

## ИММУНОГЕННОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

© 2019 г. А. А. Солдатов\*, Ж. И. Авдеева, В. П. Бондарев,  
В. А. Меркулов

\*E-mail: Patosold@mail.ru

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Минздрава РФ, Москва, Россия

Поступила: 04.03.2019. Принята: 18.03.2019

Эффективность и безопасность применения биотехнологических (биотерапевтических, генно-инженерных) препаратов обусловлены их таргетным механизмом действия и отсутствием токсичности, в отличие от традиционных химических препаратов. Данные особенности биотерапевтических препаратов влияют и на профиль их безопасности. При лечении биотерапевтическими препаратами наиболее опасной побочной реакцией и первой по времени развития является так называемая реакция на инфузию. В основе развития реакции на инфузию биотерапевтического препарата может быть одна из следующих реакций: синдром высвобождения цитокинов (CRS), реакция гиперчувствительности I типа (IgE-зависимая аллергическая реакция) или IgG-опосредованная реакция. Данные реакции имеют сходную клиническую картину, поэтому сложно четко определить какие механизмы привели к развитию реакции на инфузию. Механизмы развития реакции на инфузию изучены еще слабо.

**Ключевые слова:** биотехнологические препараты, биотерапевтические препараты, моноклональные антитела, побочные реакции, реакция на инфузию, реакции гиперчувствительности, иммуногенность препаратов

DOI: 10.31857/S102872210006972-4

**Адрес:** 119002 Москва, Сивцев Вражек, д. 41, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (ФГБУ «НЦ ЭСМП») Минздрава РФ, Солдатов Александр Алексеевич. Тел.: 8 (499) 241-25-34.

**E-mail:** Patosold@mail.ru

### Авторы:

**Солдатов А. А.**, д.м.н., главный эксперт ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия;

**Авдеева Ж. И.**, д.м.н., проф., главный эксперт ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия;

**Бондарев В. П.**, д.м.н., профессор, директор Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия;

**Меркулов В. А.**, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия.

Появление биотехнологических (биотерапевтических, генно-инженерных) препаратов является революционным этапом в терапии тяжёлых хронических заболеваний, таких как опухолевые,

аутоиммунные, воспалительные, инфекционные и др. Высокая эффективность биотерапевтических препаратов обусловлена таргетным механизмом действия, т.е. способностью взаимодействовать с «рецептором/лигандом-мишенью», который играет ключевую роль в патогенезе заболевания. Кроме того, биотерапевтические препараты, в отличие от традиционных химических препаратов не обладают токсичностью, так как метаболизируются в организме больного, как эндогенные белки.

Появление нового класса (биотерапевтические) препаратов привело к появлению и новых проблем, связанных с их безопасностью. Именно биологическая природа и таргетный механизм действия являются причинами их иммуногенности и побочных реакций, развитие которых обусловлено изменением функциональной активности (активация или блокирование) клеток системы иммунитета в результате взаимодействия препаратов моноклональных антител с рецепторами соответствующих клеток.

Разработка и применение биотерапевтических препаратов являются молодым научным направлением и в настоящее время мы имеем ещё много белых пятен, касающихся вопросов безопасности данного класса препаратов. В тоже время именно проблемы безопасности ограничивают применение данных препаратов в клинической практике.

При лечении биотерапевтическими препаратами среди побочных реакций (ПР) наиболее опасным и ранним по времени появление является развитие, так называемой реакции на инфузию, клинические проявления которой развиваются либо в процессе введения препарата, либо в самые короткие сроки (в течение суток) после введения препарата. Клинически реакция на инфузию чаще всего проявляется различными формами анафилаксии, или поражениями кожи, по степени тяжести выделяют легкую, средней тяжести и тяжелую степень реакции. Механизм развития реакции на инфузию связан со следующими процессами: синдром высвобождения цитокинов (CRS), реакция гиперчувствительности I типа (IgE-зависимая реакция) и IgG-обусловленные реакции.

Взаимодействие биотерапевтического препарата с «рецептором-мишенью» на иммунокомпетентных клетках может инициировать выброс цитокинов (медиаторов), с развитием CRS синдрома. Наиболее тяжелая степень CRS получила название «цитокиновый шторм». Патогенез развития CRS зависит от препарата. Например, при лечении ритуксимабом (моноклональное антитело (mAb) против CD20) при первом введении препарата связывание ритуксимаба с CD20 на В-клетках, может активировать систему комплемента и лизис В-клеток. Гибель В-клеток сопровождается выделением цитокинов и хемокинов, которые активируют эффекторные клетки (макрофаги, моноциты, NK и цитотоксические Т-лимфоциты), что приводит к выбросу цитокинов данными клетками [1]. Основными медиаторами CRS синдрома являются фактор некроза опухоли альфа, интерферон гамма и ИЛ-6.

Клинические проявления CRS синдрома очень сложно дифференцировать от IgE-зависимой реакции, характерным признаком клинической картины CRS синдрома является его развитие уже при первом введении препарата. В то время как для развития IgE-зависимой реакции необходим период сенсибилизации. В некоторых случаях больные могут быть сенсибилизированы до начала лечения препаратом, например,

при клинических исследованиях цетуксимаба (mAb против рецептора эпидермального фактора роста) часть больных, употреблявших красное мясо, уже была сенсибилизирована к гликоэпитопу 1,3-gal [2]. Определение специфических IgE антител к биотерапевтическим препаратам является сложной задачей. Возможно в результате этого, нет единого мнения о роли специфических IgE в развитии реакции на инфузию. В ряде исследований не удалось выявить специфические IgE у больных с клинической картиной реакции на введение. В то же время Matusci A., с соавт. [3], используя аналитическую платформу ImmunoCAT, установили наличие специфических IgE антитела к препарату у 30% больных с реакцией на инфузию при введении инфликсимаба.

В процессе лечения биотерапевтическими препаратами могут вырабатываться антитела различных классов, но обычно преобладают IgG антитела. При моделировании различных процессов на мышцах было продемонстрировано, что IgG антитела к препарату, связываясь с FcγRIII рецепторами на макрофагах и базофилах, могут индуцировать выброс цитокинов (медиаторов), которые приводят к развитию клинической картины анафилаксии [4]. Кроме того, через активацию системы комплемента, IgG могут косвенно активировать тучные клетки.

Развитие реакции на инфузию возможно при одновременном развитии CRS синдрома и IgE-зависимой или IgG-обусловленной реакций.

Таким образом, применение биотерапевтических препаратов сопровождается развитием побочных реакций, среди которых наиболее опасными являются реакции на инфузию. Развитие реакции на инфузию может быть связано не только с синдромом CRS, но и реакциями, обусловленными специфическими IgE и IgG антителами. Однако механизмы развития реакции на инфузию и основные маркеры изучены слабо.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Wing M.* Monoclonal antibody first dose cytokine release syndrome—mechanisms and prediction. *J Immunot.* 2008; 5(1): 11–5.
2. *Chung C. H., Mirakhur B., Chan E., Le Q. T., Berlin J., Morse M., Murphy B. A., Satinover S. M., Hosen J., Mauro D., Slebos R. J., Zhou Q., Gold D., Hatley T,*

- Hicklin D. J., Platts-Mills T. A. Cetuximab induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *N Engl J Med.* 2008; 358(11): 1109–17.
3. *Matucci A., Pratesi S., Petroni G., Nencini F., Virgili G., Milla M., Maggi E., Vultaggio A.* Allergological *in vitro* and *in vivo* evaluation of patients with hypersensitivity reactions to infliximab. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43(6): 659–64.
4. *Finkelman F. D.* Anaphylaxis: lessons from mouse model. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120(3): 506–15.

## IMMUNOGENICITY AND SAFETY OF BIOTECHNOLOGICAL MEDICINES

© 2019 A. A. Soldatov\*, Zh. I. Avdeeva, V. P. Bondarev, V. A. Merkylov

\*E-mail: [Patosold@mail.ru](mailto:Patosold@mail.ru)

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia

Received: 04.03.2019. Accepted: 18.03.2019

The efficacy and safety of the use of biotechnological (biotherapeutic, genetic engineering) preparations are due to their targeted mechanism of action and low of toxicity, in contrast to traditional chemicals drugs. These features of biotherapeutic preparations also affect their safety profile. When treating with biotherapeutic preparations, the most major adverse reaction and the first developmental time is the so-called infusion reaction. The basis of the development of the reaction to the infusion of a biotherapeutic preparation may be one of the following reactions: cytokine release syndrome (CRS), type I hypersensitivity reaction (IgE-dependent allergic reaction) or IgG-mediated reaction. These reactions have a similar clinical picture, so it is difficult to clearly determine which mechanisms led to the development of the reaction to the infusion. The mechanisms of development of the reaction to the infusion are still poorly studied.

*Key word:* biotechnological preparations, biotherapeutic preparations, monoclonal antibodies, adverse reactions, reaction to infusion, hypersensitivity reactions, immunogenicity of preparations

### Authors:

**Soldatov A. A.**, ✉ DM, Chief Expert of Office of expertise allergens, cytokines and other immunomodulators of Center for examination and control of medical immunobiological preparations, Moscow, Russia. **E-mail:** [Patosold@mail.ru](mailto:Patosold@mail.ru);

**Avdeeva Zh. I.**, DM, professor, Chief Expert of Office of expertise allergens, cytokines and other immunomodulators of Center for examination and control of medical immunobiological preparations, Moscow, Russia;

**Bondarev V. P.**, DM, professor, Director of Centre of expertise of the medical immunobiological preparations quality, Moscow, Russia;

**Merkylov V. A.**, DM, professor, Deputy Director General for the expertise of drugs of Center for examination and control of medical immunobiological preparations, Moscow, Russia.