

Clinical, biochemical examination and analysis of spermogram was used in all clinical cases. Basic therapy included antibiotics, anti-inflammatory treatment, physiotherapy. On the background of basic therapy was prescribed the complex treatment with L-carnitine.

Results. It was found that usage of L-carnitine complex in men working in low temperatures contributes to the growth of free testosterone ($p < 0,05$), decreased estradiol content ($p < 0,05$), and an increase in T/E ratio ($p < 0,05$); in the conditions of high temperatures probable changes in testosterone-estrogen ratio ($p < 0,05$) was detected as a result of reliable decrease of estrogen ($p < 0,05$).

It was found that in the stress conditions, complex treatment with antioxidant therapy leads to increase in the level of bound testosterone ($p < 0,05$) and free testosterone ($p < 0,05$), estradiol ($p < 0,05$) and T/E ($p < 0,05$).

It is proved that in contact with agricultural poisons in men with infertility there is a probable increase in bound ($p < 0,05$) and free testosterone ($p < 0,05$) and T/E ratio ($p < 0,05$) due to the decrease in the content of estrogen (30,0%, $p < 0,05$).

It was verified that effectiveness of complex therapy by parameters of spermogram were set to the total number of spermatozoa per 1 ml (72,2%), the number of living spermatozoa (73,9%), the number of active spermatozoa (75,9%), the spermatozoa with translational movement (81,8%).

It is presented, that response to complex treatment with the inclusion of antioxidants in various occupational factors is heterogeneous: in patients, who working in low temperatures, it is set the increase in the number of spermatozoa per 1 ml ($p < 0,05$), the number of spermatozoa with translational motion ($p < 0,05$); in high temperatures it is set the increase in the total sperm number ($p < 0,05$), the number of spermatozoa per 1 ml ($p < 0,05$); in stress conditions, the antioxidant therapy induced the increase of spermatozoa with translational movement ($p < 0,05$); at patients which contact with agriculture fertilizers determined the growth of total sperm number ($p < 0,05$), the sperm number of per 1 ml ($p < 0,05$), the number of active cells ($p < 0,05$), including spermatozoa with translational motion ($p < 0,05$).

It has been determined that efficacy of L-carnitine for sperm quality according to the Kruger criterion is 84,5%, the efficacy for pathospermia is 81,2%, for DNA fragmentation is 78,0%, the pathology of the heads is 68,9%, the acrosomal pathology - 71,1%, pathology of flagella – 74,3%.

Conclusion: complex treatment of male infertility with including of L-carnitine is effective for correction of testosterone level and morphological parameters of spermogram.

Key words: male infertility, occupational factors, hormonal status, spermogram, L-carnitine.

*Рецензент – проф. Саричев Л. П.
Стаття надійшла 13.11.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-161-165

УДК 616-006.6-091:616-092.9

Лукьянчук О. В., *Артёмов А. В., **Бурячковский Э. С.

МУЛЬТИТАРГЕТНАЯ АНТИ-PD-1/PD-L1/CD19/CD25/CD38 ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ХЕЛАТНОГО НАНОКОМПЛЕКСА MSC-428 ПРИ ОНКОПАТОЛОГИЯХ

Одесский областной онкологический диспансер (г. Одесса)

*ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии

им. В.П. Филатова НАМНУ» (г. Одесса)

**Одесский национальный медицинский университет (г. Одесса)

edik1973@ukr.net

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами. Статья является фрагментом НИР: «Визначити роль клітинних та гуморальних імунних механізмів в реалізації лікувального ефекту при використанні органозберігаючих методів лікування хворих з меланоцитарними новоутвореннями увеального тракту ока, повік, кон'юнктиви і м'якотканинних пухлин орбіти та оптимізувати тактику їх лікування», шифр 164-А/10-12, № государственной регистрации 0110U003404.

Вступление. Состояние иммунной системы в ходе развития онкологических заболеваний представляет большой практический интерес. Несмотря на успехи в изучении молекулярных и генетических аспектов онкогенеза, в настоящее время нет однозначного представления о роли противоопухолевого иммунитета и о взаимоотношениях, которые складываются между иммунной системой хозяина и новообразованием. Доминируют представления, что опухоль индуцирует иммунную супрессию, проявляющуюся от

слабого иммунного ответа до полной анергии. Однако причина и механизмы формирования иммунологической недостаточности, приводящие к снижению реактивности иммунной системы, до сих пор четко не определены.

Известно, что опухолевые клетки избегают атаки со стороны иммунной системы, используя т.н. иммунные контрольные точки – immune checkpoints [1]. Так, на поверхности трансформированных клеток появляются особые белки PD-L1, которые взаимодействуют с рецептором PD1 лимфоцита-киллера. Лимфоцит, получив такой сигнал, не атакует опухоль, развивается его анергия, что благоприятствует выживанию раковых клеток в организме пациента. На активированных Т-клетках присутствует рецептор PD-1 (сокращение от англ. programmed cell death-1; CD279). На поверхности дендритных клеток или макрофагов также экспрессируются лиганды PD-L1 (B7-H1, CD274) и PD-L2 (B7-DC, CD273). PD1 и PD-L1/PD-L2 относятся к семейству иммунных контрольных белков,

Характеристика больных, включенных в исследование

Препарат			Препарат+ХТ			Контроль		
Общее состояние (стадия)	Число больных Абсолют.	%	Общее состояние (стадия)	Число больных Абсолют.	%	Общее состояние (стадия)	Число больных Абсолют.	%
I	9	5	I	6	3	I	12	7
II	27	14	II	45	26	II	48	30
III	120	63	III	102	59	III	66	40
IV	36	18	IV	21	12	IV	38	23
Всего	192	100	Всего	174	100	Всего	164	100

которые действуют как ко-ингибирующие факторы, а сам путь PD1/PD-L1 защищает от произвольной активации иммунной системы и сводит к минимуму аутоиммунные реакции. Таким образом, присутствие PD-L1/PD-L2 на опухолевых клетках обеспечивает их иммунологическую толерантность.

Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) одобрены ингибиторы анти-PD-1 ниволумаб и пембролизумаб, а также ингибитор анти-PD-L1 атезолизумаб для лечения пациентов с прогрессирующим раком в качестве терапии первой линии или после нее. В последние годы препараты на основе моноклональных антител формируют ТОП-6 мировых фармацевтических продаж. Однако при стоимости \$156000 – \$257000 на курс, эффективность данных препаратов не превышает 10 до 20%, при этом часть пациентов вообще не реагирует на эти методы лечения [2].

Отечественный инновационный препарат на основе молекул MSC-428 (PC МОЗ №UA6098/01/01), являющийся низкомолекулярным координационным комплексом хелатного типа, в котором центральный атом металла связан с молекулами L-цистеина, может стать альтернативой отмеченным выше препаратам. Сверхмалый размер молекулы препарата -1,2 нм – способствует его беспрепятственному встраиванию в активный сайт рецепторов клетки, в результате чего атом металла вызывает конформационные изменения в пространственной структуре рецептора, нарушая дисульфидные связи в белковой молекуле. Уникальные фармакохимические свойства хелатного наноконплекса создают возможности для многоцелевой терапии, направленной против нескольких белков мишеней: PD-1/PD-L1, CD19, CD25, CD38. Этим самым открывается перспектива для преодоления недостатка традиционной терапии, эксплуатирующей воздействие на иммунные контрольные точки, где ингибирование ограничено степенью аффинности препарата-антитела к конкретному белку-рецептору.

Цель исследования. Целью исследования явилась оценка эффективности иммунотропной терапии у онкологических больных при использовании инновационного препарата на основе хелатных наноконплексов MSC-428.

Объект и методы исследования. Иммунологические изменения у пациентов оценивались путем изучения фенотипов Т- и В-лимфоцитов по экспрессии дифференцировочных рецепторов и активационных маркеров CD16, CD19, CD25, CD38, CD95. Определенные проводилось специфическими моноклональными антителами к соответствующим CD факторам по

ранее описанной стандартной методике [3,4]. Проводился анализ фенотипических изменений в лимфоцитах онкологических больных в зависимости от течения и исхода заболевания.

Основу контингента составили больные раком молочной железы, а также раком легкого, раком желудка и коло-ректальным раком. Всего было обследовано 530 пациентов, которые

были распределены на 3 группы (**таблица 1**).

Группу 1 составили 192 больных, ранее пролеченных различными комбинациями противоопухолевых препаратов. Эти пациенты получали молекулы MSC-428 (далее – препарат) в качестве единственно приемлемой терапии, после того как возможности стандартной ХТ были исчерпаны. Возраст больных находился в пределах от 28 до 74 лет, средний возраст – 56,5 лет. Мужчин было 72, женщин – 120 человек. 57 пациентов в прошлом прошли лучевую терапию. Тяжесть состояния больных по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в среднем составила 2,9. Продолжительность приема препарата – 2 мес. Анализы проводили на 1-й и 60 день приема препарата.

Группу 2 (препарат + ХТ) составили 174 пациента в возрасте от 29 до 75 лет. Средний возраст – 50,1 лет. Мужчин было 68, женщин – 106 человек. Все больные страдали распространенной стадией онкологического заболевания и ранее получили от 2 до 19 курсов ХТ, у 52 пациентов проводилась лучевая терапия. Тяжесть состояния больных по критериям ВОЗ в среднем составила 2,6. Пациенты принимали препарат в течение 2 мес. в перерывах между курсами ХТ и ЛТ. Забор крови также, как и в предыдущей группе проводился в начале и по окончании приема.

В группе 3 (контроль) было 164 пациента в возрасте от 32 до 81 года. Средний возраст – 54 года. Все пациенты получали от 4 до 21 курса ХТ согласно своему диагнозу и протокола терапии. 62 пациента проходили лучевую терапию. Эти пациенты не получали иммунотропной терапии. Тяжесть состояния больных по критериям ВОЗ в среднем составила 2,8. Для оценки способности восстановления собственных механизмов адаптации анализы проводили дважды – в начале и спустя 2 мес.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы STATISTICA.

Результаты исследования и их обсуждение. Избирательное воздействие на имеющиеся изменения в иммунном статусе пациентов отвечает современным тенденциям в медицине, где намечается переход от лечения нозологической формы опухоли к коррекции фенотипических изменений в иммунной системе больного, что характеризует направление «Precision Oncology».

Важным элементом противоопухолевой защиты являются НК-клетки (от англ. natural killer). Особенностью действия НК-лимфоцитов является то, что они уничтожают клетки, на которых снижена экспрессия молекул HLA I класса, что характерно для опухолевых клеток. На поверхности всех натуральных киллеров имеется молекула FAS-лиганд (CD178), вызывающая

программируемую гибель клетки-мишени. Активация NK-клеток интерлейкином IL-2 приводит к усилению экспрессии CD178 на клеточной мембране, что способствует эффективному лизису. Поэтому, кроме динамики изменения CD16, представляет интерес исследование CD25 – маркера IL-2. В группе 1 восстановление экспрессии CD16 произошло у 61% пациентов, в группе 2 – у 63%, в контрольной группе произошло незначительное восстановление экспрессии CD16 – на уровне +3%, по сравнению с началом исследования.

Повышенная готовность клетки к апоптозу сопровождается экспрессией мембранного белка APO-1/Fas (Fas-рецептора, CD95), взаимодействие которого со специфическим лигандом (Fas-L) инициирует апоптоз. Химиотерапия приводит к изменению экспрессии CD95, что сопряжено с аномальным апоптозом иммуноцитов. В исследовании большинства пациентов (82%) имели повышенную экспрессию Fas-рецептора CD95⁺ и сниженную к IL-2 (CD25), что способствовало апоптической гибели активированных лимфоцитов и развитию лимфопении.

Инновационный препарат проявил себя агонистом CD25 и антагонистом CD95. Так, в группе 1 отмечено повышение экспрессии лимфоцитов с фенотипом CD25⁺ и снижением CD95⁺, что коррелирует с увеличением выработки IL-2, цитокина, повышающего цитолитическую функцию Т-киллеров и NK-клеток путем увеличения продукции перфоринов и интерферона-гамма [5]. Препарат увеличивает выработку IL-2, что способствует увеличению экспрессии МНС I класса, улучшая распознаваемость антигенов опухоли. В группе 1 терапевтический ответ составил 64%, в группе 2 – 61%, в группе контроля восстановление имело место у 24% (таблица 2).

Показано, что в опухолевых очагах больных присутствуют клетки, в которых происходит устойчивая экспрессия CD38, ассоциируемая с необходимостью раннего начала химиотерапии и меньшей общей выживаемостью даже у пациентов на ранних стадиях заболевания. Ген CD38 кодирует мембранный белок, участвующий в адгезии клеток и катализирующий образование циклической ADP-рибозы. Показано, что CD38 повышается при карциноме молочной железы, начиная со второй стадии опухолевого процесса, и сохраняется повышенным на последующих стадиях вне зависимости от местоположения очагов метастазирования [6]. Статистически достоверно повышенные уровни CD38 сохраняются как при наличии единичных, так и множественных очагов поражения, высокая концентрация CD38 характерна для опухолей любого диаметра. Предполагается модель участия CD38 в ограничении процессов миграции

моноклеарных клеток из сосудистого русла в тканевое пространство и соответственно к месту локализации опухоли. Таким образом, повышенный уровень CD38 можно рассматривать в качестве одного из факторов ухода опухоли от контроля иммунной системы через развитие неответственности лимфоцитов на опухолевые антигены иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1. Известно, что нормализация CD38 происходит на фоне ремиссии. Таким образом, целесообразно использование этого маркера в качестве мониторингового прогностического показателя, что уже было использовано нами у пациентов с карциномой молочной железы [7]. Как видно из таблицы 3, препарат проявил себя как антагонист CD38.

Изменение уровня экспрессии и активности CD38 является адекватным показателем интенсивности патологического процесса и эффективности проводимой терапии. В группе 1 произошло более выраженное снижение экспрессии CD38 – 70% пациентов.

Таблица 3.
Динамика изменения лимфоцитов CD38 (в %) до и после лечения

Показатель	Препарат		Препарат +ХТ		Контроль	
	До	После	До	После	До	После
CD-38	25,3±3,8	17,9±2,6	24,6±2,6	18,4±2,5	23,1±1,7	21,2±1,8

В группе 2 на терапию отреагировало 64%. В контрольной группе уменьшение CD38 отмечено только у 9% пациентов.

Мембранный антиген В-клеток CD19, принадлежащий к суперсемейству иммуноглобулинов, играет двоякую роль в противоопухолевой защите. Так, в случае его гиперактивации, секретируются иммуноглобулины (антитела), которые связываются с антигенами опухоли. Однако опухолевая клетка может терять свои поверхностные антигены, а фоновый уровень комплемента недостаточен для развития антитело-зависимого лизиса опухолевой клетки. Комплекс антиген-антитело покидает опухолевую клетку раньше, чем происходит активация и полимеризация комплемента. Образующиеся антитела и циркулирующие иммунные комплексы блокируют антигены опухолевых клеток и рецепторы Т-киллеров, защищая опухолевую клетку от Т-лимфоцитов киллеров. В случае недостаточности В-лимфоцитов, они не вырабатывают в нужном количестве IgM, необходимый для комплемент-зависимого лизиса опухолевых клеток.

Препарат показывает свойства смешанного агониста-антагониста CD19. Установлены различные изменения в экспрессии В-клеток. Так, в группе 1 на начало исследования нормальный уровень лимфоцитов с маркером CD19 был у 35%. Восстановление до нормы произошло у 71% пациентов. В группе 2 первоначально этот показатель был в норме у 31% пациентов. Это может быть связано с последствиями химиотерапии, которая оказала негативное влияние на систему гуморального иммунитета, терапевтический ответ – 68%. В группе контроля уровень CD19 был в норме у 29% пациентов. За период наблюдения оставался практически на том же уровне, что также

Таблица 2.
Динамика изменения лимфоцитов CD25 и CD95 (в %) до и после лечения

Показатель	Препарат		Препарат +ХТ		Контроль	
	До	После	До	После	До	После
CD-25	9,4±2,1	15,3±3,6	10,1±2,5	13,2±3,7	9,5±1,9	11,8±2,5
CD-95	24,7±3,2	16,3±3,4	23,5±2,4	19,3±3,7	25,1±4,4	22,6±2,7
CD-25/CD-95	0,3±0,04	0,9±0,07	0,4±0,03	0,6±0,04	0,3±0,05	0,5±0,06

могло быть связано с курсами проводимой ХТ; восстановление до нормы имело место у 32% пациентов (+3%).

Выводы. Предлагаемая стратегия терапии против PD-1/PD-L1 с использованием хелатных наноконструкций на основе атома ртути расширяет возможности воздействия на иммунные контрольные точки. Через конформационные изменения в 3-мерной структуре рецепторных белков PD-1 препарат препятствует их связыванию с PD-L1 в опухолевых клетках. Это, увеличивает экспрессию CD25 на Т-лимфоцитах, нормализует выработку IL-2, что повышает активность Т-киллеров в отношении опухолевых клеток. Препарат снижает активность молекул CD19, которые экранируют опухолевые антигены и препятствуют атаке цитотоксических Т-клеток. В результате ингибирования киназы ZAP-70 уменьшается экспрессия CD38, что повышает противоопухолевые реакции организма и мобилизует цитотоксический потенциал CD8 и CD16 Т-лимфоцитов, препятствуя развитию резистентности опухолевых клеток. Применение препарата в таргетной иммунотерапии обеспечивает формирование эффективного противоопухолевого ответа пациента. Эффект препарата направлен на 4 белка мишени: PD-1/PD-L1, CD19, CD25, CD38. Восстановление их активности во многом предопределяет нормализацию других субпопуляций лимфоцитов, в частности, экспрессирующих CD3, CD4, CD8, CD16, CD95, а также восстановление системы фагоцитоза, продукции иммуноглобулинов

класса А,М,С. Подобное комплексное воздействие обеспечивает построение целостной и эффективной стратегии иммунотерапии пациентов с онкопатологией.

Перспективы дальнейших исследований. Нобелевский комитет в 2018 году присудил премию по физиологии и медицине Дж. Эллисону из Онкологического центра им. М.Д. Андерсона Техасского университета и Тасуку Хондзэ из Киотского университета за разработку «терапии рака путем ингибирования отрицательной иммунной регуляции» («cancer therapy by inhibition of negative immune regulation»).

Использование механизма, связанного с концепцией иммунных контрольных точек, стало основанием для использования инновационных хелатных комплексов MSC-428. Особенностью данного подхода является то, что воздействие на иммунные точки осуществляется не через взаимодействие «антиген-антитело», а путем молекулярно-биохимической модификации белков-рецепторов, контролирующих неопластический рост. Дальнейшие исследования позволят выявить преимущества и недостатки двух подходов к контролю неопластического роста в процессе противораковой терапии, основанной на концепции иммунных контрольных точек.

Литература

1. Atalay GF, Cardos FA, Awada AA. Novel therapeutic strategies targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR) family and its downstream effectors in breast cancer. *Annals of oncology*. 2009;14:1346-63.
2. Chames PR, Regenmortel MV, Weiss ER, Baty DA. Therapeutic antibodies: successes, limitations and hopes for the future. *British journal of pharmacology*. 2009;157(2):220-33.
3. Artyomov AV. Mehanizmy, opredelyayushchie effektivnost' rtut-soderzhaschih kompleksov helatov v tselenapravlennoy protivopuholevoy terapii. *Sbornik tezisev mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Osobennosti modernizatsii predmeta issledovaniya predstavitel'yami meditsinskih nauk. Kiev; 3-4 iyunya 2016. s. 9-12. [in Russian]*.
4. Artyomov AV. Dinamika immunologicheskikh izmeneniy v protsesse neoad'yuvantnoy terapii raka molochnoy zhelezeyi preparatami rtuti. *Vestnik problem biologii i meditsiny*. 2017;1(135):79-82. [in Russian].
5. Blokhin DYu. Zaprogrammirovannaya gibel kletok v mehanizmah tsitoreduktivnogo lecheniya opuholevykh zabolevaniy. *Klinicheskaya onkologematologiya*. Moskva: Meditsina; 2007. s. 200-16. [in Russian].
6. Damle RN, Wasil TA, Fais FA, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Immunoglobulin V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1840-7.
7. Artyomov AV. Osobennosti svyazyvaniya rtutsoderzhaschih kompleksov s signalnyim retseptorom limfotsitov u patsientov s razlichnyimi tipami zlokachestvennykh opuholey. *Zbirnik tez naukovikh robot "Meditsinskaya nauka i praktika. XXI. 6.09.2016. Kiev". 2016. s. 8-11. [in Russian]*.

МУЛЬТИТАРГЕТНА АНТИ-PD-1/PD-L1/CD19/CD25/CD38 ТЕРАПІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ХЕЛАТНОГО НАНОКОМПЛЕКСУ MSC-428 ПРИ ОНКОПАТОЛОГІЯХ

Лук'янчук О. В., Артьомов О. В., Бурячківський Е. С.

Резюме. За останнє десятиліття відбулося поглиблення уявлень про взаємовідносини між пухлиною і імунною системою господаря, про що свідчить присудження у 2018 році Нобелівської премії з медицини та фізіології за вивчення ролі т. зв. імунних контрольних точок в догляді неоплазми від атаки імунної системи господаря. Цей механізм пов'язаний з появою на поверхні пухлинних клітин особливих білків – PD-1/PD-L1, що перешкоджають контакту з рецептором лимфоцита-кілера. Хелатні наноконструкції ртуті (MSC-428) націлені на PD-1/PD-L1, тобто впливають безпосередньо на імунні контрольні точки. Молекули MSC-428 атакують 4 білка мішені: PD-1/PD-L1, CD19, CD25, CD38, що веде до нормалізації поверхневих антигенів лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD16, CD45, CD95, системи фагоцитозу і імунглобулінів класу А, М, С. Таким чином, використання хелатних наноконструкцій MSC-428 розширює можливості ефективною і безпечною імунотерапією пацієнтів з онкопатологією.

Ключові слова: мультитаргетна терапія, наноконструкції, онкопатологія.

МУЛЬТИТАРГЕТНАЯ АНТИ-PD-1/PD-L1/CD19/CD25/CD38 ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ХЕЛАТНОГО НАНОКОМПЛЕКСА MSC-428 ПРИ ОНКОПАТОЛОГИЯХ

Лукьянчук О. В., Артёмов А. В., Бурячковский Э. С.

Резюме. За последнее десятилетие произошло углубление представлений о взаимоотношении между опухолью и иммунной системой хозяина, о чем свидетельствует присуждение в 2018 году Нобелевской премии по медицине и физиологии за изучение роли т. н. иммунных контрольных точек в уходе неоплазмы от атаки иммунной системы хозяина. Этот механизм связан с появлением на поверхности опухолевых клеток особых белков – PD-1/PD-L-1, препятствующих контакту с рецептором лимфоцита-киллера. Хелатные наноконкомплекс ртуты (MSC-428) нацелены на PD-1/PD-L-1, т. е. воздействуют непосредственно на иммунные контрольные точки. Молекулы MSC-428 атакуют 4 белка мишени: PD-1/PD-L1, CD19, CD25, CD38, что ведёт к нормализации поверхностных антигенов лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD16, CD45, CD95, системы фагоцитоза и иммуноглобулинов класса А, М, G. Таким образом, использование хелатных наноконкомплекс MSC-428 расширяет возможности эффективной и безопасной иммунотерапии пациентов с онкопатологией.

Ключевые слова: мультитаргетная терапия, наноконкомплекс, онкопатология.

MULTITARGET ANTI-PD-1/PD-L1/CD19/CD25/CD38 THERAPY USING CHELATE NANOCOMPLEX MSC-428 IN ONCOPATHOLOGY

Lukyanchuk O. V., Artemov A. V., Buryachkovsky E. S.

Abstract. Over the past decade, there has been a deepening of ideas about the relationship between the tumor and the host's immune system, as evidenced by the 2018 Nobel Prize in medicine and physiology for studying the role of the so-called. Immune checkpoints in neoplasm care from an attack of the host's immune system. This mechanism is associated with the appearance on the surface of tumor cells of specific proteins – PD-1/PD-L-1, which prevent contact with the killer lymphocyte receptor.

Chelate nanocomplexes (MSC-428) target PD-1/PD-L-1, i. e. affect the immune checkpoints directly. MSC-428 molecules attack 4 target proteins: PD-1/PD-L1, CD19, CD25, CD38, which leads to the normalization of surface antigens – CD3, CD4, CD8, CD16, CD45, CD95 lymphocytes, phagocytosis systems and immunoglobulins of class A, M, G.

The proposed strategy of treatment against PD-1/PD-L-1 with the use of metal-containing nanocomplex MSC-428 expands the possibilities of influencing immune checkpoints. Through conformational change in the 3-dimensional structure of the receptor proteins PD-1, the drug prevents them from binding to PD-L1 in tumor cells.

This increases the expression of CD25 on T-lymphocytes, normalizes the production of IL-2, which increases the activity of T-killers against tumor cells. The drug reduces the activity of CD19 molecules, which shield tumor antigens and prevent the attack of cytotoxic T cells.

As a result of inhibition of ZAP-70 kinase, CD38 expression is reduced, which increases the body's antitumor response and mobilizes the cytotoxic potential of CD8 and CD16 T lymphocytes, preventing the development of tumor cell resistance.

The restoration of their activity largely predetermines the normalization of other lymphocyte subpopulations, in particular, expressing CD3, CD4, CD8, CD16, CD95, as well as the restoration of the phagocytosis system, production of immunoglobulins of class A, M, G. Such a complex effect ensures the construction of a coherent and effective strategy for immunotherapy of patients with oncopathology.

Key words: multitarget therapy, nanocomplexes, oncopathology.

Рецензент – проф. Безкоровайна І. М.

Стаття надійшла 15.10.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-165-169

УДК 579.61:579.25:578.7:578.825.1

Мальцева І. В., Соколова І. Є., *Гавеля В. М., Гаврилюк В. Г.

РОЗПОВСЮДЖЕННЯ АСОЦІЙОВАНИХ ІНФЕКЦІЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТУ ЖІНОК РІЗНОГО ВІКУ

Дніпровський національний університет ім. О. Гончара (м. Дніпро)

*КЗ «Дніпровська міська поліклініка № 4» ДМР сумісно з лабораторією «Сінево» (м. Дніпро)

iramalceva1996@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження проводились в межах науково-дослідної теми: «Перспективні для використання людиною біологічні властивості мікроорганізмів – компонентів природних і штучних біоценозів» (№ державної реєстрації 0118U003277) на кафедрі мікробіології, вірусології та біотехнології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара сумісно з лабораторією «Сінево». Дана робота присвячена вивченню розповсюдження асоційованих інфекцій репродуктивного тракту жінок різного віку.

Вступ. Запальні захворювання жіночих статевих органів – одна з актуальних медичних проблем, що суттєво впливає на здоров'я жінок дітородного віку.

На даний час відзначається зростання захворювань сечостатевої сфери у жінок, викликаних змішаною інфекцією. Мікст-інфекція – це не просто сумарний патогенетичний вплив кількох збудників, а результат їх складної взаємодії з формуванням нового мікробіоценозу [1]. Асоційовані інфекції складають вже зараз не менш 30% у структурі інфекційних захворювань нижнього відділу статевих шляхів, тобто у кожній третій пацієнтки виявляється інфекційний процес, викликаний декількома збудниками. Можливо хворих з мікст-інфекціями більше, оскільки нерідко при скритих формах захворювання до лікаря не звертаються [2].

Важливу роль у розвитку змішаних інфекцій відіграють такі мікроорганізми, як *Trichomonas vaginalis*,