

направленный на снижение иммуногенности МкАТ, снижает риск развития иммунного ответа, однако не позволяет предотвратить его полностью. Химерные, гуманизированные и полностью человеческие МкАТ характеризуются последовательным снижением иммуногенности, однако у части пациентов антитела формируются и на препараты МкАТ на основе Ig человека. Необходимо отметить, что подкласс Ig, на основе которого разработан препарат МкАТ, влияет на физико-химические свойства препарата, в частности указывается, что IgG2 и IgG4 более склонны к агрегации в отличие от IgG1. Существенное значение оценке иммуногенного потенциала должно быть уделено при разработке и регистрации биоподобных (биоаналогичных) лекарственных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The European Medicines Agency Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (EMA/CHMP/BMWP/49348/2005).
2. The European Medicines Agency (2012). Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010).
3. The European Medicines Agency (2008). Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006).
4. Миронов А.Н. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I / А.Н. Миронов, В.И. Петров, В.А. Меркулов и др.; М.: Гриф и К, 2013. – 328 с.
5. The European Medicines Agency (2012). Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for *in vivo* clinical use (EMA/CHMP/BMWP/86289/2010).

IMMUNOGENICITY BIOTECHNOLOGICAL MEDICAL PRODUCTS. THE REASONS AND OVERCOMING PROSPECTS

Avdeeva Zh.I., Soldatov A.A., Olefir Yu.V., Merkulov V.A., Bondarev V.P.

*Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

Safety issues of clinical application of the biotechnological medical products connected with their display undesirable immunogenicity are reflected; the factors influencing on immunogenic potential of preparations and modern approaches to its decrease are analysed.

Keywords: recombinant protein, undesirable immunogenicity, risk factors, biotechnological products.

АНАЛИЗ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ЭФФЕКТОВ ЛАЗЕРА НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ В ТЕРАПИИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Гизингер О.А.¹, Зиганшин О.Р.¹, Шеметова М.А.¹, Москвин С.В.²

¹ГБОУ ВПО Южно-Уральский медицинский университет, Челябинск;

²ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА», Москва, Россия

В исследовании длительностью 12 месяцев приняло участие 90 женщин (30,9±0,4 года) с клинико-лабораторными признаками герпетического поражения мочеполовой системы. Этиотропная терапия включала Валацикловир по 500 мг один раз в день, комплексная терапия проводилась с использованием внутрисосудистого лазерного облучения крови (длина волны 365 нм, мощность излучения 2 мВт, экспозиция освечивания 8 мин., количество сеансов – 15) одновременно с применением Валацикловира. Результаты исследования указывают на наличие иммуномодулирующего действия внутрисосудистого лазерного облучения крови, что позволяет рекомендовать лазеротерапию для комплексной терапии герпетического поражения мочеполовой системы.

Ключевые слова: лазер низкой интенсивности, генитальный герпес, мочеполовая система.

Актуальность. Разработка эффективных средств терапии герпетической инфекции вызывает особый интерес у врачей и исследователей [4]. Имеющиеся противовирусные препараты для лечения и борьбы с ВПГ 1 и 2 типов, обладают одинаковым в количественном отношении механизмом действия. Они влияют на процесс избирательного фосфорилирования в инфицированных ВПГ клетках и конкурентного субстратного ингибирования полимеразы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), ведущей к окончанию считывания цепи ДНК вируса, отличаясь лишь специфичностью и сродством к ферментам вируса-мишени, однако их применение не всегда сопровождается ожидаемым противовирусным эффектом, что, по мнению ряда авторов связано с явлениями резистентности к противовирусным препаратам [4]. Перспективным подходом к решению данной проблемы может являться применение низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) в качестве неспецифического физического фактора, стимулирующего функциональную активность эффекторов иммунного ответа, клеток с широким функционалом и потенциалом по осуществлению иммунобиологического надзора в общей системе гомеостаза [3].

Цель. Изучить иммунологическую эффективность внутрисосудистой лазеротерапии в комплексном лечении герпетических поражений мочеполовой системы.

Методы. Исследования проведены на базе клиничко-диагностической лаборатории областного клинического кожно-венерологического диспансера (главный врач д.м.н, О.Р. Зиганшин), медицинского центра «Ситимед» (г. Челябинск), лаборатории «Прогрессивные медицинские технологии» (г. Челябинск). Пациентам был выставлен диагноз А.60.0 (МКБ-10)-Герпетическая инфекция половых органов и мочеполового тракта, рецидивирующее течение, средняя степень тяжести. Методом проточной цитофлюориметрии исследовали субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови с помощью набора моноклональных антител. В процессе исследования было определено абсолютное и относительное содержание CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺- CD16⁺- CD19⁺- HLA-DR⁺-клеток, CD3⁺HLA-DR⁺-, CD3⁺HLA-DR⁺-, CD3⁺CD16⁺- CD3⁺CD16⁺-клеток. Оценку фагоцитарных возможностей нейтрофилов периферической крови определяли на модели поглощения частиц латекса, внутриклеточный

кислородзависимый метаболизм нейтрофилов периферической крови изучали в НСТ-тесте с одновременным определением способности нейтрофилов отвечать повышением метаболической активности на стимуляцию частицами латекса и подсчетом функционального резерва нейтрофилов (ФРН) [1, 2]. Определение концентрации иммуноглобулинов и цитокинов в сыворотке крови проводилось с использованием соответствующих тест-систем для иммуноферментного анализа (ООО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Статистический анализ данных проводился при помощи пакета статистических программ STATISTICA 12.5 (StatSoft, 2014), статистически достоверными считались значения $p < 0,05$.

Результаты. Оценка состояния факторов врожденного и адаптивного иммунитета периферической крови показала достоверное увеличение общего числа лейкоцитов, жизнеспособных нейтрофилов, угнетение активности НГ в спонтанном и индуцированном НСТ-тесте, снижение функционального резерва нейтрофилов, нарушение продукции цитокинов, иммуноглобулинов, нарушение рецепторного пейзажа на лимфоцитах периферической крови женщин с генитальным герпесом. Сравнительный анализ динамики иммунологических показателей после проведенной комплексной терапии с применением ВЛОК выявил достоверные положительные изменения иммунологических показателей периферической крови: восстановление количественного и субпопуляционного состава лейкоцитов. Показана нормализация межклеточных взаимоотношений субпопуляций Т-лимфоцитов. Она проявлялась в повышении относительного количества CD3⁺-клеток, иммунорегуляторного индекса, увеличением относительного и абсолютного количества CD4⁺-, CD3⁺CD16⁺-, CD3⁺CD16⁺-CD3⁺HLA-DR⁺-клеток. Это приводило к увеличению количества иммунокомпетентных клеток в крови, нормализации роста поглотительной способности нейтрофилов по тесту с латексом, восстановление биоцидной функции этих клеток по НСТ-тесту, функционального резерва, содержания в сыворотке крови IgA, Ig M, уровня ИФН-гамма в крови. При изучении фагоцитарной активности и активности нейтрофилов в НСТ-тесте по их способности поглощать микросферы латекса и восстанавливать нитросиний тетразолий, было установлено снижение изучаемых показате-

лей до лечения и восстановление после проведенной комплексной терапии. Таким образом, применение внутрисосудистого лазерного облучения крови в терапии генитального герпеса приводит к полному или частичному восстановлению количественного и качественного состава нейтрофилов периферической крови. Восстанавливалась их поглотительная способность и кислород-зависимый метаболизм. Отмечено повышение активности фагоцитов периферической крови по их способности захватывать частицы латекса и генерации активных форм кислорода, выраженной в повышении активности фагоцитоза нейтрофилов на 16%, интенсивности фагоцитоза на 38%, усилении активности нейтрофильных гранулоцитов в спонтанном НСТ-тесте на 34%, усилении интенсивности спонтанного НСТ-теста на 19%, увеличению функционального резерва нейтрофилов на 26%, увеличению содержания интерферона гамма на 87%, увеличению содержания иммуноглобулина А на 29%. Выявленная положительная динамика иммунологических показателей свидетельствует о восстановлении потенциала факторов врожденного и адаптивного иммунитета у женщин, получавших комплексную терапию с использованием внутрисосудистого лазерного облучения крови. Анализ иммунологических показателей после проведенной комплексной терапии без исполь-

зования лазеротерапии не выявил восстановления количественного и субпопуляционного состава лейкоцитов крови, нормализации субпопуляций Т-лимфоцитов, восстановления функционального статуса нейтрофилов периферической крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гизингер О.А. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на нейтрофилы и факторы мукозального иммунитета: Дисс. ... докт. биол. наук. – Челябинск. – 2010. – 356 с.
2. Гизингер О.А., Летяева О.И., Долгушин И.И. НАДФ-оксидаза нейтрофилов: активация и регуляция лазером низкой интенсивности / О.А. Гизингер, О.И. Летяева, И.И. Долгушин // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 11-15.
3. Зиганшин О.Р. Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика и оценка эффективности цитокиновой терапии воспалительных заболеваний половой системы у мужчин. Автореферат дис... д-ра мед. наук. Челябинск, 2002.
4. Летяева О.И., Гизингер О.А., Зиганшин О.Р. Генитальный герпес: долгосрочные подходы к терапии «пожизненной инфекции» / О.И. Летяева, О.А. Гизингер, О.Р. Зиганшин // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – № 6. – С. 61-66.
5. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии / С.В. Москвин. – М., 2014. – 896 с.

ANALYSIS IMMUNOMODULATORY EFFECT OF LOW INTENSITY LASER THERAPY IN HERPESVIRUS INFECTIONS OF THE GENITOURINARY SYSTEM

Gizinger O. A.¹, Ziganshin O. R.¹, Semenova M. A.¹, Moskvin S. V.²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk; ²State Research Center of Laser Medicine, Moscow, Russia

90 women at the age of 30,9±0,4 years with clinical laboratory signs of herpetic defeat of urogenital system took part in research lasting 12 months. Therapy included a preparation Valaciclovir on 500 mg., complex therapy was carried out with use of intra vascular laser radiation of blood (wavelength of 365 nm, power of the radiation of 2 mW, an influence exposition the laser of 8 min., the number of sessions-15) along with application of a preparation Valaciclovir. Results of the study indicate a positive clinical dynamics and immunomodulatory action of intravascular laser irradiation of blood that can be recommended as a method of complex treatment of herpetic lesions of the reproductive system.

Keywords: low-intensity laser, genital herpes, urogenital system.