

Заголовок: Рождение лекарства

Источник: Журнал "ПЕРСОНА" 2008 г.

КОГДА ПРИХОДИМ В АПТЕКУ, МЫ РЕДКО ЗАДУМЫВАЕМСЯ О СЛОЖНОМ ПРОЦЕССЕ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВА. А ВЕДЬ ДЛЯ ПРЕВРАЩЕНИЯ ИДЕИ В СТОЛЬ НЕОБХОДИМЫЙ ПРОДУКТ, УЧЕНЫМ ПРИХОДИТСЯ ТРАТИТЬ МНОГО СИЛ, ПРЕОДОЛЕВАТЬ СЕРЬЕЗНЫЕ ПРЕПЯТСТВИЯ. ОКАЗЫВАЕТСЯ, ТРУДНОСТИ КРОЯТСЯ НЕ ТОЛЬКО В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЙ... САМОЕ СЛОЖНОЕ НАЧИНАЕТСЯ ПО ИХ ЗАВЕРШЕНИИ. «КОНСТРУКТОРОМ ЛЕКАРСТВ» - НАЗЫВАЕТ СЕБЯ ПРОФЕССОР ВСЕВОЛОД ИВАНОВИЧ КИСЕЛЕВ, ОДИН ИЗ СОЗДАТЕЛЕЙ НОВЕЙШИХ УНИКАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ. ОН РАССКАЗЫВАЕТ ОБ ИХ «РОЖДЕНИИ», СУДЬБЕ, РЕШАЕМЫХ И НЕ РЕШАЕМЫХ ПРОБЛЕМАХ, РАЗРАБОТКАХ И СОВРЕМЕННОЙ СИТУАЦИИ В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАЦЕВТИКЕ. ОТРАСЛИ, КОТОРАЯ, ПО ЕГО МНЕНИЮ, ЛИШЬ ПОНЕМНОГУ НАЧИНАЕТ ОПРАВЛЯТЬСЯ ОТ МНОГОЛЕТНЕГО ПРОВАЛА И ВСЕ ЕЩЕ НУЖДАЕТСЯ В УТВЕРЖДЕНИИ РОССИЙСКОГО АВТОРИТЕТА НА МИРОВОЙ АРЕНЕ. НО ГДЕ УЖЕ ЕСТЬ ПЕРВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ К ЛУЧШЕМУ...

### **Киселев Всеволод Иванович**

Медик, преподаватель, исследователь. Родился в 1953 году в Риге (Латвия). 1976 - выпускник Карагандинского государственного медицинского института. 1982 - защита кандидатской диссертации. 1989 - защита докторской диссертации. 2003 - основатель российской фармацевтической компании «МираксФарма». 2004 - заместитель директора по науке НИИ молекулярной медицины ММА им. И.М. Сеченова. Заведующий лабораторией биотехнологии НИИ молекулярной медицины. Создатель препарата по диагностике туберкулезной инфекции. Профессор, доктор биологических наук. Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники (2006). Автор более 60 научных работ.

#### **— Всеволод Иванович, в чем сложность процесса разработки лекарства?**

— Пять лет назад мне казалось, что стоит ученому изобрести лекарство, по-настоящему полезное для общества и своевременное на рынке, дальше все пойдет автоматически. На самом деле разработчики препарата почти все силы тратят не на его открытие, а на то, чтобы затем не дать проекту умереть. Не представлял, насколько это сложный и непредсказуемый бизнес с точки зрения инновационной удачи. Выведение на рынок нового лекарства сейчас стоит свыше миллиарда долларов. Надо обладать колоссальным капиталом и опытом работы с рискованными проектами, чтобы подписаться на участие в таком деле. Другая особенность состоит в том, что с каждым годом цена удачи значительно возрастает. Результат этих обстоятельств оказался плачевным. Еще до 70—80-х годов прошлого века в мире ежегодно появлялось два—три десятка новых лекарств. А в начале нынешнего, увы, в пять—шесть раз меньше. Крайне редким стало рождение революционных препаратов, таких как пенициллин. То есть повышающих эффективность лечения в разы, в отличие от большинства лекарств-новичков, где речь идет только о пятнадцати—двадцати процентах.

#### **— Полвека назад возможности медицинской науки были несравненно скромнее, чем сейчас. Получается, что ее КПД падает?**

— Если говорить о фармацевтике, то это так. Виноват сложившийся механизм рождения лекарств. В XX веке наука собрала основной плодородный слой, и все, что было на поверхности, уже превращено в лекарственные средства, доступные для населения. Сейчас надо копать гораздо глубже, что требует больших затрат и времени.

#### **— А с чего начинается рождение лекарства?**

— С некой питательной среды, где тысячи лабораторий во всем мире изучают биологические процессы. В одних случаях исследователи прицельно ищут способ открыть новый препарат. В других — научные сотрудники осуществляют свободный творческий поиск, который часто оказывается плодотворным и для практических задач. В результате ученые ежегодно открывают десятки регуляторных молекул, с помощью которых можно вмешиваться в биологические процессы, важные для здоровья человека. Хотя большинство таких молекул патентуется, я бы не назвал их даже зародышами лекарства, настолько далеко до появления на аптечной полке. Но в дело вмешиваются первоинвесторы. Как правило, это венчурные фонды, специализирующиеся на биофармацевтических проектах. Решение о финансировании принимается на основании экспертной оценки венчурных менеджеров. Это редкая, сложная и востребованная профессия, требующая интуиции, знания законов верхушки фармацевтического мира, «большой фармы», понимания

нужд рынка и процесса превращения биологически активных молекул в лекарства. Они посещают университеты и научные центры в поисках перспективных разработок. И когда находят, наступает самый ответственный момент. Капитал консолидируется с научными сотрудниками. Создается стартовая компания, соучредителем которой становится наиболее авторитетный ученый — создатель препарата. От материнской венчурной фирмы компания получает сотни миллионов долларов на доведение молекулы до стадии лекарства. Широкомасштабным производством новинки занимаются уже другие люди.

**— Зачем нужна подобная цепочка посредников в фармакологическом бизнесе? Ведь расходы по ее содержанию оплачивают большие.**

— Она здесь оправдана и даже необходима. Во-первых, все более усугубляется мировое разделение труда. И каждое дело станет успешным лишь тогда, когда им займется специалист. Поэтому транснациональные фармацевтические гиганты нацелены на поиски препаратов, прошедших первые этапы клинических исследований, когда уже доказана безопасность и эффективность нового лекарственного средства. Логика простая — на этой стадии риск инвестирования минимален, а цена такого проекта еще не слишком велика. Новый собственник финансирует завершение клинических испытаний и проводит государственную регистрацию препарата. Затем налаживает его производство и продвигает на глобальный рынок - окупаемость инновационного лекарства в пределах одного государства сегодня недостаточна. Во-вторых, финансовые риски при создании лекарства столь велики, что брать их на себя целиком никому не под силу. Например, из финансируемых венчурными компаниями в течение восьми-десяти лет десятка проектов пропуск на рынок получит лишь один, который и окупит все вложения.

**— Подобные технологии свойственны наиболее развитым странам. Россия сложные и современные лекарства может только фасовать по коробкам или производить по лицензии, не так ли?**

— Так было пять лет назад. Сегодня в нашей стране, впервые после многолетнего провала в фармацевтической отрасли, создано несколько инновационных высокотехнологичных лекарств. Это небольшой сдвиг, но важно, что появились первые success story — истории успеха — в создании таких препаратов. Предприниматели начинают открывать для себя возможность вкладывать деньги не только в нефть и недвижимость. В 2008 году число моих встреч с российскими бизнесменами, думающими об инвестициях в проекты создания новых лекарств, выросло в геометрической прогрессии. «Истории успеха» — сигнал и для нашей молодежи идти в медицинскую науку, оставаясь после окончания вуза в российской, а не западной лаборатории. Материальное вознаграждение ученых, подключившихся к созданию нового лекарства, значительно выше, чем в фундаментальной науке.

Верю, что Московская медицинская академия внесет важный вклад в возрождение российской фармацевтической отрасли. В преддверии празднования 250-летнего юбилея завершилось строительство нового здания фармацевтического факультета. Стыдно признаться, но по причине недостаточного финансирования и тесных, устаревших помещений Академия выпускала фармацевтов, никогда не видевших современных технологий изготовления лекарств. В новом же корпусе есть экспериментально-производственная база, позволяющая готовить профессионалов для новых фармацевтических технологий.

**— Что сейчас надо сделать в России, чтобы развить и приумножить первые «истории успеха»?**

Освоить выпуск российских инновационных лекарств сегодня может только альянс государства и бизнеса, при условии, что каждый будет решать свою задачу. Первому необходимо создать мощную питательную среду, где зарождались бы идеи и велись разработки на молекулярном уровне. Второму — научиться вести рискованные, долго окупаемые проекты. У нас нет соответствующего климата для создания лекарств, так как российские фармацевтические компании образовались путем перераспределения денежных ресурсов, а не в итоге накопления многолетнего опыта в данном бизнесе. В результате в России еще нет ни одного отечественного венчурного предприятия, доказавшего свою состоятельность в области разработок новых лекарственных средств. Поэтому все задачи на этапе стартовой позиции решаются невероятно трудно. Внутри мировой фармацевтической отрасли для решения частной задачи постройки мостика между идеей ученого и началом производства препарата уже образовалось несколько самостоятельных индустрий с многомиллионными оборотами. Пока в России не возникнет хотя бы несколько предприятий, которым отечественные стартовые компании могли бы распределять свои заказы, дело по созданию новых лекарств с места не сдвинется.

**— Расскажите о последнем из инновационных препаратов, родившихся в России?**

— Называется «Диаскинтест» и предназначен для диагностики туберкулеза при массовых обследованиях

населения. Это белок, часть фрагментов которого природные, а часть — созданы искусственно. Новый диагностикум на порядок точнее применяемого. Ни один сравнимый по сложности фармацевтический продукт в России еще не доходил до массового потребителя. «Диаскинтест» одобрен государством для медицинского применения, и уже построен цех по выпуску новинки с начала 2009 года. Но наша работа — исследователей — завершится уже в этом году. Будучи человеком советской формации, следую традиции завершать большие дела к юбилейным датам. Успешным завершением проекта мы доказали, что не оборвались традиции уникальной фармацевтической школы, сложившейся еще на медицинском факультете Императорского Московского университета, «дедушки» Московской медицинской академии. Мультидисциплинарность была важнейшей среди них. Фармаколог — разработчик лекарства — мог, избежав ненужных административных проблем, установить сотрудничество с опытнейшими специалистами Московской медицинской академии практически из любой отрасли медицины.

В создании «Диаскинтеста» нам повезло — кафедрой фтизиопульмонологии заведует крупнейший в мире знаток туберкулеза Михаил Израилевич Перельман, академик РАМН, директор НИИ фтизиопульмонологии и главный фтизиатр Минздрава России. НИИ молекулярной медицины, где в 2003 году стартовал этот проект, был создан по инициативе академика Михаила Александровича Пальцева. Тогда в нашей стране было всего несколько центров, способных заниматься подобными разработками. К сожалению, ситуация почти не изменилась. Михаил Александрович стал не формальным, а творческим лидером коллектива, что подтверждает пример создания препарата. В международном патенте на диагностикум подтверждено, что его вклад состоял в медицинском обосновании проекта. Добавлю еще решение административных вопросов, привлечение партнеров — все те проблемы, где авторитет академика среди медицинской и фармацевтической элиты оказался незаменимым.

#### **— Материальную базу разработки обеспечило государство?**

— Нет, государство не выделило ни копейки. Образовался альянс с двумя российскими коммерческими фирмами, профинансировавшими проект. Создана стартовая компания и запущено массовое производство препарата.

#### **— Почему Вы занялись разработкой инъекции именно от туберкулеза? Ведь уже существует проба Манту.**

— Мы создавали рыночный конкурентоспособный продукт, прибыльный в перспективе. Остановились на проблеме, решение которой было востребовано медицинским сообществом. Не менее важной являлась социальная составляющая. Туберкулез — колоссальная проблема не только для России, где заболеваемость за последние десять лет выросла в два раза, но и для всего мира. Ежегодно девять миллионов человек заболевает и почти четыре миллиона погибает! Практически каждая семья в нашей стране сталкивается с этой проблемой на бытовом уровне. В качестве обследования на предмет туберкулезной инфекции ставится проба Манту, то есть вводится туберкулин\* . На месте введения развивается местная воспалительная реакция. Ее называют папулой — немного возвышающийся красный округлый участок кожи. Дальше три варианта развития событий. Если папула не появилась — иммунитета против туберкулеза нет, надо срочно повторить вакцинацию. Если кружок небольшой величины, в нем нет точек некроза\* и не увеличены лимфоузлы — организм выработал нормальный иммунитет. Но если папула и лимфоузлы увеличены в размере, есть некроз, то есть проба Манту дала положительный результат, — надо немедленно обратиться к фтизиатру. Только он определит, болен ли человек туберкулезом, или у него образовался чрезмерный иммунитет. Дело в том, что всем младенцам вводят в организм так называемую вакцину БЦЖ, то есть живых, но ослабленных в результате специальной обработки туберкулезных бактерий — микобактерий. Для выработки вакцины используют не человеческие, а бычьи микобактерий. В результате в организме человека развивается устойчивый иммунитет.

Проба Манту не может точно распознать, болен пациент или его защита превышает норму.

За такой неопределенностью следовали бесконечные обследования, профилактическое лечение иногда совершенно здоровых пациентов, и, конечно, психологические травмы. В Советском Союзе при ежегодном обследовании школьников у многих проба Манту давала положительный результат/Однако по-настоящему опасное последствие неточности пробы Манту наступало в результате ненужного массового лечения туберкулеза антибактериальными лекарствами. В мире возникали все новые штаммы микобактерий, и болезнь лечилась все труднее, чаще наступали трагические исходы... Из десяти пациентов, которым делают пробу Манту, примерно половина столкнулась с подобной проблемой. Но прививки БЦЖ сейчас являются обязательными в 64 странах, и в 118 — рекомендуемыми. Выходит, ежегодно в мире из-за неточности пробы десятки миллионов человек испытывают сильнейшие моральные страдания, напрасно обследуются и

лечатся, на что выбрасываются огромные деньги.

Проведя долгую и сложную работу, мы сравнили структуру разных белков. Тех, что образуются в бычьих микобактериях и используются для вакцинации, и белков туберкулина из «человеческих» микробов, задействованных в пробе Манту. Некоторые из фрагментов этих белков оказались совершенно одинаковыми. Именно поэтому проба Манту такая неточная. С помощью методов генетической инженерии нам пришлось перестроить молекулу туберкулина, удалив «бычьи» фрагменты. Так появилось новое вещество, а на его основе — новый диагностикум туберкулеза, несравненно более точный, чем проба Манту. «Диаскинтест» реагирует только на заболевание и «молчит» в случае избыточного иммунитета. Стоимость вакцины составляет всего несколько долларов. Значит, обследования будут экономически оправданными для массового использования. Новый препарат сегодня ждут с нетерпением фтизиатры многих стран.

**— Всеволод Иванович, как Вы пришли в медицину?**

— По стопам старшего брата. После школы он поступил в Первый Ленинградский медицинский институт им. Павлова. И в своем выборе не ошибся. Олег Иванович Киселев стал академиком РАМН, директором НИИ гриппа в Санкт-Петербурге. Есть и другая причина. В городе Караганда, где я окончил школу, было всего три института. Воспитанный в семье интеллигентов-гуманитариев — мой отец был специальным корреспондентом «Известий» — испытывал некоторую брезгливость к торговле и кооперации. Оставалась медицина. Уже на последних курсах я решил посвятить себя науке. Но моей мечте не суждено было сбыться сразу. По распределению попал в медсанчасть при металлургическом комбинате города Темиртау. Секретаря парторганизации этого огромного завода звали Нурсултан Абишевич Назарбаев — инициативный руководитель, много сделавший для заводской медсанчасти. Для смены работы нужна была трудовая книжка, получить которую полагалось, отслужив три принудительных года. Но брат помог мне найти исключение из этого правила. По причине острой нехватки судовых врачей меня взяли на сухогруз «Немирович-Данченко» Мурманского морского пароходства. Перед тем как окончательно уйти в науку, я готов был добросовестно лечить моряков. Но в течение двух рейсов мне пришлось морить тараканов и снимать пробы с борща. Так что вместо третьего рейса я начал изо всех сил искать вакансию ученого. Наконец повезло, устроился старшим лаборантом во вновь созданный тогда в подмосковном поселке Оболенске Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии.

**— Но Вы же попали в режимное учреждение, созданное как главный научный форпост СССР на случай микробиологической войны?**

— Тем не менее, до сих пор вспоминаю добром советских руководителей, которые задумывали этот центр. Почти половина исследований оболенских ученых была нацелена на задачи повседневного здравоохранения. Я многому там научился, работая на превосходном оборудовании с опытными и увлеченными биологами. Вскоре меня направили в аспирантуру в Институт молекулярной биологии АН СССР. Им руководил выдающийся ученый академик Владимир Александрович Энгельгардт. Там я начал изучать работу генома, приобрел навыки генетической инженерии. В 1985 году познакомился еще с одним замечательным ученым, академиком Сергеем Евгеньевичем Севериным. Вместе с ним я работал на кафедре биохимии Первого московского медицинского института им. Сеченова. А в 2000 году Михаил Александрович Пальцев пригласил меня в только что созданный им Институт молекулярной медицины.

**— Итак, пять дней в неделю Вы занимаетесь научной работой. Но настали выходные и..?**

— О да, уикэнд жду с нетерпением! Только эти два дня мне на науку и остаются. Можно почитать, подумать, сосредоточиться... Ведь почти вся рабочая пятидневка уходит на решение организационных проблем. Так что мое воскресное хобби — это встреча с журналом «Nature medicine», где много статей по молекулярной медицине, и работа над монографиями. За годы создания «Диаскинтеста» написано пять книг.

**— А Вам не кажется, что в жизни, которая целиком сконцентрирована исключительно на работе, чего-то не хватает, словно бы некоего «витамина» для организма?**

— Может, и так. Иногда я испытываю подобный «авитаминоз». Вспоминаю один случай из недавнего прошлого. После одного из медицинских симпозиумов в Брюсселе у меня и Михаила Александровича образовалось немного свободного времени. Его увлечение — живопись. Провел меня по музеям города с таким знанием дела, словно бы мы шли по клиникам Московской медицинской академии. Тогда я пожалел, что не имею прочного увлечения. Но сожаление это было мимолетным. Моя работа настолько увлекательна, требует такой самоотдачи, что можно обойтись и без хобби. Используя накопленный опыт, мы сейчас активно развиваем комплексную программу по раку шейки матки, которая включает в себя создание новой

диагностической системы для раннего выявления онкологических процессов, терапевтическую вакцину и другие лекарственные средства для лечения ранних стадий этого недуга. Словом, моя совесть молчит по поводу того, что чем-то себя обделил...