая платформа, вероятно, будет доступна для любого мыслимого продукта, но отсутствие стандартной платформы рассеивает и замедляет усилия по оптимизации производительности и затрудняет определение стандартов промышленного производства.

Что касается продуктов-кандидатов, исследования были сосредоточены в основном на биофармацевтических препаратах с более высокой добавленной стоимостью по сравнению с диагностическими и техническими белками. В этом контексте появились три основных класса белковых продуктов: антитела, вакцины-кандидаты и замещающие человеческие белки, такие как продукты крови (сывороточный альбумин человека), замещающие белки для общих и редких генетических заболеваний (желудочная липаза при муковисцидозе, инсулин при диабете, глюкоцереброзидаза для болезни Гоше), факторов роста и цитокинов (77). Рекомбинантные антитела, фрагменты антител и слитые белки антител стали наиболее распространенными продуктами, экспрессируемыми в растениях (78), поскольку они оба экономически важны как фармацевтические препараты (79), а также относительно стабильно и легко характеризуются. Это означает, что они накапливаются до высоких уровней (> 100 мг/кг веса свежего растения или > 100 мг/л питательной среды), их легко очистить даже из сложных растительных матриц, а их функциональность можно проверить с помощью простых анализов связывания. Однако титры антител в растениях все еще сильно отстают от выхода, достигаемого в настоящее время в клетках СНО, это ставит под сомнения тот факт, что растения когда-либо станут пригодными в качестве стандартной коммерческой платформы для наработки антител. Однако, существуют определенные нишевые рынки, где растения предлагают

возможности, которые не могут быть сопоставлены с клетками СНО или какой-либо другой платформой.

Многие исследования, связанные с производством рекомбинантных белков в растениях, не в состоянии пройти коммерческой фильтр масштабирования и повышения эффективности разработки, а вместо этого сосредоточены на задачах ранней стадии, таких как проверка экспрессии, оптимизация продукции и очистки до определенной степени, а также завершение начальных анализов функциональности (активности). Немногие исследования включали трансляционные исследования, демонстрирующие коммерческую конкурентоспособность, отчасти из-за финансовых и организационных проблем, которые необходимо преодолеть, прежде чем биофармацевтические препараты растительного происхождения могут быть протестированы в клинических испытаниях (прежде всего это относится к регламентирующей базе стандартов GMP и требований к фармацевтическим субстанциям, которые являются обязательным условием регулятора для испытаний на людях). Практически невозможно получить финансовую и коммерческую поддержку, если неясны рыночный потенциал и права интеллектуальной собственности, как в случае с большинством белковых продуктов, производимых на растениях. Но без серьезного экономического обоснования промышленность не перейдет от существующих систем производства к растениям, потому что риск не будет оправдан. Тем не менее, несколько кандидатов в биофармацевтические препараты растительного происхождения прошли клинические испытания, что помогло определить процессы, соответствующие GMP, которые сейчас одобрены регулирующими органами (80). На рынок вышло небольшое количество, первой из которых была рекомбинантная глюкоцереброзидаза (prGCD), родовое название талиглюцераза альфа, продаваемая как Elelyso, которая производится в клетках моркови компанией Protalix Biotherapeutics (81).

Учитывая длительные сроки и огромные инвестиции, необходимые для подтверждения концепции бизнес-потенциала биофармацевтических препаратов растительного происхождения, возможно менее рискованной бизнес-стратегией будет выбрать другие применения данной технологической платформы. Продукты, которые позволяют быстрее выйти на рынок из-за менее строгих нормативных требований, как, например, в случае диагностических, технических и косметических продуктов. Ключевые примеры включают диагностический реагент авидин, который был впервые коммерчески

произведен из кукурузы 20 лет назад (82) и до сих пор продается Sigma-Aldrich (каталожный номер A8706), и человеческий эпидермальный фактор роста, произведенный из ячменя в качестве косметической добавки, распространяемая компанией Sif Cosmetics (Исландия). Однако две основные проблемы, которые необходимо решить, прежде чем растения смогут стать более конкурентоспособными по сравнению с другими системами экспрессии, - это низкие выходы продукта и стоимость последующей обработки.

Проблемы, стоящие перед производством рекомбинантного белка в растениях

В 1995 г. секреторные антитела были продуцированы в растениях табака с титром 500 мкг/г свежего растительного материала (83). Хотя это было превышено модельными белками, такими как зеленый флуоресцентный белок, который временно экспрессировался в листьях *Nicotiana benthamiana* с выходом 4 мг/г сырой массы (84), или белок Cry2Aa2 *Bacillus thuringiensis* (Bt), который накапливается в виде кристаллов в хлоропластах табака с выходом ~ 5 мг / г сырого веса (85), другие продукты, включая антитела, редко накапливаются до уровней, превышающих 100 мкг/г свежего веса. И это несмотря на обширные исследования по оптимизации экспрессии и стабильности белка в растениях за счет воздействия на внутренние факторы (например, кассеты экспрессии, стратегии нацеливания на белок и коэкспрессию ингибиторов протеаз) и внешние факторы (например, параметры питания и физические параметры культивирования, влияющие на рост растений (86)). Кроме того, проблема очистки белка из сложных растительных матриц снижает конечный выход, одновременно увеличивая общие производственные затраты.

Выход рекомбинантного белка определяется продуктивностью хоста, биомассой экспрессирующего хоста в данном объеме и потенциалом для увеличения масштабов. Большинство подходов к повышению выхода нацелены на увеличение специфической для клеток продуктивности (qP) с помощью генной инженерии или оптимизации условий культивирования. В оптимизированных биопроцессах СНО qP может достигать 50–90 пг на клетку в день, тогда как секреторные плазматические клетки человека способны секретировать IgM со скоростью 200–400 пг на клетку в день (87). Редко можно найти значения qP, указанные для заводских систем. Для суспензионной культуры клеток табака с

максимальным выходом 100 мг/л полноразмерного антитела эквивалентное значение qP составляет 8,0 пг на клетку в день (88). Хотя это на порядок ниже, чем максимальные значения qP элитных клеточных линий СНО, тем не менее, это многообещающе, поскольку дальнейшая оптимизация белковой продуктивности растений, по-видимому, возможна путем контроля генетических и эпигенетических факторов, а также параметров культивирования (89).

Основным ограничением растительных систем экспрессии является их размер. По сравнению с клетками растений, клетки бактерий и млекопитающих довольно малы и достигают объема упакованных клеток (PCV) менее 5% в обычных пакетных культурах. Таким образом, общая стратегия повышения продуктивности заключается в увеличении плотности или количества клеток в промышленном производственном процессе, что приводит к почти 50% -ному содержанию PCV. Напротив, растительные клетки имеют значительно больший объем, что в основном связано с наличием доминирующего вакуолярного компартмента. Большой размер растительных клеток означает, что продуктивность суспензионных культур невозможно повысить за счет увеличения количества клеток, поскольку в конце периода культивирования PCV уже составляет 60–80% от объема культуры. Размер растительных клеток можно уменьшить, увеличив осмоляльность культуральной среды, чтобы уменьшить вакуоль, что приведет к увеличению количества клеток при той же PCV, но даже в этом случае растительные клетки остаются намного крупнее, чем клетки млекопитающих и бактерии (90).

Выход протеина также можно повысить за счет увеличения объема производства. Это включает простой процесс увеличения масштабов при работе с суспензионными культурами растительных клеток, но затраты также увеличиваются, что не помогает улучшить коммерческую привлекательность (91). Для целых растений, которые способны производить гораздо больше биомассы, чем обычные ферментеры с меньшими затратами, даже когда выращивание ограничивается теплицами. Даже в этом случае повышение выхода за счет увеличения общего производства биомассы, а не собственной продуктивности переносит производственную нагрузку на этапы экстракции и очистки белка, и это необходимо учитывать в отношении общих производственных затрат.

В конечном счете, растения обладают высокой способностью к синтезу белка, но производственная единица, представленная одной клеткой, слишком велика,

чтобы быть конкурентоспособной с меньшими клетками с популярных экспрессионных системах, которые достигают большей производительности при меньшей занимаемой площади. Одним из решений является удаление всех ненужных компонентов из растительных клеток, например, вакуоли, для концентрации их производственной мощности и одновременного устранения факторов, снижающих выход белка, таких как эндогенные протеазы растений (92). Аппарат синтеза растительного белка был отделен от ненужных и нежелательных компонентов путем приготовления бесклеточных лизатов растений. Наиболее широко используемые лизаты получают из зародышей пшеницы и содержат все необходимое для транскрипции и трансляции, но обширная промывка во время приготовления экстракта удаляет ингибиторы трансляции, так что в результате реакции транскрипции-трансляции *in vitro* достигаются выходы 100 мкг/мл за одну партию (93). В диализном мешке, в который непрерывно поступают субстраты и постоянно удаляются небольшие побочные продукты ингибирования, выход может достигать 1000 мкг/мл (94). Однако приготовление экстрактов из зародышей пшеницы отнимает много времени и стоит дорого, а возможность увеличения масштаба ограничена миллилитровым диапазоном (95).

Вот пример нишевой системы экспрессии на основе клеток растений. Бесклеточный лизат на основе клеток табака BY-2. Лизат BY-2 (BYL) достигает выходов до 270 мкг/мл при продуцировании флуоресцентного белка eYFP и включает сопряженную реакцию транскрипции-трансляции в простом 18-часовом периодическом процессе (96). Продуктивность системы BYL была увеличена до 3000 мкг/мл eYFP за счет оптимизации подготовки лизата и компонентов реакции, а также за счет расширения процесса транскрипции-трансляции до 24–48 часов за счет включения активных митохондрий, доставляющих энергию для биосинтеза белка (неопубликованные данные). Хотя известно, что модельные белки, такие как eYFP, накапливаются до очень высоких уровней, максимальные выходы оптимизированного BYL в 15 раз выше, чем у любой другой бесклеточной системы на основе партии эукариот, экспрессирующей аналогичные белки (рисунок 2), что демонстрирует огромную способность суспензионной культуры клеток табака для биосинтеза белков. Система BYL была коммерциализирована компанией LenioBio и продается под торговой маркой ALiCE1. Объем лизата до 150 мл можно приготовить в течение нескольких часов путем выделения протопластов с последующим удалением

вакуоли (которая содержит большую часть нуклеаз и протеаз, снижающих выход белка) центрифугированием плотности и окончательным механическим разрушением эвакуолированные протопласты (97). Интересно, что система ВУЛ содержит микросомы, везикулы, образующиеся в результате разрушения эндоплазматического ретикулума во время приготовления лизата. Следовательно, белки могут быть нацелены на микросомы путем включения N-концевых сигнальных пептидов, что делает возможным образование дисульфидных связей и эффективную укладку и сборку сложных и мультимерных функциональных белков, таких как ферменты, полноразмерные антитела и даже мембранные белки. Кроме того, нацеливание на микросомы делает возможным гликозилирование N-связанного белка. Однако выяснение детального профиля гликанов все еще не завершено. Бесклеточные платформы преимущественно используются в меньших масштабах (около 50 мкл) для скрининга и оптимизации белков, но приготовление и масштабирование ВУЛ просты и недороги. Таким образом, представляется возможным, что дальнейшее увеличение объема до 1–10 л позволит продуцировать количества рекомбинантных белков в граммах, особенно тех, которые трудно продуцировать в клеточных системах из-за их токсичности, нестабильности или несовместимости с внутриклеточными ферментами, такими как киназы (98).

Промышленные процессы экстракции и очистки рекомбинантных белков, продуцируемых клетками микробов и млекопитающих, хорошо отработаны, хотя последующая переработка по-прежнему является основным фактором, повышающим производственные затраты (99). Извлечение белка особенно просто, когда продукты секретируются в культуральную среду клетками, растущими в суспензии, что обычно имеет место в случае клеток СНО. Таким образом, использование синтетической безбелковой среды для культивирования клеток СНО позволяет почти полностью избежать загрязнения продукта эндогенными белками клетки-хозяина. Напротив, рекомбинантные белки, продуцируемые в целых растениях, должны быть извлечены из растительного материала, что требует удаления большого количества нерастворимых остатков и растворимых белков растительных клеток-хозяев во время последующей обработки. Даже когда рекомбинантные белки секретируются суспензионными культурами клеток растений, среда также содержит несколько секретируемых белков клетки-хозяина, что затрудняет очистку продукта.

В качестве модельного эксперимента, чтобы определить производственные затраты на производство человеческого белка в растительных клетках, исследователи (100) экспрессировали человеческое полноразмерное антитело M12 в растениях табака и очистили рекомбинантный белок из растительной матрицы. Было выращено 1440 трансгенных, гомозиготных T4 *Nicotiana tabacum* cv. Petit Havana SR1 выращивали в теплице, и выход антител до очистки составлял 400 мкг/г свежей ткани листа. Присутствие сигнального пептида KDEL на С-конце тяжелой цепи вызвало накопление рекомбинантного антитела в эндоплазматическом ретикулуме. Было собрано 200 кг листового материала через 8 недель после посева, и общий объем растворимых белков был извлечен с использованием специально разработанной крупномасштабной технологической установки. Для удаления нерастворимых остатков растительный экстракт пропускали через последовательный каскад фильтрации, состоящий из начальной рукавной фильтрации с последующими тремя этапами глубинной фильтрации с размерами исключения 8 1 и 0,3 мкм соответственно. Кроме того, осветленный растительный экстракт пропускали через фильтр 0,2 мкм перед заполнением в одноразовые пакеты, используемые для хранения, чтобы избежать бактериального загрязнения. Антитело M12 очищали из осветленного растительного экстракта с использованием четырех стадий процесса, то есть хроматографии на протеине А, хроматографии CaptoAdhere, ультрафильтрации и окончательной диафильтрации. Чистота антитела в конечном элюате была оценена как > 90%. Элюат с конечной стадии фильтрации содержал 0,5–5,0 единиц/мл эндотоксина и некоторое количество остаточного белка А (5–20 нг / мг IgG). Общий выход очищенного продукта составил 77г, что соответствует довольно высокому извлечению 88%. Общая стоимость процесса составила 87 550 евро, включая рабочую силу, расходные материалы и амортизацию инфраструктуры для выращивания растений и последующей обработки, а также всю необходимую аналитику, что эквивалентно 1'137 евро за грамм очищенных антител.

Системы на основе растений часто описываются как рентабельные из-за низкой стоимости выращивания. Однако, как обсуждалось выше для антитела M12, на культивирование приходится только 16% общих затрат на процесс, тогда как последующая переработка составляет львиную долю этих затрат из-за усилий, необходимых для извлечения белка из внутриклеточной среды и удаления не только нерастворимых компонентов растительного матрикса, но также и многие растворимые белки клетки-хозяина, которые высвобождаются вместе с

продуктом во время гомогенизации. Извлечение того же антитела из культуральной среды клеток табака ВУ-2 потребовало гораздо меньше усилий, но последующая обработка, тем не менее, составила 77% общих затрат на процесс (101). Продуктивность клеток ВУ-2 была в 20 раз ниже, чем у цельных растений табака, таким образом, стоимость товаров для очищенных антител была в 10 раз выше, чем для того же продукта, экстрагированного из цельных растений.

Низкая производственная площадь и высокая стоимость последующей обработки являются основными недостатками, ограничивающими коммерческое использование производственных систем на базе растений. Напротив, клетки СНО достигают высоких титров антител, и последующий процесс прост, снижая стоимость товаров до 200 долларов США за грамм (102), а в исключительных случаях - менее 25 долларов США за грамм (103). Как обсуждалось выше, многие группы применяют различные стратегии для повышения урожайности белка в растениях, хотя и с ограниченным успехом (104). Еще один многообещающий подход к повышению привлекательности производства на растительной основе - это снижение затрат на последующую переработку, например, путем нагревания экстрактов растений для достижения быстрого и эффективного осаждения белков клетки-хозяина (105) или путем разработки новых аффинных лигандов для повышения эффективности очистки (106).

Хотя растения не могут конкурировать с микробами или клетками млекопитающих в большинстве процессов производства белка, они становятся гораздо более привлекательными в рыночных нишах, опираясь на одну или несколько из следующих уникальных особенностей:

- Улучшенная функциональность белка. Многие биофармацевтические препараты содержат N-связанные гликаны, но растительные гликаны немного отличаются от человеческих гликанов, особенно остатки ядер β (1,2) -ксилозы и α (1,3) -фукозы, которые обнаруживаются в растениях, но не в эндогенных гликопротеинах млекопитающих. Поэтому несколько исследований были сосредоточены на гуманизации гликановых цепей в растениях путем нейтрализации растительных гликозилтрансфераз и введения их человеческих аналогов, чтобы избежать каких-либо побочных реакций при введении пациентам биофармацевтических препаратов растительного происхождения (107). Напротив, вакцины и некоторые биофармацевтические препараты для иммунотерапии рака могут получить пользу от растительных гликанов, потому что иммуногенность стимулирует активность антигенпрезентирующих клеток,

особенно через лектины или рецепторы маннозы/фукозы на поверхности дендритных клеток (108). Кроме того, некоторые терапевтические белки, несущие гликаны растительного происхождения, функционируют лучше, чем их нативные аналоги. Одним из примеров является Eleyso, рекомбинантная форма глюкоцереброзидазы человека, упомянутая выше. Он продуцируется в клетках моркови и направляется в вакуоль, потому что гликаны, специфичные для вакуолей, улучшают поглощение белка макрофагами человека (109). Другой пример - производство растительных аллергенов, требующих надлежащего представления растительных гликанов, чтобы сделать возможным обнаружение антител IgE против детерминант перекрестно-реактивных углеводов растений.

▪ Растения предлагают доступную стратегию производства вакцин для животных и терапевтических средств, особенно если их можно вводить местно или перорально, поскольку это позволяет избежать дорогостоящей последующей переработки, снижая производственные затраты настолько, чтобы сделать такие ветеринарные продукты гораздо более экономически конкурентоспособными. Пероральные вакцины и терапевтические средства можно вводить непосредственно в виде необработанных или минимально растительных тканей. Растительный матрикс может повышать эффективность вакцин и терапевтических средств, инкапсулируя их и защищая от переваривания, тем самым расширяя окно возможностей для воздействия на иммунную систему или клетки-мишени. В одном примере вакцину для домашней птицы, полученную на клетках суспензии табака, вводили в виде сырого экстракта цыплятам, чтобы защитить их от вируса болезни Ньюкасла (110). В другом примере горох, экспрессирующий паразитоспецифические антитела, вводили цыплятам для предотвращения желудочно-кишечного кокцидиоза (111).

- Скорость производства. Системы временной экспрессии позволяют производить рекомбинантные белки в течение нескольких дней. Следовательно, это особенно подходит для производства вакцин в чрезвычайной ситуации (например, эпидемия гриппа или пандемия COVID-29), которые необходимы в течение нескольких недель или месяцев после подтверждения последовательности гена. Переходную экспрессию легко масштабировать, проводя процесс агроинфильтрации в больших вакуумных резервуарах для получения граммовых количеств конечного продукта (112).

▪ Принятие потребителями. Производство рекомбинантных белков в растениях также может улучшить восприятие конечного продукта. Это особенно актуально

в случае косметических продуктов, поскольку растения считаются более естественными и экологически безопасными, чем клетки микробов и млекопитающих. Действительно, производство человеческого фактора роста в растениях ячменя рекламируется с изображениями зеленых растений, растущих в теплице.

- **Безживотное производство.** Системы растений позволяют производить рекомбинантные белки без использования каких-либо реагентов животного происхождения, что требуется при производстве терапевтических средств и вакцин для некоторых религиозных общин, веганов или людей с аллергией на животных. Кроме того, выгодно производить диагностические белки без загрязнения животных белков или эндотоксинов, чтобы избежать вмешательства в тесты с клетками, тканями или органами млекопитающих.

Выводы и перспективы

Несмотря на низкую производительность, большие производственные площади и высокие затраты на последующую обработку по сравнению с традиционными платформами, растениями и растительными клетками, они обладают некоторыми уникальными преимуществами, которые делают их привлекательными для определенных продуктовых линий, таких как белки, требующие специфических для растений гликанов, ветеринарные препараты, вакцины для экстренной помощи и белки животного происхождения. Однако перевод многих из этих продуктов из исследований в рынок происходит медленно, что ограничивает видимость и коммерческое использование растительных платформ для производства рекомбинантных белков. Коммерческий перевод проще и быстрее для нетерапевтических белков из-за меньшей нормативной нагрузки. Таким образом, эти продукты больше подходят для демонстрации экономической устойчивости производственных систем на основе растений. Напротив, терапевтические белки обещают более высокую прибыль, но их коммерциализация требует всесторонних и дорогостоящих доклинических и клинических исследований при поддержке промышленных партнеров, предоставляющих экспертные знания в области разработки лекарств. Поэтому многие исследования, касающиеся производства терапевтических белков в растениях, никогда не выходят за рамки экспрессии, очистки и

клеточного анализа. Прогресс в цепочке создания стоимости требует дополнительной работы, включая исследования токсичности, идентификацию биомаркеров для стратификации пациентов и терапевтического мониторинга, клинические испытания и одобрение страховыми и регулирующими органами. Дальнейшие коммерческие соображения включают интеллектуальную собственность / свободу управления портфелем, долю рынка, потенциальных конкурентов и время выхода на рынок. Вывод на рынок большего количества биофармацевтических препаратов растительного происхождения потребует значительных инвестиций и более тесного сотрудничества с фармацевтической промышленностью, регулирующими органами и клиницистами. Важно отметить, что это имеет смысл только в том случае, если продукт предлагает уникальные преимущества с точки зрения качества, эффективности, масштаба / сроков производства и / или стоимости, когда он производится на растениях, а не на клетках СНО или прокариотических системах экспрессии.

Глава 2. Сложившаяся практика применения БАВ

Синтетические биоактивные ингредиенты и их применение в медицине и фармацевтике.

Синтетические биоактивные ингредиенты, доступные в настоящий момент на рынке, в большинстве своём производятся синтетическим способом. К синтетическим биоактивным добавкам относятся витамины, антиоксиданты, пищевые волокна, минералы, жирные кислоты, пробиотики, аминокислоты. Согласно данным [grandviewresearch.com](https://www.grandviewresearch.com) рынок биоактивных молекул составил \$36 млрд в 2019 году.

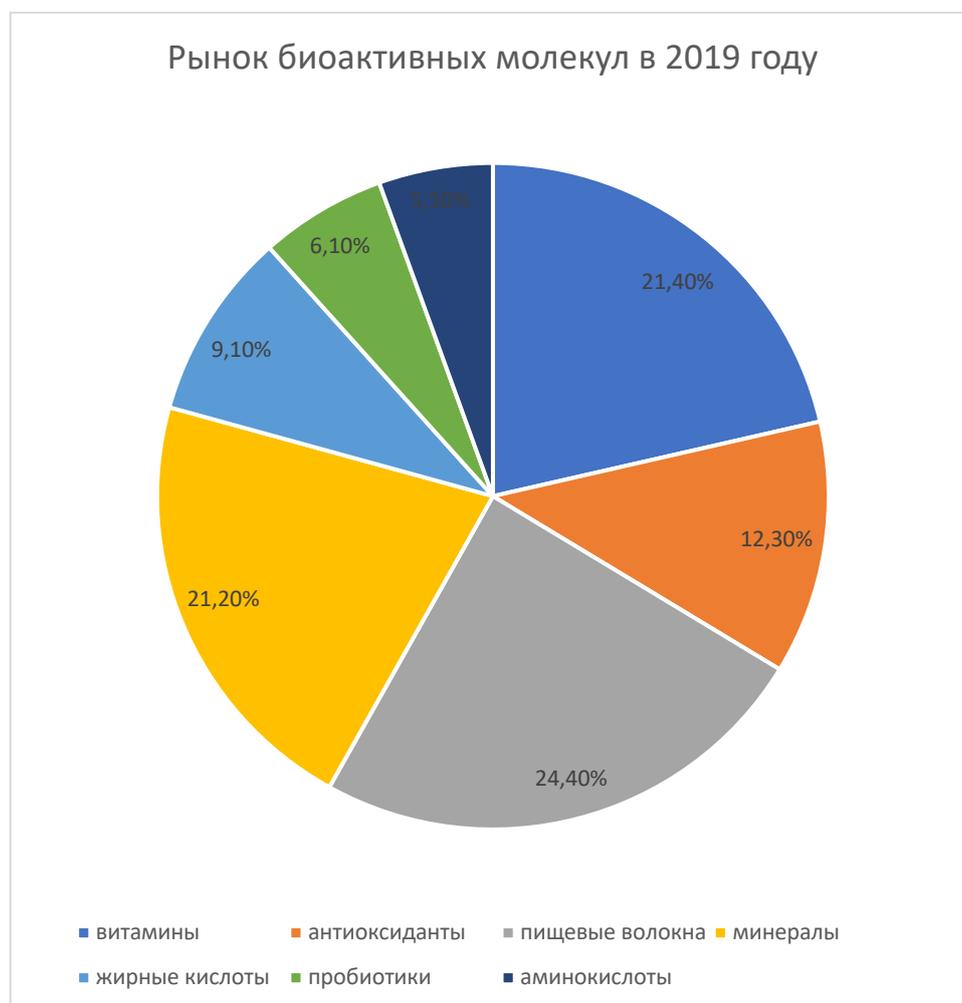


Рисунок 3. Рынок биоактивных молекул в 2019 году

Таблица 1. Рынок биоактивных молекул в 2019 году

Группа молекул	Доля рынка %	Размер сегмента \$ млрд
витамины	21,4	7,7
антиоксиданты	12,3	4,4
пищевые волокна	24,4	8,8
минералы	21,2	7,6
жирные кислоты	9,1	3,3
пробиотики	6,1	2,2
аминокислоты	5,5	2,0

Наиболее популярные биоактивные добавки, которые изначально были выделены из растений, а затем стали производиться синтетическим способом – это витамины и антиоксиданты. Изначально их выделяли из экстрактов растений и очищали химическим способом.



Рисунок 4. Рынок синтетических биоактивных молекул, изначально выделенных из растительных культур 2019 году

Таблица 2. Рынок синтетических биоактивных молекул, изначально выделенных из растительных культур 2019 году

Название сегмента	Доля рынка %	Размер рынка 2019 \$млрд
Витамины	33	2,8
Антиоксиданты	59	4,9
Прочее	8	0,7

Согласно данным портала marketsandmarkets.com весь рынок витаминов в 2019 году составил \$5,6 млрд, годовой рост составляет 7,3%.

Наиболее популярен среди подобных БАВ витамин Е. Согласно порталу gminsights.com рынок произведённого витамина Е оценивался в \$2 млрд в 2019 году (или 36% рынка витаминов), скорость роста данного рынка 4,3% в год. Витамин Е, полученный синтетическим способом занимает всего 4,5% рынка (\$90 млн).

Витамин А, который в основном используется в косметологической промышленности, имеет рынок около \$1,1 млрд. Из-за специфики применения значительная его часть (более 50%) производится синтетическим способом grandviewresearch.com.

Витамин С также производится синтетическим способом. Общий размер рынка витамина С по данным futuremarketinsights.com составляет \$2,2 млрд в 2019 году. Основные продукты на данном рынке: аскорбиновая кислота, аскорбат кальция, аскорбат натрия и витамин С (выделенный из растительного сырья). При этом синтетические продукты составляют 92% рынка.

Витамины группы В, D и К также производятся синтетическим способом. Однако поскольку размер данного рынка в виде сырья оценивается в \$2 млрд (т.е. чрезвычайно небольшой по мировым меркам), то открытых данных о данных рыночных сегментах на сайтах аналитических и информационных агентств найдено не было.

Рынок синтетических антиоксидантов составил \$7,7 млрд в 2019 году. К синтетическим антиоксидантам относят как витамины А, С и Е, полученные не из экстрактов растений, так и химические соединения: бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), третичный бутилгидрохинон (ТВНQ), пропилгаллат. Фармацевтическая отрасль покупает лишь 31% синтетических антиоксидантов и применяет их в основном в качестве вспомогательных веществ для создания готовых лекарственных форм или же лекарственных препаратов на основе витаминов.

Основные игроки отрасли: Lonza Group AG, Kamlin Fine Sciences Ltd., BASF SE, Cargill Animal Nutrition, DuPont Nutrition & Health Pet Food Solutions, Fencem Inc., Celanese Corporation, Ameri Pac LLC, Kemin Industries, Inc., Principle Solutions LLC, Trouw Nutrition USA LLC, Bill Barr & Co Inc., BioZyme, Inc., BIOTECNOLOGÍAS APLICADAS SL, Caldic USA Inc., Coralim Ingredients & Colours, DMH Ingredients Inc., Elanco Animal Health, FoodSafe Technologies, Infield Market, and Impextraco NV.

Анализ промышленной отрасли синтетических БАВ показал, что субстанции БАВ из списка, предоставленного Заказчиком, не присутствуют на рынке синтетических БАВ в настоящее время. Как было показано в разделе XXX, промышленных технологий получения указанных БАВ синтетическим способом или с применением биореакторов до настоящего времени не разработано.

Таким образом, в настоящий момент возможно рассмотрение применения указанных БАВ не как самостоятельных субстанций, а в составе Биологически активных добавок, полученных из природного сырья. Виды природного сырья, в которых найдены указанные БАВ, приведены в разделе «Описание БАВ».

Характеристика рынка БАД и растительного сырья, в том числе формы выпуска, дозировки и упаковки БАД

Для выработки рекомендаций по возможным формам выпуска, дозировки и упаковки БАД был проведен обзор рынка лекарственного сырья и БАД, получаемых из него в разрезе различных стран и групп потребления.

Тренды потребления натуропатических продуктов, направленных на профилактику заболеваний

Один из трендов в области медицины, который позволяет существенно снизить затраты на здравоохранения и фармацевтические препараты – это так называемое «осознанное потребление». Данный подход предполагает акцент осознанных усилий граждан на профилактику заболеваний и укрепления здоровья. Основными профилактическими средствами в настоящий момент являются функциональные продукты питания, натуропатические продукты и традиционные растительные лекарственные средства. По данным Всемирной

Организации Здравоохранения, от 70% до 80% населения во всем мире предпочитают профилактические и лечебные средства растительного происхождения, подвергшиеся минимальной обработке в процессе производства. Также, по данным Американского ботанического совета, с сентября 2017 года регистрируется небывалый рост активности по купле-продаже растительных лекарственных средств, более 7% в год. Данный потребительский запрос активно поддерживается маркетологами по всему миру: создаются бренды ЭКО-продуктов, ЭКО-препаратов, ЭКО-активных добавок, веган-продукции для питания и космецевтики. Таким образом пока лекарственные препараты синтетического или биотехнологического метода получения столкнулись с некоторым кризисом идей для новых продуктов, фитотерапия и растительные компоненты резко пошли в рост.

Растительное лекарственное сырье используется в настоящее время для производства более 40% всех лекарственных средств в мире. При разработке новых лекарственных препаратов все большее значение приобретают использование субстанций природного происхождения, каждый второй инновационный продукт является либо препаратом на основе натуральных компонентов, либо создан по их образцу. С 2008 года наблюдается экспоненциальный рост патентной активности в сфере создания фармацевтических субстанций растительного происхождения в виде индивидуальных соединений и их очищенных комплексов с последующим определением их безопасности и эффективности применения в фармацевтическом и косметологическом направлении (Рисунок 5). С другой стороны, пик по количеству патентов в год в области химического и биологического синтеза фармацевтических субстанций прошел еще в 2003 году и в настоящий момент активность снизилась практически на порядок (Рисунок 6 и 7 соответственно).

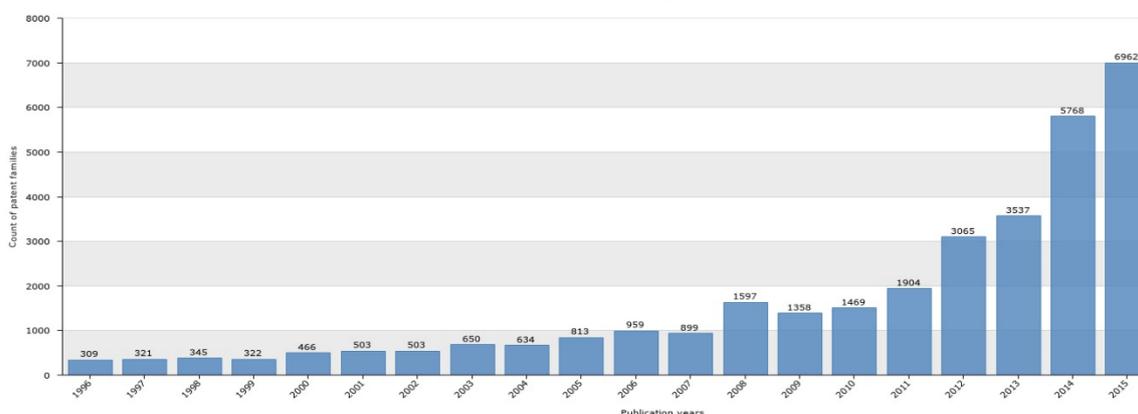


Рисунок 5. Количество патентов в мире по способу получения БАВ «Фитобиотехнология» за период 1996-2015 гг. (ретроспектива за 20 лет)

Комментарий: Фитобиотехнология (выделение из растительного сырья) – в данном направлении было выделено 30720 патентных семейств, 93332 патентных документов за исследуемый период. Как видно из данных, представленных на рисунке, в данной области наблюдается неуклонный рост патентной активности после 2008 г. Сопоставление данных патентной активности с относительно небольшими показателями российского рынка лекарственных растительных препаратов (около 9, 3 млрд. руб.), позволяет говорить о возможном взрывном росте в данного секторе науки и производства.

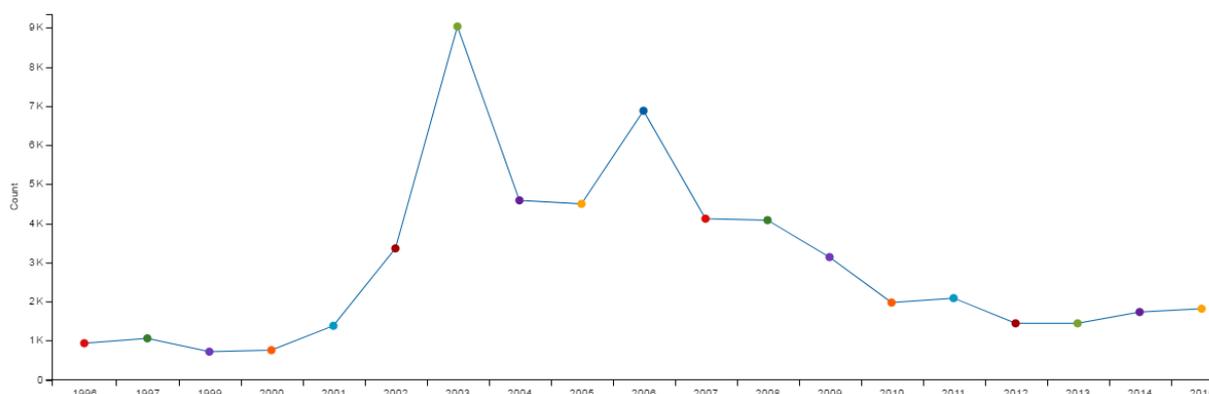


Рисунок 6. Количество патентов в мире по способу получения БАВ «Химический синтез» за период 1996-2015 гг. (ретроспектива за 20 лет)

Комментарий: Химический синтез – в данном направлении было выделено 26422 патентных семейств, 994165 патентных документов за исследуемый период. Наблюдается спад патентной активности после 2003 года, рынок достиг насыщения, объем рынка препаратов, полученных методами химического синтеза в России самый большой – более 245 млрд. руб. за 2015 год в денежном выражении.

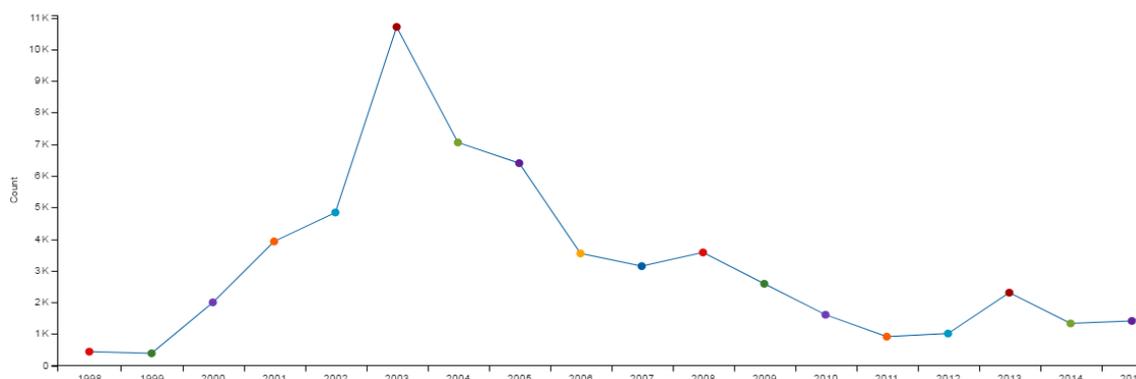


Рисунок 7. Количество патентов в мире по способу получения БАВ «Биотехнологии» за период 1996-2015 гг. (ретроспектива за 20 лет)

Комментарий: Биотехнологии (микробный и полумикробный синтез) – в данном направлении было выделено 29376 патентных семейств, 1093507 патентных документов за исследуемый период. Наблюдается спад патентной активности после 2003 года, в настоящее время наблюдается устойчивый интерес к препаратам данного способа применения, однако, общий тренд развития указывает на то, что возможности для роста будут исчерпаны через несколько лет, объем рынка препаратов, полученных с использованием биотехнологий в России средний – более 64,2 млрд. руб. в стоимостном выражении.

Анализ мировых тенденций, проведенный Newman и Cragg (J. Nat. Prod., 2016), свидетельствует, что за период с 1981 по 2014 годы доля зарегистрированных новых лекарственных средств растительного происхождения составила 33%. При этом большая доля веществ, обозначенных как «синтетические» является аналогами природных соединений. В целом, число исследований, проводимых в мире в области природных соединений, как и число патентов на новые лекарственные вещества, технологии их получения и способы применения остается на неизменно высоком уровне (по данным National Center for Biotechnology Information, <http://www.borovic.ru/uspto.html>; <http://patft.uspto.gov/>; <http://patents.justia.com/>; <http://patscape.ru>). Анализ патентного поля демонстрирует, что оно открыто для патентования новых химических соединений растительного происхождения, способа их получения, технологии лекарственных форм, комбинаций веществ, новых методов применения, технологий культивирования. При этом зафиксирована тенденция к повышению интереса к комплексным растительным препаратам из числа вновь выделяемых низкомолекулярных веществ растительного происхождения.

Очевидно, что мировой рынок лекарственных средств на основе природных соединений находится в стадии «взрывного роста» и России критически важно решить задачу как импортозамещения, так и занять свою нишу на мировом рынке разработок в области средств природного происхождения и инновационного производства фармацевтических субстанций растительного происхождения для использования в косметологической и фармацевтической индустрии.

С другой стороны, в странах с развитой культурой применения традиционных растительных лекарственных средств (ТРЛС), сухое растительное

лекарственное сырье используется непосредственно для приготовления отваров, но все большую популярность приобретает производство и применение концентрированных жидких, сухих и гранулированных экстрактов лекарственных растений. Объем рынка потребления ТРЛС постоянно растет, только в Китае он составляет уже более 100 млрд. долларов и удваивается каждые 5-6 лет, а темпы роста производства и потребления высоко маржинальных концентрированных экстрактов практически удваиваются каждый год, а их доля составляет уже 10-15% внутреннего рынка ТРЛС в Китае. В то же время, внутренние ресурсы Китая для выращивания лекарственных растений исчерпаны, количество земель, пригодных для сельского хозяйства сокращается последние 15 лет на 6% в год, а качество растительного сырья и готовых лекарственных средств неуклонно падает из-за экологического загрязнения.

Китай, будучи основным поставщиком и потребителем средств традиционной китайской медицины по всему миру, является наиболее перспективным партнером для России. Правительство Китая имеет намерения значительно расширить этот сегмент в экономике.

Перечисленные выше факторы создают предпосылки для возрождения и развития в России отрасли экологически чистого лекарственного растениеводства и инновационного производства фармацевтических субстанций растительного происхождения, а также высоко маржинальных концентрированных жидких, сухих и гранулированных экстрактов лекарственных растений и создания точки роста для АПК России с экспортным потенциалом, соизмеримым с экспортным потенциалом углеводородов.

На горизонте планирования (2035 год) объем экспорта ТРЛС только в Китай может составить более 100 млрд. долларов в год (около 25% китайского рынка).

Рынок растительного лекарственного сырья и натуропатических средств

Устойчивый рост популярности натуропатических методов профилактики традиционной и народной медицины среди населения придаёт всё большую ценность лекарственным средствам для профилактики и лечения, доврачебной само- и взаимопомощи. Данный тренд особенно популярен в странах, которые

ранее относились ООН к Развивающимся странам, но за последнее десятилетие сильно отстали от Китая, России, Бразилии и т.п.

В данных странах характерно наличие проблем, ассоциированных с голодом и дефицитом калорий, дефицит железа и витаминов, которые представляют смертельную угрозу для некоторых жителей страны. К ним относятся Индия, страны Средней Азии, подавляющая часть стран Латинской Америки (кроме Бразилии), ЮАР. Правительства данных стран рассматривают в качестве одной из возможных мер Первичной Превенции разработку программ корректировки пищевого поведения и протоколов лечения/устранения сопутствующих заболеваний как для взрослых, так и для детей. Одним из основных инструментов поддержания подобных программ могут стать генномодифицированные растения и лекарственные травы, поскольку финансовых возможностей бюджетов данных стран недостаточно для высоко-технологичных методов улучшения эпидемиологического фона в стране.

Ожидается, что следующие 10 лет именно за счёт этих стран будет происходить рост рынка растительных биоактивных молекул. В то время как Отстающие страны (Африканский регион, Бангладеш и проч.) окажут наименьшее влияние из-за отсутствия осведомлённости и финансовых средств.

В это время растительные компоненты регистрируются в основном по упрощённой схеме (как средства местного применения) или же как биоактивные добавки к пище или косметическим продуктам (а значит, проходят проверку только на безопасность, но не на эффективность и им не требуется доказывать научными способами механизм действия своих продуктов).

С точки зрения рыночных аналитиков рынок фитотерапии включает продукты, полученные из растений и потребляемые непосредственно, с минимальной обработкой. Минимальная обработка растительного сырья и отсутствие синтетических соединений считается безусловным плюсом как с точки зрения прохождения регуляторных процедур, так и с точки зрения конечного потребителя и новых цифровых маркетинговых каналов, которыми этот потребитель пользуется (e-commerce).

Общемировой тренд последних десятилетий на персонализацию лекарственных средств, был активно подхвачен врачами традиционных медицинских систем (аюрведы, традиционной китайской и тибетской медицины), так как позволяет более внятно объяснить современному профессиональному медицинскому сообществу особенность применения традиционных лекарственных растительных средств (ТРЛС), которые применяются строго при определенных

состояниях, причем, как правило, одновременно несколько разных многокомпонентных продуктов по определённой схеме.

По данным аналитического агентства globenewswire.com мировой рынок лекарственных растений, как сырья для создания готовых форм (лекарственных, пищевых или косметических) составил в 2018 году \$97,0 млрд, его годовой рост оценивается как 5,88% в год.

Сырьё лекарственных трав традиционно делят на 3 типа: высушенные растения или их части (листья, корни и кора, плоды), порошок и жидкие экстракты (в основном в растворе масел или спиртов). Поскольку транспортировка высушенных растений существенно увеличивает стоимость сырья за счёт затрат на логистику, то обработка сырья преимущественно идёт на месте выращивания. Абсолютные лидеры рынка по выращиванию растений – это фермерские хозяйства на территории Китая и Индии. Такие страны, как Болгария, Марокко и Южная Африка, являются одними из ведущих стран-экспортеров лекарственных трав. Порошковые виды обработанного сырья преобладают в мире – 43%, в особенности они популярны в Индии и Китае. В Европе наиболее популярны жидкие экстракты, однако в мире их закупается лишь 36%. И только 21% приходится на необработанные корни, кору, высушенные листья и плоды). Определённый потенциал в данном направлении есть и у России. В СССР были самые большие в мире плантации лекарственной ромашки и располагались они в Крыму. На сегодняшний день пальма первенства по выращиванию ромашки лекарственной и календулы (наиболее популярных трав в мире) принадлежит Марокко и Израилю. Россия до 90-х годов заготавливала ежегодно до 50 тыс. тонн только дикорастущего растительного лекарственного сырья. В 1990 году было заготовлено 39 500 тонн дикорастущего лекарственного сырья, а в 2000 году – всего 12 000 тонн. За последние годы заготовки резко сокращены и отрасль лекарственного растениеводства практически прекратила свое существование. На сегодняшний день российская Ассоциация производителей и потребителей традиционных растительных лекарственных средств, при поддержке НТИ, ведёт работу по кооперации российских фермеров и возрождению традиций лекарственного растениеводства. За 2017-2020 годы было создано 30 федеральных площадок по интродукции востребованных на рынке лекарственных растений во всех климатических зонах. Данная мера закладывает возможности по выращиванию более 50 наименований лекарственных растений, востребованных в Китае. Рассчитана наиболее

универсальная экономическая модель подобного аграрного хозяйства. Культивирование лекарственных растений по сравнению с зерновыми культурами:

- Позволяет получить выручку с одного гектара более чем в 14 раз выше
- Требуется создания значительно большего количества рабочих мест (в 8 раз больше)
- В пересчете на один гектар, налогов выплачивается более чем в 15 раз больше
- Прибыль более чем в 30 раз больше
- Позволяет использовать не задействованные и не удобные для культивирования зерновых культур территории
- Значительно повышает устойчивость предприятия и снижает риски при снижении урожайности, цены реализации и увеличения затрат на оплату труда и других расходов, а также повышает инвестиционные возможности предприятия

В 2014 году только в Китае рынок традиционных растительных лекарственных средств (и в минимально обработанном виде, и готовых форм) составил около \$30.9 млрд. с темпами роста 20% в год. Ожидается, что на волне пандемии COVID-19 в Китае рынок традиционных растительных лекарственных средств в 2020 году вполне вероятно будет более \$76 млрд. Для удовлетворения потребности более 200тыс.тонн растительного лекарственного сырья импортируется в КНР каждый год.

Это связано с тем, что Китай практически исчерпал свои природные ресурсы, в том числе и для выращивания лекарственных растений. В течение последних 15 лет площадь сельхозугодий ежегодно сокращается на 6 %. Дальнейший рост рынка растительных лекарственных препаратов Китая возможен только за счет ресурсов других стран и в первую очередь ближайших соседей: России и Средней Азии. Если предположить, что Россия сможет занять хотя бы 30% рынка Китая, это составит уже около \$100млрд. экспортного потенциала в этой отрасли.

Однако, как было отмечено выше популярность определённых лекарственных растений очень сильно зависит от территории и преобладающей школы традиционной или народной медицины. Вот примеры прочих популярных лекарственных трав, которые прочно держат пальму именно мирового первенства последние десять лет: *Marrubium vulgare*, *Cinnamomum spp.*,

Vaccinium macrocarpon, *Echinacea*, *Camellia sinensis*, *Curcuma longa*, *Actaea racemosa*, *Aloe vera*, *Zingiber officinale*, *Cocos nucifera* и другие. Травы, которым посвящено исследование распределяются следующим образом:

- Диаскорейя – наиболее популярен в России и Восточной Европе;
- Женьшень – наиболее популярен в Китае и Средней Азии;
- Кодонopsis мелковолооситый – наиболее популярен в Азии;
- Лапчатка белая – наиболее популярен в России и Европе;
- Левзея сафлоровидная – наиболее популярен в России и Средней Азии;
- Лимонник китайский – наиболее популярен в России и Средней Азии;
- Любка двулистная – наиболее популярен в Европе и Азии;
- Родиола розовая – наиболее популярен в Европе, Азии и Северной Америке;
- Сапожниковия растопыренная – наиболее популярен в России и Средней Азии;
- Шлемник андорахновидный – наиболее популярен в Китае и Северной Америке;
- Шлемник обыкновенный – наиболее популярен в Китае и Северной Америке;
- Шлемник байкальский – наиболее популярен в России и Средней Азии;
- Элеутерококк – наиболее популярен в России и Средней Азии;
- Ятрышник – наиболее популярен в Европе и Северной Африке.

Популярность лекарственных растений привязана к ареалу их обитания, а также популярности в региональных традиционных медицинских системах, в которых сохранились традиции культивации и приготовления различных средств из лекарственных растений: традиционная китайская медицина, традиционная индийская медицина (Аюрведа), тибетская медицина, европейская школа традиционной медицины (ТЕМ) и др.

Основные регионы, потребляющие сырьё из лекарственных трав.

Потребление растительного лекарственного сырья в 2020 году

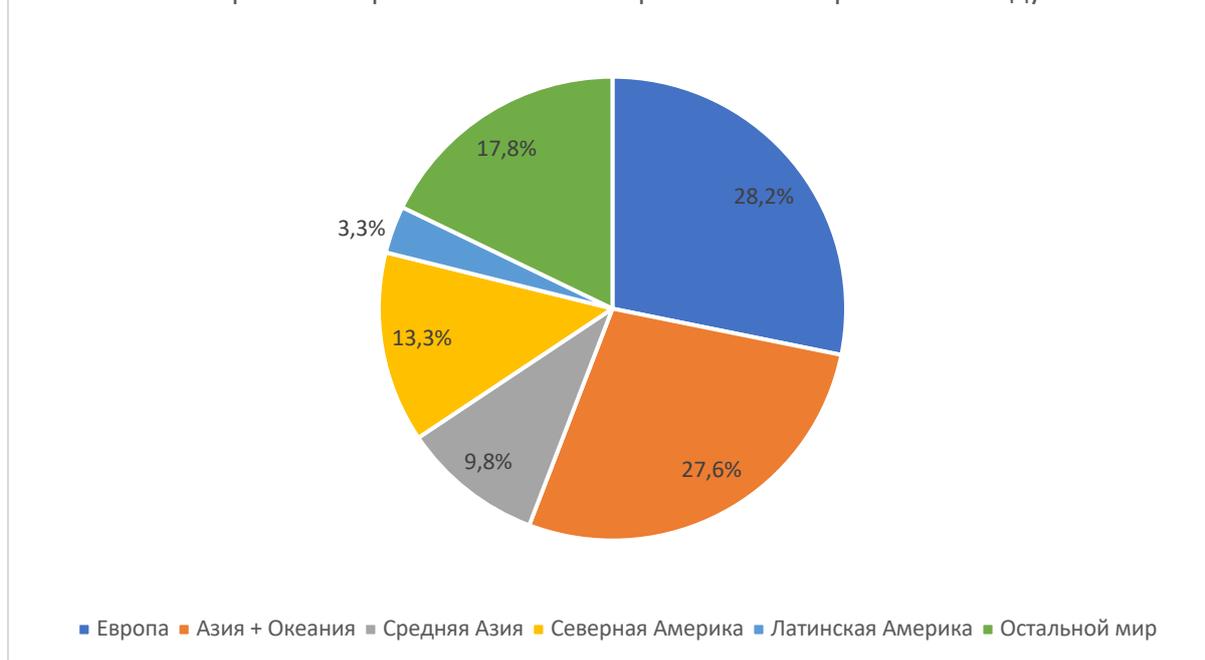


Рисунок 8. Потребление растительного сырья по регионам в 2020 году

Потребление растительного лекарственного сырья в 2030 году



Рисунок 9. Потребление растительного сырья по регионам в 2030 году

Таблица 3. Статистика и прогнозы потребления растительного сырья

Регион	Доля рынка	Рост потребления % в год	Ожидаемые доли рынка к 2030 году
Европа	28,2%	5,5%	8,9%
Азия + Океания	27,6%	10,0%	14,6%
Средняя Азия	9,8%	13,6%	21,5%
Северная Америка	13,3%	9,7%	14,2%
Латинская Америка	3,3%	14,8%	24,4%
Остальной мир	17,8%	11,0%	16,3%

Отдельно стоит отметить, что по совокупности факторов 2020 год может стать переломным в сфере культивирования лекарственных растений. В связи с пандемией COVID-19 в марте 2020 года рынки Китая столкнулись с резким повышением спроса на растительное лекарственное сырье, что привело к росту цен на конечные продукты на 20-30%. В марте-апреле на пике новостей о возможности второй волны эпидемии в Китае и информации министерства здравоохранения КНР, что некоторые растительные лекарственные средства традиционной китайской медицины оказалась эффективным средством профилактики и лечения пациентов, перенёсших COVID-19 в лёгкой и типичной форме, а также реабилитации после перенесенного заболевания, что привело к увеличению возможностей местных и международных брендов, поставляющих растительное лекарственное сырье. Это говорит о том, что в нынешней ситуации ожидается рост рынка за счет резкого роста потребительского спроса. Однако рынок растительного лекарственного сырья в силу объективных причин не может увеличиться достаточно быстрыми темпами для того, чтобы удовлетворить спрос, созданный пандемией COVID-19. Тем не менее был зафиксирован значительный рост финансовой активности в области слияний и поглощений компаний этого рынка. Ожидается, что подобная активность приведёт к тому, что в 2020 году рынок растительного лекарственного сырья вырастет не на 6%-7,7% как предполагали ранее аналитические агентства, а более 10%. В последствии, если спрос сохранится, то возможен рост рынка растительного лекарственного сырья в 4,7 раз к 2030 году. Ожидается, что рост

рынка будет сопровождаться увеличением рентабельности производства по всей цепочке создания ценности, что сделает весь рынок более прибыльным. Помимо рыночных динамик, вызванных пандемией COVID-19, на рынке растительного лекарственного сырья присутствует ещё несколько тенденций, позволяющих прогнозировать взрывной рост рынка.

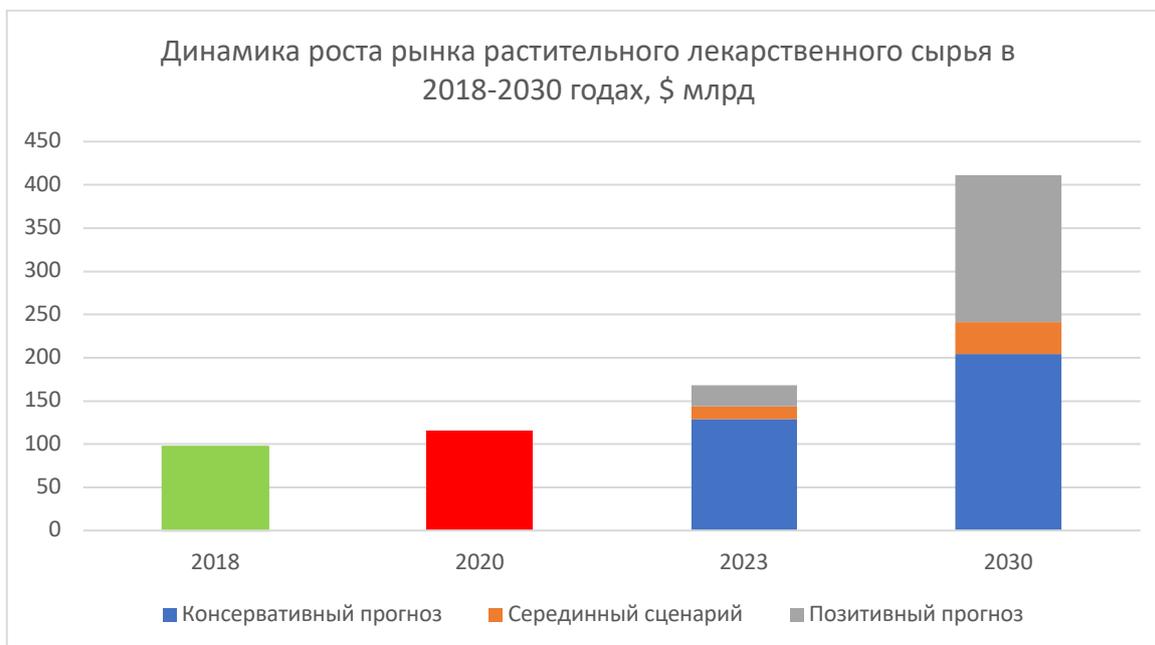


Рисунок 10. Динамика роста рынка растительного сырья в 2017-2030 годах

Таблица 1. Рынок мирового растительного лекарственного сырья (globenewswire.com)

Название рынка	Период прогноза	Размер, \$ млрд	CAGR
Рынок мирового растительного лекарственного сырья	2023	129	Консервативный прогноз 5,88%
	2023	168	Позитивный прогноз 13,6%
	2023	144	Серединный сценарий 7,7%
	2030	204	Консервативный прогноз 5,88%
	2030	411	Позитивный прогноз 13,6%
	2030	241	Серединный сценарий 7,7%
	2018	97	Факт
	2020	115	Факт (рассчитан по объёму уже выращенного сырья)

Растительные лекарственные средства традиционной китайской медицины, японской медицины КАМПО и аюрведы набирают всё большую популярность на рынках Европы и США. Обусловлено это тем же потребительским трендом: всё чаще традиционная китайская медицина, КАМПО, аюрведа и их растительные лекарственные средства выбираются покупателями в качестве профилактических средств для поддержания иммунитета и общего тонуса организма. В 2020 году на фоне COVID-19 наблюдается всплеск спроса на растительные лекарственные средства такого рода и в Европе, и в США.

Ещё одним трендом к росту рынка органических лекарственных трав в странах с развивающейся экономикой является старение населения, большое количество пожилых людей определяет натуральные и растительные препараты как наиболее эффективные и экологичные. Учитывая, что на сегодняшний день ни в одной из стран мира не существует программы превенции заболеваний, ассоциированных со старением, то существует однозначная зависимость: чем больше растёт доля пожилых людей в стране (возраст 65 лет и более), тем больше увеличиваются продажи продуктов на основе растительного лекарственного сырья. Согласно отчету ОЕСД, почти 20% населения Европы и 16% населения США составляют пожилые люди старше 65 лет, что почти в 2 раза больше, чем в среднем по миру. В развивающихся странах таких как Россия, Китай, Индия количество пожилых людей старше 60 лет составляет 21%, 17% и 22% соответственно. Поскольку развивающиеся страны имеют менее развитую социальную структуру, поддерживающую пожилых людей, и значительно большее количество населения, то ожидается, что в ближайшем будущем спрос на лекарственные травы вырастет из-за проблем, связанных со старением населения именно в развивающихся странах.

Ещё один тренд для роста рынка лекарственных трав – это культурные и лечебные традиции Азии. В азиатских странах традиционная и народная медицина и лекарственные травы считаются более надежными по сравнению с современными европейскими лекарствами. В текущем году в Южной Азии лекарственные травы, используемые в качестве лекарств, составляли почти 1/3 рыночного спроса в регионе.

Стратегическое расширение в отрасли останется ключевым императивом. И если производители лекарственных трав реализуют его путём укрупнения хозяйственных объектов по выращиванию лекарственных трав, то ведущие

игроки рынка по производству конечных продуктов сосредотачиваются на расширении за счет запуска новых продуктов. Кто-то реализует эту задачу за счёт покупки стартапов, а кто-то сосредотачиваются на собственных исследованиях и разработках для сохранения доли рынка. Лидером по инвестициям в научные исследования и разработки является Европа, благодаря законодательному решению, которое развязало руки огромного количества инвесторов для перепрофилирования EU regulation, 2004/24/EC (Traditional Herbal Medicines Product Directive). Инвестиции реализуются за счёт частно-государственного партнёрства (грантовые программы при софинансировании частного бизнеса), например, EUROCAM. Основная инвестиционная цель данного партнёрства – это стандартизация подходов к тестированию и контролю качества растительных лекарственных средств. Во время пандемии среди рыночных игроков не произошло замедления, расширения продуктового портфеля продолжилось за счет добавления нового ассортимента, а темпы инвестиций в исследования и разработки не снизились.

Например, в марте 2020 года Центральный институт лекарственных и ароматических растений США выпустил на рынок дезинфицирующее средство на основе растительного лекарственного сырья как стратегический продукт, ориентированный на растущий спрос на дезинфицирующие средства. В декабре 2019 года Farlong Pharmaceutical выпустила новую БАД NotoGinseng Steamed Powder для повышения иммунитета и сияющей кожи.

В ноябре 2019 года Pukka Herbs запустила линию смешанных растительных лекарственных средств на кремовой основе для повышения иммунитета в трех вариантах: Cacao Maca Majesty, Night Time и Turmeric Glow.

Влияние Covid-19 на спрос на рынок лекарственных трав при различных сценариях будет различно. Существующие игроки конвенциональной (классической) фармацевтической индустрии предлагают множество решений для противодействия растущему спросу на лекарственные травы. В то время как страны, в наименьшей степени затронутые карантином, сосредоточили внимание на высоком уровне производства для поддержания рыночного спроса. Ожидается, что во время пандемии рынок лекарственных трав, косметики и нутрицевтиков будет расти. При оптимистичном рыночном сценарии, когда карантинные меры будут продлены на третий и четвертый квартал 2020 года, то максимальный пик доходности ожидается в первых двух кварталах 2021 года. А некоторая потребительская привычка может вывести рынок данных средств на

новый уровень. Однако, если эпидемиологическая блокировка будет снята в большинстве стран к концу второго и третьего квартала 2020 года то, рыночная прибыль достигнет пика в 2020 году, а новые потребительские привычки просто не успеют сформироваться. При пессимистическом сценарии рынок будет стремиться к росту акций основных рыночных игроков первые три квартала 2020 года, а затем стабилизируется, т.к. на отрасль начнут влиять основные экономические тренды: снижение потребительских расходов из-за увольнений и замедление экономического роста.

К ведущим игрокам на мировом рынке фитотерапии (растительных лекарственных средств и биодобавок) относятся Arkopharma, Beovita, Schaper & Brummer, Venus Pharma GmbH, Arizona Natural Products, Dasherb Corp., ZeinPharma Germany GmbH, Hishimo Pharmaceuticals и Bayer AG, Himalaya Global Holdings Ltd., Venus Pharma GmbH, Patanjali Ayurved, Blackmores Ltd, Willmar Schwable India Pvt. Ltd, Dabur

По данным аналитического агентства medgadget.com в 2017 году рынок продуктов на основе лекарственных трав составлял \$50,6 млрд и до 2020 года прогнозировался рост 6,45% в год. Реальный рост составил 7,6% в год и к 2019 году рынок достиг размера \$63 млрд. Начиная с 2020 года в связи с ускорением роста, вызванного пандемией COVID-19, и притоком инвестиций в новые продукты, аналитики прогнозируют рост 20,5% годовых.

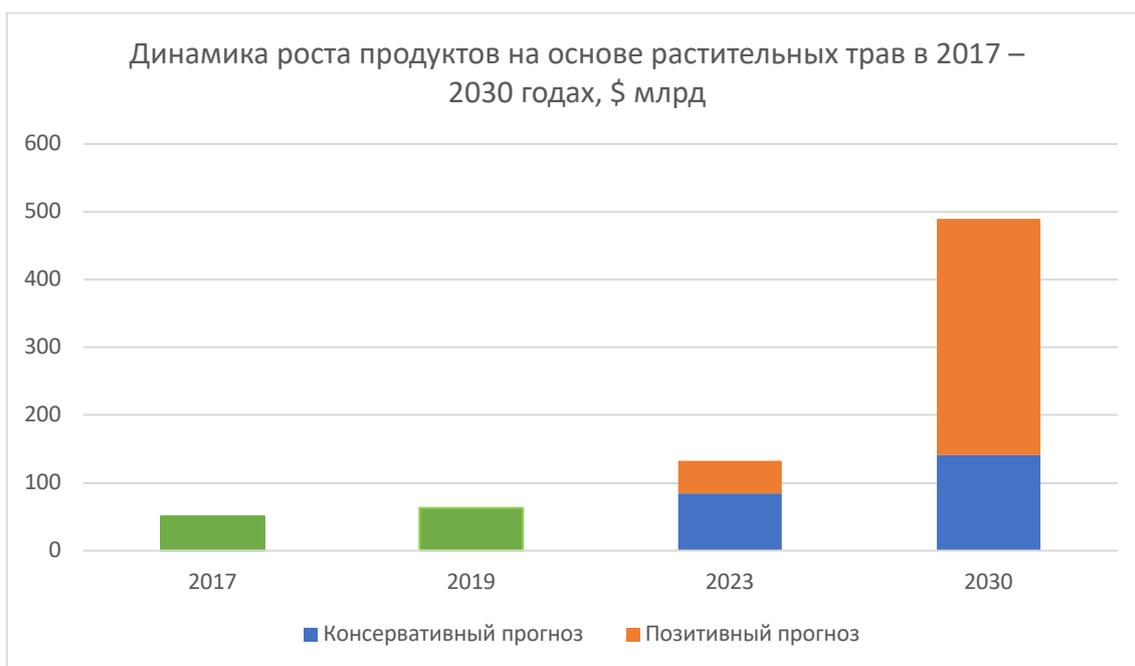


Рисунок 11. Динамика роста продуктов на основе растительных трав в 2016 – 2030 годах

Таблица 2. Динамика развития рынка продуктов на основе лекарственных трав

Рынок продуктов на основе лекарственных трав	Размер рынка, \$ млрд	CAGR скорость роста
2017	50,6	7,6% (<i>прогнозный 6,45%</i>)
2019	63,0	фактический
2023	132,8	20,5% <i>позитивный сценарий</i>
2023	84,4	7,6% <i>консервативный сценарий</i>
2030	490	20,5% <i>позитивный сценарий</i>
2030	141	7,6% <i>консервативный сценарий</i>

Из рыночных оценок рынка и фактических данных хорошо заметно, что рынок готовых лекарственных форм и биодобавок существенно меньше рынка сырья лекарственных трав. Это говорит о том, что существенная доля потребителей во всех странах мира предпочитает покупать либо необработанные лекарственные травы, либо наименее обработанные их фракции, такие как порошки и жидкости (в виде экстрактов и эфирных масел). Данные продукты по нашим оценкам могут составлять до 47% рынка или \$59 млрд в денежном выражении, наиболее велика их доля в Юго-Восточной Азии и Средней Азии.

Рынок непосредственно готовых лекарственных форм и продуктов для здоровья подразделяют на следующие категории: медицинские чаи, биоактивные добавки (которые производятся в форме капсул, таблеток и сиропов), аюрведические джемы (традиционные средства аюрведической медицины), косметические средства для ухода за кожей, ароматерапия и проч.

(Диаграмма – рынок готовых лекарственных форм и биодобавок)

Рынок готовых лекарственных форм и пищевых добавок

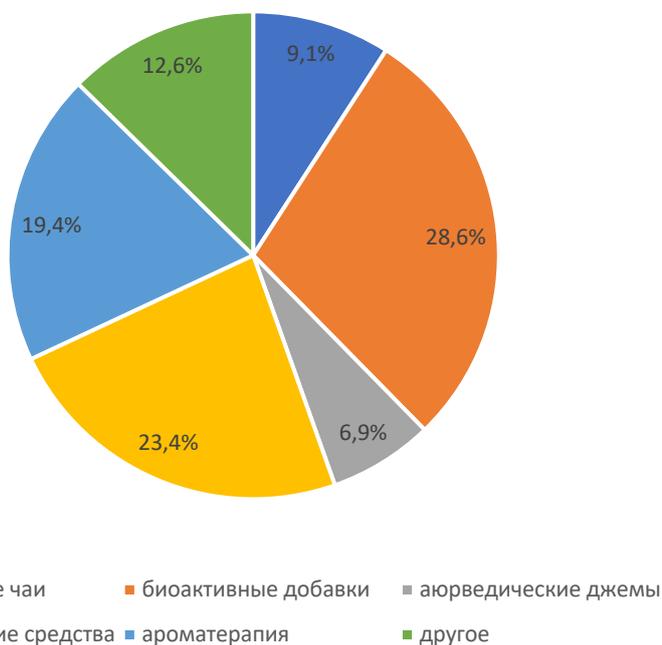


Рисунок 12. Рынок готовых лекарственных форм и биодобавок

Таблица 3. Распределение рынка готовых лекарственных форм и биодобавок по типам продуктов.

Готовые лекарственные формы и пищевые добавки	Доля рынка 2019	Размер рынка, \$ млрд
медицинские чаи	9,1%	5,7
биоактивные добавки	28,6%	18,0
аюрведические джемы	6,9%	4,3
косметические средства	23,4%	14,7
ароматерапия	19,4%	12,2
другое	12,6%	7,9

Биоактивные добавки выпускаются в форме капсул и таблеток, сиропов (и проч. жидких формы) и порошков. Форма потребления биоактивных добавок во многом зависит от культуры потребления, которая определяется преобладающей школой традиционной и народной медицины в регионе. Так, например, китайская традиционная медицина отдаёт предпочтение жидким лекарственным формам таким как отвары, экстракты и настойки. В то время как

индийская школа Аюрведы предпочитает использовать порошки и джемы. Европейская школа традиционной медицины чрезвычайно часто обращается к медицинским чаям, а также капсулам и таблеткам.



Рисунок 13. Сегмент биоактивных добавок по формам выпуска

Таблица 4. Распределение сегмента биоактивных добавок по формам выпуска.

Сегмент биоактивных добавок	Доли %	Общий размер \$, млрд
капсулы и таблетки	54,9%	9,88
сиропы и настойки	26,0%	4,69
порошки	19,0%	3,43

С точки зрения Регулятора рынок лекарственных форм и биоактивных добавок отнюдь не однороден. Наименьшие требования регуляторы всех стран выставляют к т.н. медицинским чаям. Подавляющая их часть представляет из себя мелконарезанные высушенные лекарственные травы, сбор и обработка которых лицензируются регуляторами. Соответственно для выпуска подобной продукции требуется лишь фасовочная линия и сертификат производства. Аюрведические джемы регулируются так же как пищевая продукция, наличие лекарственных трав и концентрация вторичных метаболитов в них никак не регулируются. Ароматерапия и вовсе не подлежит регуляции. Космецевтические средства проходят испытания в качестве средств наружного применения, т.е. обязательными являются испытания на алергизирующее действие, местный

раздражающий эффект, а также контроль качества косметической продукции и сертификация производства, аналогичный любым другим косметическим средствам и лекарственным мазям. Наиболее сложным представляется процесс регистрации биоактивных добавок для перорального применения. По сравнению с фармацевтическими препаратами таким продуктам не придется проводить исследования эффективности на животных и людях, если на этикетке средства не заявлены четкие специфические профилактические эффекты, а оно позиционируется лишь как источник определенных БАВ. Для регистрации тогда не потребуются научные статьи или средства доказательной медицины, молекулярной биологии и биохимии. Это существенно снижает рыночные экономические барьеры и именно поэтому данная продуктовая специализация является преобладающей на рынке. Ситуация кардинально меняется для биоактивных добавок из группы парафармацевтиков заявляемых как регуляторы функций органов и систем в пределах физиологической нормы для которых регистрация обязательно предполагает клинически доказанный эффект, для чего и в нашей стране и за рубежом существуют специальные регламенты регистрации.



Рисунок 14. Рынок биоактивных молекул по способам регулирования оборота конечных продуктов

Таблица 5. Распределение продуктов на основе лекарственных трав с точки зрения регуляции.

Формы выпуска конечных продуктов на основе лекарственных трав с точки зрения регуляторной политики	Доля продуктов на рынке в натуральном выражении
травяные фарм препараты	22,1%
травяное функциональное питание	26,3%
биоактивные добавки	28,6%
косметические средства	23,4%

Именно регуляционными барьерами и несовершенством системы стандартов качества аналитики объясняют изменение пропорции разных продуктов на рынке, данные портала fact.mr. Правительства в развитых странах, особенно в Европейском Союзе поспешили принять во внимание растущий спрос на фитотерапию и профинансировали значительные исследования в этой области, чтобы простимулировать развитие отраслевых стандартов. Это, вероятно, станет основной движущей силой для рынка фитотерапии в прогнозируемом периоде 2020-2030 года, поскольку финансируемые государством учреждения клинических исследований могут предоставить сложную, отточенную версию фитотерапии, предоставляя покупателю лучшее из традиционных подходов и народной медицины. Ожидается, что рынок медицинских чаёв вырастет на в 3 раза в денежном выражении, биоактивные добавки в 2,3 раза. Аюрведические джемы и прочие экзотические формы выпуска продукции, так же покажут очень высокий коэффициент роста 2,6-2,8. Космецевтические средства вырастут в 2,4 раза, а фитотерапия в 2,5 раза.

(Диаграмма – рост рынка готовых лекарственных форм и биоактивных добавок в будущем).

Рынок готовых лекарственных форм и биоактивных добавок в в 2030

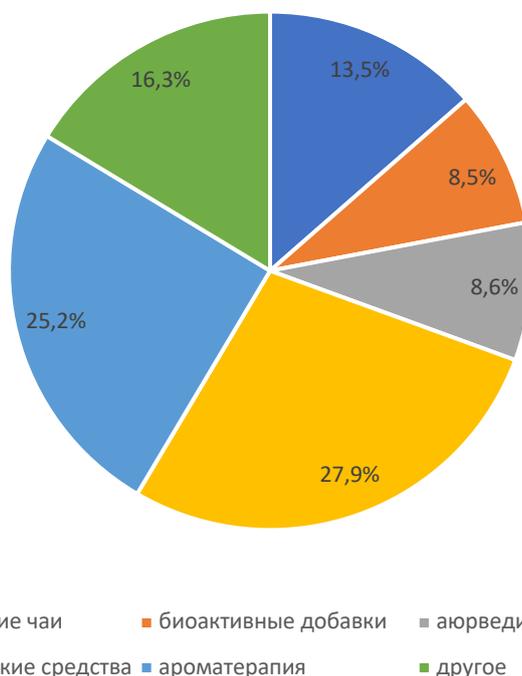


Рисунок 15. Рост рынка готовых лекарственных форм и биоактивных добавок в будущем

Таблица 6. Прогноз на распределение рынка готовых лекарственных форм и биоактивных добавок

Готовые лекарственные формы и пищевые добавки	Доля рынка %, 2030 год
медицинские чаи	13,5
биоактивные добавки	8,5
аюрведические джемы	8,6
косметические средства	27,9
ароматерапия	25,2
другое	16,3

Европа, вероятно, останется лидирующим рынком готовых лекарственных форм фитотерапии в течение прогнозируемого периода из-за сильной государственной поддержки клинических исследований по улучшению фитотерапии и растущего потребительского спроса на натуральные продукты традиционной медицины. Азиатско-Тихоокеанский регион также будет играть важную роль в росте

мирового рынка фитотерапии в течение прогнозируемого периода из-за сильных культурных традиций использования фитотерапии во многих частях региона. По данным Всемирной организации здравоохранения, как Китай, так и Индия вкладывают значительные средства в исследования и продвижение лучших лекарств на основе растений. А это означает, что предстоящее десятилетие покажет конкурентную борьбу между Европейским регионом и Азией за право лидировать на рынке продуктов на основе лекарственных трав.

Сложности стандартизации мешают рынку лечебных трав. Одной из самых серьезных проблем для рынка фитотерапевтических лекарственных средств, именно в качестве фармацевтических препаратов, является недостаток стандартизации продукции среди глобальных организаций и, как следствие, снижение доверия профессионального медицинского сообщества и выбор в сторону синтетических препаратов в части лечения патологических состояний. Из-за использования традиционных методов для приготовления лечебных трав в различных регионах, глобального охвата было трудно достичь, поскольку в разных местах одно и то же природное лекарство может готовиться по-разному. Это может затормозить рост глобального рынка медицинских препаратов на основе лекарственных трав в прогнозируемый период 2020-2030 года, поскольку хорошо налаженные каналы распространения конвенциональной медицины и синтетической фармацевтической отрасли могут дать ей сильное преимущество перед традиционной медициной и традиционными растительными лекарственными средствами.

Риск аллергии и других побочных эффектов при использовании лекарственных трав также является препятствием на пути глобализации рынка лекарственных трав. Из-за отсутствия стандартизации производственных процессов и надлежащей практики производства (GMP) на многих фабриках производящих натуральные лекарственные препараты и биодобавки, которые активно внедрены в фармацевтических компаниях, работающих на синтетическом сырье, фитопрепараты нередко сильно проигрывают в борьбе брендов. На предприятиях производящих лекарственные средства, утвержденные в конвенциональной медицине, при производстве удаляются все возможные угрозы из растительного материала, данный факт подтверждается тестами клинически активного ингредиента. Фитотерапия может представлять более высокий общий риск побочных эффектов или аллергии и других побочных реакций организма на лекарство. Это, вероятно, останется ключевой проблемой

для рынка до тех пор, пока не будет достигнут еще более высокий уровень стандартизации лекарственных средств на лекарственных травах.

По каналам сбыта средств из лекарственных растений на рынке преобладают больницы и розничные аптеки, на долю которых в 2017 году приходилось 55,82% мирового рынка, за ними следуют электронная торговля и другие. Однако, сегмент каналов распространения электронной коммерции будет приносить более высокие доходы и, как ожидается, к 2026 году за счет повышения осведомленности клиентов, растущего использования смартфонов и Интернета, больших зон покрытия и предоставления продуктов по более низким ценам – электронная коммерция выйдет на первый план среди каналов продаж.

Основные потребители продуктов на основе лекарственных трав делятся маркетологами на возрастные категории, поскольку именно такой подход позволяет таргетировать каналы продаж и следить за динамикой изменения сегментов по долгосрочным популяционным изменениям (например, увеличение доли пожилых людей среди населения развивающихся стран). Подавляющее большинство средств на основе лекарственных трав было продано в США пациентам с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы – 43% согласно данным CDC (Centers for Disease Control and Prevention).



Рисунок 16. Данные о возрастной структуре потребителей рынка продуктов на основе лекарственных растений

Таблица 10. Возрастная структура потребителей рынка продуктов на основе лекарственных растений.

Возрастная группа	Доля потребления в денежном выражении, %
взрослые	42%
беременные	21%
дети	12%
пожилые	25%

Выводы.

Исходя из проанализированного объема информации можно вывести несколько тенденций:

1. Производители все больше переориентируются с монопрепаратов БАВ на комплексные БАВ, и с монорастительных препаратов на сборные. Возможно, это связано с активно исследуемым в последние годы эффектом синергии – взаимоусиления природных соединений при воздействии на живой организм.
2. Также наблюдается тенденция «размытия» заявленных производителем границ действия препаратов растительного происхождения: их действие описывается все более комплексно. Если еще 10 лет назад можно было встретить препарат, например, «от бессонницы», то сейчас это комплекс поддержки нервной системы, улучшающий сон, память, внимание, обладающий антидепрессантным действием...
3. Направленность потребителей в сторону «эко» и органических продуктов и максимальной нативности приводит к отказам ряда производителей от сложной химической обработки растительного сырья. И в то же время, усовершенствование технологий позволяет активизировать в растительном сырье те или иные свойства без ущерба другим составляющим (например, через изменение условий выращивания сырья). Таким образом, наблюдается тенденция к внешней простоте и максимально эффективному содержанию.
4. В России высокие показатели имеют следующие виды заболеваний:
 - a. Сердечно-сосудистой системы
 - b. Онкологические
 - c. Хронические инфекционные: туберкулез, ВИЧ, гепатит, герпес

- d. Обусловленные нарушением обмена веществ (метаболический синдром, избыточный вес, сахарный диабет второго типа)
- e. Обусловленные пожилым возрастом

Так как действие большинства БАВ в составе лекарственных трав комплексное и затрагивает все эти направления, наиболее перспективными кажутся именно адаптогены, как препараты широкого профиля из комплекса адаптогенных растений в качестве основы. Такую основу можно специализировать за счет добавления узкоспециализированного БАВ или растения (например, добавив достаточное количество лапчатки белой можно добиться выраженного действия по нормализации работы щитовидной железы, а добавив в основу диоскорею добиться нормализации обмена веществ и снижения веса. При наличии адаптогенной основы сила воздействия направленного вещества будет увеличиваться за счет синергии.

Глава 3. COVID-19: Аналитическая записка

1.1. Роль конвенциональной медицины в пандемию COVID-19

Пандемия острой респираторной инфекции COVID-19 (от англ. COronaVIrus Disease 2019), вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2, оказалась новым глобальным вызовом всему человечеству. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 чрезвычайно быстро распространилась на все континенты. За несколько месяцев это заболевание выявлено более чем в 210 государствах. Больные COVID-19 обнаружены на всех континентах, в том числе и в Антарктиде [i]. К настоящему моменту по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире зарегистрировано свыше 78,4 млн подтвержденных случаев заболевания COVID-19, при этом умерли более 1,6 млн человек, вылечились 53,4 млн [ii]. В зависимости от региона анти-лидерами по числу подтвержденных случаев COVID-19 является американский континент (32,4 млн), а также Европа (23,5 млн). Среди стран в тройку анти-лидеров входят США (17,3 млн), Индия (10,0 млн) и Бразилия (7,1 млн). Россия находится на четвертом месте по числу подтвержденных случаев COVID-19 (3,1 млн).

Пандемия коронавируса остается вызовом для систем здравоохранения всех стран. Это проблема, над решением которой бьются сегодня врачи и ученые во всем мире. Различные медицинские организации первыми приняли на себя удар пандемии COVID-19 и сейчас также находятся на передних рубежах борьбы с этим заболеванием. От эффективной работы системы здравоохранения сейчас зависят как экономические, так и социальные последствия пандемии COVID-19. Нагрузка на традиционную медицину в этих условиях многократно увеличилась.

Координацией совместных усилий и ответных мер систем здравоохранения различных стран в связи с COVID-19 занимается ВОЗ. Эта международная организация выпустила ряд рекомендаций по вопросам укрепления систем здравоохранения и оперативной реорганизации системы медицинского обслуживания населения в целях борьбы с COVID-19 [iii, iv]. В частности, выпущена аналитическая записка, в которой приводится краткое изложение 16 рекомендаций по усилению мер реагирования систем здравоохранения на COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ, по прерыванию цепочки распространения вируса, а также по диагностике и лечению случаев заболевания при сохранении должного уровня предоставления основных услуг [iii]. В 16 рекомендациях приводятся характеристики COVID-19, существующие методики организации и финансирования системы здравоохранения, основанные на накопленном опыте и фактических данных, а также информация о методиках

экстренного реагирования на COVID-19 в Европейском регионе и по всему миру. ВОЗ разрабатывает технические рекомендации и контрольные перечни [v], которые содержат тщательно продуманные и прагматичные стратегические рекомендации по вопросам усиления ответных мер систем здравоохранения в связи с COVID-19; в них также представлены новые успешные методы работы, применяемые в отдельных странах. ВОЗ также разрабатывает инструменты планирования резервных возможностей [vi] на случай резкого роста числа больных, что помогают государствам-членам визуализировать потребности в ресурсах для оказания неотложной помощи и интенсивного лечения больных, меняющиеся с течением времени, определить время наступления и остроту пика вспышки и приступить к детальному планированию кадровых ресурсов для систем здравоохранения. Кроме того, ВОЗ запустила on-line платформу «Монитор реагирования систем здравоохранения» [vii]. Эта платформа разработана для сбора и систематизации информации о том, как страны реагируют на кризис COVID-19.

Пандемия COVID-19 обнажила некоторые проблемы здравоохранения в большинстве развитых стран. Эти проблемы связаны с дефицитом стационарных коек, медицинского персонала и средств индивидуальной защиты, дезинтеграцией управления между центром и регионами, а также неповоротливостью систем финансирования медицинской помощи. Как отмечается в докладе Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава РФ (ЦНИИОИЗ), рассредоточенность населения России, относительно низкие мобильность и туристическая активность населения как внутри страны, так и на зарубежных направлениях в первые месяцы сдерживали распространение вируса в регионах и позволили подготовить систему здравоохранения к отпору пандемии [viii]. В этом же докладе также отмечается, что Россия обладает достаточным экономическим, научным, технологическим потенциалом для успешной борьбы с распространением коронавирусной инфекции, однако финансовые условия многих медицинских организаций к началу эпидемии не позволяли регионам самостоятельно решать задачи, связанные с борьбой с COVID-19. Кроме того, ситуация с коронавирусом может иметь негативный отложенный эффект, связанный с приостановкой профосмотров, диспансеризации, плановой медицинской помощи. Неоднозначны и последствия массовых поставок в медорганизации оборудования, лекарственных препаратов для борьбы с коронавирусом, считают в ЦНИИОИЗ. Часть этого оборудования может использоваться после окончания эпидемии для оказания медпомощи по другим профилям.

Пандемия COVID-19 показала необходимость кардинальных перемен в системе здравоохранения. Вице-премьер Татьяна Голикова конце июня 2020 заявила о том, что необходимо как минимум сохранить резерв созданных для борьбы с COVID-19 оснащенных кислородом больничных коек, сформировать заказ для медицинской промышленности на средства индивидуальной защиты и необходимое оборудование, а также повышать квалификацию медиков. Минздрав намерен создать мобилизационную инфекционную службу. Кроме того, в мае министр здравоохранения России Михаил Мурашко говорил о необходимости повышать прозрачность и объемы финансирования системы обязательного медицинского страхования. О необходимости совершенствования системы ОМС заявляли и в Совете Федерации [ix].

Тем не менее, в целом российская система здравоохранения выдержала испытание коронавирусом, считает ректор Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова академик РАН Петр Глыбочко [ix]. Несмотря на рост заболеваемости, отмечается низкий уровень смертности в стране от COVID-19.

1.2. Мнение ВОЗ о профилактике COVID-19

ВОЗ выпустила ряд рекомендаций для населения в отношении профилактики инфекции, вызванной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Далее представлены выдержки из этих рекомендаций, представленные на сайте ВОЗ [x].

В условиях пандемии COVID-19 общими рекомендациями для всех групп населения являются:

- избегать мест и ситуаций скопления людей (согласно местным рекомендациям);
- находиться на расстоянии не менее одного метра от окружающих, в особенности от лиц, у которых имеются симптомы респираторного заболевания (например, кашель, чихание);
- проводить частую гигиеническую обработку рук, используя спиртосодержащие дезинфицирующие средства, если руки не имеют видимых загрязнений, а при их наличии – мыть руки с мылом;

- при кашле или чихании прикрывать нос и рот сгибом локтя или бумажной салфеткой, выбрасывать салфетку сразу же после использования и соблюдать гигиену рук;
- не касаться рта, носа или глаз.
- следите за рекомендациями для вашего населенного пункта и места работы.

Как обезопасить себя и окружающих от COVID-19?

- Держитесь от людей на расстоянии как минимум 1 метра, особенно если у них кашель, насморк и повышенная температура. При нахождении внутри помещения необходимо соблюдать дополнительную дистанцию. Чем на большем расстоянии вы остаетесь, тем безопаснее.
- Выработайте привычку носить маску в людных местах.

Основные правила ношения масок представлены ниже:

- перед тем как надеть маску, необходимо произвести гигиеническую обработку рук;
- маску необходимо надевать аккуратно, так чтобы она закрывала рот, нос и подбородок, после чего необходимо изогнуть ее по форме носа и подтянуть, сведя к минимуму зазоры между лицом и маской;
- не следует дотрагиваться до надетой на лицо маски;
- снимайте маску, используя надлежащую методику, то есть взявшись за резинки сзади, не прикасаясь к передней части маски; после снятия маски или если вы случайно прикоснулись к использованной маске, обработайте руки с помощью спиртосодержащего средства либо вымойте их с мылом (при наличии видимых загрязнений);
- как только маска становится влажной, замените ее на новую, чистую и сухую;
- не используйте одноразовые маски повторно;
- сразу после использования выбрасывайте маски в контейнер для отходов.

Информация о том, какой вид маски подойдет в различных ситуациях, в зависимости от риска заражения вирусом в районе вашего проживания, месте нахождения или рода ваших занятий:

- В случае, если вы не относитесь к одной из групп риска, носите тканевую маску. Это особенно важно при невозможности соблюдения безопасной дистанции, в частности в закрытых и плохо вентилируемых людных местах.
- Используйте медицинскую/хирургическую маску в следующих случаях:
 - вы старше 60 лет;
 - вы страдаете хроническими заболеваниями;
 - вы отмечаете у себя плохое самочувствие; и/или
 - вы ухаживаете за заболевшим членом семьи.
- Медицинские маски являются необходимым средством индивидуальной защиты для медицинских работников, осуществляющих уход за пациентами с подозрением на COVID-19 либо с вероятным или подтвержденным диагнозом. При выполнении процедур, сопровождающихся образованием аэрозолей, необходимо использовать тщательно подобранные по размеру респираторы (такие как FFP2, FFP3, N95, N99).

Как обеспечить безопасное эпидемиологическое окружение:

- Избегайте «трех К»: **крытых помещений**, в которых люди держатся **кучно** или **контактируют**.
 - Сообщается о вспышках заболевания среди гостей ресторанов, участников хоровых коллективов, посетителей фитнес клубов, ночных клубов, офисов и культовых зданий, зачастую с анамнезом пребывания в закрытых помещениях, в которых люди громко разговаривают, кричат, интенсивно дышат или поют.
 - При длительном пребывании большого количества людей в непосредственной близости друг от друга в плохо вентилируемых помещениях возрастает риск заражения COVID-19. Очевидно, в подобных условиях вирус более эффективно распространяется через капельные частицы или аэрозоли, в связи с чем возрастает важность принятия профилактических мер.
- **Проводите встречи на улице.** Встреча с людьми на улице значительно безопаснее, чем в помещении, особенно в случае, если площадь помещения невелика, а естественная вентиляция неудовлетворительна.
- **Избегайте людных мест и закрытых помещений**, а если это невозможно, соблюдайте профилактические меры:
 - Откройте окна. При нахождении внутри помещения необходимо усилить естественную вентиляцию.

- Носите маску

Не забывайте об элементарных правилах гигиены:

- Регулярно обрабатывайте руки спиртосодержащим средством или мойте их с мылом. Эта мера позволит устранить возможное микробное загрязнение рук, в том числе вирусное.
- По возможности не трогайте руками глаза, нос и рот. Человек прикасается руками ко многим поверхностям, поэтому существует вероятность попадания на них вирусных частиц. Оказавшись на руках, вирусные частицы могут попадать в глаза, нос или рот. С этих частей тела вирус может внедряться в организм и вызывать заболевание.
- Прикрывайте рот или нос сгибом локтя или салфеткой при кашле или чихании. Использованную салфетку нужно сразу же выбросить в бак с закрывающейся крышкой и вымыть руки. Строго соблюдая правила респираторной гигиены, вы можете защитить окружающих от заболеваний, вызванных вирусами, например, ОРВИ, гриппа и COVID-19.
- Проводите регулярную обработку и дезинфекцию поверхностей, особенно тех, к которым часто прикасаются люди, например, дверных ручек, кранов и дисплеев телефонов.

Действия при появлении плохого самочувствия:

- Убедитесь, что вам известен спектр симптомов COVID 19. К наиболее распространенным симптомам COVID 19 относятся повышение температуры тела, сухой кашель и утомляемость. К другим, менее распространенным симптомам, которые встречаются у ряда пациентов, относятся утрата вкусовых ощущений или утрата обоняния, различные болевые ощущения, головная боль, боль в горле, чувство заложенности носа, покраснение глаз, диарея или кожная сыпь.
- Даже если у вас слабо выраженные симптомы заболевания, например, кашель, головная боль, небольшое повышение температуры, оставайтесь дома на самоизоляции до выздоровления. Обратитесь за помощью к поставщику услуг здравоохранения или на «горячую линию». Договоритесь, чтобы кто-то ходил за вас в магазин. Если вам необходимо выйти из дома или в случае, если вы проживаете вместе с кем-либо, пользуйтесь медицинской маской, чтобы не заразить окружающих.

- При повышении температуры, появлении кашля и затруднении дыхания как можно быстрее обращайтесь за медицинской помощью. По возможности сначала обратитесь за помощью по телефону и следуйте указаниям местных органов здравоохранения.
- Следите за актуальной информацией из доверенного источника, такого как ВОЗ или местные либо центральные органы общественного здравоохранения. Местные и центральные органы здравоохранения могут выдать наиболее подходящие рекомендации о мерах индивидуальной защиты для жителей вашей местности.

Рекомендации, которые помогут вам и членам вашей семьи оставаться здоровыми в условиях самоизоляции:

- Поддерживайте физическую активность.
- Придерживайтесь здорового питания.
- Внимательно относитесь к своему психическому здоровью.
- Откажитесь от табака.

1.2.1. Применение масок в контексте COVID-19

ВОЗ издала подробные рекомендации о применении масок для профилактики COVID-19 [xi]. Применение медицинских масок входит в состав комплекса мер для профилактики инфекций и инфекционного контроля и может способствовать ограничению распространения ряда вирусных инфекций, в том числе COVID-19. Маски могут применяться здоровыми людьми в качестве средства индивидуальной защиты (для защиты при контакте с заболевшим) либо для контроля за источником инфекции (то есть применяются заболевшими для профилактики дальнейшей передачи инфекции). Тем не менее, самого по себе применения маски недостаточно для обеспечения адекватного уровня защиты или контроля за источником инфекции, и необходимо принятие других индивидуальных и общественных мер для прекращения передачи вирусных возбудителей респираторных заболеваний. Независимо от применения масок первоочередное значение в профилактике передачи COVID-19 от человека к человеку имеет тщательное соблюдение гигиены рук, безопасной дистанции и других мер профилактики инфекций и инфекционного контроля (ПНИК).

Исследования гриппа, гриппоподобного заболевания и коронавирусных инфекций (за исключением COVID-19) у человека свидетельствуют о том, что медицинские маски могут препятствовать распространению капельных частиц от заболевшего человека с симптомами инфекции к здоровому (контроль источника инфекции) и потенциальному загрязнению этими

частицами предметов окружающей обстановки [xi]. По некоторым сведениям, ношение медицинских масок здоровыми людьми дома, в особенности при проживании в одном домохозяйстве с заболевшими либо при посещении массовых мероприятий, может стать эффективной мерой профилактики. В ходе недавно проведенного мета-анализа наблюдательных исследований, несмотря на присущие таким данным ошибки, было показано, что применение одноразовых хирургических масок или многоразовых 12–16-слойных хлопковых масок оказывает положительное влияние на безопасность здоровых членов домохозяйства, а также лиц, контактировавших с заболевшими [xii].

Данную информацию можно рассматривать как косвенное доказательство эффективности широкого применения масок (медицинских или других) здоровыми людьми; тем не менее, эти исследования указывают на то, что заражение вирусной инфекцией в условиях домохозяйства или массового мероприятия происходит при несоблюдении безопасной дистанции, когда здоровый человек находится в непосредственной близости от заболевшего.

Согласно результатам кластерных рандомизированных контролируемых испытаний, применение масок лицами молодого возраста, проживающими в университетских общежитиях США, могло способствовать снижению частоты случаев гриппоподобного заболевания, но не влияло на риск возникновения лабораторно подтвержденных случаев гриппа [xiii, xiv]. В настоящее время отсутствуют прямые доказательства (по данным исследований в отношении COVID-19, а также здорового населения) эффективности всеобщего и повсеместного применения масок здоровыми людьми в целях профилактики респираторных вирусных инфекций, в том числе COVID-19.

В таблице 1 резюмированы основные рекомендации по изготовлению, эксплуатации и уходу за медицинскими масками.

Таблица 11. Резюме рекомендаций и практических соображений касательно изготовления, эксплуатации и ухода за немедицинскими масками (согласно рекомендациям ВОЗ [xi]).

Рекомендации и практические соображения
Выбор тканей

<p>Необходимо выбирать материалы, которые улавливают твердые и капельные частицы, однако остаются проницаемыми для воздуха.</p>
<p>Для изготовления масок не следует выбирать эластичные материалы, поскольку их фильтрующая эффективность снижается при использовании и они неустойчивы к воздействию высоких температур при стирке.</p>
<p>Следует отдавать предпочтение тканям, выдерживающим воздействие высоких температур (60°C и более).</p>
<p>Конструкция</p>
<p>Необходимо по меньшей мере три слоя, в зависимости от используемой материи: внутренний, который соприкасается с областью рта, и наружный, который испытывает воздействие внешних факторов.</p>
<p>При выборе материала для внутренних слоев необходимо отдавать предпочтение впитывающим влагу (гидрофильным) материалам или тканям, которые быстро поглощают капельные частицы, а для наружного слоя – синтетическому материалу, который плохо впитывает влагу (гидрофобный).</p>
<p>Эксплуатация и уход за маской</p>
<p>Маски должны использоваться строго индивидуально.</p>
<p>Необходимо сменить маску, в случае если на ней имеются видимые загрязнения либо она загрязнена; не следует носить влажную маску на протяжении длительного времени.</p>
<p>Во избежание распространения инфекции через немедицинские маски их необходимо часто стирать и аккуратно с ними обращаться.</p>
<p>При изготовлении масок из одежды необходимо ознакомиться с температурным режимом для стирки, сведения о котором указаны на ярлыке.</p>
<p>Нетканый полипропиленовый спанбонд выдерживает стирку при высокой температуре до 140°C.</p>

1.2.2. Рекомендации ВОЗ в отношении международных перевозок и для лиц, совершающих международные поездки

ВОЗ по-прежнему не рекомендует вводить в отношении стран, сталкивающихся со вспышками COVID-19, какие-либо ограничения на поездки или торговлю [xv].

На основании имеющихся фактических данных можно сделать общий вывод о том, что введение ограничений на перемещение людей и товаров в периоды чрезвычайных ситуации в области здравоохранения в большинстве случаев не является эффективной мерой и может отвлекать ресурсы от других мероприятий. Более того, ограничения могут приводить к сбоям при доставке необходимой помощи и оказании технической поддержки, нарушать деятельность хозяйствующих субъектов и иметь негативные социально-экономические последствия для затронутых ими стран. Вместе с тем в некоторых обстоятельствах меры по ограничению передвижения людей могут временно иметь полезный эффект, в частности, если соответствующий район не имеет активного сообщения с зарубежными странами и в недостаточной мере подготовлен к реагированию на вспышку.

Введение значительных ограничений на международные перевозки может быть оправдано в начале вспышки, поскольку может дать странам необходимое время для оперативного принятия эффективных мер по обеспечению готовности, даже если речь идет только о нескольких днях. Такие ограничения должны вводиться только на основании тщательной оценки риска, быть соразмерными риску для здоровья населения, действовать непродолжительное время и регулярно пересматриваться по мере развития ситуации.

Введение запретов на поездки в затронутые вспышкой районы или недопуск в страну пассажиров, прибывающих из таких районов, обычно не становится эффективным препятствием для завоза случаев, но может иметь серьезные социально-экономические последствия. С момента объявления чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, и по 27 февраля 38 стран уведомили ВОЗ о принятии дополнительных медико-санитарных мер, существенным образом ограничивающих режим въезда и выезда в ходе международного сообщения с Китаем или другими странами и включающих в себя отказы пассажирам во въезде, ограничения на выдачу виз или помещение возвращающихся пассажиров в карантин. В настоящее время случаи заболевания COVID-19 регистрируются в целом ряде стран, запретивших въезд определенных

категорий пассажиров или приостановивших воздушное сообщение с Китаем или другими затронутыми вспышкой странами.

Применение температурного контроля на выезде или въезде в качестве единственной меры не позволяет предупреждать международное распространение инфекции, поскольку инфицированные лица могут находиться в инкубационном периоде, не иметь заметных симптомов на ранних стадиях течения болезни либо сбивать повышенную температуру жаропонижающими средствами; кроме того, такие меры нередко требуют значительных капиталовложений при невысокой отдаче. Более эффективной мерой является распространение среди пассажиров рекомендаций по профилактике заражения и сбор у прибывающих пассажиров медико-санитарных деклараций с их контактными данными, что позволяет надлежащим образом проводить оценку рисков и при необходимости отслеживать контакты прибывающих пассажиров.

Рекомендации для лиц, совершающих международные поездки:

Лицам с плохим самочувствием, особенно находящимся в пожилом возрасте или страдающим хроническими заболеваниями или сопутствующими патологиями, целесообразно отменить или отложить поездки в затронутые вспышкой районы.

Особое значение для всех лиц, совершающих поездки, по-прежнему имеют общие рекомендации в отношении личной гигиены, респираторного этикета и поддержания дистанции не менее одного метра между собой и лицами с симптомами заболевания. Они включают в себя следующее:

- как можно чаще выполняйте гигиеническую обработку рук, особенно после контакта с выделениями из дыхательных путей. Гигиена рук включает в себя их мытье водой с мылом или обработку дезинфицирующим составом для рук на спиртовой основе. Если руки визуально не загрязнены, желательно использовать дезинфицирующие составы для рук на спиртовой основе; при заметном загрязнении рук их необходимо вымыть с использованием воды и мыла;
- при кашле и чихании прикрывать рот и нос рукой, согнутой в локте, или салфеткой; затем сразу же выбрасывать салфетку и выполнять гигиеническую обработку рук;
- по возможности не трогать руками рот и нос;

- при отсутствии симптомов медицинская маска не требуется, так как защитный эффект ношения масок любого типа для здоровых лиц не доказан. Вместе с тем в некоторых странах надевать маску является культурной нормой. В случае применения масок важно соблюдать рекомендации по их ношению, снятию и утилизации, а также по гигиенической обработке рук после снятия (см. рекомендации по применению масок).

По возвращении из затронутых вспышкой районов следует в течение 14 дней наблюдать за своим самочувствием на предмет появления симптомов и выполнять требования национальных протоколов страны прибытия. Некоторые страны могут вводить требование о помещении возвращающихся в страну пассажиров в карантин. При возникновении у лиц, совершающих поездки, таких симптомов, как повышение температуры тела, кашель или затрудненное дыхание, им рекомендуется обратиться в местное медицинское учреждение, желательно по телефону, и сообщить о своих симптомах и посещенных районах. В случаях выявления пассажиров в пунктах пересечения границы рекомендуется следовать руководящим принципам ВОЗ о режиме, применяемом в пунктах пропуска в отношении лиц, совершающих поездки с симптомами заболевания. Рекомендации о действиях в случае выявления больных пассажиров на борту воздушных судов имеются на веб-сайтах ИКАО и IATA. Кроме того, на веб-сайте ВОЗ размещены ключевые рекомендации относительно планирования массовых мероприятий. Также опубликованы рекомендации о действиях при выявлении случаев заболевания COVID-19 на борту морских судов.

Странам, принявшим решение об организации возвращения своих граждан на родину из затронутых вспышкой районов, следует принять во внимание следующие принципы профилактики дальнейшего распространения COVID-19: контроль непосредственно перед обратным рейсом; доведение до сведения пассажиров и экипажа информации о рисках; обеспеченность средствами инфекционного контроля во время рейса; готовность экипажа к реагированию на случаи выявления больных пассажиров во время полета; контроль прибывших пассажиров и тщательное последующее наблюдение в течение 14 дней после прибытия.

1.2.3. Вакцинация против COVID-19

Наиболее эффективной мерой профилактики COVID-19 является вакцинация. Сейчас на стадии разработки находятся более 233 вакцин-кандидатов против COVID-19, из которых 61 вакцина уже проходит клинические испытания с участием людей. В интересах ускорения процесса борьбы с пандемией ВОЗ в рамках Инициативы АСТ (см. далее) взаимодействует с учеными, частными компаниями и глобальными организациями, занимающимися вопросами здравоохранения. После разработки безопасной и действенной вакцины механизм COVAX (работающий под руководством ВОЗ, альянса GAVI и коалиции CEPI) будет координировать справедливое распределение поставок такой вакцины для защиты людей во всех странах. В первую очередь вакцинацией будут обеспечены люди, подвергающиеся наибольшему риску [xvi].

Инициатива по ускорению доступа к средствам для борьбы с COVID-19 (АСТ) является принципиально новым механизмом сотрудничества в целях ускорения разработки, производства и справедливого распределения средств диагностики и лечения, а также вакцин против COVID-19 [xvii]. Представленная в конце апреля 2020 г. на мероприятии, совместно организованном Генеральным директором Всемирной организации здравоохранения, президентом Франции, президентом Европейской комиссии и Фондом Билла и Мелинды Гейтс, Инициатива по ускорению доступа к средствам для борьбы с COVID-19 (АСТ) объединяет правительства, научных работников, частные компании, гражданское общество, благотворительные организации и глобальные организации здравоохранения (Фонд Билла и Мелинды Гейтс, Коалиция по инновациям в области обеспечения готовности к эпидемиям (CEPI), Фонд для инновационных и новых диагностических средств (ФИНД), Альянс ГАВИ, Глобальный фонд, ЮНИТЭЙД, Фонд Wellcome, ВОЗ и Всемирный банк).

Эти организации объединили свои усилия, чтобы положить конец пандемии в кратчайшие сроки путем поддержки разработки и справедливого распределения средств диагностики, лекарственных препаратов и вакцин, которые необходимы миру для снижения смертности и распространенности тяжелых случаев заболевания, обеспечивая полное восстановление общественной жизни и экономической активности во всем мире в ближайшем будущем, а также способствуя успешной борьбе с COVID-19 в среднесрочной перспективе.

Инициатива АСТ осуществляется в четырех областях деятельности: диагностика, лечение, вакцины и укрепление систем здравоохранения. Каждая область имеет важное значение для общих усилий и включает в себя инновации и сотрудничество.

Сквозным направлением деятельности для всех этих областей и важнейшим условием для достижения целей Инициативы АСТ является обеспечение доступности и распределения разрабатываемых средств под руководством ВОЗ, которая разрабатывает принципы, концептуальную основу и механизмы, необходимые для обеспечения справедливого и равноправного распределения этих средств.

COVAX – часть проекта Инициативы по ускорению доступа к средствам для борьбы с COVID-19 (АСТ). Работой COVAX совместно руководят Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации (Альянс ГАВИ), Коалиция по инновациям в области обеспечения готовности к эпидемиям (СЕРИ) и ВОЗ. Его цель заключается в ускорении разработки и производства вакцин против COVID-19, а также в обеспечении их справедливого и сбалансированного распределения среди всех стран мира.

Согласно данным ВОЗ в настоящее время 173 вакцины находятся на пре-клиническом этапе разработки, а 61 вакцина уже участвует в клинических испытаниях [xviii]. В таблице 2 приведены данные о платформах, на которых разрабатываются кандидатные вакцины против COVID-19, участвующие в клинической фазе исследований, а их также количественное и процентное соотношение.

Таблица 12. Количество и платформы, на которых разрабатываются кандидатные вакцины против COVID-19, участвующие в клинической фазе исследований.

Платформа		Кандидатная вакцина (число и %)	
PS	Субъединица белка	18	30%
VVnr	Вирусный вектор (нереплицирующийся)	9	15%
DNA	ДНК	8	13%
IV	Инактивированный вирус	8	13%

RNA	РНК	8	13%
VVr	Вирусный вектор (реплицирующийся)	4	7%
VLP	Вирусоподобная частица	2	3%
VVr + APC	VVr + Антиген- презентирующая клетка	2	3%
LAV	Живой аттенуированный вирус	1	2%
VVnr + APC	VVnr + Антиген- презентирующая клетка	1	2%
Итого		61	

В таблице 13 представлены режимы дозирования, а также варианты путей введения кандидатных вакцин, участвующих в клинических испытаниях.

Таблица 13. Доза, расписание, пути введения кандидатных вакцин, участвующих в клинических испытаниях.

Доза и расписание		Кандидатная вакцина (число и %)	
Одна доза		10	16%
День 0		10	
Две дозы		35	57%
День 0 + 14		5	
День 0 + 21		12	
День 0 + 28		18	

Три дозы		1	2%
День 0 + 28 + 56		1	
Нет данных		15	25%
Итого		61	
Путь введения			
Оральный		3	5%
Инъекционный		51	84%
SC	Подкожный	2	3%
ID	Внутрикожный	3	5%
IM	Внутримышечный	46	75%
Нет данных		7	11%

В России разработкой вакцин против COVID-19 занимаются несколько организаций, среди которых находятся ГНЦ "Вектор" Роспотребнадзора, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени академика Н.Ф. Гамалеи, компания BIOCAD, Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток, Федеральный научный центр исследований и разработок иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН и др. Однако на сегодняшний день в клинических испытаниях участвуют только 3 вакцины: вакцина «Гам-КОВИД-Вак», созданная в институте Гамалеи (III фаза клинических испытаний); вакцина «ЭпиВакКорона», разработанная в ГНЦ Вектор (III фаза клинических испытаний); цельновирионная вакцина от Центра им. Чумакова (II фаза клинических испытаний).

1.3. Анализ существующих рекомендаций в сфере применения лекарственных средств для COVID-19: соотношение опыта зарубежных стран и России на основе открытых источников информации

Параллельно с разработкой профилактических мер, и диагностических тестов активно проводятся испытания препаратов против нового коронавируса и опытным путем

устанавливаются препараты, помогающие больному перенести ее в более легкой форме и без осложнений. В список препаратов, рекомендованных ВОЗ для лечения инфекции COVID-19, входят наиболее применяемые препараты, которые использовались в предыдущие годы при эпидемиях, вызванных коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV, а также рекомендуемые на основании опыта лечения данной инфекции в других странах.

Поскольку вспышка инфекции COVID-19 впервые зафиксирована в Китае, эта страна первой разработала клинические рекомендации по лечению новой коронавирусной инфекции. На основе данных рекомендаций другие страны разрабатывали свои собственные. Далее приведены выдержки из первых рекомендаций, разработанных Первой академической клиникой Университетской школы медицины провинции Чжэцзян в переводе МИА «Россия сегодня» [xix].

1.3.1. Рекомендации Китая по лечению COVID-19

1.3.1.1. Противовирусная терапия, направленная на своевременную ликвидацию патогенов.

В нашей клинике в качестве основного назначения применялся **Лопинавир/Ритонавир** (2 капсулы, перорально через 12 часов) в сочетании с **Арбидолом** (200 мг перорально через 12 часов). Исходя из опыта лечения 49 пациентов в нашей больнице, среднее время до получения первого отрицательного теста на нуклеиновую кислоту вируса составило 12 дней (95% CI: 8-15 дней). Продолжительность получения отрицательного результата (отрицательный результат более 2 раз подряд с интервалом ≥ 24 ч.) составила 13,5 дней (95% CI: 9,5–17,5 дней).

При неэффективности основной терапии у взрослых в возрасте от 18 до 65 лет может применяться **хлорохина** фосфат (Делагил) (вес ≥ 50 кг: 500 мг два раза в день; вес ≤ 50 кг: 500 мг два раза в день в первые два дня, 500 мг в день следующие пять дней). *(В Китае и других странах использовали Хлорохина фосфат. В России представлен Гидроксихлорохин (Плаквенил) – Прим. пер.)*.

Ингаляции **Интерферона** рекомендованы в протоколах диагностики и лечения COVID-19. Мы рекомендуем проводить данную процедуру в помещениях с отрицательным давлением, а не в палатах общего назначения из-за возможности передачи инфекции воздушным путем.

Дарунавир/Кобицистат обладает некоторой противовирусной активностью, по результатам подавления вируса *in vitro*, основываясь на опыте лечения больных СПИДом, имеет относительно легкие побочные эффекты. Для больных с непереносимостью препарата **Лопинавир/Ритонавир** альтернативный вариант терапии – это Дарунавир/Кобицистат (1 таблетка в день) или **Фавипиравир** (начальная доза 1600 мг, затем 600 мг три раза в день). Одновременное назначение трех и более противовирусных препаратов не рекомендуется.

Курс лечения.

Курс лечения Хлорохина фосфатом должен составлять не более 7 дней. Курс лечения по другим схемам не определен и обычно составляет около 2 недель. Противовирусные препараты следует отменить, если результаты более 3-х анализов на наличие нуклеиновых кислот из образцов мокроты были отрицательными.

1.3.1.2. Противошоковые и противогипоксемические мероприятия.

В процессе перехода от тяжелой к критической стадии у больного может развиваться тяжелая гипоксемия, активация цитокинового каскада и тяжелые инфекции, которые могут перейти в шок, нарушения тканевой перфузии и даже полиорганную недостаточность. Лечение направлено на удаление причины и восстановление жидкости. Система искусственной поддержки печени (ALSS) и аферезные методы уменьшения воспаления могут эффективно уменьшить медиаторы воспаления, предотвратить активацию цитокинового каскада и возникновение шока, гипоксемии и респираторного дистресс-синдрома.

Применение глюкокортикоидов при необходимости.

Больным с тяжелой пневмонией COVID-19 показано краткосрочное назначение кортикостероидов для ингибирования цитокинового каскада и предотвращения прогрессирования заболевания; делать это следует как можно раньше. Однако больших дозировок глюкокортикоидов следует избегать из-за побочных эффектов и осложнений.

Показания к применению кортикостероидов.

- 1) тяжелая либо критическая стадии;
- 2) больные с постоянной высокой температурой (выше 39 °С);
- 3) очаговые помутнения по типу «матового стекла» или более 30% площади легких на снимках КТ;

4) на КТ признаки быстрого прогрессирования заболевания (поражение более 50% видимой на КТ площади легких, в течение 48 часов);

5) Цитокин П-6 \geq 5 ВПН.

Применение кортикостероидов.

Рекомендованная начальная дозировка **Метилпреднизолона** 0,75–1,5 мг/кг внутривенно один раз в день (около 40 мг один или два раза в день). При этом Метилпреднизолон в дозе 40 мг через 12 часов может назначаться пациентам с пониженной температурой тела или со значительно повышенными цитокинами при обычных дозах стероидов. В критических случаях может рассматриваться Метилпреднизолон в дозе 40-80 мг каждые 12 часов. При необходимости тщательно контролируйте температуру тела, насыщение крови кислородом, показатели крови, С-реактивный белок, цитокины, биохимический профиль и КТ легких каждые 2-3 дня на фоне терапии. Дозу Метилпреднизолона следует уменьшать вдвое каждые 3-5 дней, если состояние больного улучшается, нормализуется температура тела или значительно абсорбируются пораженные участки КТ. При снижении внутривенной дозы до 20 мг в день рекомендуется назначить Метилпреднизолон (Медрол) перорально один раз в день. Для кортикостероидов нет четкого курса лечения; некоторые специалисты предлагают прекратить лечение кортикостероидами, когда пациент почти выздоровел.

1.3.1.3. Обоснованное применение антибиотиков для профилактики вторичных инфекций

COVID-19 является вирусной инфекцией, поэтому при легком или обычном течении болезни назначать антибиотики для предотвращения бактериальных инфекций не рекомендуется; их следует использовать с осторожностью и только в тяжелых случаях в зависимости от состояния больного. Антибиотики могут быть назначены по усмотрению врача при следующих состояниях: обширные поражения легких; избыток бронхиального секрета; хронические заболевания дыхательных путей с историей колонизации патогенов в нижних отделах дыхательных путей; прием глюкокортикоидов в дозировке \geq 20 мг в течение 7 дней (в пересчете на Преднизон). Варианты антибиотиков включают **фторхинолоны, цефалоспорины второго или третьего поколения, ингибиторы β -лактамазы** и т. д. Антибиотики следует использовать для профилактики бактериальных инфекций у больных в критическом состоянии, особенно с инвазивной механической вентиляцией легких. Такие антибиотики, как **карбапенемы, ингибиторы β -лактамазы, Линезолид и Ванкомицин,**

могут применяться у пациентов в критическом состоянии с учетом индивидуальных факторов риска.

Симптомы, состояние больного и результаты таких исследований, как общий анализ крови, С-реактивный белок и прокальцитонин, должны тщательно контролироваться во время лечения. Если обнаружено изменение состояния пациента, необходимо составить комплексное клиническое заключение. Если невозможно исключить вторичную инфекцию, необходимо тщательно собрать материал для анализов, мазки, посевы на нуклеиновую кислоту, антигены и антитела, чтобы выявить инфекционный агент как можно раньше. Антибиотики могут быть назначены эмпирически в следующих случаях: 1) увеличение объема отделяемого при кашле, более темный цвет мокроты, особенно желтая гнойная мокрота; 2) повышение температуры тела, которое не связано с обострением исходного заболевания; 3) заметное увеличение числа лейкоцитов и/или нейтрофилов; 4) прокальцитонин $\geq 0,5$ нг/мл; 5) ухудшение индекса оксигенации или обострение нарушения кровообращения, не вызванные вирусной инфекцией; а также другие симптомы, предположительно вызываемые бактериальными инфекциями.

Некоторые больные с COVID-19 подвергаются риску вторичных грибковых инфекций из-за ослабленного клеточного иммунитета, вызванного вирусными инфекциями, применением глюкокортикоидов и/или антибиотиков широкого спектра действия. У критических больных необходимо проводить микробиологические исследования дыхательных секретов, такие как мазки и посевы; своевременно проверять D-глюкозу (G-тест) и галактоманнан (GM-тест) крови или жидкости БАЛ, если есть подозрения на вторичную инфекцию.

Необходимо проявлять бдительность в отношении возможной инвазивной кандидозной инфекции и проводить противогрибковую терапию. **Флуконазол** или **Эхинокандин** можно применять в следующих случаях: 1) пациент принимает антибиотики широкого спектра действия в течение 7 и более дней; 2) пациент получает энтеральное питание; 3) пациент проходит инвазивное обследование или лечение; 4) положительный результат посева на кандидоз в материале, полученном из двух или более частей тела; 5) у пациента значительно увеличились результаты G-теста.

Необходимо проявлять бдительность в отношении возможного инвазивного аспергиллеза легких. Противогрибковая терапия, например, **Вориконазол**, **Позаконазол** или **Эхинокандин**, применяется в следующих случаях: 1) пациент получает глюкокортикоид в

течение семи или более дней; 2) у пациента наблюдается агранулоцитоз; 3) у пациента с хронической обструктивной болезнью легких положительный результат посева на аспергиллы в материале, взятом из дыхательных путей; 4) у пациента значительно повышены результаты GM-теста.

1.3.1.4. Баланс кишечной микрофлоры и питание

У некоторых пациентов с COVID-19 имеются желудочно-кишечные симптомы (боль в животе, диарея), вызванные непосредственно вирусным поражением слизистой оболочки кишечника или же применением противовирусных и противомикробных препаратов. По имеющимся данным, у больных COVID-19 нарушается микробиологический баланс кишечника, что свидетельствует о значительном сокращении числа кишечных пробиотиков, таких как бифидо- и лактобактерии. Дисбактериоз кишечника может привести к бактериальной транслокации и вторичной инфекции, поэтому важно поддерживать баланс кишечной микрофлоры с помощью модуляторов и нутритивной поддержки.

1.3.2. Рекомендации министерства здравоохранения РФ по лечению COVID-19

Министерство здравоохранения Российской Федерации 26.10.2020 выпустило 9 версию временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [xx]. Далее приводятся выдержки из этих рекомендаций.

1.3.2.1. Этиотропное лечение

В настоящее время следует выделить несколько препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19. К ним относятся препараты **фавипиравир, ремдесивир, умифеновир, гидроксихлорохин, азитромицин** (в сочетании с гидроксихлорохином), **интерферон-альфа**.

Имеющиеся на сегодня сведения о результатах терапии всеми препаратами не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности, в связи с чем их применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск их применения.

Препарат **фавипиравир** – синтетический противовирусный препарат, селективный ингибитор РНК-полимеразы, активный в отношении РНК-содержащих вирусов. В ряде исследований было продемонстрировано, что фавипиравир эффективно ингибирует SARS-

CoV-2 в культуре клеток. В январе 2020 г. в Китае было проведено открытое нерандомизированное исследование фавипиравира при лечении COVID-19 в сравнении с комбинацией лопинавир+ритонавир. В группе фавипиравира медиана времени до элиминации вируса составила 4 дня и была значительно меньше, чем в группе сравнения (11 дней). При этом к десятому дню элиминация вируса была зарегистрирована у 80% пациентов, получавших фавипиравир. Улучшение по данным КТ ОГК через 14 дней после окончания исследуемой терапии зафиксировано у 91,4% пациентов в группе фавипиравира и только у 62,2% пациентов в контрольной группе. Нежелательные реакции в группе фавипиравира наблюдались в 5 раз реже, чем в группе сравнения.

В Российской Федерации проведено масштабное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата фавипиравир с участием 168 пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 (в соотношении амбулаторных и стационарных пациентов 4:1). Частота достижения клинического улучшения на 7-й день терапии в группе пациентов, получавших фавипиравир, была практически в 1,5 раза больше, чем в группе сравнения. Доля пациентов с элиминацией вируса в дни 3-й и 5-й дни терапии была выше в группе лечения фавипиравиром, что свидетельствовало о более раннем наступлении элиминации при применении препарата. В когорте стационарных пациентов, получавших фавипиравир, к 28-му дню терапии была выявлена клинически значимая разница по числу разрешившихся случаев по данным КТ ОГК.

Полученные данные позволяют разрешить применение препарата не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях. Режимы дозирования фавипиравира приведены в приложении 7 рекомендаций [xx].

Другим препаратом, обладающим противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2, является **ремдесивир**. Его активный метаболит выступает в качестве аналога аденозинтрифосфата (АТФ) и конкурирует с природным АТФ-субстратом за включение в формирующиеся РНК-цепи с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса SARS-CoV-2, что приводит к задержанному обрыву цепи во время репликации вирусной РНК. В одном из масштабных исследований, включавшем 1063 пациента, было показано, что у пациентов, получавших 10-дневный курс лечения ремдесивиром, время выздоровления было короче на 4 дня в сравнении с группой, получавшей плацебо (11 и 15 дней соответственно). Достоверной разницы в частоте смертности в описанных группах получено не было.

Применение препарата возможно только в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в стационарных условиях. До этого необходимо получить письменное согласие пациента. В соответствии с большинством случаев применения ремдесивира в клинических исследованиях на сегодняшний день, его следует использовать для лечения инфекции COVID-19 тяжелой степени у пациентов, SpO₂ которых составляет 94% и менее (требуется дополнительная подача кислорода, ИВЛ, ЭКМО).

Среди препаратов, применяющихся для лечения COVID-19, следует отметить противомаларийное средство **гидроксихлорохин**. Оно используется для терапии малярии и некоторых других протозойных инфекций. Кроме того, в связи с противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом, гидроксихлорохин нашел свое применение в лечении пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, такими как ревматоидный артрит и системная красная волчанка. Механизм действия гидроксихлорохина против некоторых вирусных инфекций изучен не до конца, в опубликованных данных отмечаются несколько вариантов его воздействия на COVID-19, которые препятствуют проникновению вируса в клетку и его репликации. В небольших клинических исследованиях было показано, что **комбинация азитромицина с гидроксихлорохином** усиливает противовирусный эффект последнего.

ВОЗ прекратила научные изыскания в группе лечения гидроксихлорохином в рамках исследования эффективных препаратов для борьбы с COVID-19 «Solidarity» (см. далее). Решение принято с учетом данных, которые указывают на то, что применение гидроксихлорохина не приводит к сокращению смертности среди госпитализированных пациентов с COVID-19 по сравнению со стандартом оказания помощи.

Однако следует отметить, что результаты большого количества опубликованных зарубежных исследований, а также отечественный опыт указывают на возможность эффективного применения гидроксихлорохина в низких дозах, в меньшей степени ассоциированных с нарушениями сердечного ритма, у пациентов с легкой и среднетяжелой формой COVID-19 при назначении в течение первых 3-5 дней заболевания. Использование гидроксихлорохина у пациентов с тяжелым течением заболевания, как правило, оказывается неэффективным. Решение вопроса о назначении гидроксихлорохина должно приниматься индивидуально на основе оценки соотношения пользы и риска для конкретного пациента.

Возможно, применение гидроксихлорохина может предотвратить развитие тяжелых форм инфекции.

В нескольких небольших клинических исследованиях у больных с COVID-19 было показано, что терапия гидроксихлорохином нередко ассоциирована с развитием серьезных неблагоприятных побочных реакций (НПР), прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы. Для контроля кардиотоксичности гидроксихлорохина необходимо проведение инструментального и клинического мониторинга, в том числе интервала QT, у всех пациентов, которым планируется назначение гидроксихлорохина.

Рекомбинантный интерферон альфа 2b (ИФН-α2b) для интраназального введения обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием. Механизм действия основан на предотвращении репликации вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути. Как правило, препарат используется в дозе 3000 МЕ интраназально 5 раз в сутки в течение 5 дней.

Этиотропное лечение COVID-19, особенно у больных с сопутствующей патологией, требует внимания к возможным лекарственным взаимодействиям.

Принимая во внимание сходство клинической картины легких форм COVID-19 с клинической картиной сезонных ОРВИ, до подтверждения этиологического диагноза в схемы терапии следует включать препараты, рекомендуемые для лечения сезонных ОРВИ, такие как интраназальные формы ИФН-α, препараты индукторов ИФН, а также противовирусные препараты с широким спектром активности, такие как умифеновир.

Перечень возможных к назначению лекарственных препаратов для этиотропной терапии COVID-19 у взрослых приведен в Приложении 7 рекомендаций [xx]. Рекомендованные схемы лечения в зависимости от тяжести заболевания приведены в Приложении 10 рекомендаций [xx]. Назначение лечения должно обязательно сопровождаться получением добровольного информированного согласия пациента (или его законного представителя).

Согласно рекомендациям ВОЗ, возможно назначение препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью «off-label» (то есть применение с медицинской целью не соответствует инструкции по медицинскому применению).

1.3.2.2. Патогенетическое лечение.

В настоящее время продолжают клинические исследования эффективности и безопасности глюкокортикоидов (ГК) и таргетных препаратов у пациентов с тяжелым/критическим течением коронавирусной инфекции.

Учитывая, что вторичный синдром активации макрофагов (САМ)/гемофагоцитарный лимфогистоцитоз (ГЛГ) при COVID-19 является следствием массивной неконтролируемой активации иммунной системы, спровоцированной острой вирусной инфекцией, пациентам, наряду с симптоматической и этиотропной терапией, в подавляющем большинстве случаев должна проводиться иммуносупрессивная терапия для подавления гиперактивации иммунной системы.

Опыт лечения первичного и вторичного САМ/ГЛГ в ревматологической и гематологической практике, а также синдрома высвобождения цитокинов предполагает раннюю терапевтическую интервенцию для предотвращения необратимого повреждения тканей и неконтролируемой полиорганной недостаточности.

ГК являются препаратами первого выбора для лечения больных с первичным ГЛГ и вторичным САМ/ГЛГ, они угнетают все фазы воспаления, синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках цитокинового шторма ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития ОРДС и сепсиса.

Для проявления полного эффекта ГК необходимо несколько часов. Максимум фармакологической активности ГК приходится на тот период времени, когда их пиковые концентрации в крови уже позади. Различные схемы применения ГК включены в американские, английские, итальянские и др. протоколы лечения COVID-19.

В настоящее время получены предварительные данные крупного исследования RECOVERY, которые показали, что **дексаметазон** в низких дозах играет положительную роль в лечении тяжелых форм COVID-19: пероральный или внутривенный дексаметазон снизил 28-дневную смертность среди госпитализированных пациентов по сравнению с обычным лечением.

Не рекомендовано использовать ГК для профилактики или лечения COVID-19 от легкой до умеренной степени (т.е. у пациентов, не получающих кислород).

ГК назначаются только пациентам с признаками цитокинового шторма. Для терапии цитокинового шторма могут применяться различные схемы введения ГК: **метилпреднизолон** в дозе 1 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 ч, или метилпреднизолон 120 мг/внутривенно каждые 8 ч, или **дексаметазон** в дозе 20 мг/сутки внутривенно за 1 или 2 введения (см. рекомендации) [xx].

ГК также могут играть роль в лечении рефрактерного септического шока (СШ) у тяжелобольных. В наибольшей степени позитивный гемодинамический эффект ГКС наблюдается у лиц с относительной надпочечниковой недостаточностью. При СШ длительностью менее 1 суток, или необходимости использования **норадреналина** в дозе, превышающей 0,5 мкг/кг/мин, рекомендовано назначение **гидрокортизона** в дозе 200-300 мг/сутки.

Одними из ключевых цитокинов, обеспечивающих гипервоспаление у пациентов с COVID-19, являются ИЛ-1 и ИЛ-6. Они индуцируют синтез ферритина, высокий уровень, которого ассоциируется с САМ/ГЛГ и смертностью пациентов с COVID-19. Янус-киназы (JAK – семейство ферментов) регулируют трансдукцию сигнала в иммунные клетки. Ингибирование цитокинов и активности янус-киназ играет важную роль в блокировании цитокинового шторма.

В рекомендациях по лечению пациентов с COVID-19 Национального института здоровья (США) нет рекомендаций по применению или неприменению ингибиторов ИЛ-6, ИЛ-1 и других биотехнологических препаратов при критических формах COVID-19 в связи с недостаточностью данных об их эффективности и безопасности. Тем не менее, в реальной клинической практике ингибиторы ИЛ-6 и ИЛ-1 применяются для лечения критических форм COVID-19.

Таргетную терапию ингибиторами ИЛ-6 (**тоцилизумабом** или **сарилумабом**) или ИЛ-1 β (**канакинумабом**) в комбинации с ГК рекомендуется инициировать до развития тяжелого поражения легких с целью подавления цитокинового шторма и предотвращения развития полиорганной недостаточности. Показания и противопоказания для назначения тоцилизумаба, сарилумаба и канакинумаба приведены в полном тексте рекомендаций [xx].

Профилактику тромботических осложнений с использованием профилактических доз **низкомолекулярного гепарина и нефракционированного гепарина (НМГ/НФГ)**

целесообразно проводить больным со среднетяжёлой формой COVID-19, которые лечатся дома и имеют высокий риск венозных тромбозных осложнений, низкий риск кровотечений и не получают антикоагулянтного лечения по другим показаниям. В амбулаторной практике может быть рекомендовано применение прямых пероральных антикоагулянтов: **апиксабан** по 2,5 мг 2 раза в сутки или **ривароксабан** 10 мг 1 раз в сутки (Приложение 9-1). При этом следует уделять особое внимание наличию противопоказаний (прежде всего выраженная почечная недостаточность). Во время использования антикоагулянтов необходимо повторно оценивать риск и активно искать признаки кровотечений.

Назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ), как минимум, в профилактических дозах показано ВСЕМ госпитализированным пациентам и должно продолжаться как минимум до выписки. Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими. При недоступности НМГ или противопоказаниях к ним возможно использование нефракционированного гепарина (НФГ). Увеличение дозы гепарина до промежуточной или лечебной может быть рассмотрено у больных с высоким и крайне высоким уровнем D-димера, при наличии дополнительных факторов риска венозных тромбозных осложнений, а также при тяжелых проявлениях COVID-19, лечении в блоке ОРИТ. У больных с ожирением (индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$) следует рассмотреть увеличение профилактической дозы на 50%. Список возможных к назначению антикоагулянтов представлен в Приложении 9-2 (см. рекомендации) [xx].

Патогенетическое лечение у беременных и рожениц.

Жаропонижающим препаратом первого выбора является **парацетамол**, который назначается по 500-1000 мг до 4 раз в день (не более 4 г в сутки).

1.3.2.2. Симптоматическое лечение.

Симптоматическое лечение включает:

- Купирование лихорадки (жаропонижающие препараты, например, парацетамол);
- Комплексную терапию ринита и/или ринофарингита (увлажняющие/ элиминационные препараты, назальные деконгестанты);
- Комплексную терапию бронхита (мукоактивные, бронхолитические и прочие средства).

1.3.2.3. Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции.

Антибактериальная терапия назначается при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл, лейкоцитоз $> 10 \cdot 10^9$ /л, появление гнойной мокроты).

Выбор антибиотиков и способ их введения осуществляется на основании тяжести состояния пациента, анализе факторов риска встречи с резистентными микроорганизмами (наличие сопутствующих заболеваний, предшествующий прием антибиотиков и др.), результатов микробиологической диагностики. С целью уменьшения нагрузки на медицинский персонал целесообразно использовать пероральные формы антимикробных препаратов, ступенчатую терапию (**амоксициллин/клавулановая кислота** в/м, в/в – переход на прием амоксициллина/клавулановой кислоты per os, **цефтриаксон, цефотаксим** в/м, в/в с последующим переходом на цефдиторен per os).

Пациентам в тяжелом состоянии (ОРИТ) при наличии признаков бактериальной инфекции (повышение ПКТ более 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты) рекомендована комбинированная терапия: защищенные аминопенициллины (**амоксициллин/клавулановая кислота, амоксициллин/сульбактам**), цефалоспорины (**цефтриаксон, цефотаксим, цефтаролина фосамил**) в/в комбинации с азитромицином или кларитромицином в/в. Альтернативой является применение цефалоспоринов третьего поколения (**цефтриаксон, цефотаксим**) в/в комбинации с респираторным фторхинолоном (**левофлоксацин, моксифлоксацин**) в/в. При совместном использовании фторхинолонов с препаратами группы 4-аминохинолонов (**гидроксихлорохин**) следует учитывать риск потенцирования кардиотоксического эффекта.

Пациентам с наличием факторов риска инфицирования *Staphylococcus aureus* (недавно перенесенные хирургические вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного внутривенного катетера, диализ) целесообразно эмпирическое назначение препаратов, обладающих антистафилококковой активностью (**цефтаролина фосамил, линезолид, ванкомицин**) в комбинации с респираторным фторхинолоном в/в.

Пациентам с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* (длительная терапия системными ГКС, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных

антибиотиков) рекомендованы – комбинация β -лактамного антибиотика с антисинегнойной активностью (**пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем/циластатин, дорипенем**) с цiproфлоксацином или левофлоксацином; альтернатива – комбинация β -лактамного препарата с антисинегнойной активностью с **аминогликозидами II-III поколения и макролидами**, либо респираторным **фторхинолоном**.

В случае клинической неэффективности или развития нозокомиальных осложнений выбор режима антимикробной терапии необходимо осуществлять на основании выявления факторов риска резистентных возбудителей, анализа предшествующей терапии, результатов микробиологической диагностики (**пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин, цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам, тигециклин, азтреонам, амикацин, телаванцин** и др.).

1.3.3. Рекомендации национального института здоровья США по лечению COVID-19

Последняя наиболее актуальная версия рекомендаций национального института здоровья США по лечению COVID-19 выпущена 03.11.2020 и продолжает постоянно обновляться [xxi]. Далее представлены выдержки из этих рекомендаций.

Общие рекомендации.

Считается, что два основных процесса влияют на патогенез COVID-19. На ранних стадиях инфекции заболевание в первую очередь вызвано репликацией коронавируса 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2). Позднее в ходе инфекции заболевание вызывается усиленной иммунной / воспалительной реакцией на вирус, которая приводит к повреждению тканей. Основываясь на этом понимании, ожидается, что противовирусная терапия будет иметь наибольший эффект на ранней стадии заболевания, в то время как иммуносупрессивные / противовоспалительные методы лечения, вероятно, будут более эффективными на более поздних стадиях COVID-19.

На самых ранних стадиях инфекции, до того, как у хозяина разовьется эффективный иммунный ответ, терапия на основе антител против SARS-CoV-2 может иметь наибольшую вероятность получения эффекта. В связи с этим, хотя данных клинических испытаний недостаточно, чтобы рекомендовать либо за, либо против использования какой-либо специфической терапии в этих условиях, предварительные данные свидетельствуют о том, что

амбулаторные пациенты могут получить пользу от приема моноклональных антител против SARS-CoV-2 на ранних этапах инфекции. Моноклональные антитела против SARS-CoV-2 **бамланивимаб** и **казиривимаб** плюс **имдевимаб** доступны в разрешении на экстренное использование для амбулаторных пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания.

Ремдесивир, противовирусное средство, в настоящее время является единственным лекарством, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов для лечения COVID-19. Рекомендуется для госпитализированных пациентов, которым требуется дополнительный кислород. Однако обычно она не рекомендуется пациентам, которым требуется искусственная вентиляция легких, из-за отсутствия данных, показывающих пользу на этой запущенной стадии заболевания.

Обнаружено, что **дексаметазон**, кортикостероид, улучшает выживаемость госпитализированных пациентов, которым требуется дополнительный кислород, причем наибольший эффект наблюдается у пациентов, которым требуется искусственная вентиляция легких. Поэтому в этой ситуации настоятельно рекомендуется использовать дексаметазон.

Группа рекомендаций по лечению COVID-19 (Панель) продолжает анализировать самые последние клинические данные, чтобы предоставлять актуальные рекомендации по лечению для врачей, которые ухаживают за пациентами с COVID-19. На рисунке 1 представлены рекомендации Группы по ведению пациентов с различной степенью тяжести заболеваний. Исчерпывающий обзор клинических данных для препаратов, которые исследуются для лечения COVID-19, можно найти в разделах «Противовирусная терапия», «Иммунная терапия» и «Дополнительная терапия» настоящего Руководства.

Figure 1. Pharmacologic Management of Patients with COVID-19 Based on Disease Severity

Doses and durations are listed in the footnote.

DISEASE SEVERITY	PANEL'S RECOMMENDATIONS
<p>Not Hospitalized, Mild to Moderate COVID-19</p>	<p>There are insufficient data to recommend either for or against any specific antiviral or antibody therapy. SARS-CoV-2 neutralizing antibodies (bamlanivimab or casirivimab plus imdevimab) are available through EUAs for outpatients who are at high risk of disease progression.^a These EUAs do not authorize use in hospitalized patients.</p> <p>Dexamethasone should not be used (AIII).</p>
<p>Hospitalized^a But Does Not Require Supplemental Oxygen</p>	<p>Dexamethasone should not be used (AIIa).</p> <p>There are insufficient data to recommend either for or against the routine use of remdesivir. For patients at high risk of disease progression, the use of remdesivir may be appropriate.</p>
<p>Hospitalized^a and Requires Supplemental Oxygen (But Does Not Require Oxygen Delivery Through a High-Flow Device, Noninvasive Ventilation, Invasive Mechanical Ventilation, or ECMO)</p>	<p>Use one of the following options:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir^{b,c} (e.g., for patients who require minimal supplemental oxygen) (BIIa) • Dexamethasone^d plus remdesivir^{b,c} (e.g., for patients who require increasing amounts of supplemental oxygen) (BIII)^{e,f} • Dexamethasone^d (e.g., when combination therapy with remdesivir cannot be used or is not available) (BI)
<p>Hospitalized^a and Requires Oxygen Delivery Through a High-Flow Device or Noninvasive Ventilation</p>	<p>Use one of the following options:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone^{d,f} (AI) • Dexamethasone^d plus remdesivir^{b,c} (BIII)^{e,f}
<p>Hospitalized^a and Requires Invasive Mechanical Ventilation or ECMO</p>	<p>Dexamethasone^d (AI)^g</p>

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional
Rating of Evidence: I = One or more randomized trials without major limitations; IIa = Other randomized trials or subgroup analyses of randomized trials; IIb = Nonrandomized trials or observational cohort studies; III = Expert opinion

^a See the Panel's statements on the FDA EUAs for bamlanivimab and casirivimab plus imdevimab. These EUAs do not authorize use in hospitalized patients.

^b The remdesivir dose is 200 mg IV for one dose, followed by 100 mg IV once daily for 4 days or until hospital discharge (unless the patient is in a health care setting that can provide acute care that is similar to inpatient hospital care). Treatment duration may be extended to up to 10 days if there is no substantial clinical improvement by Day 5.

^c For patients who are receiving remdesivir but progress to requiring oxygen through a high-flow device, noninvasive ventilation, invasive mechanical ventilation, or ECMO, remdesivir should be continued until the treatment course is completed.

^d The dexamethasone dose is 6 mg IV or PO once daily for 10 days or until hospital discharge. If dexamethasone is not available, equivalent doses of other corticosteroids, such as prednisone, methylprednisolone, or hydrocortisone, may be used. See the Corticosteroids section for more information.

^e The combination of dexamethasone and remdesivir has not been studied in clinical trials.

^f In the rare circumstances where corticosteroids cannot be used, baricitinib plus remdesivir can be used (**BIIa**). The FDA has issued an EUA for baricitinib use in combination with remdesivir. The dose for baricitinib is 4 mg PO once daily for 14 days or until hospital discharge.

^g The combination of dexamethasone and remdesivir may be considered for patients who have recently been intubated (**CIII**). Remdesivir alone is **not recommended**.

Key: ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; EUA = Emergency Use Authorization; FDA = Food and Drug Administration; IV = intravenous; the Panel = the COVID-19 Treatment Guidelines Panel; PO = orally; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

Рисунок 17. Фармакологический менеджмент пациентов с COVID-19

1.3.3.1. Противовирусные препараты, одобренные или проходящие оценку для лечения COVID-19

Ремдесивир - единственный одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов препарат для лечения COVID-19. В этом разделе Группа рекомендаций по лечению COVID-19 (Панель) дает рекомендации по использованию противовирусных препаратов для лечения COVID-19 на основе имеющихся данных. Как и при ведении любого заболевания, решения о лечении в конечном итоге принимаются пациентом и его врачом.

Хлорохин или гидроксихлорохин с азитромицином или без него

- Группа рекомендует не использовать хлорохин или гидроксихлорохин с азитромицином или без него для лечения COVID-19 у госпитализированных пациентов (AI).
- Группа рекомендует не использовать хлорохин или гидроксихлорохин с азитромицином или без него для лечения COVID-19 у негоспитализированных пациентов, за исключением клинических испытаний (AI).
- Группа рекомендует не использовать высокие дозы хлорохина (600 мг два раза в день в течение 10 дней) для лечения COVID-19 (AI).

Лопинавир / ритонавир и другие ингибиторы протеазы ВИЧ

- Группа рекомендует не использовать лопинавир / ритонавир (AI) или другие ингибиторы протеазы ВИЧ (AIII) для лечения COVID-19, за исключением клинических испытаний.

Ивермектин

- Группа рекомендует не использовать ивермектин для лечения COVID-19, за исключением клинических испытаний (AIII).

1.3.3.2. Иммунная терапия для лечения COVID-19

Продукты, полученные из крови, проходящие оценку для лечения COVID-19:

- Для группы рекомендаций по лечению COVID-19 недостаточно данных, чтобы рекомендовать за или против использования следующих продуктов, полученных из крови, для лечения COVID-19:
 - COVID-19 плазма выздоравливающих
 - Иммуноглобулины больных
- Группа рекомендует не использовать следующие продукты, полученные из крови, для лечения COVID-19, за исключением клинических испытаний:
 - Мезенхимальные стволовые клетки
 - Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), не специфичный для SARS-CoV-2 (АИ). Эта рекомендация не должна препятствовать использованию ВВИГ, если он показан для лечения осложнений, возникающих во время курса COVID-19.

1.3.3.3. Иммуномодуляторы для лечения COVID-19

Дексаметазон и другие кортикостероиды

- Рекомендации Группы по лечению COVID-19 (Группы) по использованию **дексаметазона** (или других кортикостероидов) с **ремдесивиром** или без него можно найти в разделе «Терапевтическое ведение пациентов с COVID-19».

Другие иммуномодуляторы

- Нет достаточных данных, чтобы Группа могла рекомендовать либо за, либо против использования следующих иммуномодуляторов для лечения COVID-19:
 - Ингибиторы интерлейкина (ИЛ) -1 (например, **анакинра**).
 - **Интерферон бета** для лечения раннего (т.е. <7 дней от появления симптомов) легкой и умеренной формы COVID-19.

Группа рекомендует не использовать следующие иммуномодуляторы для лечения COVID-19, за исключением клинических испытаний:

- Моноклональные антитела против рецептора ИЛ-6 (например, **сарилумаб**, **тоцилизумаб**) или моноклональные антитела против ИЛ-6 (**силтуксимаб**) (В1).
- **Интерфероны** (альфа или бета) для лечения тяжелых или критических пациентов с COVID-19 (АИ).

- Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (например, **акалабрутиниб, ибрутиниб, занубрутиниб**) и ингибиторы киназы Янус (например, **барицитиниб, руксолитиниб, тофацитиниб**) (AIII).

1.3.3.4. Дополнительная терапия

В дополнение к противовирусным препаратам и иммунной терапии для лечения COVID-19, которые обсуждаются в других разделах Руководства по лечению COVID-19, у пациентов с COVID-19 часто используются дополнительные методы лечения для предотвращения и/или лечения инфекции, или ее осложнений. Некоторые из этих агентов проходят клинические испытания.

Заражение тяжелым острым респираторным синдромом коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) связано с протромботическим состоянием и повышенной частотой тромбоэмболических заболеваний. Антитромботическая терапия у пациентов с COVID-19 рассматривает существующие данные и предоставляет рекомендации по уходу за людьми, получавшими антитромботические препараты до заражения SARS-CoV-2, и тем, кто нуждается в этих методах лечения для предотвращения или лечения тромбоэмболических событий во время инфекции.

Некоторые врачи рекомендуют использовать витаминные и минеральные добавки для лечения респираторных вирусных инфекций. Во многих текущих исследованиях оценивается использование витаминных и минеральных добавок как для лечения, так и для профилактики инфекции SARS-CoV-2.

Антитромботическая терапия у больных COVID-19

Когда диагностическая визуализация невозможна, пациенты с COVID-19, у которых возникло эпизодическое тромбоэмболическое событие или у которых имеется большое подозрение на тромбоэмболическое заболевание, следует лечить с помощью терапевтических доз антикоагулянтной терапии (AIII).

Пациенты с COVID-19, которым требуется экстракорпоральная мембранная оксигенация или постоянная заместительная почечная терапия, или у которых есть тромбоз катетеров или экстракорпоральных фильтров, должны лечиться антитромботической терапией в

соответствии со стандартными институциональными протоколами для пациентов без COVID-19 (АИ).

Витамин С

Витамин С (аскорбиновая кислота) - это водорастворимый витамин, который, как считается, оказывает благотворное влияние на пациентов с тяжелыми и критическими заболеваниями. Это антиоксидант и поглотитель свободных радикалов, который обладает противовоспалительными свойствами, влияет на клеточный иммунитет и целостность сосудов и служит кофактором в генерации эндогенных катехоламинов.^{1,2} Поскольку людям может потребоваться больше витамина С в состояниях окислительного стресса, Добавки витамина С были оценены при многих болезненных состояниях, включая серьезные инфекции и сепсис. Поскольку серьезный COVID-19 может вызвать сепсис и острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), изучается потенциальная роль высоких доз витамина С в облегчении воспаления и повреждения сосудов у пациентов с COVID-19.

Рекомендации для пациентов с COVID-19 в некритическом состоянии

- Для Группы рекомендаций по лечению COVID-19 недостаточно данных, чтобы рекомендовать за или против использования витамина С для лечения COVID-19 у некритических больных.

Обоснование

Поскольку пациенты, которые не находятся в критическом состоянии с COVID-19, менее подвержены окислительному стрессу или тяжелому воспалению, роль витамина С в этих условиях неизвестна.

Рекомендации для тяжелобольных пациентов с COVID-19

- Данных недостаточно, чтобы Группа рекомендовала использовать витамин С для лечения COVID-19 у пациентов в критическом состоянии.

Обоснование

Завершенных контролируемых испытаний витамина С у пациентов с COVID-19 нет, а имеющиеся данные наблюдений скудны и неубедительны. Исследования витамина С у

пациентов с сепсисом и пациентов с ОРДС показали переменную эффективность и мало опасений по поводу безопасности.

Витамин D

Рекомендация

- Недостаточно данных, чтобы рекомендовать либо за, либо против использования витамина D для профилактики или лечения COVID-19.

Общая информация

Витамин D имеет решающее значение для метаболизма костей и минералов. Поскольку рецептор витамина D экспрессируется на иммунных клетках, таких как В-клетки, Т-клетки и антигенпрезентирующие клетки, и поскольку эти клетки могут синтезировать активный метаболит витамина D, витамин D также может модулировать врожденные и адаптивные иммунные ответы.

Дефицит витамина D (определяемый как концентрация 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови ≤ 20 нг/мл) распространен в Соединенных Штатах, особенно среди лиц латиноамериканского происхождения и чернокожей расы. Эти группы чрезмерно представлены среди заболевших COVID-19 в США. Дефицит витамина D также чаще встречается у пожилых пациентов и пациентов с ожирением и гипертонией; эти факторы были связаны с худшими исходами у пациентов с COVID-19. В наблюдательных исследованиях низкий уровень витамина D был связан с повышенным риском внебольничной пневмонии у пожилых людей³ и детей.

Добавки витамина D могут повышать уровень Т-регуляторных клеток у здоровых людей и пациентов с аутоиммунными заболеваниями; Добавки витамина D могут также повышать активность регуляторных Т-клеток.⁵ В метаанализе рандомизированных клинических испытаний было показано, что добавление витамина D защищает от острой инфекции дыхательных путей.⁶ Однако в двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследованиях Исследования, в которых назначение высоких доз витамина D тяжелобольным пациентам с дефицитом витамина D (но не COVID-19) не уменьшили продолжительность пребывания в больнице или уровень смертности по

сравнению с плацебо.^{7,8} Высокий уровень витамина D может вызывать гиперкальциемию и нефрокальциноз.

Добавки цинка и COVID-19

Рекомендации

- Недостаточно данных, чтобы рекомендовать за или против использования цинка для лечения COVID-19.
- Группа рекомендаций по лечению COVID-19 (Группа) не рекомендует использовать добавки цинка сверх рекомендуемой нормы диеты для предотвращения COVID-19, за исключением клинических испытаний (BIII).

1.3.4. Клиническое исследование препаратов для лечения COVID-19 «Solidarity»

"Solidarity" («солидарность») – международное клиническое исследование, проводимое по инициативе Всемирной организации здравоохранения и ее партнеров в целях поиска эффективного лекарственного средства для лечения COVID-19 [xxii]. Это одно из крупнейших международных рандомизированных клинических исследований препаратов против COVID-19, осуществляемое с участием почти 12 000 пациентов в 500 больницах более 30 стран.

В рамках исследования "Solidarity" оценивается эффективность препаратов по трем важным критериям исхода заболевания у больных COVID-19: смертности, потребности в искусственной вентиляции легких и продолжительности госпитализации.

Изучаемые в ходе исследования варианты лечения сравниваются со стандартной схемой оказания помощи для оценки их относительной эффективности против COVID-19. Исследование "Solidarity" выполняется с участием пациентов из целого ряда стран и призвано оценить способность каждого из препаратов повышать выживаемость пациентов либо уменьшать потребность в искусственной вентиляции легких или продолжительность пребывания в больнице. По мере поступления новых данных в исследование могут быть включены другие препараты.

Всего за шесть месяцев в рамках крупнейшего в мире рандомизированного контролируемого исследования препаратов против COVID-19 были получены убедительные

данные в отношении эффективности лекарственных средств, перепрофилированных для лечения COVID-19.

Согласно предварительным результатам координируемого Всемирной организацией здравоохранения клинического исследования «Solidarity», **применение ремдесивира, гидроксихлорохина, лопинавира/ритонавира и препаратов интерферона, по видимости, незначительно влияет или никак не влияет на 28-дневную смертность и внутрибольничное течение COVID-19 среди госпитализированных пациентов.**

В ходе исследования, проводимого в более чем 30 странах, оценивалось влияние этих препаратов на общую смертность, потребность в искусственной вентиляции легких и продолжительность пребывания в стационаре госпитализированных пациентов. Другие способы применения данных препаратов, например, для лечения пациентов вне медицинских учреждений или в целях профилактики, подлежат изучению в рамках других клинических испытаний.

Успехи, достигнутые клиническим исследованием «Solidarity», свидетельствуют о возможности проведения крупномасштабных международных клинических испытаний даже в условиях пандемии и позволяют рассчитывать на быстрое получение точных ответов на важнейшие вопросы общественного здравоохранения в отношении лекарственных средств.

Результаты исследования были размещены в виде препринта на сервере medRxiv и опубликованы в журнале New England Journal of Medicine [xxiii, xxiv]. Согласно этим данным, у тех, кто получал ремдесивир, среднее время выздоровления составляло 10 дней по сравнению с 15 днями среди тех, кто получал плацебо. В анализе с использованием модели пропорциональных шансов с порядковой шкалой из восьми категорий было обнаружено, что пациенты, получавшие ремдесивир, с большей вероятностью, чем пациенты, получавшие плацебо, имели клиническое улучшение на 15-й день. По оценке Каплана-Мейера, смертность составила 6,7% для ремдесивира и 11,9% для плацебо на 15-й день, и 11,4% для ремдесивира и 15,2% для плацебо на 29-й день. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 131 из 532 пациентов, получавших ремдесивир (24,6%), и у 163 из 516 пациентов, получавших плацебо (31,6%). Эти данные показывают, что ремдесивир превосходит плацебо в сокращении времени до выздоровления у взрослых, которые были госпитализированы с COVID-19 и имели признаки инфекции нижних дыхательных путей.

1.3.4. Сравнение рекомендаций различных стран по лечению COVID-19

Исходя из доступных данных клинических рекомендаций, основным противовирусным средством для терапии COVID-19 с доказанной эффективностью является ремдесивир. Рекомендации по использованию данного препарата имеются во всех проанализированных рекомендациях. Среди противовирусных средств, рекомендуемых к использованию для лечения COVID-19 в Китае и России, выделяется арбидол. Однако, важно отметить, что в 2020 году в Китае провели клиническое исследование по стандартам доказательной медицины, которое продемонстрировало отсутствие лечебного эффекта Арбидола против COVID-19 [xxv]. Таким образом, несмотря на заявления производителя, Арбидол не имеет доказанной эффективности против коронавируса.

Рекомендации различных стран по противовоспальной терапии при инфекции SARS-CoV-2 сходятся в вопросе о перспективе использования глюкокортикоидных лекарственных средств, в частности, преднизолона, метилпреднизолона и дексаметазона. Данные препараты эффективны для лечения тяжелых больных, находящихся на оксигенации. Отличия заключаются в вариантах использования дополнительных генно-инженерных препаратов, в том числе для анти-цитокиновой терапии.

Таким образом, необходимы дальнейшие клинические исследования различных противовирусных и противовоспалительных препаратов против COVID-19, поскольку существует острая необходимость в них, обусловленная недостаточной эффективностью имеющихся.

2. Роль национальных программ по традиционной медицине 1в профилактике COVID-19. Анализ заявлений государственных организаций, занимающихся реализацией государственной политики и нормативно-правовым регулированием в сфере здравоохранения стран мира: о применении методов и средств традиционной китайской

¹ «Традиционная медицина» – это совокупность традиционных для разных народов мира целостных лечебно-оздоровительных систем с позитивным историческим опытом использования, со своими методами и средствами диагностики, профилактики и лечения, со своими объяснительными моделями функционирования организма, зафиксированными в письменных источниках и основанными в первую очередь на наблюдаемых фактах, а также их интерпретации в соответствии с религиозными и философскими представлениями о строении и функционировании организма человека, характерных для этих народов. Ее необходимо отличать от народной медицины (целительства)⁵.

медицины в Китае и других традиционных медицинских систем мира на основе открытых источников информации.

Для правильной оценки роли традиционной¹ (комплементарной³) медицины в борьбе с COVID-19 необходимо принять во внимание принятую в этой сфере терминологию ВОЗ. Общепринятую, общепризнанную медицину чаще всего называют **конвенциональной медициной**² (другие названия – академическая, официальная и т.п.). Все, что выходит за рамки конвенциональной медицины, можно назвать неконвенциональной, неофициальной, неакадемической и т.п. Однако приставка «не» является нежелательной в названии медицинского направления. Поскольку конвенциональная медицина является основной в большинстве государств Европы, Америки и Азии, будет логичным все, что находится за рамками основной медицины назвать «дополнительной» или используя заимствованные из другого языка слова - «комплементарной»³ медициной, что и было сделано в большинстве стран мира.

Не секрет, что многие жители планеты к концу 2020 г. задаются вопросом почему Китай, с населением почти 1.5 млрд человек успешно справляется с эпидемией с COVID-19? Ведь они были первыми, им было сложнее всех. Однако в начале сентября 2020 года по официальным данным из больниц выписаны последние пациенты, всего заболевших менее 90 тысяч, умерло 4703 человека. Да, жесткие карантинные меры, самодисциплина населения сыграли свою огромную роль. Но китайские врачи утверждают, что: «добиться успеха в борьбе с COVID-19 в Китае удалось благодаря эффективной профилактике с использованием растительных лекарственных средств традиционной китайской медицины (ТКМ) и их применению для лечения коронавируса совместно с методами и средствами западной медицины».

По данным Главного управления по делам ТКМ КНР растительные лекарственные средства ТКМ использовались жителями провинции Хубэй (административный центр - г. Ухань) для профилактики заболевания (около 60 млн. человек, практически все население), а также для лечения более 90% всех заболевших в стране. В состав этих препаратов входят хорошо изученные мировым медицинским сообществом лекарственные растения, с ярко выраженным

² «**Конвенциональная медицина**» - общепринятая, общепризнанная медицина, составляющую основу национальной системы здравоохранения, принятой и регулируемой государством.

³ «**Комплементарная медицина**» – это совокупность как традиционных для разных народов мира целостных лечебно-оздоровительных систем с позитивным историческим опытом использования, так и других более молодых методов диагностики, лечения и профилактики, не вошедших в конвенциональную медицину, в том числе современных инновационных медицинских технологий, с клинически подтвержденной эффективностью и безопасностью, но пока еще не имеющих достаточного научного обоснования.

противовирусными и антибактериальными свойствами, оказывающих общеукрепляющее, иммуностимулирующее и иммуномодулирующее действие. Наиболее эффективные препараты и рецепты были одобрены и рекомендованы Государственным управлением КНР по здравоохранению для профилактики и лечения коронавирусной инфекции и включены в 8-ю редакцию «Протокола по диагностике и лечению COVID-19» (12-й параграф).

По многочисленным наблюдениям китайских врачей за период пандемии, если пациенты принимали препараты ТКМ для профилактики, с целью снижения в несколько раз вероятности заболевания, но несмотря ни на что заболели, а с появлением первых симптомов использовали препараты ТКМ на фоне стандартного протокола лечения, то:

- заболевание переносилось значительно легче,
- сроки лечения сокращались на несколько дней,
- в несколько раз снижалась вероятность осложнений и летального исхода.

Недавно Китай предложил странам БРИКС (Бразилия, Россия, Индия, Китай и ЮАР) созвать симпозиум по традиционной медицине в целях определения ее возможностей в лечении COVID-19 [xxvi]. Об этом заявил председатель КНР Си Цзиньпин, выступивший в режиме видеоконференции 17-го ноября 2020 года, на XII саммите БРИКС, который проходил под председательством России.

В марте 2020 г. глава парткома Госуправления КНР по делам традиционной китайской медицины Юй Яньхун заявил, что препараты традиционной китайской медицины доказали свою эффективность в лечении коронавирусной пневмонии COVID-19 [xxvii]. По его словам, лучше всего зарекомендовали себя два препарата. Во-первых, это Lianhua Qingwen Jiaonang (Капсулы Ляньхуа Цинвэнь) в состав которого входят 13 видов растительного лекарственного сырья: Жимолости японской цветок (*Lonicerae flos*), Форзиции плод (*Forsythiae Fructus*), Эфедры трава (*Ephedrae herba*), Вайды корень (*Isatidis Radix*), Абрикоса семя горькое (*Armeniaca semen amarum*), Гипс отваренный (*Gypsum fibrosum*), Щитовника толстокорневищного корневище (*Dryopteridis crassirhizomae rhizoma*), Хауттуинии трава (*Houttuyniae herba*), Пачули трава (*Pogostemonis Herba*), Ревеня корневище и корень (*Rhei Radix et Rhizoma*), Родиолы розовой корень (*Rhodiola Radix*), Ментол (*Mentholum*), Солодки корень обработанный (*Glycyrrhizae radix preparata*). Препарат снимает жар, облегчают кашель, помогают при воспалении легких, а также обладают общетонизирующим действием. Его используют в Китае для лечения пациентов со слабыми симптомами COVID-19 в легких и

типовых случаях, а также как средство при появлении первых симптомов, до прихода врача и ожидания результатов анализа и начала лечения по стандартному протоколу. Этот препарат получил признание и итальянских врачей – в Италию для борьбы с коронавирусной пневмонией было отправлено 100 тысяч упаковок этих пилюль, скоро будет отправлено еще 100 тысяч. На конец 2020 года препарат зарегистрирован более чем в 20 странах.

Применение инъекций экстрактов традиционных растительных лекарственных средств (ТРЛС)⁴ активно развивается в Китае, но пока сложно применимо в условиях России. Пациентов в критическом состоянии лечили в том числе при помощи инъекций препарата, приготовленного из экстракта пяти лекарственных растений. Средство традиционно хорошо помогает пациентам при сепсисе, предотвращает чрезмерную свертываемость крови при высоких температурах, обладает хорошим противовоспалительным действием. В общей сложности в Китае 91,5% пациентов с коронавирусной пневмонией лечились с использованием методов традиционной китайской медицины. В 90% случаев это дало положительный результат и данные заявления подкреплены результатами клинических наблюдений за десятками тысяч пациентов.

Наиболее эффективные препараты и рецепты (их более 10) были одобрены и рекомендованы Государственным управлением КНР по здравоохранению для профилактики и лечения коронавирусной инфекции и включены в 12-й параграф 8-й редакции «Протокола по диагностике и лечению COVID-19».

Во Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) не первый год признают и очень высоко оценивают роль традиционной (комплиментарной) медицины в сохранении здоровья и лечении заболеваний [³¹], которая сотни и тысячи лет использовалась разными народами мира. ВОЗ приветствует саму возможность использования традиционных растительных лекарственных средств (ТРЛС) и против COVID-19, но при одном условии – они должны проходить столь же серьезную проверку на эффективность и безопасность, как и любые другие новые лекарства, используемые для лечения коронавируса [^{xxviii}].

⁴ «Традиционное растительное лекарственное средство (ТРЛС)» - растительная лекарственная субстанция или препарат, эффективно и безопасно применяемый не менее 3-х поколений (60 и более лет) в традиционной лечебно-оздоровительной системе соответствующей страны (Китай, Индия, Россия и т.п.), что подтверждается на основании известных библиографических источников и/или экспертным заключением. Традиционный растительный лекарственный препарат может содержать в своем составе наряду с активными компонентами растительного происхождения также другие активные компоненты природного происхождения с подтвержденной безопасностью применения, если последние дополняют своим действием эффект растительных компонентов.

Это более чем справедливо и разумно, поскольку традиционное применение не предполагает наличия понятия «вирусная инфекция» и результатов инструментальных и лабораторных методов исследований. Лечение ТРЛС всегда назначалось на основании симптомов и признаков, получаемых доктором в результате опроса и специального осмотра, описывающих нарушение баланса в организме, а лечение сводится к устранению симптомов и восстановлению баланса.

Например, еще в 2000-м году страны Африки договорились о том, что любые традиционные растительные лекарственные средства, прежде чем получить одобрение соответствующих ведомств для лечения заболеваний, должны пройти тесты и клинические испытания, соответствующие существующим международным стандартам и протоколам. Подобные исследования, как правило, требуют участия сотен людей и даже при ускоренном режиме занимают несколько месяцев. Тем не менее, в ВОЗ приветствуют любую возможность сотрудничества в целях поиска новых эффективных лекарств, которые так нужны не только африканским странам, но и всему миру. При финансовой и экспертной поддержке ВОЗ в последние 20 лет в 14 странах Африки были одобрены 89 препаратов на основе различного растительного лекарственного сырья, традиционно используемого в регионе – все они прошли сертификацию как на национальном, так и на международном уровне. В их числе – лекарства против малярии, диабета, гипертонии, анемии и заболеваний, сопутствующих ВИЧ-инфекции. Организация оказывает поддержку научно-исследовательским институтам африканских стран в отборе традиционных растительных лекарственных средств, которые можно было бы исследовать на предмет эффективности и против нового коронавируса.

ВОЗ одобрила протокол исследования перспективных африканских ТРЛС в качестве потенциальных методов лечения населения во время пандемии коронавируса и других эпидемий. Об этом сообщает Daily Monitor Uganda со ссылкой на заявление ВОЗ [xxix].

Представители ВОЗ призывают использовать средства традиционной (комплементарной) медицины при лечении коронавируса инфекции только после их клинических испытаний. Об этом заявил директор ведомства Тедрос Аданом Гебрейесус на брифинге в Женеве [xxx]. «Есть много видов традиционной медицины, которые приносят пользу... Однако применять подобные средства нужно после очень строгих испытаний, как это происходит в современной (конвенциональной) медицине. Такова наша позиция», — подчеркнул глава ВОЗ. Так, в качестве примера Гебрейесус, на основании заявления

Президента Мадагаскара, привел Африку — там для лечения инфекции используют традиционное для этого региона лекарственное растение - полынь. «Лекарственные растения, такие как полынь однолетняя (*Artemisia annua*), которые считаются возможным средством против COVID-19, должны быть протестированы на предмет эффективности и побочных эффектов», — отметил он. Его поддержал директор программы ВОЗ по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения Майкл Райан. По его словам, нужно быть уверенным, что предлагаемые средства для лечения COVID-19 протестированы таким же образом, как и обычные лекарства. «В условиях, когда [ученые] ищут лекарства против коронавирусной инфекции, нужно с осторожностью относиться к вводящей в заблуждение информации [из разных источников], особенно из соцсетей, по поводу эффективности некоторых традиционных растительных лекарственных средств для лечения COVID-19».

В документах ВОЗ относительно рекомендаций по обращению традиционных растительных лекарственных средств, в частности документу WHO/EDM/TRM/2000.1 «Общее руководство по методологиям научных исследований и оценке традиционной медицины» указан рекомендуемый упрощенный порядок регистрации традиционных лекарственных растительных средств различных традиционных медицинских систем мира (ТМС) только для вариантов ранее установленного традиционного применения, но не как средств для лечения коронавируса или других новых заболеваний. Все рекомендации к использованию ТРЛС при новых социально значимых, в том числе инфекционных, заболеваниях должны проходить дополнительную клиническую проверку на безопасность и эффективность. При этом нужно учитывать, что ТРЛС изначально являются не этиологическими, а патогенетическими синдромальными средствами.

Согласно интервью «Газете.Ru» президента НМИЦ ДГОИ им. Рогачева Александра Румянцева, основная проблема в медицине — это постсиндромное лечение. Несмотря на своевременную помощь медиков, человек все равно прибегает к народным методам (народной медицине⁵), считая, что его не долечили. При этом, по словам эксперта, от коронавируса нет лекарств — врачи лишь проводят терапию согласно нескольким разработанным стандартным протоколам. «Все позиции, которые использует народ, они научно необоснованны, мягко

⁵ **Народная медицина(целительство)** - методы лечения и оздоровления, основанные на индивидуальных способностях народных целителей и знаниях, передаваемых из поколения в поколение в семейных традициях в устной или неформализованной письменной форме, или полученных в результате индивидуального изучения и применения различных целительских практик других целителей и не имеющая в отличии от традиционной медицины стройной системы формализованного образования в специальных учебных заведениях .

говоря», — отметил Румянцев. При этом он напомнил, что традиционные растительные лекарственные средства активно и эффективно применяются в Китае, Японии и ряде других стран, где традиционная медицина используется наравне с конвенциональной. В то же время медик подчеркивает, что в рамках конвенциональной медицины самый безопасный метод борьбы с коронавирусом — это самоизоляция, регулярное мытье рук и использование средств индивидуальной защиты.

Важно иметь в виду, что несколько десятков тысяч врачей в России, особенно в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах многие годы используют методы и средства различных традиционных лечебно-оздоровительных систем, таких как традиционная китайская медицина, индийская медицина (аюрведа) и тибетская медицина, для оказания помощи нескольким миллионам пациентов. Для большинства из них регулярное обращение к этим специалистам давно стало нормой. Важно, уважая свободный выбор врачей и пациентов в пользу данных традиционных методов и средств, дополняющих конвенциональные подходы, обеспечить доступность, безопасность и качество товаров и услуг в этой сфере на основе совершенствования регуляторной политики.

Совместное (сочетанное) использование эффективных технологий традиционных лечебно-оздоровительных систем с современной конвенциональной медициной, прежде всего для профилактики и восстановительного лечения в регионах России - непростая организационно-методологическая задача. Для ее успешного решения необходимо будет разработать и принять по аналогии с другими государствами Концепцию развития и интеграции методов и средств традиционной медицины (ТМ) в национальную систему здравоохранения РФ. В немалой степени этому могут способствовать :

- Национальный Классификатор методов и средств ТМ;
- Национальный Реестр традиционных растительных лекарственных средств (ТРЛС) ТМ;
- упрощенный порядок регистрации традиционных растительных лекарственных средств с длительным опытом позитивного применения;
- легализация поставок импортных ТРЛС;
- официальные программы обучения российских специалистов в сфере ТМ с использованием знаний и опыта ведущих специалистов из Китая, Индии, Вьетнама и др. стран;
- утвержденные МЗ РФ методические рекомендации и стандарты (протоколы) в сфере ТМ;
- утвержденные Росздравнадзором методы контроля эффективности, качества и безопасности в сфере ТМ;

– использование средств и методов ТМ, прежде всего в программах персонализированной превенции в рамках реализации Дорожной карты HealthNet НТИ;

После принятия такой Концепции и решения вышеназванных стратегических задач профессиональное медицинское сообщество России сможет получить в руки уникальную национальную интегральную модель превентивной и реабилитационной медицины следующего поколения основанную на лучшем отечественном и мировом опыте, логично объединяющую традиции и инновации в интересах пациентов. Развивая собственную отрасль лекарственного растениеводства в нашей стране и используя опыт и знания специалистов ТМС мира, возможно оперативное создание отечественной линии ТРЛС, доступной большей части населения как для различного уровня профилактических, так и для восстановительных программ. Такие средства могут стать особенно полезны в сфере санаторно-курортного долечивания пациентов пострадавших от новой коронавирусной инфекции, включая врачей и медицинских работников.

Список литературных источников:

- ⁱ Зараженные COVID-19 впервые выявлены в Антарктиде. Электронный ресурс: <https://www.rbc.ru/society/22/12/2020/5fe1d8fa9a7947f67d980443> Доступно по состоянию на 20.12.2020.
- ⁱⁱ WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Электронный ресурс: <https://covid19.who.int/> Доступно по состоянию на 20.12.2020.
- ⁱⁱⁱ Усиление мер реагирования систем здравоохранения на COVID-19 Рекомендации для Европейского региона ВОЗ Аналитическая записка. Электронный ресурс: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333073/WHO-EURO-2020-806-40541-54466-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Доступно по состоянию на 20.12.2020.
- ^{iv} Усиление мер реагирования систем здравоохранения на COVID-19 в условиях составленных ВОЗ сценариев распространения инфекции Предлагаемые меры для Европейского региона ВОЗ. Электронный ресурс: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333076/WHO-EURO-2020-807-40542-54468-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Доступно по состоянию на 20.12.2020.
- ^v Технические рекомендации и контрольные перечни. Электронный ресурс: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/Health-systems/pages/strengthening-the-health-system-response-to-covid-19/technical-guidance-and-check-lists> Доступно по состоянию на 20.12.2020.
- ^{vi} Инструменты планирования резервных возможностей. Электронный ресурс: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/Health-systems/pages/strengthening-the-health-system-response-to-covid-19/surge-planning-tools> Доступно по состоянию на 20.12.2020.
- ^{vii} Монитор реагирования систем здравоохранения (HSRM). Электронный ресурс: <https://www.covid19healthsystem.org/mainpage.aspx> Доступно по состоянию на 20.12.2020.
- ^{viii} Стародубов, В. И., Кадыров, Ф. Н., Обухова, О. В., Базарова, И. Н., Ендовицкая, Ю. В., Несветайло, Н. Я. Влияние коронавируса COVID-19 на ситуацию в Российском здравоохранении. Аналитический доклад. Версия 1.0 (по состоянию 26.04. 2020). Электронный ресурс: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/covid19cniioiz.pdf> Доступно по состоянию на 20.12.2020.
- ^{ix} РБК+: Как COVID-19 изменит систему здравоохранения. Электронный ресурс: <https://plus.rbc.ru/news/5f0d0b7c7a8aa9187eb1b492> Доступно по состоянию на 20.12.2020.
- ^x Рекомендации для населения в отношении инфекции, вызванной новым коронавирусом (COVID-19). Электронный ресурс: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public> Доступно по состоянию на 20.12.2020.
- ^{xi} Применение масок в контексте COVID-19. Электронный ресурс: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332293/WHO-2019-nCov-IPC_Masks-2020.4-rus.pdf Доступно по состоянию на 20.12.2020.
- ^{xii} Chu, D.K., Akl, E.A., Duda, S., Solo, K., Yaacoub, S., Schünemann, et al., Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis // The Lancet. – 2020. S0140673620311429.
- ^{xiii} Aiello AE, Murray GF, Perez V, Coulborn RM, Davis BM, Uddin M, et al. Mask use, hand hygiene, and seasonal influenza-like illness among young adults: a randomized intervention trial. J Infect Dis. 2010;201(4):491-8
- ^{xiv} Aiello AE, Perez V, Coulborn RM, Davis BM, Uddin M, Monto AS. Facemasks, hand hygiene, and influenza among young adults: a randomized intervention trial. PLoS One. 2012;7(1):e29744.
- ^{xv} Обновленные рекомендации ВОЗ в отношении международных перевозок в связи со вспышкой COVID-19. Электронный ресурс: https://www.who.int/ith/2019-nCoV_advice_for_international_traffic-rev/ru/ Доступно по состоянию на 20.12.2020.
- ^{xvi} Поиск вакцины против COVID-19. Электронный ресурс: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines> Доступно по состоянию на 20.12.2020.
- ^{xvii} Инициатива по ускорению доступа к средствам для борьбы с COVID-19 (АСТ) Электронный ресурс: <https://www.who.int/ru/initiatives/act-accelerator> Доступно по состоянию на 20.12.2020.
- ^{xviii} The COVID-19 candidate vaccine landscape. Электронный ресурс: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> Доступно по состоянию на 20.12.2020.
- ^{xix} РУКОВОДСТВО ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19. Электронный ресурс: https://www.phosagro.ru/markup/COVID_19_Book.pdf.pdf Доступно по состоянию на 20.12.2020.
- ^{xx} ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19). Электронный ресурс: <https://static->

0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf

Доступно по состоянию на 20.12.2020.

^{xxi} COVID-19 Treatment Guidelines. Электронный ресурс:

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/> Доступно по состоянию на 20.12.2020.

^{xxii} Клиническое исследование препаратов для лечения COVID-19 «Solidarity». Электронный ресурс:

<https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments> Доступно по состоянию на 20.12.2020.

^{xxiii} Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. Электронный ресурс:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1> Доступно по состоянию на 20.12.2020.

^{xxiv} Beigel, J. H., K. M. Tomashek, and L. E. Dodd. "Remdesivir for the Treatment of Covid-19—Final Report.[published online October 8, 2020]." N Engl J Med., 10.

^{xxv} Li, Yueping, et al. "Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial." Med (2020).

^{xxvi} Китай предложил БРИКС созвать симпозиум по роли традиционной медицины в лечении COVID-19.

Электронный ресурс: <https://tass.ru/mezhdunarodnaya-panorama/10024391> Доступно по состоянию на 20.12.2020.

^{xxvii} Традиционная медицина Китая доказала эффективность в лечении COVID-19. Электронный ресурс:

<https://ria.ru/20200324/1569054725.html> Доступно по состоянию на 20.12.2020.

^{xxviii} Традиционная медицина и COVID-19: что думает ВОЗ? Электронный ресурс:

<https://news.un.org/ru/story/2020/05/1377352> Доступно по состоянию на 20.12.2020.

^{xxix} ВОЗ проверит фитопрепараты из Африки на эффективность при лечении COVID-19. Электронный ресурс:

<https://regnum.ru/news/society/3068862.html> Доступно по состоянию на 20.12.2020.

^{xxx} «Не помогает»: почему народная медицина бессильна перед COVID-19. Электронный ресурс:

<https://www.gazeta.ru/social/2020/05/06/13073779.shtml> Доступно по состоянию на 20.12.2020.

³¹WHO Traditional Medicine Strategy 2014-2023 https://www.who.int/medicines/publications/traditional/trm_strategy14_23/en/