



КОМИСАРЕНКО

Сергій Васильович — академік НАН України, в.о. академіка-секретаря Відділення біохімії, фізіології і молекулярної біології НАН України, директор Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, голова робочої групи при НАН України з проблем (наслідків) поширення коронавірусу SARS-CoV-2 в Україні

ДОСЛІДЖЕННЯ КОРОНАВІРУСУ SARS-COV-2 ТА ЗАХВОРЮВАННЯ COVID-19, ЯКЕ ВІН ВИКЛИКАЄ

Шановний Анатолію Глібовичу!

Шановні колеги!

Дозвольте мені дуже стисло доповісти, що було зроблено в Академії за звітний, 2020, рік щодо боротьби з поширенням коронавірусу SARS-CoV-2 та з наслідками небезпечного захворювання COVID-19, яке він викликає.

Офіційно вважається, що пандемія коронавірусу SARS-CoV-2 виникла в китайському місті Ухань у листопаді 2019 р., але на сьогодні є дані, що випадки COVID-19 траплялися в Китаї ще у вересні 2019 р., територіально досить далеко від Уханя. 10 січня 2020 р. китайські вчені опублікували повну послідовність геному вірусу SARS-CoV-2, що дозволило іншим країнам відразу розпочати роботи зі створення діагностикумів та вакцин для боротьби з пандемією COVID-19. Дослідження мутацій геному коронавірусів та їх еволюції свідчить про природне походження SARS-CoV-2. У природі резервуаром для коронавірусів є кажани — одні з найчисленніших ссавців на Землі (їх налічується більш як 1400 видів). Вони вже понад 65 млн років є «господарями-носіями» багатьох патогенних вірусів, зокрема коронавірусів, вірусів Ебола, сказу та ін. Такий величезний і сприятливий для вірусів «резервуар» створив унікальні можливості для їх еволюції та збільшення різноманіття завдяки мутаціям та селекції.

Коронавіруси характеризуються широким тропізмом і можуть уражати не лише дихальні шляхи, а й нервову систему, серце, печінку, нирки, кишечник, очі та інші органи. Нинішня пандемія значно перевершила за своїми масштабами всі попередні та змінила життя людей у всьому світі. Лише за пів року від появи перших випадків інфікування SARS-CoV-2 вірус поширився у 188 країнах світу, захворіло понад 12 млн людей, з яких 500 тис. померли. На сьогодні у світі зафіксовано понад 170 млн інфікованих, більш як 3,5 млн смертей, вже було введено понад 1,8 млрд доз вакцин.

В Україні перший випадок захворювання на COVID-19 було зафіксовано в Чернівцях 29 лютого (підтверджено 3 березня) 2020 р. у чоловіка, який прибув з Італії. На сьогодні загальна кількість інфікованих українців наближається до 2,2 млн осіб, померло понад 50 тис., зроблено близько 1 млн доз щеплень.

На сьогодні відомі три шляхи протидії епідеміям інфекційних захворювань, у тому числі й вірусних: це профілактика, насамперед вакцинація; вжиття протиепідемічних заходів та розроблення специфічних, зокрема противірусних, препаратів. На початку пандемії були великі сподівання, що ліки проти SARS-CoV-2 вдасться створити за кілька місяців, насамперед розглядали вже зареєстровані препарати, однак і досі жодного ефективного специфічного препарату проти COVID-19 у світі поки що не знайдено. Протиепідемічні заходи є досить ефективним способом боротьби з поширенням вірусу. В Україні навесні минулого року карантинні обмеження було введено вчасно, що дозволило досить м'яко пройти першу хвилю пандемії коронавірусу, але надалі протиепідемічні обмеження спричинили серйозне невдоволення населення практично в усіх країнах світу.

В Україні на самому початку пандемії, в лютому 2020 р., фахівці Інституту молекулярної біології і генетики НАН України розробили діагностичні системи проти коронавірусу, але, на жаль, не з нашої вини, їх так і не було впроваджено.

Втім, найбільш дієвим засобом боротьби з поширенням COVID-19 є масова вакцинація. У країнах, які ефективно розпочали кампанію з вакцинації свого населення, рівень захворюваності на COVID-19 і рівень летальності сьогодні вже знизилися приблизно в 4–5 разів.

Після публікації геному коронавірусу SARS-CoV-2 багато провідних біотехнологічних компаній світу одразу розпочали роботи зі створення вакцин. Так, американська фармацевтична компанія Moderna буквально за кілька днів створила широко використовувану сьогодні вакцину і за півтора місяця провела її доклінічні випробування.

Отже, створення вакцин проти коронавірусу є прикладом великого успіху сучасних медико-біологічних наук, оскільки до пандемії ніхто навіть не думав, що специфічні вакцини можна розробити і впровадити в такі короткі терміни.

Уже 11 березня 2020 р. рішенням Президії НАН України було створено робочу групу з проблем (наслідків) поширення коронавірусу SARS-CoV-2 в Україні. До її складу увійшли провідні фахівці з медико-біологічних наук нашої Академії та НАМН України. Однак навіть тоді вже було зрозуміло, що пандемія призведе до значних негативних змін в економіці та позначиться на соціальних сферах життєдіяльності суспільства, тому до робочої групи було залучено також представників Інституту демографії та соціальних досліджень ім. М.В. Птухи НАН України та Інституту економіки та прогнозування НАН України. Паралельно, у квітні 2020 р., за ініціативою тоді ще віцепрезидента НАН України академіка НАН України А.Г. Загороднього було створено також робочу групу з математичного моделювання проблем, пов'язаних з епідемією коронавірусу SARS-CoV-2 в Україні, яку очолив доктор фізико-математичних наук І. Бровченко. До завдань цих робочих груп належить збирання найбільш надійної інформації, відстеження та аналіз розвитку пандемії у світі, надання відповідних рекомендацій керівництву держави та нашої Академії, складання прогнозів розвитку пандемії та її наслідків для України, зокрема медичних, біологічних, економічних та соціальних проблем, а також координація відповідних науково-дослідних робіт.

Отже, за звітний період установи НАН України проводили науково-дослідні роботи, пов'язані з діагностикою інфекції SARS-CoV-2, вивченням патогенезу та механізмів розвитку COVID-19, пошуком перспективних препаратів для лікування цього захворювання та створенням вакцин. У своєму виступі за браком часу я лише коротко розповім про найбільш цікаві і важливі з отриманих результатів.

Як я вже зазначав, першу зареєстровану в Україні тест-систему для діагностики SARS-

CoV-2 створено в Інституті молекулярної біології і генетики НАН України. Порівнюючи геном SARS-CoV-2 з його найближчими родичами — SARS-CoV-1 і MERS, співробітники Інституту виокремили його специфічні фрагменти та зробили так звані праймери проти них, які й було покладено в основу діагностикуму.

В Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України проведено дослідження холінергічних механізмів патогенезу COVID-19 і знайдено можливий механізм виникнення когнітивних порушень, якими супроводжується це захворювання. Це дуже цікавий результат. У роботі було знайдено структурну гомологію фрагмента 674-685 спайк-протеїну SARS-CoV-2 і фрагмента 27-37 α -кобратоксину. Вивчено взаємодію S-протеїну SARS-CoV-2 і ацетилхолінзв'язувального протеїну *Limnea stagnalis* (аналог позаклітинної частини $\alpha 7$ nAHP). Це дало змогу запропонувати модель потенційного зв'язку спайк-протеїну вірусу SARS-CoV-2 з цим рецептором, експериментально підтвердити таку взаємодію та визначити внесок холінергічних механізмів у патогенез COVID-19. З'ясувалося, що SARS-CoV-2 може досить довго підтримувати життєздатність інфікованої клітини завдяки впливу на $\alpha 7$ nAHP мітохондрій та запобігає вивільненню з них цитохрому C, що дає йому змогу інтенсивно розмножуватися, перешкоджаючи апоптозу клітини. Показано, що антитіла проти фрагмента 674-685 спайк-протеїну SARS-CoV-2 здатні проникати в мозок і впливати на функціонування $\alpha 7$ nAHP мозку, спричиняючи серйозні когнітивні порушення, такі як проблеми з пам'яттю, концентрацією уваги та ін. Отримані результати дають змогу пояснити виникнення постковідних когнітивних порушень, а також рекомендувати вживання холіну для їх лікування. До речі, в Інституті розроблено препарат «Альфа-Когнітин», який містить комплекс фолієвої кислоти, вітамінів B₁₂, B₆ та B₁ з холіном в оптимальному співвідношенні.

Інше важливе дослідження, проведене в Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, стосується вивчення стану системи зсідання крові при перебігу COVID-19. Його

актуальність пов'язана з тим, що у близько третини хворих на COVID-19 було виявлено порушення в системі зсідання крові, в тому числі виникнення мікротромбозів. Такі ускладнення часто призводять до летальних випадків, тому лікарям критично необхідно контролювати стан системи гемостазу пацієнтів з COVID-19. Наше дослідження стану системи гемостазу пацієнтів, які переохворіли на COVID-19, засвідчило, що концентрація маркерів активації системи зсідання крові корелювала з тяжкістю перебігу захворювання, визначеною за класифікацією ВООЗ. Зокрема, у хворих зростав вміст фібриногену, розчинного фібрину, претромбіну-1. Зараз у клінічній практиці як один з головних критеріїв діагностики тромбоутворення використовують аналіз на D-димер, але виявилось, що цього недостатньо. Визначення лише D-димеру не дає достовірної інформації для прогнозування ризику внутрішньосудинного тромбоутворення. Для ефективної діагностики рекомендовано визначати концентрації розчинного фібрину та фібриногену разом із концентрацією D-димеру. В Інституті розроблено чотири імунодіагностичні тест-системи: для кількісного визначення D-димеру, розчинного фібрину та фібриногену, а також тест-систему для їх одночасного визначення. Ми виготовили експериментальні серії кожної тест-системи та апробували їх у клінічних закладах міста Києва на плазмі крові хворих на серцево-судинні захворювання, діабет та пацієнтів, які зазнали «великих» хірургічних втручань. Було показано необхідність саме одночасного визначення цих параметрів для діагностики захворювань, пов'язаних з активацією системи зсідання крові та фібринолізу.

Крім того, за грантом НАН України дослідницьким лабораторіям/групам молодих вчених в Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України було проведено дослідження молекулярних механізмів, у яких бере участь вітамін D₃, та вивчено його роль у профілактиці і лікуванні COVID-19. Це важливий напрям, оскільки в кількох минулорічних зарубіжних дослідженнях було показано, що переважна

кількість (до 95%) пацієнтів, які померли від цієї хвороби, мали значний дефіцит вітаміну D₃.

Розроблено новий лікувально-профілактичний засіб — вітамін D₃-Е-білковий комплекс, який, на відміну від раніше створеного в Інституті препарату «Відеїн», містить вітамін Е у кількості фізіологічної норми. Вітамін Е є синергістом у процесі регуляції фізіологічної функції вітаміну D₃, тому спільне використання цих вітамінів на 30% збільшує профілактичний та лікувальний ефект.

В Інституті молекулярної біології і генетики НАН України виявлено гени — маркери для ранньої діагностики гіперзапалення та порушення коагуляції у пацієнтів з COVID-19, що важливо для оцінки ефективності лікування цього захворювання.

Як відомо, для створення лікарських препаратів сьогодні широко застосовують комп'ютерні технології, які забезпечують швидкий пошук потенційних інгібіторів білка-мішені. Так, у відділі білкової інженерії та біоінформатики цього Інституту проведено комп'ютерне моделювання комплексу гліциризину солодки з протеазою коронавірусу SARS-CoV-2 з метою вивчення механізму його зв'язування в активному центрі протеази та можливо-го інгібування його каталітичної активності. Молекулярний докінг гліциризину проведено на структуру протеази 3CLpro SARS-CoV-2 з відкритою каталітичною петлею, отриманою з траєкторії молекулярної динаміки. Визначена енергія зв'язування гліциризину з протеазою SARS-CoV-2 становить 10,723 ккал/моль, що вказує на можливість специфічного інгібування гліциризином протеази SARS-CoV-2 — ключового ферменту для життєдіяльності вірусу.

Тепер коротко про розроблення вакцин проти SARS-CoV-2. В Україні наразі започатковано чотири проекти зі створення вітчизняних вакцин. Два проекти з розроблення субодиничних вакцин на основі S-протеїну коронавірусу виконують установи Відділення біохімії, фізіології і молекулярної біології НАН України — в Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України розробляють вакцину з вико-

ристанням прокаріотичної і еукаріотичної систем, а в Інституті біології клітини НАН України використовують гуманізовані дріжджі. Ці проекти фінансуються за грантами Національного фонду досліджень України, виграними за конкурсом «Наука для безпеки людини». Вчені Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України у складі українсько-американського консорціуму разом із приватною компанією «Діапрофмед» беруть участь у розробленні субодиничної вакцини на основі N-протеїну нуклеокапсиду вірусу. Що стосується четвертої вакцини, то підписано меморандум про співробітництво між НАН України та ПрАТ «Індар» з метою створення вітчизняної мРНК-вакцини (аналога широко відомої вакцини BioNTech-Pfizer).

Вакцина, що розробляється в Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, створюється в комплексі з дифтерійним токсодом CRM197. Це означає, що ми очікуємо отримати комплексну вакцину — і проти COVID-19, і проти дифтерії.

Оскільки, як ви знаєте, в Україні немає жодної лабораторії, в якій можна було б проводити дослідження з живим вірусом SARS-CoV-2, ми розробили модель, що добре імітує взаємодію SARS-CoV-2 з клітинами людини і дозволяє уникнути робіт з живим вірусом. Для цього було створено комплекс RBD-домену протеїну S коронавірусу із зеленим флуоресцентним протеїном (EGFP), який є здатним до зв'язування з рецептором вірусу на клітинах людини (ангіотензин-конвертуючим ензимом 2-го типу) і дозволяє відстежувати вплив протівірусних речовин — антитіл, ліків — на взаємодію моделі вірусу з клітинами людини, тобто на рівень захисту людей від інфікування.

Якщо з травня 2021 р. Національний фонд досліджень України розпочне фінансування II і III етапів науково-дослідних робіт за цією тематикою, є обґрунтовані сподівання, що до кінця поточного року будуть готові прототипи принаймні двох українських вакцин.

Як я вже зазначав, до складу робочої групи при НАН України з проблем (наслідків) поширення коронавірусу SARS-CoV-2 в Укра-

їні входять також фахівці з Відділення економіки НАН України, які у звітному році досліджували економічні та соціальні наслідки коронавірусної пандемії в Україні. Так, в Інституті демографії і соціальних досліджень ім. М.В. Птухи НАН України підготовлено рекомендації вищим органам державної влади щодо доповнень і деяких змін у державній політиці в умовах пандемії COVID-19, налагодження збору об'єктивної, повної і достовірної статистичної інформації щодо поширення коронавірусу, захворюваності і смертності серед населення. В Інституті економіки та прогнозування НАН України розроблено прогнозні оцінки розвитку макроекономічної ситуації в Україні у 2020–2021 рр., аналітичні матеріали щодо формування фіскального простору для забезпечення сталого розвитку в умовах пандемії, зроблено оцінку бюджетних можливостей вакцинації проти COVID-19 в Україні. В Інституті соціології НАН України успішно виконується проект з вивчення соціальних наслідків пандемії COVID-19.

На завершення скажу буквально два слова про діяльність робочої групи з математичного моделювання проблем, пов'язаних з епідемією

коронавірусу SARS-CoV-2 в Україні. За час її роботи було оприлюднено близько 50 аналітичних і прогнозних звітів, і ці матеріали використовувалися органами державної влади при прийнятті рішень. Ця робоча група активно співпрацює з українськими та міжнародними організаціями, такими як UNICEF, Світовий банк, Програма розвитку ООН, Центр з контролю та профілактики захворювань США (CDC), ВООЗ, Університет Сассексу, Центр громадського здоров'я МОЗ України, Київська школа економіки, а також з багатьма фаховими групами. Причому діяльність цієї робочої групи досить широко висвітлюється у ЗМІ. І хоча наші фахівці надавали численні рекомендації і консультації уряду, РНБО України, МОЗ України, співпрацювали з МЗС України щодо підготовки документів для ВООЗ та ООН, системна підтримка діяльності цієї робочої групи та зворотний зв'язок з органами влади залишаються недостатніми. Іншою проблемою математичного моделювання розвитку епідеміологічного процесу є невисока якість статистичних даних та постійні затримки з оприлюдненням цієї інформації.

Дякую за увагу!