

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА LABORATORY DIAGNOSTICS

УДК 616.036

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-3-81-95>

ШИРОКО НЕЙТРАЛИЗУЮЩИЕ АНТИТЕЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

© Д. В. Глазкова*, Е. В. Богословская, Г. А. Шипулин, С. М. Юдин

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, Москва, Россия

Антитела, обладающие нейтрализующей активностью в отношении широкого спектра субтипов вируса иммунодефицита человека 1 (обозначаемые термином broadly neutralizing antibodies — bnAbs), представляют огромный интерес в качестве терапевтического агента для лечения ВИЧ-инфекции, поскольку при пассивной иммунизации они способны обеспечить защиту от большинства штаммов ВИЧ-1. В представленном обзоре обсуждаются механизмы формирования таких антител, их классификация по связыванию с консервативными областями оболочечного белка Env, а также присущие им особенности. Приведены данные по характеристикам наиболее перспективных для терапии bnAbs, а также их комбинаций. В последнем разделе рассмотрены уже имеющиеся на сегодняшний день результаты клинических испытаний широко нейтрализующих антител 3BNC117, VRC01 и 10-1074. При их анализе можно сделать важный вывод: введение только одного антитела сопровождается появлением резистентных вирусных вариантов. Результаты исследования единственной пока комбинации антител 3BNC117 и 10-1074 показывают, что такая терапия более эффективна и позволяет достичь длительной супрессии вируса у части пациентов. О перспективности комбинированной иммунотерапии ВИЧ свидетельствует инициация большого числа клинических испытаний комбинаций из двух или более широко нейтрализующих антител.

Ключевые слова: ВИЧ, широко нейтрализующие антитела, клинические испытания*Контакт: Глазкова Дина Викторовна, georgin2702@gmail.com

BROADLY NEUTRALIZING ANTIBODIES FOR THE TREATMENT OF HIV INFECTION

© D. V. Glazkova*, E. V. Bogoslovskaya, G. A. Shipulin, S. M. Yudin

Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow, Russia

Antibodies with neutralizing activity against a wide range of human immunodeficiency virus 1 subtypes (known as broadly neutralizing antibodies — bNAb) are of great interest as a therapeutic agent for the treatment of HIV infection, because they are able to provide natural protection against most HIV-1 strains. The review discusses the mechanisms of formation of bNAbs, their classification by binding to conservative regions of the envelope protein, as well as their intrinsic features. Description of the most promising bNAbs and their combinations is presented.

In the last section the results of clinical trials of 3BNC117, VRC01 and 10-1074 bNAbs available to date are reviewed in detail. An important finding of these studies was that the introduction of a single antibody is followed by the appearance of resistant viral variants. The investigation of the only combination of 3BNC117 and 10-1074 completed so far indicates that combined therapy is more effective and allows to achieve long-term viral suppression in some patients. The promise of combined HIV immunotherapy is evidenced by the initiation of a large number of clinical trials evaluating the efficacy of two or more different bNAbs.

Key words: HIV, broadly neutralizing antibodies (bnAbs), clinical trials*Contact: Glazkova Dina Viktorovna, georgin2702@gmail.com**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Для цитирования:** Глазкова Д.В., Богословская Е.В., Шипулин Г.А., Юдин С.М. Широко нейтрализующие антитела для лечения ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 13, № 3. С. 81–95, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-3-81-95>.**Conflict of interest:** the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Glazkova D.V., Bogoslovskaya E.V., Shipulin G.A., Yudin S.M. Broadly neutralizing antibodies for the treatment of HIV infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2021. Vol. 13, No. 3. P. 81–95, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-3-81-95>.

Введение. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) вызывает неизлечимое инфекционное заболевание, которое без приема антиретровирусных препаратов быстро прогрессирует с развитием СПИДа, что со временем приводит к смерти пациента. Одна из основных причин неспособности иммунной системы противостоять вирусу связана с высокой вариабельностью вируса и скоростью мутирования, что позволяет вирусу эффективно уходить от иммунного ответа, приобретая устойчивость к образующимся антителам.

Роль антител в инфекционном процессе была пересмотрена после обнаружения у некоторых ВИЧ-инфицированных пациентов широко нейтрализующих антител (broadly neutralizing antibodies, bNAbs), способных нейтрализовать штаммы вируса, принадлежащие к двум и более субтипам ВИЧ.

В настоящее время обнаружено и изучено уже более 90 различных bNAbs против ВИЧ, из которых более 10 находятся на различных стадиях клинических испытаний [1]. В данном обзоре будут рассмотрены механизмы образования и свойства широко нейтрализующих антител против ВИЧ, а также результаты некоторых клинических исследований.

Структурные особенности тримера Env. Вирус иммунодефицита человека выработал эффективные контрмеры против нейтрализации антителами. Оболочка ВИЧ имеет сферическую форму и покрыта двухрядной липидной мембраной, которую вирус заимствует у инфицированной клетки. На поверхности бислоя присутствует гликопротеиновый комплекс Env, состоящий из трех молекул трансмембранного гликопротеина gp41, и трех молекул поверхностного гликопротеина gp120. Тримерный комплекс Env является единственной мишенью для всех нейтрализующих антител. Число тримеров Env невелико: от 8 до 14 единиц на всю поверхность одной вирусной частицы [2]. Небольшое количество тримеров, а также большое расстояние между ними неблагоприятно для активации В-клеток. Чем меньше тримеров Env вступают в контакт с В-клеткой, тем меньше вероятность ее активации и запуска процесса, приводящего к выработке нейтрализующих антител.

Env-белок является высоко вариабельным, он быстро мутирует и таким образом уходит от иммунного ответа. Вариабельность нуклеотидных после-

довательностей гена env между штаммами вируса различных субтипов достигает 30%. Однако не все области одинаково вариабельны. В структуре белка gp120 выделяют пять консервативных (C1-C5) и пять вариабельных областей (V1-V5). Консервативные области располагаются преимущественно внутри, в то время как вариабельные области образуют петли на поверхности белка [3]. Функционально важные и высококонсервативные структуры располагаются в труднодоступных местах четвертичной структуры Env.

Кроме того, тример Env защищен от распознавания антителами благодаря большому количеству гликанов, которые прикрепляются к нему в процессе биосинтеза в инфицированных клетках. Гликаны составляют до 50% от массы комплекса Env и покрывают почти всю его поверхность, ограничивая доступ антител к пептидным эпитопам [4]. Важно, что вирионы одного и того же штамма могут иметь разный состав гликанов, который зависит от состояния клетки-продуцента. Одно и то же антитело связывает такие вирионы с разной эффективностью, а некоторые из вирусов имеют гликозилирование, которое полностью предотвращает связывание с антителом. Гетерогенность гликозилирования является причиной феномена «неполной нейтрализации», который заключается в том, что для некоторых антител степень нейтрализации вирусного штамма никогда не достигает 100%, несмотря на увеличение концентрации этого антитела [5].

Другой проблемой присутствия гликанов на поверхности Env является тот факт, что гликаны повсеместно встречаются на белках самого организма, поэтому значительная их часть является аутоантигенами. Как результат, некоторые из нейтрализующих антител к ВИЧ обладают, в определенной степени, аутореактивностью [6–9].

На данный момент на поверхности Env ВИЧ-1 известно пять основных областей, антитела к которым могут быть широко нейтрализующими (см. рисунок):

- 1) сайт связывания CD4-рецептора (CD4bs, CD4-binding site) [10, 11];
- 2) вариабельная область V3 (V3 loop) и сопутствующий комплекс гликанов [12];
- 3) прилегающая к мембране внешняя область gp41 (MPER, membrane proximal external region) [13–15];

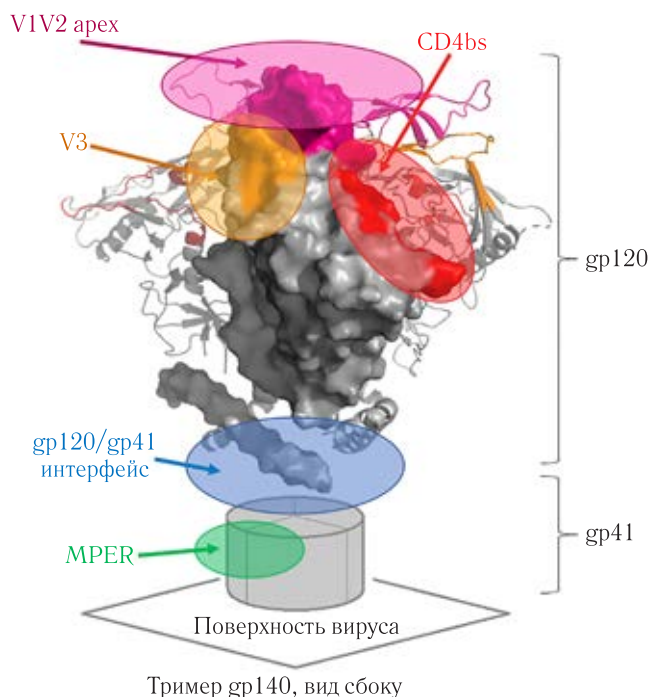


Рисунок. Области Env, к которым найдены широко нейтрализующие антитела. (использована пространственная трехмерная структура ENV, полученная из базы данных PDB: ID 6PWU — цепи A, C, E)

Figure. Regions on Env protein recognized by broadly neutralizing antibodies (the spatial three-dimensional ENV structure was obtained from the PDB database: ID 6PWU — chains A, C, E)

- 4) область, расположенная на верхушке тримера Env, образованная областями V1 и V2 (V1/V2 loop);
- 5) область контакта белков gp120 и gp41.

Наибольшее число обнаруженных и хорошо изученных на сегодняшний день антител — это антитела из первых четырех групп.

Механизмы образования bNAbs. Процесс образования bNAbs можно представить как стимулирование выработки универсальных антител мутирующими белками Env вируса в разные периоды инфекционного процесса. Таким образом, в ходе инфекции наблюдается ко-эволюция вируса и антител.

Наивные В-клетки после первого столкновения с вирусом начинают пролиферировать и производить антитела против того штамма ВИЧ, который вызвал заражение. В результате процесса соматической гипермутации и селекции В-клеток в лимфоузлах постепенно растет аффинность антител и их нейтрализующая активность. Выработка антител, способных нейтрализовать вирус, может занимать от 3 до 12 месяцев [16, 17]. К этому времени большая часть циркулирующих вирионов мутирует, вследствие чего приобретает устойчивость к уже имеющимся нейтрализующим антителам. В-

клетки, вырабатывающие такие антитела, погибают в результате апоптоза, но небольшая популяция В-клеток, производящая менее аффинные и менее специфичные антитела к вирусу, сохраняет способность к активации при взаимодействии с мутировавшим антигеном вируса. Такие В-клетки пролиферируют и проходят повторный раунд соматической гипермутации и селекции. Большая часть из вновь образовавшихся вариантов антител по-прежнему будет являться специфичной к единичным штаммам вируса. Однако после нескольких повторяющихся раундов, состоящих из мутаций вируса и адаптации к ним антител, могут возникать нейтрализующие антитела, способные взаимодействовать с целым спектром вариантов вируса, то есть широко нейтрализующие антитела [18].

Многочисленные исследования [19–21] показали, что длительность инфекции и хроническое воздействие антигена являются ключевыми факторами развития bNAbs. Для образования нейтрализующих антител требуется несколько месяцев [22], а широко нейтрализующие антитела обнаруживаются в среднем лишь через 2,5 года [23].

Общие черты широко нейтрализующих антител против ВИЧ. Для широко нейтрализующих антител против ВИЧ характерен высокий уровень соматической гипермутации. Отличия аминокислотных последовательностей тяжелых цепей этих антител от последовательности в зародышевой линии достигают 33% [24]. В дополнение к мутациям в области CDR, мутации появляются и в консервативных областях каркаса (FWR) [26]. Кроме аминокислотных замен, для bNAbs против ВИЧ характерен полиморфизм длин переменных участков, возникающий за счет образования делеций или инсерций (инделов). Инделов образуются и в CDR, и в FWR-областях тяжелой и легкой цепей, а частота их встречаемости в 7 раз выше, чем у других антител человека [27].

Еще одной особенностью bNAbs против ВИЧ являются длинные CDR3 области тяжелых цепей (CDRH3). Считается, что увеличенная длина CDRH3 позволяет антителу преодолевать гликановый щит на поверхности тримера Env [24]. Наибольшая длина CDRH3, 36 а.о., обнаружена у антитела VRC26-CAP256, которое распознает V2 область Env [25].

Общей чертой bNAbs к ВИЧ является их полиреактивность, а именно способность антител связываться с низкой аффинностью с другими антигенами, не относящимися к Env ВИЧ. Это могут быть

как чужеродные, так и собственные антигены человека (аутоантигены). Примерно 55–75% антител, продуцируемых ранними незрелыми В-клетками, обладают такими свойствами. Большая часть В-клеток, продуцирующих полиреактивные bNAbs, уничтожаются в процессе созревания, однако примерно 5% оставшихся зрелых В-клеток сохраняют способность продуцировать такие антитела [28]. В то же время, среди Eпv-специфичных антител около 70% являются полиреактивными [29]. Возможно, низкая частота встречаемости bNAbs к ВИЧ при естественной инфекции объясняется именно тем, что большая их часть удаляется на уровне В-клеточных клонов, как поли- и ауто-реактивные.

Предполагается, что полиреактивность может увеличивать аффинность и авидность антител к Eпv за счет связывания с другим, не ВИЧ антигеном на поверхности вируса. Это компенсирует неспособность одного антитела связываться сразу с двумя тримерами Eпv, обусловленную низкой плотностью белковых тримеров на поверхности вируса [2]. Например, показано, что антитела 2F5 и 4E10, распознающие эпитоп MPER, связываются не только с gp41, но и с вирусной мембраной, которая не отличается от клеточной мембраны [8, 31].

Возможности повышения эффективности bNAbs против ВИЧ. Нейтрализующая активность и широта нейтрализации уже известных антител могут быть увеличены с помощью рациональной оптимизации. Так, используя структурные данные и биоинформатический анализ антитела N1H45–46G54W, была предложена единичная аминокислотная замена, направленная на усиление активности антитела. Введение замены привело к увеличению эффективности антитела более чем на порядок [30]. Для антитела 10E8 (область MPER) была проведена замена трех аминокислот в паратопе, направленная на усиление электростатического взаимодействия между антителом и липидной мембраной, что привело к существенному улучшению нейтрализующих свойств данного антитела [32]. Эффективным оказался и подход, базирующийся на введении каркасной области FR3 антитела VRC03 в другие антитела, направленные против области связывания CD4-рецептора. Полученные таким образом химерные антитела VRC01-FR3-03, VRC07-523-LS-FR3-03, N6-FR3-03 обладали большей аффинностью и нейтрализующей активностью, чем исходные антитела [33].

Интересным подходом, направленным на улучшение свойств антител, является создание антител

с двойной или тройной специфичностью, таких как VRC07-PG9-16, 10T8.2/iMab, VRC01/PGDM1400-10E8v4 и 10E8v4/PGT121-VRC01 [34–37]. Для таких антител продемонстрировано увеличение анти-вирусной активности.

Одним из наиболее перспективных подходов, для которого уже доказана эффективность, является использование LS-модифицированного Fc-фрагмента. Замена двух аминокислотных остатков M428L/N434S (LS-модификация) в последовательности Fc-фрагмента антител класса IgG повышает аффинность антитела к неонатальному Fc-рецептору (FcRn), что приводит к рециркуляции функционального IgG и увеличивает продолжительность персистирования антитела в организме, увеличивая длительность защитного эффекта. Так, изучение bNAbs VRC01 с LS модификацией (VRC01-LS) как в доклинических исследованиях на модели макак-резусов, так и в клинических исследованиях, показало 3–4 кратное увеличение времени жизни антитела в крови [38, 39]. LS-модификация антител 3BNC117 и 10-1074 также увеличивала время циркуляции и длительность противовирусного защитного эффекта данных антител у макак-резусов [40].

Перспективные антитела широкого спектра нейтрализации. До 2009 г. было обнаружено всего четыре моноклональных широко нейтрализующих антитела первого поколения (b12, 2F5, 2G12 и 4E10).

К прорыву в поиске bNAbs после 2009 года привели несколько предпосылок. Во-первых, были собраны и охарактеризованы большие коллекции сывороток от ВИЧ-инфицированных пациентов, в том числе и тех, которых относят к категории длительно непрогрессирующих [41]. Из них была выделена группа так называемых элитных нейтрализаторов, сыворотки которых обладали максимально широкой нейтрализующей активностью. Во-вторых, появились стандартные протоколы для анализа нейтрализующих свойств моноклональных антител и сывороток с использованием панелей псевдовирюсов, представляющих штаммы ВИЧ различных субтипов [42]. В-третьих, появилась методика, позволяющая сортировать отдельные В-клетки памяти и определять последовательности генов, которые кодируют производимые этими клетками антитела [43, 44].

Все вышеперечисленные предпосылки привели к обнаружению первых широко нейтрализующих антител второго поколения — PG9 и PG16 [5]. К настоящему времени описано уже более 90 различных bNAbs.

Антитела к сайту связывания CD4-рецептора. Сайт связывания CD4-рецептора (CD4bs, CD4 binding site) исследуется с начала 90-х годов [10]. Еще в 1993 году было высказано предположение, что участок взаимодействия gp120 и CD4-рецептора является критически важной фармакологической и иммунологической мишенью ВИЧ-1. На данный момент эта область комплекса Env является наиболее изученной, а нейтрализующие антитела к ней обладают одними из лучших характеристик. Вследствие того, что сайт связывания CD4-рецептора — единственный чисто пептидный и достаточно консервативный эпитоп Env, связывание с ним антител практически не зависит от гликозилирования вируса, что придает этим антителам максимально возможную широту. Но образование антител осложняется тем, что сайт связывания располагается в углублении тримера Env, до которого сложно добраться крупной молекуле антитела. Однако иммунная система нашла несколько способов формирования антител, способных связаться с областью CD4bs [45].

Антитела класса VRC01. Группа под руководством X. Wu [46] разработала технологию селекции единичных В-клеток, суть которой заключалась в использовании мутантных синтетических мономеров gp120, которые способны связываться только с антителами к области CD4bs, не связываясь с другими антителами к Env. Используя описанную технологию, от одного пациента были получены три антитела: VRC01, VRC02, VRC03. Антитела охарактеризовали с использованием как панели псевдовирuсов, так и первичных изолятов ВИЧ-1 [46]. Было показано, что лучшее из антител VRC01 способно нейтрализовать до 90% панели, включающей 191 псевдовирuс, среди которых присутствуют все основные циркулирующие штаммы ВИЧ-1.

Поскольку антитело VRC01 было одним из первых наиболее эффективных антител, его достаточно активно изучили в клинических исследованиях (18 клинических испытаний), результаты которых будут рассмотрены ниже в отдельном разделе.

В 2014 г. в работе Rudicell и соавт. (2014) [47] был проведен дополнительный анализ В-клеток периферической крови, полученных от пациента, у которого было выявлено антитело VRC01, на наличие VRC01-подобных антител с помощью высокопроизводительного секвенирования. Анализ позволил выявить антитело VRC07, в котором по сравнению с VRC01 было обнаружено 15 замен а.о. и вставка из 4 а.о в CDRH3 области.

Антитело VRC07 было охарактеризовано с точки зрения широты нейтрализации, которая оценивается как процент вирусных штаммов в панели, чувствительных к данному антителу, и нейтрализующей активности, которая измеряется как концентрация антитела IC50, достаточная для 50% ингибирования вируса или концентрация IC80, достаточная для 80% ингибирования вируса. Говоря о широте нейтрализации, всегда указывают, при какой концентрации антитела эта широта была достигнута, поскольку при разных концентрациях широта будет разной. Нейтрализующая активность VRC07 была оценена на панели из 179 различных ВИЧ-1 Env-псевдовирuсов, среди которых 20 штаммов были устойчивы к VRC01. Из всей панели VRC07 нейтрализовало 83% штаммов при IC50 менее чем 1 мкг/мл (данные для VRC01 — 77%), а также было способно нейтрализовать 8 из 20 штаммов, устойчивых к действию VRC01. В среднем нейтрализующая активность VRC07 оказалась примерно в 2 раза выше, чем активность VRC01.

В той же работе был получен вариант VRC07-523 за счет структурно-ориентированной оптимизации *in silico*. Оптимизация была направлена на введение аминокислотных замен, повышающих нейтрализующую активность и снижающих аутореактивность антитела. Измерение нейтрализующей активности *in vitro* продемонстрировало, что VRC07-523 является почти в 8 раз более эффективным по сравнению с VRC01 [47].

Относительно недавно было открыто антитело N6, имеющее уникальные характеристики тяжелой цепи. Благодаря этим характеристикам N6 способно контактировать с CD4bs даже при сильном гликозилировании V5-области Env, которое обуславливает устойчивость некоторых штаммов ВИЧ к антителам VRC01-класса [48]. Для сравнения нейтрализующей активности N6 с другими антителами была использована панель, состоящая из 181 псевдовирuса разных субтипов. Из них N6 нейтрализовало 96% (IC50 < 1 мкг/мл). Было показано, что N6 не обладает аутореактивностью: не связывает ни эпителиальные клетки Нер-2, ни кардиолипиды, ни панель аутоантигенов из 9400 человеческих белков [48].

На модели хронической инфекции макака (инфицированных вирусом SHIV — SF162P3 за 6 месяцев до введения антител) была оценена противовирусная активность антитела N6-LS, содержащего LS-модификацию [49]. Введение N6-LS приводило к снижению вирусной нагрузки в плазме крови у 4

из 5 животных к седьмому дню, комбинация с антителом PGT121 (широко нейтрализующим антителом к эпитопу V3) снижала вирусную нагрузку у всех животных. Введение bNAbs также привело к значительному сокращению количества провирусной ДНК в моноцитах периферической крови через 2 недели после введения антител.

3BNC117. Антитело 3BNC117 было впервые описано в работе J. F. Scheid и соавт. (2011) [32], в которой оно было получено из клональной В-клеточной линии от пациента с широкой нейтрализующей активностью сыворотки. 3BNC117 распознавало CD4bs-область так же, как и уже известное на тот момент антитело VRC01, однако происходило из другого гена-предшественника. Активность антитела 3BNC117 в среднем была выше, кроме того, по данным J. F. Scheid и соавт. (2011) [32] оно обладало большей шириной (90,5% по сравнению с 85,7% при IC50 < 1 мкг/мл на панели псевдовирuсов субтипа В).

Для данного антитела были получены интересные данные по частоте встречаемости устойчивости к нему первичных вирусuв, полученных из клеток периферической крови пациентов. В работе показано, что у 65% пациентов вирусy были чувствительны к 3BNC117 [50].

На модели мышей и макак-резусов показана способность антитела 3BNC117 обеспечивать защиту при профилактическом введении антитела до заражения [51]. Кроме того, введение антител инфицированным макакам снижало вирусную нагрузку до недетектируемого уровня через 7 дней [51, 52]. Антитело было исследовано в нескольких клинических испытаниях, результаты которых будут обсуждаться ниже.

N49. Три новых широко нейтрализующих антитела (N49P6, N49P7, and N49P11) было найдено при анализе плазматических клеток костного мозга и их антительного репертуара у пациента, сыворотка которого обладала широкой нейтрализующей активностью [53]. Каждое из этих антител нейтрализовало 100% панели из 117 псевдовирuсов при IC50 < 25 мкг/мл. Самая высокая нейтрализующая активность была выявлена у антитела N49P7, которое при концентрации меньше 1 мкг/мл нейтрализовало 86,4% псевдовирuсов. По широте нейтрализации N49P7 оказалось лучше исследованных ранее антител, в том числе N6, 10E8, и VRC07 [53].

Рентгеноструктурный анализ комплекса антитела N49P7 с gp120 ВИЧ-1 показал уникальные особенности их взаимодействия [53], которые позволяют

антителу контактировать с консервативными областями внутреннего домена gp120. Кроме того, данное антитело в отличие от многих других bNAbs имеет нормальную длину CDRH3, что предположительно снижает вероятность образования аутоантител.

Нейтрализующие антитела к области V3. PGT-антитела. Первые антитела к области V3-белка Env были обнаружены Лаурой Уолкер и соавт. в 2011 г. [54] в результате анализа репертуара антител у 4 пациентов. От пациентов были выделены единичные В-клетки памяти, из которых удалось получить 17 широко нейтрализующих моноклональных антител, которые принадлежали к четырем разным классам. Эффективность антител оценивали с использованием панели из 162 псевдовирuсов, представляющей все основные циркулирующие субтипы ВИЧ-1. Показано, что из 17 проанализированных антител наибольшей шириной обладали антитела PGT121, 128, 145. Среди них самой высокой нейтрализующей активностью обладало PGT128.

10-1074. Антитело 10-1074 найдено у пациента, от которого ранее было получено антитело PGT121. Для поиска широко нейтрализующих антител проводили селекцию В-клеток, используя искусственный тример gp140 вируса субтипа В [55]. Полученные из В-клеток антитела четко разделялись на две группы по нуклеотидному составу тяжелых цепей: группа, родственная PGT121-PGT123, и группа, получившая название 10-1074. Обе группы связывали область вблизи петли V3 gp120, но антитела группы 10-1074 предпочтительнее связывали высокоманнозные цепи гликанов, а антитела группы PGT121 — комплексные цепи гликанов.

При исследовании панели из 119 псевдовирuсов разных субтипов, обладающих высокой и умеренной устойчивостью к нейтрализующему действию антител, широта и активность нейтрализации антител 10-1074 и PGT121 оказались сходны. В той же работе [55], помимо нейтрализации псевдовирuсов, также определяли нейтрализующую активность антител относительно первичных изолятов вируса субтипа В на моноклеарах периферической крови человека. Относительно первичных изолятов антитело 10-1074 оказалось примерно в 20 раз активнее, чем PGT121, нейтрализуя 67% от всех изолятов при концентрации 0,1 мкг/мл, в то время как PGT121 нейтрализовало тот же процент при концентрации больше 2 мкг/мл.

Эффективность антитела 10-1074 *in vivo* была исследована на макаках-резусах [40, 56]. После

однократного введения в количестве 20 мг/кг, антитело 10-1074 обеспечивало устойчивость к ректальному заражению вирусом SHIVAD8-EO в течение 6–23 недель при введении вируса раз в неделю. Контрольные обезьяны заражались после 2–6 еженедельных введений вируса [40]. В другом исследовании введение комбинации широко нейтрализующих антител 10-1047 и 3BNC117 13 животным через три дня после заражения вирусом SHIVAD8-EO обеспечивало подавление вирусной нагрузки до недетектируемого уровня в течение 56–177 дней. Последующий рост репликации вируса был связан с падением концентрации антител в крови. Однако, в дальнейшем у 6 из 13 обезьян наблюдалось повторное самопроизвольное снижение вирусной нагрузки до недетектируемого уровня. Показано, что за подавление вирусной репликации у 6 «контроллеров» отвечают CD8+ лимфоциты, поскольку делеция этих клеток приводила к быстрому появлению вируса в плазме крови.

Антитела к эпитопу V1/V2. PG9 и PG16. Первые широко нейтрализующие антитела второго поколения PG9 и PG16, обнаруженные в 2009 году, распознавали неизвестную на тот момент пространственную область белка, присутствующую только в тримерах E_{nv}, но не в растворимых мономерах gp120 и gp41 [5]. В дальнейшем было показано, что данная область включает в себя области V1 и V2 белка E_{nv} и располагается на верхушке тримера gp120 (V1/V2 apex).

PG9 нейтрализовало 127 псевдовирuses, а PG16 — 119 псевдовирuses из 162 изученных. При этом значения IC₅₀ у каждого из антител были ниже, чем у любого из четырех ранее обнаруженных нейтрализующих антител к ВИЧ (b12, 2F5, 2G12 и 4E10) [5].

CAP256-VRC26.25. Важную роль в поиске других антител к области V1/V2 сыграло создание в 2013 г. стабилизированного тримера gp140 ENV — BG505 SOSIP.664 [57], который не диссоциировал в растворе на мономеры gp120 и gp41. С помощью данного тримера была проведена селекция отдельных В-клеток, полученных от ВИЧ-инфицированного пациента. Используя эти клетки, удалось идентифицировать 33 нейтрализующих антитела, происходящих от одного предшественника. Антитело CAP256-VRC26.25 оказалось лучшим из них по нейтрализующей активности [58].

CAP256-VRC26.25 нейтрализовало 57% из панели псевдовирuses, представляющей все субтипы,

и 70% из панели вирусов субтипа С. К сожалению, оно было способно нейтрализовать только 15% вирусов субтипа В. Однако, несмотря на не слишком широкий спектр нейтрализации, это антитело обладает самой высокой нейтрализующей активностью среди bNAbs. Медиана IC₅₀ для панели из штаммов разных субтипов, чувствительных к CAP256-VRC26.25, составила 0,001 мкг/мл, а та же медиана для панели из вирусов субтипа С — 0,0001 мкг/мл.

Область белка V1/V2 включает большое число сайтов гликозилирования. Все антитела класса CAP256-VRC26 имеют очень длинный CDRH3 в тяжелой цепи, это дает возможность антителу проникать сквозь гликановый щит комплекса E_{nv} и взаимодействовать с пептидной частью эпитопа. Характерной особенностью CAP256-VRC26.25 является толерантность к наличию или отсутствию сайта гликозилирования в позиции N160. Замена этого остатка на негликозилируемый аминокислотный остаток у некоторых вариантов вируса приводит к тому, что антитела PG9 и PG16 (а также многие другие антитела к V1/V2) теряют способность нейтрализовать такие варианты ВИЧ. Однако CAP256-VRC26.25 эффективно нейтрализует вирусы, у которых гликан N160 отсутствует [58].

PGDM1400. С использованием того же тримера E_{nv} BG505 SOSIP.664 были получены В-клетки памяти от другого ВИЧ-инфицированного пациента, из которых получили 12 нейтрализующих антител. Лучшим среди них оказалось антитело PGDM1400, которое нейтрализовало 83% исследованных штаммов при медиане IC₅₀, равной 0,003 мкг/мл [59].

В отличие от CAP256-VRC26.25 для эффективной нейтрализации штаммов вируса антителом PGDM1400 критически важно наличие сайта гликозилирования N160. В то же время PGDM1400 значительно превосходит CAP256-VRC26.25 по широте нейтрализации вирусов субтипа В (73% против 15%).

Надо отметить, что в связи с наличием большого числа сайтов гликозилирования на верхушке тримера эффективность антител к области V1/V2, так же как и антител к V3, страдает от описанного ранее феномена «неполной нейтрализации». По этой причине антитела CAP256-VRC26.25 и PGDM1400 целесообразно использовать в комбинации с другими широко нейтрализующими антителами.

Нейтрализующие антитела к MPER. Область MPER на субъединице gp41 и первые антитела к ней

2F5, Z13e1 и 4E10 были обнаружены еще в 90-е годы прошлого века. МРЕР содержит консервативные участки белка Env, играющие важную роль в процессе слияния мембран. Для антител была характерна высокая ауто- и полиреактивность [8, 31].

Спустя почти десять лет [60] было обнаружено новое антитело к области МРЕР — 10E8. Его протестировали с использованием панели из 181 псевдовируса, сравнивая с другими известными широко нейтрализующими антителами (4E10, 2F5, VRC01, NH45–46, 3BNC117, PG9, and PG16). При IC50 меньше 50 мкг/мл антитело 10E8 нейтрализовало 98% из тестируемых псевдовирусов [60]. Важным преимуществом 10E8 над ранее известными антителами к области МРЕР оказалось отсутствие аутореактивности. [60].

Еще одно перспективное антитело, связывающее область МРЕР, было выделено из единичных В-клеток памяти пациента, которые отбирали по связыванию с эпитопами, входящими в состав МРЕР [61]. Таким образом исследователям удалось идентифицировать шесть антител, названных по номерам DH511.1–DH511.6. Помимо выделения из В-клеток, антитела были также выделены непосредственно из плазмы крови пациента и идентифицированы методом tandemной масс-спектрометрии. В реакциях нейтрализации антитело, полученное из плазмы, DH511.11P нейтрализовало почти 100% штаммов (207 из 208) панели первичных изолятов ВИЧ, что оказалось больше, чем для антитела 10E8 — 98% (203 из 208). Однако по активности нейтрализации DH511.11P немного уступало антителу 10E8 (медианы IC50: 0,8 мкг/мл и 0,39 мкг/мл, соответственно).

В этой же работе было создано и проанализировано несколько антител, полученных за счет комбинации тяжелых и легких цепей антител, выделенных из В-клеток, и антител, полученных из плазмы. Лучший химерный вариант DH511.2_K3 нейтрализовал 206 из 208 (99%) псевдовирусов из панели, включающей все субтипы ВИЧ, его активность была схожа с 10E8. В то же время на панели из 100 первичных изолятов субтипа С DH511.2_K3 показало 100% широту и медиану IC50=0,36 мкг/мл, что оказалось лучше, чем для антитела 10E8 (широта 97%, медиана IC50=0,5 мкг/мл).

В целом, антитела к эпитопу МРЕР не обладают такой высокой нейтрализующей активностью, как антитела к другим эпитопам, зато отличаются наибольшей широтой нейтрализации из всех известных классов антител.

Комбинации bNAbs. Один из способов увеличить широту нейтрализации — использовать несколько антител к разным эпитопам Env, имеющих разные спектры нейтрализации (т.е. нейтрализующие разные вирусы из одной панели). В работе Walker и соавт. [54] были проанализированы данные по спектру нейтрализации 26 широко нейтрализующих антител и показано, что спектры нейтрализации различных антител могут дополнять друг друга, и следовательно, существуют комбинации антител, которые способны обеспечить 100% широту нейтрализации ВИЧ.

В более позднем исследовании [62] изучали 15 различных bNAbs, каждое из которых связывало один из 4 различных областей Env: сайт связывания CD4-рецептора (3BNC117, VRC01, VRC07, VRC07-523, VRC13), область V3 (10-1074, 10-1074V, PGT121, PGT128), область V1/V2 (PG9, PGT145, PGDM1400, CAP256-VRC26.08, CAP256-VRC26.25) и область МРЕР gp41 (10E8). Антитела по отдельности оценивали по их способности нейтрализовать панель из 200 вирусов, псевдотипированных Env разных штаммов ВИЧ-1 субтипа С. Основываясь на полученных показателях IC50 и IC80 и широте нейтрализации, самыми эффективными антителами для каждого эпитопа были названы VRC07-523 (CD4bs), 10-1074V (V3), CAP256-VRC26.25 (V1/V2) и 10E8 (МРЕР).

Авторы разработали математическую модель, которая, используя показатели широты и активности нейтрализации для отдельных антител, могла предсказывать активность и широту нейтрализации, получаемую при комбинировании нескольких антител, и успешно верифицировали ее на небольшой панели из 20 псевдовирусов. Используя созданную модель, они теоретически проанализировали эффективность нейтрализации с использованием всех возможных комбинаций из 2, 3 и 4 антител. Две комбинации из двух антител были существенно лучше других по значению IC80: пара VRC07-523 и CAP256-VRC26.25 и пара CAP256-VRC26.25 и 10-1074V (таблица). Лидером среди тройных комбинаций было сочетание VRC07-523, CAP256-VRC26.25 и 10-1074V с показателями IC80=0,0083 и широтой нейтрализации 99,5% (см. таблицу). Несколько комбинаций из четырех антител имели схожую эффективность нейтрализации (см. таблицу). Таким образом, авторы показали, что нейтрализация 99,5% псевдовирусов может быть достигнута при использовании двух из исследованных тройных комбинаций или любой из изученных комбинаций из четырех антител.

Таблица

Характеристики различных комбинаций антител

Table

Characteristics of Different Antibody Combinations

Число антител в комбинации	Активность нейтрализации, медиана IC80 мкг/мл	Широта нейтрализации %	Антитела к области CDbs		Антитела к области V1/V2		Антитела к области V3		Антитела к области MPER
			VRC07-523	3BNC117	CAP256-VRC26.25	PGDM1400	10-1074V	PGT128	
2	0,0213	97	VRC07-523		CAP256-VRC26.25				
2	0,0202	88,5			CAP256-VRC26.25		10-1074V		
3	0,0083	99,5	VRC07-523		CAP256-VRC26.25		10-1074V		
3	0,0135	91,5		3BNC117	CAP256-VRC26.25		10-1074V		
3	0,0139	97			CAP256-VRC26.25		10-1074V		10E8
3	0,0144	99,5	VRC07-523		CAP256-VRC26.25				10E8
4	0,0067	99,5	VRC07-523		CAP256-VRC26.25	PGDM1400	10-1074V		
4	0,007	99,5	VRC07-523		CAP256-VRC26.25		10-1074V		10E8
4	0,0071	99,5	VRC07-523		CAP256-VRC26.25		10-1074V	PGT128	
4	0,0073	99,5	VRC07-523	3BNC117	CAP256-VRC26.25		10-1074V		

Защитные свойства некоторых из комбинаций bNAbs исследовались в экспериментах *in vivo* на обезьянах. Показательным является исследование по предотвращению инфекции у взрослых обезьян с использованием антител PGDM1400 и PGT121 [63]. Антитела вводили как по отдельности в количестве 10 мг/кг, так и в комбинации, по 5 мг/кг каждого, после чего обезьян заражали смесью химерных штаммов SHIV-325C и SHIV-SF162P3. У обезьян, которым вводили только одно из антител, уровень вирусной нагрузки уже через 14 дней после заражения поднимался до показателей, наблюдаемых у животных в контрольной группе, которым антитела не вводили. В то же время при введении комбинации антител и последующем заражении вирус не детектировался на протяжении 120 дней ни у одной из пяти обезьян. В другой работе введение комбинации антител N6-LS и PGT121 по 10 мг/кг каждого эффективно подавляло вирусную нагрузку у макак-резусов, инфицированных SHIV-SF162P3 [49].

В целом, доклинические испытания на обезьянах продемонстрировали, что введение широко нейтрализующих антител против ВИЧ-1 хорошо переносится, антитела циркулируют в течение нескольких недель и уменьшают уровень виремии [64]. Однако самым важным выводом является то, что только комбинация из нескольких bNAbs к различным эпитопам Env способна надежно нейтрализовать вирус на протяжении продолжительного периода времени.

Клинические испытания. Первое клиническое испытание по использованию bNAbs для терапии

ВИЧ-инфекции было проведено еще в 1998 г. [65], однако применение антител первого поколения не продемонстрировало необходимого терапевтического эффекта. Успешные доклинические испытания антител второго поколения на гуманизированных мышках и макаках возродили интерес к исследованиям. Первыми были проведены клинические исследования антитела 3BNC117, за которым последовали испытания VRC01 и 10-1074 [66–68]. Часть исследований, в которых приняли участие несколько тысяч человек, были посвящены исследованию эффективности антитела VRC01 для предотвращения заражения ВИЧ (NCT02716675, NCT02568215). В других исследованиях антитела VRC01, VRC01LS, 3BNC117, 3BNC117-LS, 10-1074, 10-1074-LS, VRC07-523LS, PGT121, 10E8VLS и PGDM-1400 вводили ВИЧ-инфицированным пациентам в терапевтических целях. В целом введение антител оказалось безопасным и хорошо переносилось пациентами. Исключение составило подкожное введение 10E8VLS, антитела к эпитопу MPER, которое сопровождалось местными и общими побочными реакциями, связанными, по-видимому, с полиреактивностью антитела.

Первые клинические исследования антител 3BNC117, VRC01 и 10-1074 проходили в формате монотерапии, исследуемое антитело вводили пациентам с детектируемой вирусной нагрузкой однократно, используя разные дозы [66, 68, 69]. Оптимальной была признана доза 30–40 мг/кг, которую использовали и в последующих исследованиях. Время полужизни антител в кровеносном русле у инфицированных пациентов составляло

от 9 до 13 дней. После введения антител у большинства пациентов вирусная нагрузка ВИЧ снижалась на 0,8–2,5 логарифмов.

В первом испытании антитела 3BNC117 у 10 из 11 пациентов, получивших однократное внутривенное введение антител в дозе 10 или 30 мг/кг, наблюдалось падение вирусной нагрузки в крови в среднем на 1,48 lg. Подавление вирусной нагрузки сохранялось на протяжении 28 дней после введения [66]. Для антитела 10-1074 были получены схожие с 3BNC117 результаты: из 13 пациентов, получивших однократное введение антитела в дозе 30 мг/кг, у 11 наблюдалось быстрое падение вирусной нагрузки в среднем на 1,52 lg, подавление репликации сохранялось до 27 дня [68]. Результаты клинических испытаний антитела VRC01 оказались хуже, чем для 3BNC117 [69]. У пациентов, получивших однократное введение, наблюдалось снижение вирусной нагрузки на 1,35 lg (медиана), возвращение к исходному уровню нагрузки произошло через 20 дней у 6 из 8 пациентов.

Во всех этих исследованиях вирусная нагрузка восстанавливалась до исходного уровня, причем в подавляющем большинстве случаев за счет устойчивых к антителу вирусных вариантов.

Так, у всех пациентов, получивших антитело 10-1074, после роста вирусной нагрузки были обнаружены варианты, резистентные к этому антителу. Такой же эффект наблюдался у 8 из 11 пациентов, которым вводили антитело 3BNC117. Резистентные вирусы не были обнаружены лишь у 3 из 11 участников, у которых восстановление вирусной нагрузки было связано с падением концентрации антитела в крови.

На тот момент было не до конца понятно, возникают ли устойчивые варианты вируса под давлением антител, или они уже существовали у пациента до лечения. Однако наличие резистентных вирусов до введения антитела, которое привело к отсутствию ответа на терапию, было доказано у двух пациентов в исследовании антитела 10-1074, у двух пациентов в исследовании VRC01 и одного пациента в испытании 3BNC117 [66, 67, 69].

В последующих клинических исследованиях антител VRC01 и 3BNC117 проводили многократные вливания препарата антитела (от 2 до 6 введений с интервалом в 2–4 недели) пациентам, получающим АРТ [50, 70]. После первого введения антител АРТ планово прерывали. После прерывания терапии подавление репликации вируса сохранялось в разных испытаниях от 4 до 9,9 недель. У большей части пациентов рост вирусной нагруз-

ки начинался еще до порогового снижения уровня антитела в крови, что было обусловлено репликацией резистентных вариантов.

Так, у пациентов, получивших 4-кратную инфузию антитела 3BNC117, после прекращения приема АРВ препаратов вирусная нагрузка не определялась в среднем в течение 9,9 недель [50]. У 8 из 13 участников причиной восстановления вирусной нагрузки явилось уменьшение чувствительности вирусов к антителу 3BNC117, у одного из 13 пациентов резистентный вариант присутствовал в вирусном резервуаре еще до терапии. Наиболее длительным было подавление репликации вируса у оставшихся четверых пациентов, оно продолжалось до тех пор, пока концентрация антитела в крови не снизилась до 6–41 мкг/мл, при этом появления резистентных штаммов не происходило.

Аналогичные исследования были проведены для антитела VRC01 [70]. Проведено два исследования, отличающихся числом введения антител: в одном было 14 участников, которым препарат вводили от 1 до 3 раз, в другом было 10 участников, которые получили от 2 до 6 вливаний в дозе 40 мг/кг. Медианное время, в течение которого вирусная нагрузка не определялась, составило 4 и 5,6 недель в первом и втором исследовании, соответственно. Концентрация антитела при нарастании вирусной нагрузки была выше 50 мкг/мл у всех, за исключением одного из 24 пациентов, что косвенно свидетельствовало о появлении резистентных штаммов.

Исследование вирусного резервуара у пациентов до начала и в процессе лечения показало наличие и селекцию предсуществующих вариантов вируса, резистентных к антителу VRC01 у части пациентов, а также появление новых устойчивых вариантов во время прерывания АРТ [70].

Стоит отметить, что резистентным к определенному антителу принято считать вирус в том случае, если концентрация антитела, ингибирующая 80% данного вируса (IC80) выше 50 мкг/мл. Но даже при отсутствии таких резистентных вирусов, вирусные штаммы у разных пациентов могут сильно отличаться по чувствительности к антителам, т.е. по значению IC80. В работах [66, 68, 70] было показано, что у всех пациентов после возобновления репликации вируса чувствительность вирусов к нейтрализации антителами снизилась, что говорит об отборе мутантных вариантов с увеличенной резистентностью.

Таким образом, во всех клинических испытаниях было показано, что, как и в случае химиотерапии,

введение только одного антитела сопровождается появлением резистентных вирусных вариантов. Отягощается эта ситуация еще и тем фактом, что у пациентов с достаточно высокой частотой еще до начала лечения встречаются устойчивые к антителам варианты вируса.

Следующие исследования проводили уже в формате комбинированной терапии [71, 73] и в испытаниях отбирали пациентов, в крови которых не обнаруживались устойчивые к антителам вирусы. Однако использованный метод скрининга не давал возможность детектировать минорные устойчивые варианты ВИЧ в крови пациента.

Проведено клиническое испытание, в котором исследовали комбинацию антител 3BNC117 и 10-1074, направленных против разных участков белка Env (NCT02825797) [71]. Антитела вводили 11 участникам трижды в дозе 30 мг/кг каждого антитела с интервалом в три недели, после первого введения антител проводилось плановое прерывание ВААРТ. Медианное время до возобновления вирусной репликации составило 21 неделю, для сравнения в аналогичном испытании одного антитела 3BNC117 данный показатель составил 9,9 недель.

У 9 из 11 пациентов удалось достичь длительной супрессии вируса: у 7 из них вирусная нагрузка не детектировалась от 15 до 26 недель, еще у двоих отсутствовала и после завершения 30-месячного периода наблюдения. Рост вирусной нагрузки у 6 из 7 участников наблюдался после падения концентрации антитела 3BNC117 до 1,9 мкг/мл, а 10-1074 до 14,8 мкг/мл, при этом вирусы приобретали устойчивость к 10-1074 в реакции нейтрализации, но оставались чувствительны к 3BNC117. У одного пациента из 7 не развилась устойчивость ни к одному из антител, а вирусная репликация возобновилась при снижении уровня антител до неопределяемого уровня для 3BNC117 и до 11,6 мкг/мл для 10-1074. В результате ни у одного из 9 пациентов, исходно имеющих вирусы, чувствительные к обоим антителам, не развилась устойчивость к двум антителам одновременно [71]. Кроме того, у этих пациентов наблюдалось увеличение силы и широты Т-клеточного ответа, в том числе появление Т-лимфоцитов к эпитопам Gag, которые не обнаруживались до введения антител [72].

У двух из 11 пациентов время до возобновления репликации вируса было самым непродолжительным и составило 5 и 7 недель. Углубленный анализ вирусного резервуара показал наличие резистентных вариантов к одному из антител до терапии.

В другом клиническом испытании [73] та же комбинация антител вводилась 1 или 3 раза в дозе 30 мг/кг 7 пациентам, не получающим АРТ. Как и в предыдущем исследовании, пациентов отбирали, выделяя весь пул вирусных вариантов и тестируя их на чувствительность к обоим антителам; из всех пациентов лишь 40% удовлетворяли этому критерию. Однако несовершенство метода привело к тому, что у 3 из 7 участников впоследствии выявили в исходных образцах крови устойчивые варианты вируса в минорных концентрациях. Один из этих пациентов имел вирус, резистентный к обоим антителам, и не ответил на терапию, а у двух других пациентов, имеющих устойчивость к одному из антител, вирусная нагрузка снизилась на 1,3 и 1,6 lg и вернулась к исходным значениям через 3 и 4 недели. У остальных 4 пациентов, вирусы которых были чувствительны к двум антителам, наблюдалось падение вирусной нагрузки в среднем на 2,05 lg, после чего нагрузка оставалась ниже исходной на протяжении 3 месяцев.

Стоит отметить, что, несмотря на продолжительное подавление репликации ВИЧ, полное подавление вирусной нагрузки до недетектируемого уровня было зафиксировано только у одного из пациентов, имевшего исходно минимальную вирусную нагрузку 730 коп/мл. Несмотря на персистенцию в низкой концентрации вируса у остальных пациентов, резистентные варианты *de novo* не появились ни у одного из этих пациентов, пока антитела циркулировали в крови [73].

Таким образом, комбинированная терапия двумя антителами оказалась намного более эффективной по сравнению с монотерапией. Более того, оказалось, что устойчивые варианты вируса не появлялись в процессе лечения, несмотря на продолжающуюся репликацию вируса. Однако были выявлены пациенты, у которых терапия была менее эффективна, и, как оказалось, связано это с присутствием устойчивых вариантов вируса еще до начала терапии. Обнаружить такие минорные варианты вируса удалось только с помощью специальных подходов, позволяющих выявлять единичные популяции клеток.

О перспективности использования комбинации антител 3BNC117 и 10-1074 (в том числе с модификацией LS) свидетельствует тот факт, что на сегодняшний день они исследуются еще в 5 клинических испытаниях, которые инициированы в 2018–2020 гг. (NCT03571204, NCT03588715, NCT03837756, NCT04250636, NCT04319367).

К сожалению, одним из ограничений такой терапии является невысокий процент пациентов, имеющих чувствительность к обоим антителам (40%), а для выявления минорных штаммов требуются специальные трудоемкие подходы.

На сегодняшний день, кроме комбинации 3BNC117 и 10-1074, в клинике исследуется еще как минимум три комбинации антител: 10-1074 и VRC07-523LS (NCT04357821), VRC07-523LS и PGT121.414.LS (NCT04212091), VRC07-523LS, PGDM140 и PGT121 (NCT03721510). Также начались клинические исследования антитела CAP256V2LS и его комбинации с VRC07-523LS и PGT121 [74] и исследования антитела N6LS (NCT03538626). Как видно из названий, LS-модификация признана необходимой модификацией антитела, которая позволит увеличить продолжительность циркуляции антитела в крови в несколько раз. В одном из исследований планируется изучать комбинацию из трех антител, по-видимому, следует ожидать появления и других исследований комбинаций из трех-четырех антител, поскольку данные, полученные *in vitro*, свидетельствуют об их большей эффективности. Ожидается также, что такие комбинации смогут

предотвратить выработку резистентности. В целом активный старт большого количества клинических исследований говорит о перспективности использования комбинаций bNAbs для иммунотерапии ВИЧ-инфекции, и в ближайшее время можно ожидать прорыва в этой области.

Заключение. Широко нейтрализующие антитела против ВИЧ открывают новые возможности в терапии и профилактике ВИЧ-инфекции. Клинические испытания показали безопасность их использования, отсутствие побочных эффектов.

Эффективность использования таких антител для лечения ВИЧ-инфекции пока не достигла необходимого для успешной терапии уровня. Однако на сегодняшний день уже понятно, что, как и в случае ВААРТ, для успешного применения нужно использовать комбинации из нескольких антител. Подбор оптимальной комбинации — задача, которая решается уже сейчас, в том числе и в продолжающихся клинических испытаниях.

В целом широко нейтрализующие антитела могут изменить подход к терапии ВИЧ-инфекции и, вероятно, в комбинации с другими подходами позволит достигать длительной ремиссии без использования токсичных химиопрепаратов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wang Q. and Zhang L. Broadly neutralizing antibodies and vaccine design against HIV-1 infection // *Front Med.* 2020. Vol. 14, No. 1. P. 30–42. doi: 10.1007/s11684-019-0721-9.
2. Zhu P., Liu J., Bess J., Chertova E., Lifson J.D. et al. Distribution and three-dimensional structure of AIDS virus envelope spikes // *Nature.* 2006. Vol. 441, No. 7095. P. 847–852. doi: 10.1038/nature04817.
3. Wyatt R., Sodroski J. The HIV-1 Envelope Glycoproteins: Fusogens, Antigens, and Immunogens // *Science.* 1998. Vol. 280, No. 5371. P. 1884–1888. doi: 10.1126/science.280.5371.1884.
4. Stewart-Jones G.B.E., Soto C., Lemmin T., Chuang G.Y. et al. Trimeric HIV-1-Env Structures Define Glycan Shields from Clades A, B, and G // *Cell.* 2016. Vol. 165, No. 4. P. 813–826. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.010.
5. Walker L.M., Phogat S.K., Chan-Hui Po-Y., Wagner D. et al. Broad and potent neutralizing antibodies from an African donor reveal a new HIV-1 vaccine target // *Science.* 2009. Vol. 326, No. 5950. P. 285–289. doi: 10.1126/science.1178746.
6. Alam S.M., McAdams M., Boren D., Rak M. et al. The Role of Antibody Polyspecificity and Lipid Reactivity in Binding of Broadly Neutralizing Anti-HIV-1 Envelope Human Monoclonal Antibodies 2F5 and 4E10 to Glycoprotein 41 Membrane Proximal Envelope Epitopes. // *J. Immunol.* 2007. Vol. 178, No. 7. P. 4424–4435. doi: 10.4049/jimmunol.178.7.4424.
7. Liao H.-X., Chen Xi, Munshaw S., Zhang R. et al. Initial antibodies binding to HIV-1 gp41 in acutely infected subjects are polyreactive and highly mutated // *J. Exp. Med.* 2011. Vol. 208, No. 11. P. 2237–2249. doi: 10.1084/jem.20110363.
8. Haynes B.F., Fleming J., Clair E.W.St. et al. Cardiophilic Polyspecific Autoreactivity in Two Broadly Neutralizing HIV-1 Antibodies // *Science.* 2005. Vol. 308, No. 5730. P. 1906–1908. doi: 10.1126/science.1111781.
9. Matyas G.R., Beck Z., Karasavvas N., Alving C.R. Lipid binding properties of 4E10, 2F5, and WR304 monoclonal antibodies that neutralize HIV-1 // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. Vol. 1788, No. 3. P. 660–665. doi: 10.1016/j.bbame.2008.11.015.
10. Barbas C.F. III, Björling E., Chiodi F., Dunlop N., Cababa D. et al. Recombinant human Fab fragments neutralize human type 1 immunodeficiency virus in vitro // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992. Vol. 89(19). P. 9339–9343. doi: 10.1073/pnas.89.19.9339.
11. Burton D., Pyati J., Koduri R., Sharp S.J. et al. Efficient neutralization of primary isolates of HIV-1 by a recombinant human monoclonal antibody // *Science.* 1994. Vol. 266, No. 5187. P. 1024–1027. doi: 10.1126/science.7973652.

12. Gorny M.K., Conley A.J., Karwowska S., Buchbinder A., Xu J.Y., Emini E.A., Koenig S., Zolla-Pazner S. Neutralization of diverse human immunodeficiency virus type 1 variants by an anti-V3 human monoclonal antibody // *J. Virol.* 1992. Vol. 66, No. 12. P. 7538–7542. doi: 10.1128/JVI.66.12.7538-7542.1992.
13. Muster T., Steindl F., Purtscher M., Trkola A., Klima A., Himmler G., Rüker F., Katinger H. A conserved neutralizing epitope on gp41 of human immunodeficiency virus type 1 // *J. Virol.* 1993. Vol. 67, No. 11. P. 6642–6647. doi: 10.1128/JVI.67.11.6642-6647.1993.
14. Stiegler G., Kunert R., Purtscher M., Wolbank S., Voglauer R., Steindl F., Katinger H. A Potent Cross-Clade Neutralizing Human Monoclonal Antibody against a Novel Epitope on gp41 of Human Immunodeficiency Virus Type 1 // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2001. Vol. 17, No. 18. P. 1757–1765. doi: 10.1089/08892220152741450.
15. Zwick M.B., Labrijn A.F., Wang M., Spenlehauer C. et al. Broadly Neutralizing Antibodies Targeted to the Membrane-Proximal External Region of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Glycoprotein gp41 // *J. Virol.* 2001. Vol. 75, No. 22. P. 10892–10905. doi: 10.1128/JVI.75.22.10892-10905.2001.
16. Wei X., Decker J.M., Wang S., Hui H. et al. Antibody neutralization and escape by HIV-1. // *Nature*. 2003. Vol. 422, No. 6929. P. 307–312. doi: 10.1038/nature01470.
17. Richman D.D., Wrin T., Little S.J., Petropoulos C.J. et al. Rapid evolution of the neutralizing antibody response to HIV type 1 infection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. Vol. 100, No. 7. P. 4144–4149. doi: 10.1073/pnas.0630530100.
18. Mascola J.R., Haynes B.F. HIV-1 neutralizing antibodies: understanding nature's pathways. // *Immunol. Rev.* 2013. Vol. 254, No. 1. P. 225–244. doi: 10.1111/imr.12075.
19. Rusert P., Kouyos R.D., Kadelka C., Ebner H. et al. Determinants of HIV-1 broadly neutralizing antibody induction. // *Nat. Med.* 2016. Vol. 22, No. 11. P. 1260–1267. doi: 10.1038/nm.4187.
20. Subbaraman H., Schanz M., Trkola A. Broadly neutralizing antibodies: What is needed to move from a rare event in HIV-1 infection to vaccine efficacy? // *Retrovirology*. 2018. Vol. 15, No. 1. P. 52. doi: 10.1186/s12977-018-0433-2.
21. Dugast A.-S., Arnold K., Lofano G., Moore S. et al. Virus-driven Inflammation Is Associated with the Development of bNAbs in Spontaneous Controllers of HIV // *Clin. Infect. Dis.* 2017. Vol. 64, No. 8. P. 1098–1104. doi: 10.1093/cid/cix057.
22. Aasa-Chapman M.M., Hayman A., Newton P., Cornforth D. et al. Development of the antibody response in acute HIV-1 infection // *AIDS*. 2004. Vol. 18, No. 3. P. 371–381. doi: 10.1097/00002030-200402200-00002.
23. Mikell I., Sather D.N., Kalams S.A., Altfeld M., Alter G., Stamatas L. et al. Characteristics of the Earliest Cross-Neutralizing Antibody Response to HIV-1 // *PLoS Pathog.* 2011. Vol. 7, No. 1. P. e1001251. doi: 10.1371/journal.ppat.1001251.
24. Landais E., Moore P.L. Development of broadly neutralizing antibodies in HIV-1 infected elite neutralizers. // *Retrovirology*. 2018. Vol. 15, No. 1. P. 61. doi: 10.1186/s12977-018-0443-0.
25. Doria-Rose N.A., Schramm C.A., Gorman J., Moore P.L. et al. Developmental pathway for potent V1V2-directed HIV-neutralizing antibodies // *Nature*. 2014. Vol. 509, No. 7498. P. 55–62. doi: 10.1038/nature13036.
26. Klein F., Diskin R., Scheid J.F., Gaebler C. et al. Somatic mutations of the immunoglobulin framework are generally required for broad and potent HIV-1 neutralization // *Cell*. 2013. Vol. 153, No. 1. P. 126–138. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.018.
27. Kepler T.B., Liao H.-X., Alam S.M., Bhaskarabhatla R. et al. Immunoglobulin Gene Insertions and Deletions in the Affinity Maturation of HIV-1 Broadly Reactive Neutralizing Antibodies // *Cell Host Microbe*. 2014. Vol. 16, No. 3. P. 304–313. doi: 10.1016/j.chom.2014.08.006.
28. Wardemann H., Yurasov S., Schaefer A., Young J.W., Meffre E., Nussenzweig M.C. Predominant Autoantibody Production by Early Human B Cell Precursors // *Science*. 2003. Vol. 301, No. 5638. P. 1374–1377. doi: 10.1126/science.1086907.
29. Mouquet H., Scheid J.F., Zoller M.J., Krogsgaard M. et al. Polyreactivity increases the apparent affinity of anti-HIV antibodies by heterologation // *Nature*. 2010. Vol. 467, No. 7315. P. 591–595. doi: 10.1038/nature09385.
30. Diskin R., Scheid J.F., Marcovecchio P.M. et al. Increasing the Potency and Breadth of an HIV Antibody by using Structure-Based Rational Design // *Science*. 2011. Vol. 334, No. 6060. P. 1289–1293. doi: 10.1126/science.1213782.
31. Yang G., Holl T.M., Liu Y., Li Y., Lu X. et al. Identification of autoantigens recognized by the 2F5 and 4E10 broadly neutralizing HIV-1 antibodies // *J. Exp. Med.* 2013. Vol. 210, No. 2. P. 241–256. doi: 10.1084/jem.20121977.
32. Scheid J.F., Mouquet H., Ueberheide B., Diskin R. et al. Sequence and Structural Convergence of Broad and Potent HIV Antibodies That Mimic CD4 Binding // *Science*. 2011. Vol. 333, No. 6049. P. 1633–1637. doi: 10.1126/science.1207227.
33. Zhou P., Wang H., Fang M., Li Y. et al. Broadly resistant HIV-1 against CD4-binding site neutralizing antibodies // *PLOS Pathog.* 2019. Vol. 15, No. 6. P. e1007819. doi: 10.1371/journal.ppat.1007819.
34. Asokan M., Rudicell R.S., Louder M., McKee K. et al. Bispecific Antibodies Targeting Different Epitopes on the HIV-1 Envelope Exhibit Broad and Potent Neutralization // *J. Virol.* 2015. Vol. 89, No. 24. P. 12501–12512. doi: 10.1128/JVI.02097-15.
35. Wagh K., Seaman M.S., Zingg M., Fitzsimons T. et al. Potential of conventional & bispecific broadly neutralizing antibodies for prevention of HIV-1 subtype A, C & D infections // *PLoS Pathog.* 2018. Vol. 14, No. 3. e1006860. doi: 10.1371/journal.ppat.1006860.

36. Xu L., Pegu A., Rao E., Doria-Rose N. et al. Trispecific broadly neutralizing HIV antibodies mediate potent SHIV protection in macaques // *Science*. 2017. Vol. 358, No. 6359. P. 85–90. doi: 10.1126/science.aan8630.
37. Steinhardt J.J., Guenaga J., Turner H.L., McKee K. et al. Rational design of a trispecific antibody targeting the HIV-1 Env with elevated anti-viral activity // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9, No. 1. P. 877. doi: 10.1038/s41467-018-03335-4.
38. Ko S.-Y., Pegu A., Rudicell R.S., Yang Z.-y. et al. Enhanced neonatal Fc receptor function improves protection against primate SHIV infection // *Nature*. 2014. Vol. 514, No. 7524. P. 642–645. doi: 10.1038/nature13612.
39. Gaudinski M.R., Coates E.E., Houser K.V., Chen G.L. et al. Safety and pharmacokinetics of the Fc-modified HIV-1 human monoclonal antibody VRC01LS: A Phase 1 open-label clinical trial in healthy adults // *PLoS Med.* 2018. Vol. 15, No. 1. P. e1002493. doi: 10.1371/journal.pmed.1002493.
40. Gautam R., Nishimura Y., Pegu A., Nason M.C. et al. A single injection of anti-HIV-1 antibodies protects against repeated SHIV challenges // *Nature*. 2016. Vol. 533, No. 7601. P. 105–109. doi: 10.1038/nature17677.
41. Simek M.D., Rida W., Priddy F.H., Pung P. et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Elite Neutralizers: Individuals with Broad and Potent Neutralizing Activity Identified by Using a High-Throughput Neutralization Assay together with an Analytical Selection Algorithm. // *J. Virol.* 2009. Vol. 83, No. 14. P. 7337–7348. doi: 10.1128/JVI.00110-09.
42. Binley J.M., Wrin T., Korber B., Zwick M.B. et al. Comprehensive Cross-Clade Neutralization Analysis of a Panel of Anti-Human Immunodeficiency Virus Type 1 Monoclonal Antibodies // *J. Virol.* 2004. Vol. 78, No. 23. P. 13232–13252. doi: 10.1128/JVI.78.23.13232-13252.2004.
43. Babcook J.S., Leslie K.B., Olsen O.A., Salmon R.A., Schrader J.W. A novel strategy for generating monoclonal antibodies from single, isolated lymphocytes producing antibodies of defined specificities // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1996. Vol. 93, No. 15. P. 7843–7848. doi: 10.1073/pnas.93.15.7843.
44. Tiller T., Meffre E., Yurasov S., Tsuiji M., Nussenzweig M.C., Wardemann H. Efficient generation of monoclonal antibodies from single human B cells by single cell RT-PCR and expression vector cloning // *J. Immunol. Methods*. 2008. Vol. 329, No. 1–2. P. 112–124. doi: 10.1016/j.jim.2007.09.017.
45. West A.P., Scharf L., Scheid J.F., Klein F., Bjorkman P.J., Nussenzweig M.C. Structural Insights on the Role of Antibodies in HIV-1 Vaccine and Therapy // *Cell*. 2014. Vol. 156, No. 4. P. 633–648. doi: 10.1016/j.cell.2014.01.052.
46. Wu X., Yang Z.Y., Li Y. et al. Rational design of envelope identifies broadly neutralizing human monoclonal antibodies to HIV-1 // *Science*. 2010. Vol. 329, No. 5993. P. 856–861. doi: 10.1126/science.1187659.
47. Rudicell R.S., Kwon Y.D., Ko S.Y. et al. Enhanced potency of a broadly neutralizing HIV-1 antibody in vitro improves protection against lentiviral infection *in vivo* // *J. Virol.* 2014. Vol. 88 (21). P. 12669–12682. doi: 10.1128/JVI.02213–14.
48. Huang J., Kang B.H., Ishida E. et al. Identification of a CD4-Binding-Site Antibody to HIV that Evolved Near-Pan Neutralization Breadth // *Immunity*. 2016. Vol. 45, No. 5. P. 1108–1121. doi: 10.1016/j.immuni.2016.10.027.
49. Julg B., Pegu A., Abbink P. et al. Virological Control by the CD4-Binding Site Antibody N6 in Simian-Human Immunodeficiency Virus-Infected Rhesus Monkeys // *J. Virol.* 2017. Vol. 91, No. 16. P. e00498–17. doi: 10.1128/JVI.00498-17.
50. Scheid J.F., Horwitz J.A., Bar-On Y. et al. HIV-1 antibody 3BNC117 suppresses viral rebound in humans during treatment interruption // *Nature*. 2016. Vol. 535, No. 7613. P. 556–560. doi: 10.1038/nature18929.
51. Shingai M., Nishimura Y., Klein F. et al. Antibody-mediated immunotherapy of macaques chronically infected with SHIV suppresses viraemia // *Nature*. 2013. Vol. 503, No. 7475. P. 277–280. doi: 10.1038/nature12746.
52. Nishimura Y., Gautam R., Chun T.W. et al. Early antibody therapy can induce long-lasting immunity to SHIV // *Nature*. 2017. Vol. 543, No. 7646. P. 559–563. doi: 10.1038/nature21435.
53. Sajadi M.M., Dashti A., Rikhtegaran T.Z. et al. Identification of Near-Pan-neutralizing Antibodies against HIV-1 by Deconvolution of Plasma Humoral Responses // *Cell*. 2018. Vol. 173 (7). P. 1783–1795. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.061.
54. Walker L.M., Huber M., Doores K.J. et al. Broad neutralization coverage of HIV by multiple highly potent antibodies // *Nature*. 2011. Vol. 477, No. 7365. P. 466–470. doi: 10.1038/nature10373
55. Mouquet H., Scharf L., Euler Z. et al. Complex-type N-glycan recognition by potent broadly neutralizing HIV antibodies // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. Vol. 109, No. 47. P. E3268–E3277. doi: 10.1073/pnas.1217207109.
56. Nishimura Y., Gautam R., Chun T.W. et al. Early antibody therapy can induce long-lasting immunity to SHIV // *Nature*. 2017. Vol. 543, No. 7646. P. 559–563. doi: 10.1038/nature21435.
57. Sanders R.W., Derking R., Cupo A. et al. A next-generation cleaved, soluble HIV-1 Env trimer, BG505 SOSIP.664 gp140, expresses multiple epitopes for broadly neutralizing but not non-neutralizing antibodies // *PLoS Pathog.* 2013. Vol. 9, No. 9. P. e1003618. doi: 10.1371/journal.ppat.1003618.
58. Doria-Rose N.A., Bhiman J.N., Roark R.S. et al. New Member of the V1V2-Directed CAP256-VRC26 Lineage That Shows Increased Breadth and Exceptional Potency // *J. Virol.* 2015. Vol. 90, No. 1. P. 76–91. doi: 10.1128/JVI.01791-15.
59. Sok D., van Gils M.J., Pauthner M. et al. Recombinant HIV envelope trimer selects for quaternary-dependent antibodies targeting the trimer apex // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014. Vol. 111, No. 49. P. 17624–17629. doi: 10.1073/pnas.1415789111.

60. Huang J., Ofek G., Laub L. et al. Broad and potent neutralization of HIV-1 by a gp41-specific human antibody // *Nature*. 2012. Vol. 491, No. 7424. P. 406–412. doi: 10.1038/nature11544.
61. Williams L.D., Ofek G., Schätzle S. et al. Potent and broad HIV-neutralizing antibodies in memory B cells and plasma // *Sci. Immunol.* 2017. Vol. 2, No. 7. P. eaal2200. doi: 10.1126/sciimmunol.aal2200.
62. Wagh K., Bhattacharya T., Williamson C. et al. Optimal Combinations of Broadly Neutralizing Antibodies for Prevention and Treatment of HIV-1 Clade C Infection // *PLoS Pathog.* 2016. Vol. 12, No. 3. P. e1005520. doi: 10.1371/journal.ppat.1005520.
63. Julg B., Liu P.T., Wagh K. et al. Protection against a mixed SHIV challenge by a broadly neutralizing antibody cocktail // *Sci. Transl. Med.* 2017. Vol. 9, No. 408. P. eao4235. doi: 10.1126/scitranslmed.aao4235.
64. Pegu A., Hessel A.J., Mascola J.R., Haigwood N.L. Use of broadly neutralizing antibodies for HIV-1 prevention // *Immunol. Rev.* 2017. Vol. 275, No. 1. P. 296–312. doi: 10.1111/immr.12511.
65. Cavacini L.A., Samore M.H., Gambertoglio J. et al. Phase I study of a human monoclonal antibody directed against the CD4-binding site of HIV type 1 glycoprotein 120 // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1998. Vol. 14, No. 7. P. 545–550. doi: 10.1089/aid.1998.14.545.
66. Caskey M., Klein F., Lorenzi J.C. et al. Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117 // *Nature*. 2015. Vol. 522, No. 7557. P. 487–491. doi: 10.1038/nature14411.
67. Ledgerwood J.E., Coates E.E., Yamshchikov G. et al. Safety, pharmacokinetics and neutralization of the broadly neutralizing HIV-1 human monoclonal antibody VRC01 in healthy adults // *Clin. Exp. Immunol.* 2015. Vol. 182 (3). P. 289–301. doi: 10.1111/cei.12692.
68. Caskey M., Schoofs T., Gruell H. et al. Antibody 10–1074 suppresses viremia in HIV-1-infected individuals // *Nat. Med.* 2017. Vol. 23, No. 2. P. 185–191. doi: 10.1038/nm.4268.
69. Lynch R.M., Boritz E., Coates E.E. et al. Virologic effects of broadly neutralizing antibody VRC01 administration during chronic HIV-1 infection // *Sci. Transl. Med.* 2015. Vol. 7, No. 319. P. 319ra206. doi: 10.1126/scitranslmed.aad5752.
70. Bar K.J., Sneller M.C., Harrison L.J. et al. Effect of HIV Antibody VRC01 on Viral Rebound after Treatment Interruption // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375, No. 21. P. 2037–2050. doi: 10.1056/NEJMoa1608243.
71. Mendoza P., Gruell H., Nogueira L. et al. Combination therapy with anti-HIV-1 antibodies maintains viral suppression // *Nature*. 2018. Vol. 561, No. 7724. P. 479–484. doi: 10.1038/s41586-018-0531-2.
72. Niessl J., Baxter A.E., Mendoza P. et al. Combination anti-HIV-1 antibody therapy is associated with increased virus-specific T cell immunity // *Nat. Med.* 2020. Vol. 26, No. 2. P. 222–227. doi: 10.1038/s41591-019-0747-1.
73. Bar-On Y., Gruell H., Schoofs T. et al. Safety and antiviral activity of combination HIV-1 broadly neutralizing antibodies in viremic individuals // *Nat. Med.* 2018. Vol. 24, No. 11. P. 1701–1707. doi: 10.1038/s41591-018-0186-4.
74. Mahomed S., Garrett N., Karim Q.A. et al. Assessing the safety and pharmacokinetics of the anti-HIV monoclonal antibody CAP256V2LS alone and in combination with VRC07–523LS and PGT121 in South African women: study protocol for the first-in-human CAPRISA 012B phase I clinical trial // *BMJ Open*. 2020. Vol. 10, No. 11. P. e042247. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042247.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 17.05.2021 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования — Г.А.Шипулин. Вклад в сбор данных — Д.В.Глазкова, Е.В.Богословская. Вклад в анализ данных и выводы — Д.В.Глазкова, Е.В.Богословская. Вклад в подготовку рукописи — С.М.Юдин.

Сведения об авторах:

Глазкова Дина Викторовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА; 119121, Москва, Погодинская ул., д. 10, стр. 1; e-mail: georgin2702@gmail.com; ORCID 0000–0001–6083–4478; SPIN 4468–9003;

Богословская Елена Владимировна — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией разработки методов генной терапии ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА; 119121, Москва, Погодинская ул., д. 10, стр. 1; e-mail: lenabo2@mail.ru; ORCID 0000–0003–3250–6498; SPIN-код 4062–3678;

Шипулин Герман Александрович — кандидат медицинских наук, заместитель директора по научно-производственной деятельности ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА; 119121, Москва, Погодинская ул., д. 10, стр. 1; e-mail: shipgerman@gmail.com; ORCID 0000–0002–3668–6601; SPIN-код 1908–9098;

Юдин Сергей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА; 119121, Москва, Погодинская ул., д. 10, стр. 1; e-mail: yudin@cspmrz.ru; ORCID 0000–0002–7942–8004; SPIN-код 9706–5936.