



ОБЗОРЫ



НАУЧНЫЙ ОБЗОР

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-225>

© ПОПАДЮК Е.Е., СИЗИКОВА Т.Е., ХМЕЛЕВ А.Л., ТИМОФЕЕВ М.А., ЛЕБЕДЕВ В.Н., БОРИСЕВИЧ С.В., 2024

Применение иммуноглобулинов и моноклональных антител в отношении COVID-19

Попадюк Е.Е.¹, Сизикова Т.Е.¹, Хмелев А.Л.^{1✉}, Тимофеев М.А.²,
Лебедев В.Н.¹, Борисевич С.В.¹

¹ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Минобороны России, 141306, г. Сергиев Посад-6, Россия;
²Управление начальника Войск радиационной, химической и биологической защиты Вооруженных Сил Российской Федерации, 119160, г. Москва, Россия

Резюме

Введение. При возникновении нового заболевания одним из наиболее доступных средств с установленной и доказанной терапевтической эффективностью в первую очередь являются препараты, содержащие специфические антитела к данному инфекционному агенту. Введение таких препаратов направлено на снижение количества возбудителя в макроорганизме и, как следствие, уменьшение тяжести симптомов заболевания либо выздоровление.

Целью настоящего обзора является анализ опыта использования иммуноглобулинов и моноклональных антител при лечении больных COVID-19 в ходе пандемии.

Результаты и заключение. Двумя основными группами медицинских средств защиты, блокирующих проникновение вируса SARS-CoV-2 в перmissive клетки, являются препараты, получаемые из плазмы крови реконвалесцентов (иммуноглобулин), и человеческие моноклональные антитела. В первой группе препаратов при лечении больных COVID-19 ведущее место занимает плазма крови реконвалесцентов. Данный препарат с успехом может быть использован для проведения экстренной профилактики на ранних стадиях заболевания. Основным недостатком терапии при использовании плазмы крови реконвалесцентов является трудность стандартизации ввиду значительного варьирования содержания специфических антител у доноров. Другим недостатком терапии при использовании препаратов первой группы являются нежелательные побочные реакции у реципиентов, возникающие при их введении. Альтернативным подходом при проведении терапии COVID-19 является использование гуманизированных и генно-инженерных человеческих моноклональных антител против определенных эпитопов вируса SARS-CoV-2, в частности, рецептор-связывающего домена S-белка, способных предотвратить проникновение вируса в перmissive клетки и прервать развитие манифестной инфекции. Преимуществами данных препаратов является их безопасность, высокая специфическая активность, возможность стандартизации, однако сложность их производства и высокая стоимость делают их малодоступными для массового использования в практической медицине.

Ключевые слова: COVID-19; вирус SARS-CoV-2; иммуноглобулины; моноклональные антитела; экстренная профилактика; лечение; обзор

Для цитирования: Попадюк Е.Е., Сизикова Т.Е., Хмелев А.Л., Тимофеев М.А., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Применение иммуноглобулинов и моноклональных антител в отношении COVID-19. *Вопросы вирусологии.* 2024; 69(2): 119–126 DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-225> EDN: <https://elibrary.ru/iiqxtn>

Финансирование. ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Минобороны России.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

REVIEW

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-225>

The use of immunoglobulins and monoclonal antibodies against COVID-19

Elena E. Popadyuk¹, Tatyana E. Sizikova¹, Aleksey L. Khmelev¹✉, Mikhail A. Timofeev², Vitaliy N. Lebedev¹, Sergey V. Borisevich¹

¹48 Central Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 141306, Sergiev Posad, Russia;

²Directorate of the Chief of the Radiation, Chemical and Biological Protection Troops of the Armed Forces of the Russian Federation, 119160, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. When a new disease occurs, one of the most affordable remedies is drugs containing specific antibodies to this infectious agent. The use of such drugs is aimed at reducing the amount of the pathogen in the macroorganism and the associated reduction in the severity of the symptoms of the disease or recovery.

The **purpose** of this review is to analyze the experience of using immunoglobulins and monoclonal antibodies in the treatment of COVID-19 patients during the pandemic.

Results and conclusion. The two main groups of medical protective agents that block the penetration of the SARS-CoV-2 virus into permissive cells are drugs obtained from blood plasma of convalescents (immunoglobulin) and human monoclonal antibodies. The first group of drugs in the treatment of COVID-19 includes blood plasma of convalescents, which can be successfully used for emergency prevention. The main disadvantage of using blood plasma convalescents is the difficulty of standardization due to the different content of specific antibodies in donors. Another disadvantage is the undesirable side effects in recipients that occur after plasma administration. An alternative approach to COVID-19 therapy is the use of humanized and genetically engineered human monoclonal antibodies against certain epitopes of the SARS-CoV-2 virus. For example, monoclonal antibodies against receptor-binding domain of the S-protein, which prevents the virus from entering permissive cells and interrupts the development of infection. The advantages of these drugs are their safety, high specific activity, and the possibility of standardization. However, the complexity of their production and high cost make them inaccessible for mass use in practical medicine.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2 virus; immunoglobulin; monoclonal antibodies; emergency prevention; treatment; review

For citation: Popadyuk E.E., Sizikova T.E., Khmelev A.L., Timofeev M.A., Lebedev V.N., Borisevich S.V. The use of immunoglobulins and monoclonal antibodies against COVID-19. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2024; 69(2): 119–126. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-225> EDN: <https://elibrary.ru/iiqxtn>

Funding. Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of Ministry of Defence of the Russia Federation.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Введение

Пандемия COVID-19 стала третьей в XXI в. вспышкой коронавирусной инфекции. В отличие от двух предыдущих заболеваний (SARS и MERS), COVID-19 получил повсеместное распространение и затронул практически все страны [1].

В ходе пандемии COVID-19 (в значительной мере в зависимости от геноварианта вируса SARS-CoV-2) был отмечен очень широкий спектр клинических проявлений: от легкого респираторного заболевания до тяжелой пневмонии с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Последний обусловлен развитием т.н. «цитокинового шторма», вызванного неконтролируемой секрецией цитокинов в ходе генерализации инфекции. В сыворотке крови больного при этом значительно возрастает концентрация цитокинов (IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-12, и TGF- β , CCL2, CXCL10, CXCL9, IL-8). У больных развиваются лихорадка, сухой кашель, нарастание дыхательной недостаточности, переходящей в ОРДС, появляются признаки нефропатии, а усиливающиеся гемодина-

мические нарушения и явления коагулопатии сопровождаются формированием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [2–4].

Для предотвращения развития «цитокинового шторма» на практике используют две основные стратегии:

- противовоспалительное лечение стероидными и нестероидными препаратами;
- этиотропную терапию, направленную на элиминацию вируса, которая включает проведение терапии антителосодержащими препаратами, полученными из крови реконвалесцентов, или моноклональными антителами (МкАт).

Целью настоящего обзора является анализ опыта использования иммуноглобулинов и моноклональных антител при лечении больных COVID-19 в ходе пандемии.

Результаты

S-белок вируса SARS-CoV-2 является основной мишенью для вируснейтрализующих антител (ВНА), поэтому использование сыворотки крови реконва-

лесцентом, содержащих ВНА против вируса SARS-CoV-2, – относительно быстрый способ получения лечебного препарата для лечения больных COVID-19. Применение данных препаратов стало возможным уже на первых этапах пандемии [5].

Ранее было установлено, что применение плазмы реконвалесцентом при лечении больных с тяжелыми формами респираторных вирусных инфекций приводит к значительному сокращению продолжительности пребывания таких пациентов в стационаре [6].

С нашей точки зрения, более эффективным и в то же время более безопасным средством лечения COVID-19, по сравнению с плазмой реконвалесцентом, является приготовленный из нее иммуноглобулин.

Гомологичный иммуноглобулин против COVID-19 изготавливают из пула плазмы крови доноров, содержащей антитела против SARS-CoV-2. Каждый компонент пула индивидуально проверяют на отсутствие РНК вирусов SARS-CoV-2, гепатита С, ВИЧ и ДНК вируса гепатита В (методом полимеразной цепной реакции) и/или антигена вируса гепатита В (HBsAg), антигена р24 ВИЧ-1, антител к вирусам гепатита С, ВИЧ-1 и ВИЧ-2 и сифилиса (методом твердофазного иммуноферментного анализа).

Действующим началом иммуноглобулина человека против COVID-19 являются иммуноглобулины класса G (IgG), обладающие нейтрализующей активностью по отношению к вирусу SARS-CoV-2.

При внутривенном введении специфические антитела против вируса SARS-CoV-2 сразу же попадают в системный кровоток, при этом биодоступность их близка к 100%. После введения в макроорганизме происходит перераспределение IgG к вирусу SARS-CoV-2 между плазмой и внесосудистым пространством, с последующей утилизацией свободно циркулирующих IgG и иммунных комплексов клетками ретикулоэндотелиальной системы. Среднее время элиминации IgG к вирусу SARS-CoV-2 из плазмы крови составляет около 11 сут [7].

Как следует из данных, полученных при проведении II–III фаз клинических испытаний (табл. 1), применение иммуноглобулина из плазмы крови реконвалесцентом обеспечивает значимый терапевтический эффект. Снижение частоты COVID-19 при однократном введении больным иммуноглобулина в дозе 1 г на 1 кг массы тела составляло 85%, при введении в дозе 0,5 г на 1 кг массы тела в течение 5 сут – более 95%.

Определенным недостатком препаратов, получен-

Таблица 1. Результаты использования иммуноглобулинов при проведении клинических исследований препаратов на больных COVID-19
Table 1. Results of the use of immunoglobulins in clinical trials of drugs in patients with COVID-19

Разработчик Developer	Стадия КИ Stage of CT	Схема введения Administration scheme	Число испытуемых Number of subjects	Результат Result	Источ- ник Source
Микроген НПО АО, Россия Microgen NPO JSC, Russia	I	Внутривенно однократ- но в дозе 1 г на 1 кг массы тела Intravenously once at a dose of 1 g per 1 kg of body weight	8	Период полувыведения IgG к SARS-CoV-2 составляет в среднем 11 сут The half-life of IgG SARS-CoV-2 averages 11 days	[8]
Микроген НПО АО, Россия Microgen NPO JSC, Russia	II–III	То же The same scheme	32	Концентрация нейтрализующих SARS-CoV-2 антител увеличилась в $9,4 \pm 1,4$ раза по сравнению с плазмой человека Отмечено снижение частоты симптоматического COVID-19 на 85% The concentration of neutralizing SARS-CoV-2 antibodies increased by 9.4 ± 1.4 times compared to the human plasma 85% reduction in the frequency of symptomatic COVID-19	[2]
Университет медицин- ских наук, Пакистан Dow University of Health Sciences Pakistan	II–III	–	155	Снижение частоты симптоматического COVID-19 на 90% 90% reduction in the frequency of symptomatic COVID-19	[3]
Китайская академия наук, КНР Chinese Academy of Science, China	I	0,2–0,4 г на 1 кг массы тела в течение 5 сут 0.2–0.4 g per 1kg of body weight for 5 days	63	Н.д. N.d.	[9]
Китайская академия наук, КНР Chinese Academy of Science, China	II–III	0,5 г на 1 кг массы тела в течение 5 сут 0.5 g per 1 kg body weight for 5 days	94	Терапевтический эффект у 100% больных Therapeutic effect in 100% of patients	[10]
Нью-Йоркский центр крови, США New York Blood Center, USA	II–III	0,5 г на 1 кг массы тела в течение 5 сут 0.5 g per 1 kg body weight for 5 days	67	Терапевтический эффект у 95% больных Therapeutic effect in 95% of patients	[11]

ных из крови реконвалесцентов (независимо от перенесенной нозологической формы), являются возможные нежелательные реакции после введения лекарственного средства [12].

Нежелательные реакции, как правило, наблюдаются в случае высокой скорости введения иммуноглобулина, а также у лиц с недостаточностью иммуноглобулина класса А либо у пациентов, которые получают внутривенную инфузию иммуноглобулина человека впервые. В этой связи подобные препараты применяют только в условиях стационара под контролем врача и при наличии средств для купирования реакции гиперчувствительности немедленного типа.

Положительным моментом является и то, что иммуноглобулин человека против COVID-19 может применяться в комплексной терапии заболевания в сочетании с другими лекарственными средствами.

Следует отметить, что возможности применения препаратов из крови реконвалесцентов на первых этапах пандемии COVID-19 были достаточно ограниченными. В дальнейшем вследствие значительного расширения круга переболевших ситуация изменилась и кровь реконвалесцентов стала наиболее доступным исходным материалом для получения лечебных препаратов на основе ВНА.

Во время пандемии COVID-19 одним из наиболее перспективных направлений этиотропной терапии стало применение МкАт. Это связано с высокой специфичностью, безопасностью, технологичностью промышленного производства МкАт, секретируемых клеточными продуцентами, и возможностью получения высокоочищенных препаратов при использовании методов аффинной хроматографии. Получаемые при этом МкАт характеризовались отсутствием феномена антителозависимого усиления инфекции (англ. antibody-dependent enhancement, ADE) [13].

Использование препаратов на основе МкАт рекомендуется в стационарных условиях, а также в условиях дневного стационара в срок не позднее 7 сут от начала болезни [19].

Рекомбинантные МкАт человека класса IgG1, связываясь с эпитопами рецептор-связывающего домена S-белка, блокируют взаимодействие S-белка SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2), что приводит к подавлению инфицирования клеток хозяина и останавливает репликацию вируса [14].

S-белок содержит две субъединицы (S_1 и S_2). Субъединица S_1 содержит 4 домена, основную роль во взаимодействии с клеткой хозяина играют N-концевой домен (NTD) и рецептор-связывающий домен (RBD) [15]. Связывание S-белка МкАт блокирует его взаимодействие с рецепторами клетки-хозяина (например, ACE2) и/или ингибирует проникновение вируса в клетку. Препараты, обладающие данными свойствами, определяют как нейтрализующие МкАт [14, 16].

При исследовании механизмов эффективности препаратов МкАт следует обратить внимание на роль Fc-опосредованной эффекторной активности. Установлено, что МкАт с немодифицированным Fc-фраг-

ментом более эффективны для лечения COVID-19, чем препараты с модифицированным Fc-фрагментом [17]. Модификацию Fc-фрагмента проводят с целью снижения эффекторной активности для удлинения периода полувыведения [18].

При терапии COVID-19 на практике используют как однокомпонентные (Сотровимаб, Регданвимаб), так и комбинированные (Бамланвивимаб + Этесевимаб; Касиривимаб + Имдевимаб) препараты [19].

Уже в начале пандемии COVID-19 в доклинических исследованиях было установлено, что смеси нейтрализующих МкАт, нацеленных на сайт RBD вируса SARS-CoV-2, могут быть более эффективны для лечения и профилактики заболевания, чем индивидуальные МкАт [20].

В зависимости от показаний к применению, препараты на основе МкАт, используемые для профилактики и лечения COVID-19, можно разделить на 3 группы:

– Первая группа представлена препаратами для профилактики заражения COVID-19. К данной группе относятся разработанные компанией AstraZeneca МкАт с Fc-фрагментом, модифицированным методом мутаций (МкАт AZD8895 – Тиксагевимаб и AZD1061 – Цилгавимаб). Модификация Fc-фрагмента позволяет удлинить период полувыведения препарата. Предполагаемый компанией-разработчиком срок эффективной защиты от заражения составляет 6–12 мес. Ввиду этого данные препараты могут быть использованы в качестве альтернативных вакцин средствами профилактики для лиц, имеющих противопоказания для вакцинации [21].

– Вторая группа представлена препаратами для постконтактной профилактики и лечения. К этой группе относятся Касиривимаб и Имдевимаб, представляющие собой нейтрализующие человеческие IgG1 МкАт к вирусу SARS-CoV-2.

Использование препарата REGN-COV2 (комбинация Казиривимаба и Имдевимаба, по 1,2 г каждого МкАт) вызывало уменьшение уровня заражения на 50% при снижении тяжести заболевания у 100% добровольцев [22, 23].

– К третьей группе относятся препараты, предназначенные для лечения больных с высоким риском прогрессирования тяжести заболевания, для которых альтернативные варианты лечения по тем или иным причинам неприемлемы. К данной группе относятся Сотровимаб, Бебтеловимаб (для использования в качестве монопрепаратов) а также комбинации «Бамланвивимаб + Этесевимаб» и «Казиривимаб + Имдевимаб».

Бебтеловимаб (МкАт LY-CoV1404, LY3853113) представляет собой человеческие МкАт к S-белку вируса SARS-CoV-2, выделенные от пациента, выздоровевшего после COVID-19 [24].

Бамланвивимаб (МкАт LY3819253 или LY-CoV555) и Этесевимаб (МкАт LY3832479 или LY-CoV016) представляют собой МкАт, блокирующие S-белок, которые были разработаны на основе исходных специфических иммуноглобулинов, продуцируемых В-лимфоцитами, полученными от двух

Таблица 2. Результаты клинических испытаний препаратов человеческих МкАт к S-белку вируса SARS-CoV-2 на больных COVID-19
Table 2. Results of clinical trials of preparations of human McAb to the S-protein of the SARS-CoV-2 virus in COVID-19 patients

Препарат Medicatio	Разработчик Developer	МкАт McAb	Стадия КИ Stage of CT	Схема введения Ad- ministration scheme	Число испытуемых Number of subjects	Результат Result	Источник Source
Эвусхелд Evusheld	АстраЗенека AstraZeneca	Тикса- гевимаб AZD8895 Tixagevimab	III	Внутримышечное введение одно- кратной дозы 150 мг Тиксаге- вимаба и 150 мг Цилгавимаба Intramuscular administration of a single dose of 150 mg of Tixagevimab and 150 mg of Cilgavimab	5000	Снижение частоты симптоматического COVID-19 на 77% Reduction in the frequency of symptomatic COVID-19 by 77%	[21]
	АстраЗенека AstraZeneca	Цилгавимаб AZD1061 Cilgavimab					[21]
Бебтеловимаб Bebtelovimab	Центр исследо- вания вакцин Национального института аллерги- и инфекцион- ных заболеваний, США Vaccine Research Center of the National Institute of Allergy and In- fectious Diseases	LY-CoV1404, LY3853113	I-II	Внутривенное вве- дение однократ- ной дозы 175 мг Intravenous administration of the single dose of 175 mg	380	Лечение Бебтеловимабом привело к сокращению вре- мени до устойчивого устраи- яния симптомов COVID-19 по сравнению с плацебо у более 77% пациентов Treatment with Bebtelovimab led to a reduction in the time to sustained elimination of COVID-19 symptoms com- pared with placebo in more than 77%	[28]
Бамланивимаб Bamlanivimab, Этесевимаб Etesevimab	Eli Lilly &C	LY3819253 или LY-CoV555	I-II	700 мг Бамлани- вимаба и 1400 мг Этесевимаба 700 mg Bam- lanivimab and 1400 mg Etesevimab	450	Бамланивимаб в комбинации с Этесевимабом значимо снижает вирусную нагрузку по сравнению с плацебо* Bamlanivimab in combination with Etesevimab significantly reduces viral load compared to placebo*	[24]
	Eli Lilly &C	LY3832479 или LY-CoV016	I-II				[24]
Сотровимаб Sotrovimab	GlaxoSmith- Kline and Vir Biotechnology, Inc	VIR-783	II	Внутривенное вве- дение однократ- ной дозы 500 мг Intravenous admin- istration of a single dose 500 mg	291	Введение Сотровимаба на 85% снижает количество случаев госпитализации и летального исхода у больных COVID-19 Administration of Sotro- vimab reduced the number hospitalization and deaths in COVID-19 patients by 85%	[26]
Регданвимаб Regdanvimab	Целтрон, Респу- блика Корея Celltron, Incheon, Republic of Korea	CT-P59	III	40 мг/кг 40 mg/kg	Н.д. N.d.	Снижает риск госпитализа- ции и смертности на 70% по сравнению с плацебо Reduces the risk of hospi- talization and deaths by 70% compared to placebo	[29]
Ronaprvе/ REGN-COV2	Regeneron Phar- maceuticals	Казири- вимаб Casirivimab Имдеви- маб Imdevimab	II	Внутривенное введение по 1200 мг Казири- вимаба и Имдеви- маба Intravenous admin- istration at 1200 mg Casirivimab and Imdevimab	799	Снижение вирусной нагруз- ки по сравнению с плацебо Reduce viral load compared to placebo	[30]

Примечание. * – монотерапия Бамланивимабом и Этесевимабом является неэффективной [23].

Note. * – monotherapy Bamlanivimab and Etesevimab is not effective [23].

разных пациентов, переболевших COVID-19. Комбинирование этих двух препаратов при клиническом применении может способствовать снижению вирусной нагрузки и уменьшению вероятности об-

разования резистентных вариантов, появляющихся при лечении [24].

Сотровимаб (МкАт VIR-7831) представляет собой МкАт с модификацией Fc-фрагмента (мутации LS).

Указанная модификация позволяет увеличить период полувыведения при сохранении эффекторной функции. МкАт VIR-7831 связываются с высококонсервативным эпитопом S-белка вируса SARS-CoV-2 за пределами RBD-е [25].

Установлено, что своевременное введение Сотровимаба на 85% снижало число случаев госпитализации и летального исхода у больных COVID-19 [26].

Результаты использования МкАт при проведении клинических исследований коммерческих препаратов, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что использование человеческих МкАт к S-белку вируса SARS-CoV-2 может быть эффективным средством при лечении больных COVID-19. Несомненным преимуществом препаратов МкАт перед препаратами на основе плазмы реконвалесцентов является введениекратно меньшего количества гетерологичного белка в макроорганизм.

В то же время применение препаратов МкАт для лечения COVID-19 может привести к ухудшению состояния госпитализированных пациентов. В частности, это было продемонстрировано при клиническом исследовании препарата Беттеловимаб [25, 27]. Кроме того, при появлении новых геновариантов вируса SARS-CoV-2 всегда возникает вопрос о возможном снижении эффективности препаратов на основе МкАт, как, в частности, это было установлено для препарата Беттеловимаб в отношении заболеваний, вызываемых геновариантами «Омикрон».

Таким образом, возможность успешной борьбы с эпидемией вновь возникшего инфекционного заболевания напрямую зависит от обеспечения лекарственными средствами для его лечения и профилактики.

В начале пандемии COVID-19 остро ощущался недостаток эффективных средств профилактики и лечения, что при высокой контагиозности заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, особенно геновариантом «Дельта», предопределило быстрое глобальное распространение инфекции, значительно опережающее скорость разработки вакцин [31].

Среди средств и методов лечения на первых этапах пандемии одним из приоритетных направлений стал метод терапии с использованием препаратов из крови реконвалесцентов [6]. В основе этого метода лежит принцип пассивной иммунизации, т.е. введение в организм реципиента специфических к возбудителю антител с целью нейтрализации возбудителя и последующей его элиминации.

В дальнейшем для проведения терапии в ходе пандемии COVID-19 в качестве лекарственных препаратов использовали иммуноглобулины, полученные из плазмы крови реконвалесцентов [32], а также генно-инженерные МкАт к антигенным детерминантам вируса SARS-CoV-2 [33].

Заключение

Результаты доступных лабораторных и клинических испытаний свидетельствуют о том, что в ходе распространения нового инфекционного заболевания препараты МкАт, полученные в ходе генно-инженерных ис-

следований, были более эффективными и в то же время безопасными средствами экстренной профилактики и лечения. При этом максимальный эффект от проведения терапии достигается при возможно более раннем от момента инфицирования введении препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19). Situation reports. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Huang X., Wei F., Hu L., Wen L., Chen K. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. *Arch. Iran. Med.* 2020; 23(4): 268–71. <https://doi.org/10.34172/aim.2020.09>
3. Yin S., Huang M., Li D., Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2021; 51(4): 1107–10. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8>
4. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q., Li T., Liu Z., et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin. Immunol.* 2020; 214: 108393. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>
5. Liu L., Wei Q., Nishiura K., Peng J., Wang H., Midkiff C., et al. Spatiotemporal interplay of severe acute respiratory syndrome coronavirus and respiratory mucosal cells drives viral dissemination in rhesus macaques. *Mucosal Immunol.* 2016; 9(4): 1089–101. <https://doi.org/10.1038/mi.2015.127>
6. Mair-Jenkins J., Saavedra-Campos M., Baillie J.K., Cleary P., Khaw F.M., Lim W.S., et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J. Infect. Dis.* 2015; 211(1): 80–90. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>
7. Chai K.L., Valk S.J., Piechotta V., Kimber C., Monsef I., Doree C., et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 10: CD013600. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013600.pub3>
8. Смолянова Т.И., Багаева Н.С., Колганова М.А., Шохин И.Е., Николаева А.М., Вязникова Т.В. и др. Изучение фармакокинетики препарата «КОВИД-глобулин» (специфический иммуноглобулин человека против COVID-19) (АО «Нацимбио», Россия) в рамках фазы I клинического исследования. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2022; 11(2): 180–6. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-180-186> <https://elibrary.ru/eetors>
9. Casadevall A., Pirofski L.A. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(4): 1545–8. <https://doi.org/10.1172/JCI138003>
10. Tu Y.F., Chien C.S., Yarmishyn A.A., Lin Y.Y., Luo Y.H., Lin Y.T., et al. A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(7): 2657. <https://doi.org/10.3390/ijms21072657>
11. Liu C., Zhou Q., Li Y., Garner L.V., Watkins S.P., Carter L.J., et al. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Cent. Sci.* 2020; 6(3): 315–31. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00272>
12. Государственный реестр лекарственных средств. Available at: <https://grls.pharm-portal.ru/>
13. Tetro J.A. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect.* 2020; 22(2): 72–3. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.02.006>
14. Zhou G., Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int. J. Biol. Sci.* 2020; 16(10): 1718–23. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45123>
15. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Velesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020; 181(2): 281–92.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
16. Wong S.K., Li W., Moore M.J., Choe H., Farzan M. A 193-amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin-converting enzyme 2. *J. Biol. Chem.* 2004; 279(5): 3197–201. <https://doi.org/10.1074/jbc.C300520200>
17. Winkler E.S., Gilchuk P., Yu J., Bailey A.L., Chen R.E., Chong Z., et al. Human neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 require intact

- Fc effector functions for optimal therapeutic protection. *Cell*. 2021; 184(7): 1804–20.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.026>
18. Lempp F.A., Soriaga L.B., Montiel-Ruiz M., Benigni F., Noack J., Park Y.J., et al. Lectins enhance SARS-CoV-2 infection and influence neutralizing antibodies. *Nature*. 2021; 598(7880): 342–7. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03925-1>
 19. Коронавирусная инфекция COVID-19: Клинические рекомендации РФ; 2022. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/коронавирусная-инфекция-covid-19-версия-16-кр-рф-2022/17264>
 20. FDA. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of Bamlanivimab and Etesevimab (Revoked). Available at: <https://fda.gov/media/145802/download>
 21. AstraZeneca. AZD7442 request for emergency use authorization for COVID-19 prophylaxis filed in US. Available at: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd7442-request-for-emergency-use-authorization-for-covid-19-prophylaxis-filed-in-us.html>
 22. Weinreich D.M., Sivapalasingam S., Norton T., Ali S., Gao H., Bhore R., et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384(3): 238–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002>
 23. McMahan K., Yu J., Mercado N.B., Loos C., Tostanoski L.H., Chandrashekar A., et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*. 2021; 590(7847): 630–4. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03041-6>
 24. Gottlieb R.L., Nirula A., Chen P., Boscia J., Heller B., Morris J., et al. Effect of Bamlanivimab as monotherapy or in combination with Etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2021; 325(7): 632–44. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0202>
 25. ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 2022; 22(5): 622–35. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00751-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00751-9)
 26. Gupta A., Gonzalez-Rojas Y., Juarez E., Crespo Casal M., Moya J., Falci D.R., et al. Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody Sotrovimab. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385(21): 1941–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107934>
 27. ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2022; 22(5): 622–35. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00751-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00751-9)
 28. Medum. Бебтеловимаб. Available at: <https://medum.ru/bebtelovimab>
 29. Маркина У.А., Фомина Д.С., Лебединка М.С., Круглова Т.С., Чернов А.А., Загребина А.И. и др. Эффективность и безопасность регданвимаба у пациентов с легким/среднетяжелым течением COVID-19 и высоким риском прогрессирования заболевания: ретроспективное исследование в условиях стационара кратковременного пребывания. *Терапевтический архив*. 2022; 94(5): 675–82. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201690> <https://elibrary.ru/zxhuje>
 30. Deeks E.D. Casirivimab/Imdevimab: First Approval. *Drugs*. 2021; 81(17): 2047–55. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01620-z>
 31. Zhou W.K., Wang A.L., Xia F., Xiao Y.N., Tang S.Y. Effects of media reporting on mitigating spread of COVID-19 in the early phase of the outbreak. *Math. Biosci. Eng.* 2020; 17(3): 2693–707. <https://doi.org/10.3934/mbe.2020147>
 32. Chen L., Xiong J., Bao L., Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(4): 398–400. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9)
 33. Pelegrin M., Naranjo-Gomez M., Piechaczyk M. Antiviral monoclonal antibodies: can they be more than simple neutralizing agents? *Trends Microbiol.* 2015; 23(10): 653–65. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2015.07.005>
 2. Huang X., Wei F., Hu L., Wen L., Chen K. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. *Arch. Iran. Med.* 2020; 23(4): 268–71. <https://doi.org/10.34172/aim.2020.09>
 3. Yin S., Huang M., Li D., Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2021; 51(4): 1107–10. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8>
 4. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q., Li T., Liu Z., et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin. Immunol.* 2020; 214: 108393. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>
 5. Liu L., Wei Q., Nishiura K., Peng J., Wang H., Midkiff C., et al. Spatiotemporal interplay of severe acute respiratory syndrome coronavirus and respiratory mucosal cells drives viral dissemination in rhesus macaques. *Mucosal Immunol.* 2016; 9(4): 1089–101. <https://doi.org/10.1038/mi.2015.127>
 6. Mair-Jenkins J., Saavedra-Campos M., Baillie J.K., Cleary P., Khaw F.M., Lim W.S., et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J. Infect. Dis.* 2015; 211(1): 80–90. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>
 7. Chai K.L., Valk S.J., Piechotta V., Kimber C., Monsef I., Doree C., et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 10: CD013600. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013600.pub3>
 8. Smolyanova T.I., Bagaeva N.S., Kolganova M.A., Shokhin I.E., Nikolaeva A.M., Vyzniskova T.V., et al. Phase I pharmacokinetics study of drug «COVID-Globulin» (specific human immunoglobulin against COVID-19). *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2022; 11(2): 180–6. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-180-186> <https://elibrary.ru/eetors> (in Russian)
 9. Casadevall A., Pirofski L.A. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(4): 1545–8. <https://doi.org/10.1172/JCI138003>
 10. Tu Y.F., Chien C.S., Yarmishyn A.A., Lin Y.Y., Luo Y.H., Lin Y.T., et al. A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(7): 2657. <https://doi.org/10.3390/ijms21072657>
 11. Liu C., Zhou Q., Li Y., Garner L.V., Watkins S.P., Carter L.J., et al. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Cent. Sci.* 2020; 6(3): 315–31. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00272>
 12. The State Register of Medicines. Available at: <https://grls.pharm-portal.ru/> (in Russian)
 13. Tetro J.A. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect.* 2020; 22(2): 72–3. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.02.006>
 14. Zhou G., Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int. J. Biol. Sci.* 2020; 16(10): 1718–23. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45123>
 15. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Velesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020; 181(2): 281–92.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
 16. Wong S.K., Li W., Moore M.J., Choe H., Farzan M. A 193-amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin-converting enzyme 2. *J. Biol. Chem.* 2004; 279(5): 3197–201. <https://doi.org/10.1074/jbc.C300520200>
 17. Winkler E.S., Gilchuk P., Yu J., Bailey A.L., Chen R.E., Chong Z., et al. Human neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 require intact Fc effector functions for optimal therapeutic protection. *Cell*. 2021; 184(7): 1804–20.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.026>
 18. Lempp F.A., Soriaga L.B., Montiel-Ruiz M., Benigni F., Noack J., Park Y.J., et al. Lectins enhance SARS-CoV-2 infection and influence neutralizing antibodies. *Nature*. 2021; 598(7880): 342–7. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03925-1>
 19. Coronavirus infection COVID-19: Clinical recommendations of the Russian Federation; 2022. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/коронавирусная-инфекция-covid-19-версия-16-кр-рф-2022/17264> (in Russian)
 20. FDA. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of Bamlanivimab and Etesevimab (Revoked). Available at: <https://fda.gov/media/145802/download>

REFERENCES

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19). Situation reports. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>

21. AstraZeneca. AZD7442 request for emergency use authorization for COVID-19 prophylaxis filed in US. Available at: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd7442-request-for-emergency-use-authorization-for-covid-19-prophylaxis-filed-in-us.html>
22. Weinreich D.M., Sivapalasingam S., Norton T., Ali S., Gao H., Bhoire R., et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384(3): 238–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002>
23. McMahan K., Yu J., Mercado N.B., Loos C., Tostanoski L.H., Chandrashekar A., et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature.* 2021; 590(7847): 630–4. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03041-6>
24. Gottlieb R.L., Nirula A., Chen P., Boscia J., Heller B., Morris J., et al. Effect of Bamlanivimab as monotherapy or in combination with Etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2021; 325(7): 632–44. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0202>
25. ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BII-196 plus BII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 2022; 22(5): 622–35. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00751-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00751-9)
26. Gupta A., Gonzalez-Rojas Y., Juarez E., Crespo Casal M., Moya J., Falci D.R., et al. Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody Sotrovimab. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385(21): 1941–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107934>
27. ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BII-196 plus BII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2022; 22 (5): 622–35. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00751-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00751-9)
28. Medum. Bebtelovimab. Available at: <https://medum.ru/bebtelovimab> (in Russian)
29. Markina U.A., Fomina D.S., Lebedkina M.S., Kruglova T.S., Chernov A.A., Zagrebneva A.I., et al. Efficacy and safety of Regdanvimab in patients with mild/moderate covid-19 and high risk of progression of the disease: a retrospective study in a short-term stay unit. *Terapevticheskii arkhiv.* 2022; 94(5): 675–82. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201690> <https://elibrary.ru/zxhuje> (in Russian)
30. Deeks E.D. Casirivimab/Imdevimab: First Approval. *Drugs.* 2021; 81(17): 2047–55. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01620-z>
31. Zhou W.K., Wang A.L., Xia F., Xiao Y.N., Tang S.Y. Effects of media reporting on mitigating spread of COVID-19 in the early phase of the outbreak. *Math. Biosci. Eng.* 2020; 17(3): 2693–707. <https://doi.org/10.3934/mbe.2020147>
32. Chen L., Xiong J., Bao L., Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(4): 398–400. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9)
33. Pelegrin M., Naranjo-Gomez M., Piechaczyk M. Antiviral monoclonal antibodies: can they be more than simple neutralizing agents? *Trends Microbiol.* 2015; 23(10): 653–65. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2015.07.005>

Информация об авторах:

Попадюк Елена Евгеньевна – научный сотрудник научно-исследовательского отдела ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад-6, Россия. E-mail: 48cnii@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-1667-7485>

Сизикова Татьяна Евгеньевна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад-6, Россия. E-mail: 48cnii@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1817-0126>

Хмелев Алексей Леонидович [✉] канд. мед. наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад-6, Россия. E-mail: hmeleval@mail.ru, 48cnii@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6686-320X>

Тимофеев Михаил Анатольевич – главный эксперт отдела биологической защиты Управления начальника Войск РХБ защиты ВС РФ, Москва, Россия. E-mail: 48cnii@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0004-6103-5984>

Лебедев Виталий Николаевич – д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад-6, Россия. E-mail: 48cnii@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6552-4599>

Борисевич Сергей Владимирович – д-р биол. наук, профессор, академик РАН, начальник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад-6, Россия. E-mail: 48cnii@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

Участие авторов: Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Попадюк Е.Е. – формирование концепции статьи, написание текста рукописи; Сизикова Т.Е. – критический пересмотр и коррекция текста рукописи; Хмелев А.Л. – редактирование текста рукописи; Тимофеев М.А. – составление таблиц; Лебедев В.Н. – анализ данных научной литературы по проблематике, переработка текста рукописи; Борисевич С.В. – сбор и анализ научной литературы, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Поступила 07.02.2024
Принята в печать 01.04.2024
Опубликована 27.04.2024

Information about the authors:

Elena E. Popadyuk – Researcher at the Research Department of the Federal State Budgetary Institution «48 Central Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad-6, Russia. E-mail: 48cnii@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-1667-7485>

Tatyana E. Sizikova – Ph.D. (Biol.), Senior Researcher at the Research Department of the Federal State Budgetary Institution «48 Central Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad-6, Russia. E-mail: 48cnii@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1817-0126>

Aleksey L. Khmelev [✉] – Ph.D. (Med.) Researcher at the Research Department of the Federal State Budgetary Institution «48 Central Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad-6, Russia. E-mail: hmeleval@mail.ru, 48cnii@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6686-320X>

Mikhail A. Timofeev – Chief expert of the Department of Biological protection of the Department of the Chief of the Armed Forces of the Russian Armed Forces, Moscow, Russia. E-mail: 48cnii@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0004-6103-5984>

Vitaliy N. Lebedev – Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher at the Research Department of the Federal State Budgetary Institution «48 Central Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad-6, Russia. E-mail: 48cnii@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6552-4599>

Sergey V. Borisevich – Academician of Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. E-mail: 48cnii@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

Contribution: All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship. Popadyuk E.E. – conceptualised the study, drafted the manuscript; Sizikova T.E. – critically reviewed and corrected the manuscript; Khmelev A.L. – edited the manuscript; Timofeev M.A. – prepared the tables; Lebedev V.N. – analysed scientific literature and revised the manuscript; Borisevich S.V. – collected and analysed scientific literature and approved the final version of the manuscript for publication.

Received 07 February 2024
Accepted 01 April 2024
Published 27 April 2024