

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 615.371/.373.012

Караулов А.В.², Алёшкин В.А.¹, Решетник В.В.³, Афанасьев С.С.¹, Лютов А.Г.⁴,
Алёшкин А.В.¹, Афанасьев М.С.², Воропаева Е.А.¹

ИННОВАЦИОННЫЕ БИОТЕХНОЛОГИИ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ПОДДЕРЖАНИИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ НАСЕЛЕНИЯ СТРАНЫ

¹Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, 125212, г. Москва; ²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, Москва; ³Ассоциация производителей фармацевтической продукции и изделий медицинского назначения («Ассоциация АПФ»), 125212, Москва; ⁴ЗАО «Иммуно-Гем», 125212, Москва

Предложена и апробирована первая отечественная безотходная технология получения инновационных иммуноглобулиновых препаратов с коррекцией международных требований к их качеству, учетом региона забора крови конкретной страны, обоснованием концепции их комплексного применения в сочетании с интерфероном при ректальной или вагинальной аппликации, позволившая предложить для внедрения в практику здравоохранения целый ряд иммунобиологических препаратов, не уступающих зарубежным аналогам, а в ряде случаев являющихся оригинальными. Перспективным и патогенетически оправданным представляется использование иммуноглобулинов, а также готовых лекарственных форм на основе нативного (лейкоцитарного) или рекомбинантного интерферона человека, а также комплексных иммунобиологических препаратов с их включением, аккумулирующих в себе положительные свойства монопрепаратов в конкретной готовой лекарственной форме.

Ключевые слова: безотходная технология; инновационные иммунобиологические препараты; иммуноглобулины, интерферон.

Для цитирования: Иммунология. 2015; 36(3): 176–183.

Karaulov A.V.², Aleshkin V.A.¹, Reshetnik V.V.³, Afanasiev S.S.¹, Lutov A.G.⁴, Aleshkin A.V.¹, Afanasiev M.S.², Voropaeva E.A.¹

INNOVATIVE BIOTECHNOLOGIES OF IMMUNOBIOLOGICAL PHARMACEUTICALS IN THE MAINTENANCE OF HEALTH AND LIFE QUALITY OF THE COUNTRY'S POPULATION

¹G.N. Gabrichevskiy Moscow research institute of epidemiology and microbiology; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ³Association of Pharmaceutical Products and Medical Devices Producers ("Association APF"); ⁴Closed corporation «Immuno-Gem»

The first national non-waste technology of innovative immunoglobulin medicines obtaining with corrections according to international quality requirements was proposed and tested. The trial was carried out with consideration of blood sampling region of the specific country, with substantiation of their complex application concept in combination with interferon at rectal or vaginal application, allowing offering a number of immunobiological medicines non conceding to foreign analogues and original in some cases for introduction in health practice. The usage of immunoglobulins, finished dosage forms on the base of native (leukocytic) or recombinant human interferon and also of complex immunobiological medicines with their incorporation, accumulating positive properties of monotherapy in specific finished dosage form, seems perspective and pathogenetically justified.

Key words: waste-free technology; innovative immunobiological preparations; immunoglobulins, interferon.

Citation: Immunologiya. 2015; 36(3): 176–183. (in Russian)

Одной из актуальных задач современной биотехнологической науки является создание новых и совершенствование широко известных в медицинской практике иммунобиологических препаратов (вакцины, иммуноглобулины, эубиотики, цитокины, иммуномодуляторы и др.), которые находят все большее применение в медицинской практике как в нашей стране, так и зарубежом при лечении заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза. Этому способствует по-

стоянно регистрируемый рост иммунодефицитных состояний как результирующих взаимодействие организма с внешней средой, так и обусловленных углублением представлений о проявлениях первичных иммунодефицитов. Имеющее место совершенствование генофонда микроорганизмов (бактерий, вирусов, простейших, риккетсий, хламидий, микоплазм) заставляет практическое здравоохранение обращать все большее внимание на лечение, профилактику ранее известных и вновь выявляемых инфекционных заболеваний, на реабилитацию больных с острыми и хроническими инфекционными болезнями. Большое значение приобрели инфекции, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами, госпитальные инфекции, феномен суперинфицирования. Будущее за препаратами и схемами лечения, объединяющими

Для корреспонденции: Караулов Александр Викторович, drkaraulov@mail.ru

For correspondence: Karaulov Aleksandr Viktorovich, drkaraulov@mail.ru

Таблица 1

Препараты Ig для внутривенного введения

Препарат	Фирма-производитель	Страна-производитель
<i>Первая генерация (расщепление ферментами)</i>		
Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения	«ИмБио»	Россия, Нижний Новгород
Иммуновенин	«Иммунопрепарат»	Россия, Уфа
Gammavenin	Behringwerke	Германия
Ivegam	Immuno AG	Австрия
Veinoglobulin	Merieux	Франция
<i>Вторая генерация (химически модифицированные)</i>		
Intraglobin F	Biotest Pharma GmbH	Германия, Франкфурт
Venimmune	Berhringwerke AG	Германия, Марбург
Gamimmune	Cutter Biological	США, Калифорния
Pentaglobin	Biotest Pharma	Германия
<i>Третья генерация («мягкое» фракционирование)</i>		
Gammagard	Baxter Healthcare Corp.	США, Гриндейл, Калифорния
Globulin N	Armour	США, Нью-Йорк
Venoglobulin-1	Alpha Therapeutic Corp.	США, Лос-Анджелес, Калифорния
Endobulin	Immuno AG	Австрия, Вена
Gammonativ	KabiVitrum AB	Швеция, Стокгольм
<i>Четвертая генерация (обработка при кислом значении pH)</i>		
Gamimmune N (Poliglobin N)	Cutter Biological, Miles Inc.	США
Sandoglobulin - Sandoz AG	Sandoz AG	США, Нью-Джерси
Октагам	Octapharma	Австрия, Вена
Габриглобин	ГУ МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского МЗ РФ	Россия, Москва

как специфическое действие на конкретный возбудитель, так и одновременное иммуномодулирующее воздействие. Иммуноглобулины по своей природе обладают иммуномодулирующим влиянием, а содержание специфических антител делает их незаменимыми универсальными быстро действующими антиинфекционными агентами. Повышенный интерес как в нашей стране, так и зарубежом проявлен к интерферону (ИФН)-α. ИФНα обладает антивирусным, антибактериальным, антихламидийным, антипролиферативным, иммуномодулирующим, противовоспалительным и противоопухолевым действием и необходим для функционирования общей иммунологической реактивности и обеспечения местной резистентности организма. Использование препаратов ИФН и иммуноглобулина (Ig) в клинической практике в ряде случаев может рассматриваться как заместительная терапия, обеспечивающая в очаге поражения поддержание уровней ИФН и Ig на физиологически необходимом уровне и, тем самым ускоряющая включение реабилитационных процессов в организме. Большой интерес проявляют практикующие врачи к комплексным иммунобиологическим препаратам, аккумулирующим положительные свойства монопрепаратов в конкретной готовой лекарственной форме. Комплексные иммунобиологические препараты позволяют проводить терапию как диагностированного основного патологического процесса, так и сопутствующих и осложняющих инфекционных и неинфекционных заболеваний, не ожидая завершения установления их этиологии. На сегодняшний день общепризнано, что лечение инфекционных и неинфекционных заболеваний с включением в схему терапии иммунобиологических препаратов должно осуществляться с учетом особенностей возбудителя, иммунного статуса организма в целом и, в частности, уровней Ig, отдельных их классов и подклассов, ИФН, локализации очага поражения, наличия конкретных лекарственных форм, позволяющих создать оптимальные лечебные дозы препарата в очаге поражения. Большое внимание уделяется факторам местного иммунитета (гуморальные, клеточные, микробиоценоз). Учитывается определенная автономность местных иммунных образований по отношению к организменному уровню иммунной реактивности. В связи с этим проблема обеспечения здравоохранения средствами коррекционного воздействия на систему иммунитета, в том числе и на мукозальный иммунитет приобрела в последние годы большую актуальность [1–9].

Впервые в стране и мировой практике предложена и апробирована первая отечественная безотходная технология получения инновационных иммуноглобулиновых препаратов с коррекцией международных требований к их качеству, учетом региона забора крови конкретной страны, обоснованием концепции их комплексного применения в сочетании с ИФН при ректальной и вагинальной аппликации, позволившая предложить для внедрения в практику здравоохранения целый ряд сыровоточных препаратов (группа Ig направленного действия, обладающих специфической активностью при ротавирусной инфекции, герпетической инфекции, дифтерии, цитомегаловирусной инфекции), не уступающих зарубежным аналогам, а в ряде случаев, являющихся оригинальными. Разработана уникальная технология получения внутривенного Ig «Габриглобин-IgG», соответствующего мировым стандартам, создана возможность утилизации балластных фракций крови для получения препарата нового класса – комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) для энтерального применения, обладающий специфической активностью при кишечных инфекциях, ротавирусной инфекции. КИП и ИФН человеческий рекомбинантный α, вошли в комплексный иммунобиологический препарат «Кипферон®» – суппозитории вагинальные и ректальные [1–3, 10–18].

Один из наиболее оригинальных препаратов Ig нового поколения, предназначенных для внутривенного введения – «Габриглобин-IgG» в сухой и жидкой формах, разработанный ФГУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» и предпри-

Таблица 2

Антикомплемментарная активность препаратов иммуноглобулина (M ± m)

Препарат	Производитель	Комплемента связывающая активность	
		метод 1	метод 2
Intraglobin	Biotest	22,1 ± 1,5	21,8 ± 0,8
Octagam	Octapharma	9,3 ± 0,5	10,1 ± 0,3
BBIg	ИмБио	15,8 ± 0,4	16,1 ± 0,4
Иммуновенин	Иммунопрепарат	11,4 ± 0,3	14,2 ± 0,6
Габриглобин	ЧелОблСПК	–	10,9 ± 0,2
Fab-2 ИГ	Иммунопрепарат	19,9 ± 1,1	18,2 ± 0,9
BMIg	Иммунопрепарат	< 5	< 5

Примечание. Комплемента связывающая активность выражена в мг белка Ig, не активирующих 2 CH₅₀; метод 1 – регламентный метод (76); метод 2 – модифицированный способ.

Таблица 3

Содержание антител в препарате «Габриглобин» непосредственно после изготовления и через 2 года хранения

Антитела	Содержание антител	
	непосредственно после изготовления	через 2 года хранения
К вирусу кори, МЕ/мл	25	25
К антистафилолизину, МЕ/мл	2	2
К сальмонеллам, титр	1:40	1:40
К шигеллам, титр	1:20	1:10
К вирусу гриппа, титр	1:80	1:80
К вирусу краснухи, МЕ/мл	69506	53730
К вирусу гепатита А, АЕ/мл	8221	7892
К HbsAg, МЕ/г	14,2	13,8
К цитомегаловирусу, АЕ/мл	15568	11352
К вирусу Эпштейна–Барр, АЕ/мл	51552	40777
К вирусу простого герпеса, АЕ/мл	14492	14202
К вирусу герпеса 8 типа HHV8, АЕ/мл	7342	10278
К chlam. trachomatis, АЕ/мл	413	867
К chlam. pneumoniae and psittaci, АЕ/мл	285	279
К trichomonas vaginalis, АЕ/мл	149	193

Примечание. Содержание антител выражено в международных единицах – МЕ/мл, арбитражных единицах (АЕ) или в виде титра (разведения).

ятием «Иммуно-Гем». Препарат произведен по инновационной технологии. Особенностью процесса является перевод Ig в раствор с низким значением pH, равным 4,2, и поддержание этого параметра на всем протяжении технологического



Рис. 1. Сумма баллов по SOFA до и после лечения Габриглобином у кардиохирургических больных в основной группе и в группе сравнения.

цикла. При этом отсутствует необходимость использования протеолитических ферментов или химических модификаторов, что позволяет полностью сохранить биологическую активность и естественные бифункциональные свойства молекулы IgG. Правильно выбранная величина pH лекарственной формы обуславливает не только обеспечение гарантированной безопасности препарата, связанной главным образом с низкой антикомплемментарной активностью, но и высокое содержание мономерного IgG, так как сохраняется максимальная стабильность Ig. Технологический процесс получения препарата позволяет максимально сохранить весь спектр антител, присутствующих в крови доноров, обеспечить разнообразие подклассов IgG, в том числе и такого лабильного, как IgG3, а также сохранить антиидиотипические антитела, что чрезвычайно важно для

Таблица 4

Содержание антител к различным возбудителям в препарате ВВИГ «Габриглобин-IgG» (M+m)

Возбудители инфекций	Титр антител					
	Вирус простого герпеса (ВПГ), АЕ	ВПГ-1, АЕ	ВПГ-2, АЕ	Цитомегаловирус, АЕ	Вирус варицелла зостер, АЕ	ВГЧ-6, АЕ
Вирусы семейства <i>Herpesviridae</i>	84 836±1492	42 460±782	693±101	15 036±866	1350±159	1608±203
Возбудители вирусных инфекций	Вирусы гриппа А и В, ОЕ/мл	Респираторно-синтициальный вирус, ОЕ/мл	Вирус клещевого энцефалита, АЕ	Вирус кори, МЕ/мл	Вирус краснухи, МЕ/мл	Вирус гепатита А, АЕ
	38,64 ±6,82	3285±432	52±7,3	38,7±2,32	1231,5±73	1249·10 ³
Бактериальные инфекции	Дифтерия, мг/мл		Коклюш, Ед/мл		Менингит, КП	
	36,20±2,17		279±13,95		2,91±0,15	

Примечание. АЕ – арбитражные единицы; КП – коэффициент позитивности; ОЕ – оптические единицы.

Таблица 5

Результаты лечения энцефалитов препаратом «Габриглобин-IgG» (%).

Вариант течения энцефалитов	Дети, не получавшие Габриглобин (n = 28)			Дети, получавшие Габриглобин (n = 36)		
	течение					
	острое (n = 17)	подострое (n = 7)	хроническое (n = 4)	острое (n = 21)	подострое (n = 10)	хроническое (n = 5)
Остаточный неврологиче- ский дефицит	76,4	85,7	100	38,1*	60*	100
Резидуальные изменения на МРТ	58,8	100	100	33,3*	60*	100
Повторные обострения заболевания	11,7	57	75	0	10*	60
Трансформация в рас- сеянный склероз	0	28,6	25	0	0*	20

Примечание. Достоверность различий опытной группы от контрольной.

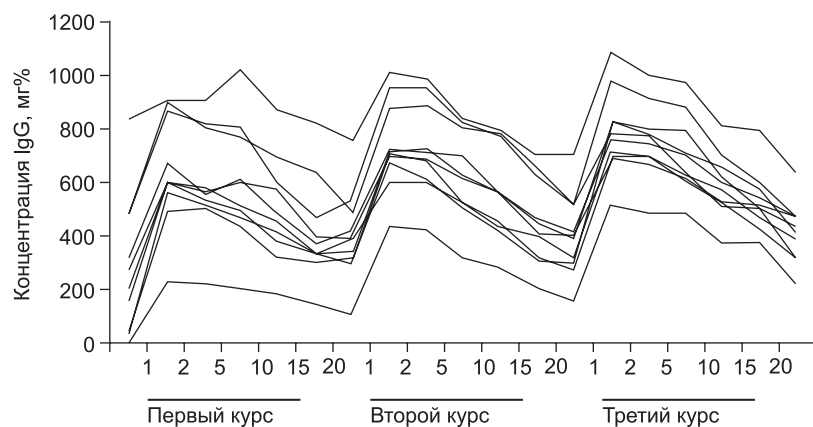


Рис. 2. Динамика концентрации IgG в крови больных акамагглобулинемией.

реализации естественных защитных свойств препарата. Отличительные особенности препарата «Габриглобин-IgG»: pH 4,2, содержание мономерного IgG более 99%, препарат пригоден для заместительной терапии, период полувыведения из организма составляет более 28 сут, сохранен Fc-фрагмент IgG и все его биологические функции, распределение подклассов IgG соответствует физиологическому, 6 степеней защиты от возможно присутствующих вирусов, в том числе 2 специальные стадии вирусинактивации. Препарат «Габриглобин-IgG» зарегистрирован как лекарственное средство ЛС-000412 и производится в 2 модификациях: в лиофилизированном виде в комплекте с растворителем (вода для инъекций) и жидком, готовом для применения без предварительного разведения (табл. 1, 2). Относится к четвертому поколению Ig для внутривенного введения. Препараты четвертого поколения с интактной структурой молекулы IgG, кроме связывания и выведения антигенов, обладают широкой иммуномодулирующей активностью. Это — ускорение выведения циркулирующих иммунных комплексов и микробных антигенов, конкурентное ингибирование или стерическое вытеснение антител или иммунных комплексов от клеток-мишеней, увеличение продукции тромбоцитов костным мозгом, неспецифическая блокада Fc-рецепторов и медиаторной функции фагоцитов, влияние на количество Т- и В-лимфоцитов и супрессия воспалительной реакции.

Отличительные особенности препарата «Габриглобин-IgG»:

- величина pH 4,2,
- содержание мономерного IgG более 99 %,
- пригоден для заместительной терапии,
- период полувыведения из организма составляет более 28 сут,
- сохранен Fc-фрагмент IgG и все его биологические функции,
- распределение подклассов IgG соответствует физиологическому,
- 6 степеней защиты от возможно присутствующих вирусов, в том числе 2 специальные стадии вирусинактивации.

Его клиническая эффективность определяется наличием и титром антител к возбудителям заболеваний вирусной и бактериальной природы и выраженными иммуномодулирующими свойствами (табл. 3, 4).

На презентативном клиническом материале установлена терапевтическая эффективность «Габриглобина-IgG» при посттравматических гнойно-септических осложнениях, системных воспалительных реакциях, ряде бактериальных и вирусных инфекций (в том числе и при особо опасных)

и иммунозаместительной терапии у больных с первичными иммунодефицитами. Препарат хорошо переносится при его применении у взрослых больных и детей, включая новорожденных. По своей клинической эффективности он не уступает лучшим зарубежным аналогам, а по соотношению цена — качество значительно их превосходит (табл. 5; рис. 1–3), [1, 2, 19–28].

«Кипферон®» — суппозитории вагинальные и ректальные (регистрационный номер Р N000126/01) представляет собой смесь комплексного иммуноглобулинового препарата, ИФН человеческого рекомбинантного α_2 и кондитерского жира (или масла какао), парафина, эмульгатора, которые используют в качестве наполнителей. Так, КИП содержит Ig классов G, M, A, выделенные из плазмы или сыворотки крови человека, проверенной на отсутствие антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) 1-го и

2-го типов, вирусу гепатита С и поверхностного антигена вируса гепатита В. В одном суппозитории содержится не менее 500 000 МЕ интерферона человеческого рекомбинантного α_2 и 200 мг комплексного иммуноглобулинового препарата, сухого для энтерального применения. КИП разрешен к пероральному применению в клинике при острых кишечных инфекциях и влияет на нормальную микрофлору кишечника, содержит широкий спектр специфических антител ко многим патогенным и условно-патогенным бактериальным и вирусным агентам. Действие экзогенного ИФНа описано при введении его через слизистые ЖКТ, однако, учитывая физиологическую, иммунологическую общность слизистых, вероятно, при интравагинальном введении препаратов ИФН биологический эффект реализуется с помощью таких же механизмов. ИФН- α , взаимодействуя с рецепторами на иммунокомпетентных клетках слизистой, индуцирует интерлейкин-12 зависимую продукцию Т-клетками, натуральными киллерами ИФН γ , повышает продукцию фактора некроза опухоли, интерлейкинов-1, 2, 4; модулирует экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости 1-го и 2-го классов на иммунокомпетентных клетках, эндотелии, что способствует повышению эффективности распознавания и миграции активированных иммунных клеток из слизистых через лимфу, кровь в селезенку, лимфоидную ткань слизистых других органов (это обеспечивает системное иммуномодулирующее воздействие); участвует во взаимодействии бактерий, вирусов, риккетсий, хламидий, простейших с клетками макроорганизма; изменяет устойчивость микроорганизмов к действию этиотропных средств *in vitro*; повышает устойчивость представителей нормофлоры к действию антибактериальных

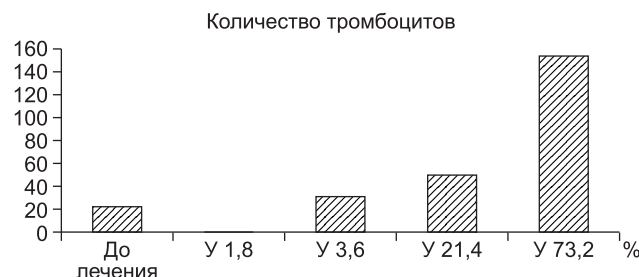


Рис. 3. Увеличение количества тромбоцитов у детей с аутоиммунной цитопенической пурпурой после курса лечения.

По оси абсцисс — количество тромбоцитов 10^9 клеток/л.

Алгоритм лечения «КИПФЕРОН®» суппозитории

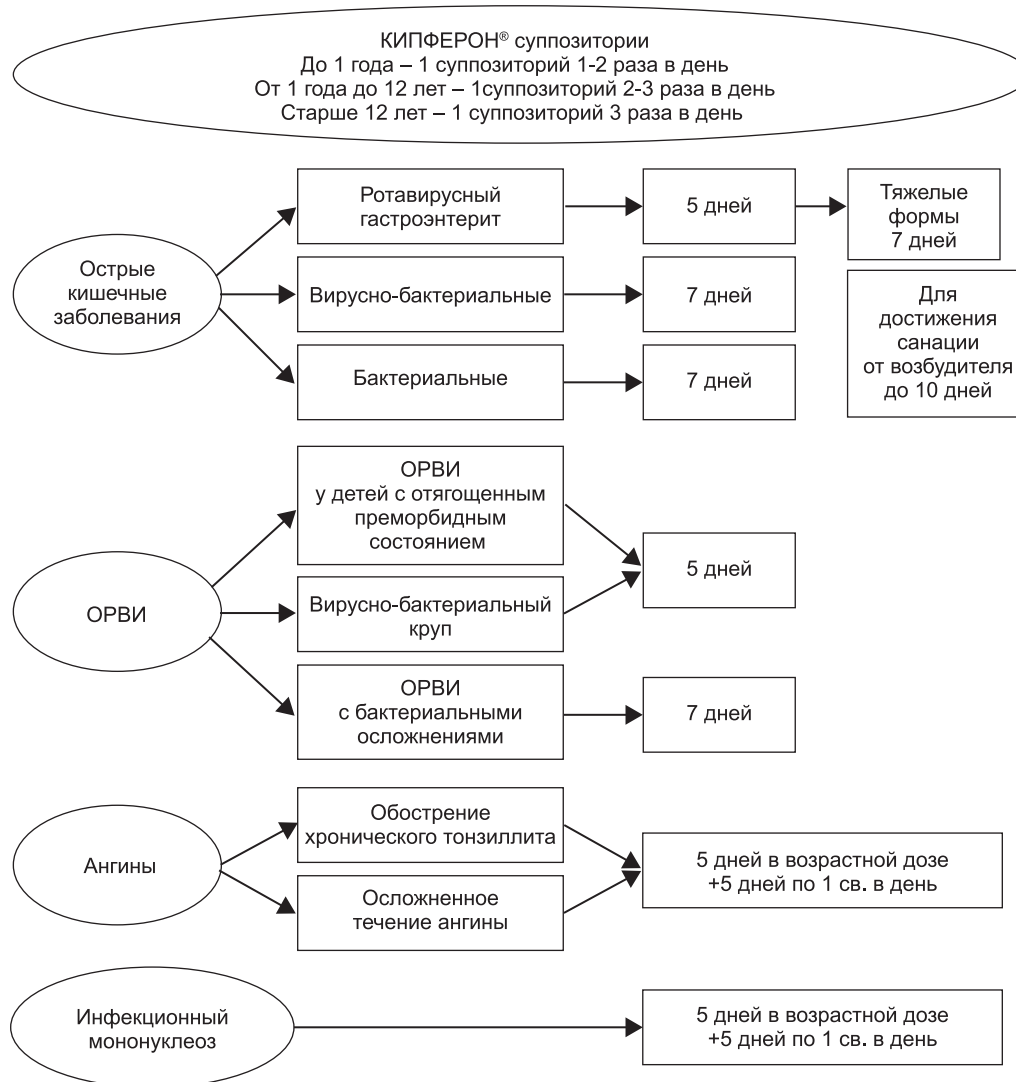


Рис. 4. Рекомендуемые схемы применения препарата «Кипферон®» при лечении инфекционных заболеваний в педиатрии.

средств; способствует росту анаэробной нормофлоры; при дисбактериозах различной локализации уменьшает количество патогенных ассоциаций микроорганизмов. Апробированы инъекционный, аэрозольный, оральный (с молоком) способы введения, а также в виде микроклизм и в суппозиториях. Сочетание палитры антивирусных, антибактериальных и антитоксических специфических антител КИП, принадлежащих к различным классам Ig и тем самым обеспечивающих агглютинацию, нейтрализацию и преципитацию этиотропных факторов, а также антивирусного, антибактериального и иммуномодулирующего действия ИФНа позволяет проводить лечение как диагностированного основного патологического процесса, так и сопутствующих и осложняющих инфекционных и неинфекционных заболеваний, не ожидая завершения установления их этиологии. Возможно применение разработанного препарата одновременно с эубиотиками и антибактериальными препаратами (в том числе с антибиотиками). Применение «Кипферона®» в свечевой готовой лекарственной форме обеспечивает при ректальном и вагинальном введениях попадание ИФН в общий кровоток, не сопровождается по сравнению с инъек-

ционной формой побочными реакциями на ИФН (гриппоподобным синдромом, снижением массы тела, избыточным выпадением волос, раздражительностью, повышенной возбудимостью, развитием депрессивного синдрома, увеличением в сыворотке крови антиинтерфероновых антител). В крови максимальная концентрация ИФНа создается к 5 ч с последующим ее поддержанием на высоком уровне до 24 ч (при внутримышечном введении достигает максимума в крови к 4 ч с уменьшением до минимальных значений к 10 ч). При этом наблюдается местный иммуномодулирующий и антимикробный эффекты КИП и ИФНа, заместительный эффект иммуноглобулиновых фракций и ИФН. Активируются механизмы как местного иммунитета, так и системная иммунологическая реактивность, местная и общая антиинфекционная резистентность, элиминируются патогены. Тормозится развитие дисбактериозов и избыточный рост условно-патогенных микроорганизмов. Регистрируется антивирусное, антихламидийное, антибактериальное, противовоспалительное, иммуномодулирующее и антиаллергическое действие.

Включение его в комплексную терапию ускоряет разре-

шение инфекционного процесса при урогенитальных инфекциях у девочек и женщин детородного возраста, беременных, при смешанной внутриутробной инфекции беременных, в том числе и с хроническими заболеваниями почек. Эффективен для профилактики послеоперационных гнойных осложнений у женщин, потенцирует эффективность противотуберкулезной терапии. Включение «Кипферона®» в терапию наиболее распространенных инфекционных заболеваний дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта у детей, повышает эффективность лечения на 20-25% и способствует сокращению сроков болезни на 25-35%. Доказано, что клиническая эффективность препарата обусловлена активацией мукозального иммунитета в местах проникновения патогенов с одновременным системным иммуномодулирующим воздействием, что и приводит к элиминации возбудителей. Включение «Кипферона®» в комплексное лечение туберкулеза позволяет в короткие сроки купировать бактериовыделение, повысить эффективность общепринятых противотуберкулезных лекарственных средств за счет повышения чувствительности туберкулезной палочки к ним (рис. 4) [1, 3, 29–34].

Таким образом, предложенная и апробированная первая отечественная безотходная технология получения инновационных иммуноглобулиновых препаратов с коррекцией международных требований к их качеству, с учетом региона забора крови конкретной страны, с обоснованием концепции их комплексного применения в сочетании с ИФН при ректальной или вагинальной аппликации, позволившая предложить для внедрения в практику здравоохранения целый ряд иммунобиологических препаратов, не уступающих зарубежным аналогам, а в ряде случаев являющихся оригинальными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Под ред. Г.Г. Онищенко, В.А. Алёшкина, С.С. Афанасьева, В.В. Поспеловой. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; 2002.
2. Иммуноглобулиновые препараты энтерального и внутривенного применения: Сборник материалов научно-практической конференции / Под ред. В.А. Алёшкина, С.С. Афанасьева. М.; 2003.
3. Интерфероновый статус, препараты интерферона в лечении и профилактике инфекционных заболеваний и реабилитация больных / Под ред. С.С. Афанасьева, Г.Г. Онищенко, В.А. Алёшкина, М.С. Афанасьева. М.: Триада-Х; 2005.
4. Караулов А.В., Сидоренко И.В., Капустина А.С. Клинико-иммунологические проявления и эффективность терапии при общей вариабельной недостаточности у взрослых. *Российский аллергологический журнал*. 2008; 1: 127–8.
5. Караулов А.В., Сидоренко И.В., Андросов В.В., Капустина А.С. Первичные иммунодефициты у взрослых: общая вариабельная недостаточность – клинические проявления, иммунологические и генетические дефекты, лечение. *Терапевтический архив*. 2011; 83(9): 49–54.
6. Караулов А.В., Сидоренко И.В., Андросов В.В., Капустина А.С. Клинико-иммунологические особенности, генетические аспекты и эффективность терапии первичных иммунодефицитов с тотальным дефектом продукции антител у взрослых. *Иммунология*. 2011; (32)6: 332–6.
7. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Монография / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алёшкиной, Т.Н. Савченко. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2009.
8. Проблемы цитокинотерапии инфекционных заболеваний / Под ред. С.С. Афанасьева, В.А. Алёшкиной Ю.Е., Серебрянского. М.: 2000.
9. Филатова Н., Макаров И., Афанасьев С., Алёшкин В., Воропаева Е. Нормализация микрофлоры влагалища с помощью иммунологического препарата «Кипферон, суппозитории». *Врач*. 2003; 11: 62–3.
10. Бочкарева С.С., Лютов А.Г., Новикова Л.И., Алёшкин В.А., Денисов А.К. Репертуар антител к вирусным и бактериальным патогенам в препарате внутривенного иммуноглобулина «Габриглобин-IgG». *Инфекционные болезни*. 2010; 8(4): 31–7.
11. Алёшкин В.А., Борисова И.В., Денисов Л.А., Афанасьев С.С., Рубальский О.В., Афанасьев Д.С. и др. Способ получения иммуноглобулинового препарата с рекомбинантным альфа-2-интерфероном. Патент РФ № 2116083.
12. Алёшкин В.А., Афанасьев С.С., Новикова Л.И., Борисова И.В., Волков А.В., Зуева М.М. и др. Средство, содержащее иммуноглобулины и обладающее антибактериальной и антивирусной активностью. Патент РФ № 2453336.
13. Алёшкин В.А., Лютов А.Г. Препарат иммуноглобулина для внутривенного введения и способ его получения. Патент РФ № 2122864.
14. Алсунбаев М.М., Лютов А.Г., Корнилова И.А., Ибрафиллов А.Г., Кудашева Г.Б., Евченко Т.А. Способ получения иммуноглобулина для внутривенного введения и его варианты. Патент РФ № 2155069.
15. Мостовская Е.В., Дробкова А.В., Решетник В.В., Харченко А.В., Алёшкин В.А. Способ получения продукта, содержащего иммуноглобулины G, A, M (варианты). Патент РФ № 2429015.
16. Долматов В.Ю., Дробкова А.В., Лютов А.Г., Мальцева О.В., Шевцов А.Н., Боровской Д.В. и др. Возможность получения противосибирязвенного иммуноглобулина человека для внутривенного введения *Проблемы особо опасных инфекций*. 2008; 2: 39–42.
17. Долматов В.Ю., Дробкова А.В., Мальцева О.В., Карпова М.В., Лютов А.Г., Шарыгин С.Л. Тактика заготовки сырья для получения внутривенного противосибирязвенного иммуноглобулина человека. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2007; 3: 124–31.
18. Тюриков Ю.М., Лютов А.Г., Капустянская И.Ю., Румянцев Т.Б., Бочкарева С.С. Опыт получения иммунного сырья для производства специфических иммуноглобулинов. *Новое в трансфузиологии. Информационный бюллетень*. М.; 2004; вып. 33: 89–92.
19. Алёшкин В.А., Лютов А.Г. Клиническое применение иммуноглобулина для внутривенного введения Габриглобина. *Пособие для врачей*. 3-е изд. М.: АПФ; 2005.
20. Больш Е.А., Молотиллов Б.А., Орлова Е.А., Левашова О.А., Алёшкин В.А., Лютов А.Г. и др. Клинический опыт применения габриглобина при хронической крапивнице. *Врач*. 2011; 13: 43–5.
21. Бочкарева С.С., Лютов А.Г., Новикова Л.И. Оценка специфической активности отечественного иммуноглобулинового препарата для внутривенного введения «Габриглобин-IgG». *Астраханский медицинский журнал*. 2011; 4: 36–40.
22. Долматов В.Ю., Дробкова А.В., Погорельский И.П., Мальцева О.В., Шевцов А.Н., Елагин Г.Д. и др. Фармацевтическая разработка противосибирязвенного иммуноглобулина человека. *Успехи современного естествознания*. 2008; 5: 96–8.
23. Козлова М.Н., Сускова В.С., Попцов В.Н., Бочкарева С.С., Лютов А.Г., Алёшкин В.А. Сравнительная оценка влияния препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения на оксидазную активность нейтрофилов у доноров. *Российский иммунологический журнал*. 2008; 2(2–3): 142.
24. Козлова М.Н., Попцов В.Н., Сускова В.С., Лютов А.Г., Шумаков Д.В. Клинико-иммунологическое обоснование применения внутривенного иммуноглобулина G-Габриглобина у больных с синдромом полиорганной недостаточности после операций с искусственным кровообращением. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2008; 44 (6): 34–9.

25. Лютов А.Г., Мостовская Е.В., Денисов А.К., Бочкарева С.С. Безопасность и эффективность габриглобина – отечественного иммуноглобулина для внутривенного введения. *Поликлиника*. 2011; 2: 108–11.
26. Молотиллов Б.А., Караулов А.В., Орлова Е.А., Больц Е.А., Алешкин В.А., Лютов А.Г., Новикова Л.И. Новые аспекты в диагностике и лечении аутоиммунной крапивницы. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2011; 4: 11–4.
27. Петрова М.С., Бочкарева С.С., Новикова Л.И., Лютов А.Г., Алешкин В.А., Абрамова Е.Н., Рахалина А.А. Опыт клинического наблюдения и лечения больных синдромом Кавасаки. *Инфекционные болезни*. 2012; 10(1): 84–7.
28. Тюриков Ю.М., Лютов А.Г., Алешкин В.А., Бочкарева С.С., Долматов В.Ю., Мостовская Е.В. Габриглобин как возможное средство терапии цитомегаловирусной инфекции. *Вестник новых медицинских технологий*. 2008; 2: 239–41.
29. Феклисова Л.В., Мескина Е.Р., Галкина Л.А., Целипанова Е.Е., Казакова С.П., Савицкая Н.А., Караулов А.В. и др. Оптимизация методов лечения детей с вирусно-бактериальными инфекциями различной этиологии (медицинская технология). ФС № 2009/326 от 30.09.2009 г.). М.; 2010.
30. Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Иванов С.Г., Феклисова Л.В., Рубальский О.В., Воропаева Е.А. Перспективы применения нового отечественного иммунобиологического препарата «Кипферон, суппозитории» в лечении инфекционных заболеваний. *Трудный пациент*. 2007; 5(3): 49–53.
31. Воропаева Е.А., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Воробьев А.А., Кудрявцева М.В., Несвижский Ю.А. и др. Микробиологические и иммунологические критерии оценки эффективности лечения уреплазмоза женщин. *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии*. 2007; 2: 65–70.
32. Воропаева Е.А., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Кудрявцева М.В., Афанасьев М.С., Калмыков А.А. и др. Об эффективности лечения хронического уреплазмоза у женщин с использованием нового иммунологического препарата Кипферон. *Трудный пациент*. 2007; 5(1): 28–33.
33. Макаров О.В., Алешкин В.А., Хашукоева А.З. Иммунобиологический препарат Кипферон® в гинекологии. Пособие для врачей. М.: Экон-Информ; 2009.
34. Феклисова Л.В., Галкина Л.А., Казакова С.П., Репина И.Б., Воропаева Е.А., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. Применение отечественного иммунобиологического препарата Кипферон® суппозитории в комплексной терапии детей, больных ангиной. *Педиатрия*. 2007; 86(5): 93–8.
35. Караулов А.В., Сидоренко И.В., Андросов В.В., Капустина А.С. Clinical and immunological circumstances, genetic aspects and therapy efficiency of primary immunodeficiencies of adults with total antibody production defect. *Immunologiya*. 2011; 32(6): 332–6. (in Russian)
36. *Infections for Obstetrics and Gynecology. Monograph, 2-nd edition.* / Eds. O.V. Makarov, V.A. Aleshkin, T.N. Savchenko. Moscow; MEDpress-inform; 2009. (in Russian)
37. The problems of cytokine therapy from infectious diseases. / Eds. S.S. Afanas'ev, V.A. Aleshkin, Serebryaskiy Yu.E. Moscow; 2000. (in Russian)
38. Filatova N., Makarov I., Afanas'ev S., Aleshkin V., Voropaeva E. Normalization of vaginal microflora using immunological drug «Kipferon, suppositories» *Vrach*. 2003; 11: 62–3. (in Russian)
39. Bochkareva S.S., Lyutov A.G., Novikova L.I., Aleshkin V.A., Denisov A.K. Repertoire of the antibodies against viral and bacterial pathogens in the intravenous immunoglobulin preparation «Gabriglobin-IgG». *Infektsionnyye bolezni*. 2010; 8(4): 31–7. (in Russian)
40. Aleshkin V.A., Borisova I.V., Denisov L.A., Afanas'ev S.S., Rubal'skiy O.V., Afanasiev D.S. et al. *Receiving Methods of Immunoglobulin Preparation with Recombined Alfa-2-interferon. Patent. RF N 2116083.* (in Russian)
41. Aleshkin V.A., Afanas'ev S.S., Novikova L.I., Borisova I.V., Volkov A.V., Zueva M.M. et al. *G. Medicine, with Antibacterial and Antiviral Activity Containing Immunoglobulins. Patent RF N 2453336.* (in Russian)
42. Aleshkin V.A., Lyutov A.G. *Immunoglobulin Preparation for Intravenous Injection and it's Method of Receiving. Patent RF N 2122864.* (in Russian)
43. Alesynbaev M.M., Lyutov A.G., Kornilova I.A., Israfilov A.G., Kudasheva G.B., Evchenko T.A. *Methods of Immunoglobulin Receiving for Intravenous Injection and it's Variants. Patent RF N 2155069.* (in Russian)
44. Lyutov A.G., Mostovskaya E.V., Drobkova A.V., Reshetnyak V.V., Kharchenko A.V. Aleshkin V.A. *Methods of Receiving the Product, Containing Immunoglobulins G, A, M (VARIANTS). Patent RF N 2429015.* (in Russian)
45. Dolmatov V.Yu., Drobkova A.V., Lyutov A.G., Maltseva O.V., Shevtsov A.N., Borovskiy D.V. et al. Possibility of obtaining antianthrax human immunoglobulin for intravenous injection. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2008; 2: 39–42. (in Russian)
46. Dolmatov V.Yu., Drobkova A.V., Maltseva O.V., Karpova M.V., Lyutov A.G., Sharygin S.L. Procurement tactics of raw materials for intravenous antianthrax human immunoglobulin. *Vestnik Sankt Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova*. 2007; 3: 124–31. (in Russian)
47. Tyurikov Yu.M., Lyutov A.G., Kapustyanskaya I.Yu., Rumyantseva T.B., Bochkaryova S.S. Experience in obtaining immune raw materials for the production of specific immunoglobulins. *Novoye v transfusiologii. Informatsionnyy byulleten'*. 2004; 33: 89–92. (in Russian)
48. Aleshkin V.A., Lyutov A.G. *Clinical use of Intravenous Immunoglobulin Gabriglobin. Manual for Physicians.* 3 Ed. Moscow: APF; 2005. (in Russian)
49. Bol'ts E.A., Molotilov B.A., Orlova E.A., Levashova O.A., Aleshkin V.A., Lyutov A.G. et al. Clinical experience of Gabriglobin use in patients with chronic urticarial. *Vrach*. 2011; 13: 43–5. (in Russian)
50. Bochkaryova S.S., Lyutov A.G., Novikova L.I. Evaluation of specific activity of domestic immunoglobulin preparation for intravenous administration «Gabriglobin-IgG». *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 4: 36–40.
51. Dolmatov V.Yu., Drobkova A.V., Pogorel'skiy I.P., Maltseva O.V., Shevtsov A.N., Elagin G.D. et al. Pharmaceutical development of human antianthrax immunoglobulin. *Uspekhi sovremennoy estestvoznaniya*. 2008; 5: 96–8. (in Russian)
52. Kozlova M.N., Suskova V.S., Poptsov V.N., Bochkareva S.S.,

Поступила 05.09.14

REFERENCES

1. *Immunoglobulin Preparations and Prospects for their Use in Infectology.* Eds. G.G. Onishchenko, V.A. Aleshkin, S.S. Afanas'ev V.V. Pospelova. Moscow; GOU VUNMTs MZ RF; 2002. (in Russian)
2. *Immunoglobulin Preparations of Enteral and Intravenous Application. Compilation of Materials of Scientific and Practical Conference.* / Eds. V.A. Aleshkin S.S. Afanas'ev. Moscow; 2003. (in Russian)
3. *Interferon Status, Interferon Preparations for Treatment and Prophylaxis of Infectious Diseases and Patients' Rehabilitation.* / Eds. S.S. Afanas'ev, G.G. Onishchenko, V.A., Aleshkin M.S. Afanas'ev Moscow; Triada-X: 2005. (in Russian)
4. Karaulov A.V., Sidorenko I.V., Kapustina A.S. Clinical and immunological manifestations and therapy efficiency for common variability insufficiency of adults. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2008; 1: 127–8. (in Russian)
5. Karaulov A.V., Sidorenko I.V., Androsov V.V., Kapustina A.S. Primary immunodeficiencies of adults: common variability insufficiency - clinical manifestations, immunologic and genetic defects, treatment. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2011; 83(9): 49–54. (in Russian)

- Lyutov A.G., Aleshkin V.A. Comparative impact assessment immunoglobulin preparations for intravenous administration for oxidase activity of neutrophils from donors. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2008; 2(2–3): 142. (in Russian)
24. Kozlova M.N., Poptsov V.N., Suskova V.S., Lyutov A.G., Shumakov D.V. Clinical and immunological rationale for the use of intravenous immunoglobulin G-Gabriglobin in patients with multiple organ dysfunction syndrome after surgery with cardiopulmonary bypass. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2008; 44(6): 34–9. (in Russian)
 25. Lyutov A.G., Mostovskaya E.V., Denisov A.K., Bochkaryova S.S. Safety and efficacy of Gabriglobin - domestic intravenous immunoglobulin. *Poliklinika*. 2011; 2: 108–11. (in Russian)
 26. Molotilov B.A., Karaulov A.V., Orlova E.A., Bol'ts E.A., Aleshkin V.A., Lyutov A.G., Novikova L.I. New aspects in the diagnosis and treatment of autoimmune urticarial. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2011; 4: 11–4. (in Russian)
 27. Petrova M.S., Bochkaryova S.S., Novikova L.I., Lyutov A.G., Aleshkin V.A., Abramova E.N., Rakhalina A.A. Experience of clinical observation and treatment of Kawasaki syndrome. *Infektsionnyye bolezni*. 2012; 10(1): 84–7. (in Russian)
 28. Tyurikov Yu.M., Lyutov A.G., Aleshkin V.A., Bochkareva S.S., Dolmatov V.Yu., Mostovskaya E.V. Gabriglobin as a possible treatment of cytomegalovirus infection. *Zhurnal novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2008; 2: 239–41. (in Russian)
 29. Feklisova L.V., Meskina E.R., Galkina L.A., Tselipanova E.E., Kazakova S.P., Savitskaya N.A., Karaulov A.V. et al. *Optimizing Treatment of Children with Viral-bacterial Infections of Various Etiologies. Medical Technology. FS № 2009/326 from 30.09.2009. [Optimizatsiya metodov lecheniya detey s virusno-bakterial'nyimi infektsiyami razlichnoy etiologii (meditsinskaya tekhnologiya. FS № 2009/326 ot 30.09.2009 g.)]*. Moscow; 2010.
 30. Afanasiev S.S., Aleshkin V.A., Ivanov S.G., Feklisova L.V., Rubal'skiy O.V., Voropaeva E.A. Prospects of application the new domestic immunobiological drug "Kipferon suppositories" in the treatment of infectious diseases. *Tyazholyy patsient*. 2007; 5(3): 49–53. (in Russian)
 31. Voropaeva E.A., Afanas'ev S.S., Aleshkin V.A., Vorobyev A.A., Kudryavtseva M.V., Nesvizhskiy Yu.A. et al. Microbiological and immunological criteria for evaluating the effectiveness of treatment ureaplasmosis from women. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2007; 2: 65–70. (in Russian)
 32. Voropaeva E.A., Afanas'ev S.S., Aleshkin V.A., Kudryavtseva M.V., Afanas'ev M.S., Kalmyicov A.A. et al. About the effectiveness of the treatment of chronic ureaplasmosis from women with using a new immunological drug Kipferon. *Trudnyy patsient*. 2007; 5(1): 28–33. (in Russian)
 33. Makarov O.V., Aleshkin V.A., Khashukoeva A.Z. *Immunobiological Drug Kipferon ® in the Gynecology. Manual for Physicians. [Immunobiologicheskiy preparat Kipferon® v ginekologii. Posobie dlya vrachey]*. Moscow: Ekon-Inform, 2009. (in Russian)
 34. Feklisova L.V., Galkina L.A., Kazakova S.P., Repina I.B., Voropaeva E.A., Aleshkin V.A., Afanas'ev S.S. Application of domestic immunobiological drug Kipferon ® suppositories in the complex therapy of children with angina. *Pediatrics*. 2007; 86(5): 93–8. (in Russian)

Received 05.09.24