

УДК 615.37:615.07

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-3-241-248>

Обзорная статья | Review article



## Этапы стандартизации препаратов антирезусного иммуноглобулина человека по показателю качества «Специфическая активность»

Н.С. Вильданова<sup>1,✉</sup>, Е.С. Кормщикова<sup>1</sup>, Е.Н. Калинина<sup>1</sup>, К.А. Воробьев<sup>1</sup>,  
И.В. Парамонов<sup>1</sup>, Э.Ю. Кудашева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», ул. Красноармейская, д. 72, г. Киров, 610027, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Вильданова Наталья Сергеевна; [vildanova@niigpk.ru](mailto:vildanova@niigpk.ru)

### Резюме

Препараты антирезусного иммуноглобулина человека, получаемые из иммунной плазмы крови человека, являются востребованными и высокоэффективными средствами специфической анти-D профилактики перинатальных осложнений и при лечении первичной иммунной тромбоцитопении. Эффективность предотвращения иммунного ответа напрямую зависит от дозы введенного действующего вещества препарата. Для повышения точности количественного определения анти-D антител рекомендовано использование стандартных образцов (СО), аттестованных в международных единицах. Цель работы – анализ основных этапов разработки международного стандартного образца (МСО) для определения специфической активности антирезусного иммуноглобулина человека и обоснование необходимости создания отечественного СО содержания антирезус Rh<sub>0</sub>(D) антител. В статье описаны процесс создания первого и последующих МСО, процедура установления эквивалента международных единиц для выражения концентрации антирезус Rh<sub>0</sub>(D) антител, приведены характеристики сырья и продуктов, а также методы определения антирезусных антител, используемые при аттестации МСО. Сделан вывод о необходимости разработки и аттестации отечественного СО содержания антирезус Rh<sub>0</sub>(D) антител, соответствующего требованиям нормативных актов Российской Федерации в данной области.

**Ключевые слова:** антирезусный иммуноглобулин человека; специфическая активность; стандартный образец; международный стандартный образец; разработка и аттестация стандартного образца

**Для цитирования:** Вильданова Н.С., Кормщикова Е.С., Калинина Е.Н., Воробьев К.А., Парамонов И.В., Кудашева Э.Ю. Этапы стандартизации препаратов антирезусного иммуноглобулина человека по показателю качества «Специфическая активность». *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2022;22(3):241–248. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-3-241-248>

## Human anti-D immunoglobulin preparations: potency standardisation milestones

N.S. Vildanova<sup>1</sup>✉, E.S. Kormshchikova<sup>1</sup>, E.N. Kalinina<sup>1</sup>, K.A. Vorobiev<sup>1</sup>,  
I.V. Paramonov<sup>1</sup>, E.Yu. Kudasheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov 610027, Russian Federation

<sup>2</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Nataliya S. Vildanova; [vildanova@niigpk.ru](mailto:vildanova@niigpk.ru)

### Abstract

Human anti-D immunoglobulin preparations derived from human immune plasma are much needed and highly effective for specific anti-D prevention of perinatal complications and treatment of primary immune thrombocytopenia. The effectiveness of immune suppression is a direct function of the active ingredient dose received with the medicinal product. To improve the accuracy of anti-D antibody quantification, it is recommended to use certified reference materials with values assigned in international units (IUs). The aim of this study was to analyse the main stages in the development of the international standards (ISs) for human anti-D immunoglobulin potency testing and to substantiate the need for a national standard for anti-Rh<sub>0</sub>(anti-D) antibody quantification. The article describes the creation of the first and subsequent ISs, the procedure for establishing the IU equivalent for the anti-Rh<sub>0</sub>(anti-D) antibody concentration, the characteristics of the raw materials and preparations used, and the anti-Rh<sub>0</sub>(anti-D) antibody assay methods applied to certify the ISs. According to the study conclusions, it is necessary to develop and certify a national standard for the content of anti-Rh<sub>0</sub>(anti-D) antibodies that will meet the requirements of the corresponding Russian regulations.

### Key words:

human anti-D immunoglobulin; potency; reference standard; international standard; reference standard development and certification

### For citation:

Vildanova N.S., Kormshchikova E.S., Kalinina E.N., Vorobiev K.A., Paramonov I.V., Kudasheva E.Yu. Human anti-D immunoglobulin preparations: potency standardisation milestones. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение = Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2022;22(3):241–248. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-3-241-248>

### Введение

Иммуноглобулин человека антирезус Rh<sub>0</sub>(D) применяется для проведения специфической анти-D профилактики и на сегодня является одним из самых востребованных препаратов на основе иммунной плазмы крови человека [1–3]. Терапия иммуноглобулином человека антирезус Rh<sub>0</sub>(D) осуществляется в целях уменьшения риска резус-иммунизации беременных женщин, заболеваемости новорожденных гемолитической болезнью и перинатальной смертности [1, 2, 4, 5]. Установлено, что введение анти-D иммуноглобулина снижает вероятность развития резус-конфликта примерно в 100 раз<sup>1</sup>. Фармакологическое действие данного препарата реализуется за счет антирезус Rh<sub>0</sub>(D) антител, спо-

собных нейтрализовать резус-положительные эритроциты плода, попавшие в кровоток матери.

Помимо основного показания к применению, внутривенный антирезусный иммуноглобулин может использоваться как альтернатива иммуноглобулину человека нормальному для внутривенного введения при лечении первичной иммунной тромбоцитопении у пациентов с положительным резус-фактором [6, 7]. Данные препараты необходимы для быстрого увеличения количества тромбоцитов, например при массивных кровотечениях или при подготовке к неотложным хирургическим вмешательствам [6]. Считается, что специфический иммуноглобулин насыщает рецепторы Fc-макрофагов эритроцитами с анти-D антителами.

<sup>1</sup> Письмо Минздрава России от 18.05.2017 № 15-4/10/2-3300 «О направлении клинических рекомендаций «Резус-сенсбилизация. Гемолитическая болезнь плода».

Это предотвращает разрушение тромбоцитов, покрытых аутоантителами [8].

Клиническая эффективность препаратов антирезусного иммуноглобулина напрямую зависит от количества введенных антител. Неправильно подобранная доза действующего вещества не обеспечит достижения требуемого результата лечения<sup>2</sup> [9, 10]. В этой связи повышение точности определения концентрации антирезус Rh<sub>0</sub>(D) антител играет важную роль в обеспечении качества указанного лекарственного препарата.

Содержание анти-D антител оценивают по количеству образовавшихся иммунных комплексов с D-антигеном на поверхности эритроцитов<sup>3</sup> и обозначают термином «Специфическая активность». Число таких комплексов часто сложно измерить в физических величинах, например, в граммах или молях. Поэтому для их выражения используются условные единицы. Первоначально такой условной единицей стал титр антител, то есть наибольшее разведение препарата, при котором наблюдается агглютинация эритроцитов любой интенсивности. Основным недостатком данного способа оценки результатов является высокая дискретность, которая увеличивается с возрастанием концентрации антител в исследуемом образце.

Для обозначения количества основного действующего вещества биологических препаратов эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) рекомендовали исследуемый препарат сравнивать с референсным образцом (стандартом, эталоном) с известным содержанием определяемого компонента [11, 12]. Для объективной оценки концентрации действующего вещества в биологических стандартных образцах (СО) исследование проводят с участием большого числа лабораторий из разных стран, а полученное значение показателя утверждается на международном уровне. Это позволяет выражать специфическую активность лекарственных препаратов в международных единицах (МЕ). Благодаря тому, что анализ проб, контролируемых в разных лабораториях, производится относительно одного и того же референсного образца, повышается правильность и воспроизводимость результатов иммунологических тестов<sup>4</sup> [13, 14].

Цель работы – анализ основных этапов разработки международного стандартного образца (МСО) для определения специфической активности антирезусного иммуноглобулина человека и обоснование необходимости создания отечественного стандартного образца содержания антирезус Rh<sub>0</sub>(D) антител.

### Препараты иммуноглобулина человека антирезус Rh<sub>0</sub>(D)

В настоящее время в государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) включено 7 препаратов антирезусного иммуноглобулина человека отечественного и зарубежного производства<sup>5</sup>. Рассматриваемые препараты выпускаются в форме растворов для внутривенного и внутримышечного введения и лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечного введения. Содержание основного действующего вещества в импортных препаратах варьирует от 625 МЕ/мл (125 мкг/мл) до 3000 МЕ/мл (600 мкг/мл). Специфическая активность препарата, производимого в Российской Федерации, оценивается в титрах реакции агглютинации и составляет 1:1000 или 1:2000 (300 мкг/доза)<sup>6</sup>. В таблице 1 приведена информация о препаратах анти-D иммуноглобулина, включенных в ГРЛС.

### Этапы разработки международного стандартного образца

Первый МСО разрабатывался для контроля количества неполных анти-D антител в сыворотке крови в период с 1953 по 1967 г. экспертной комиссией ВОЗ по биологической стандартизации совместно с Национальным институтом медицинских исследований и Международной справочной лабораторией ВОЗ по группам крови [15]. Необходимость создания данного МСО была обусловлена высокой вариабельностью результатов определения титра антител к антигену D в сыворотке крови, которое проводилось методом агглютинации в солевой среде. Результаты тестирования одного и того же образца в разных лабораториях могли различаться в 500 раз. В начале исследований предлагалось получить МСО из сыворотки крови, содержащей полные антирезусные антитела класса M, проявляющие агглютинирующие свойства как в со-

<sup>2</sup> Guideline on the clinical investigation of human anti-D immunoglobulin for intravenous and/or intramuscular use (EMA/CPMP/BPWG/575/99, rev. 1). EMA; 2007.

<sup>3</sup> Кудашева ЭЮ. Совершенствование методических основ стандартизации и медицинского применения иммунобиологических лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови человека: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2020.

<sup>4</sup> Там же.

<sup>5</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru>

<sup>6</sup> Там же.

**Таблица 1.** Перечень препаратов антирезусного иммуноглобулина человека, включенных в государственный реестр лекарственных средств

**Table 1.** Human anti-D immunoglobulin preparations listed in the Russian State Register of Medicines

Торговое наименование <i>Trade name</i>	Дозировка <i>Strength</i>	Лекарственная форма <i>Dosage form</i>	Производитель <i>Manufacturer</i>
Резогам® Н <i>Rhesogam® N</i>	750 МЕ/мл (150 мкг/мл) <i>750 IU/mL</i> <i>(150 µg/mL)</i>	Раствор для внутривенного и внутримышечного введения <i>Solution for intravenous and intramuscular administration</i>	СиЭсЭл Беринг АГ, Швейцария <i>CSL Behring AG, Switzerland</i>
Иммуноро Кедрион <i>Immunoro Kedrion</i>	750 МЕ/мл (150 мкг/мл) <i>750 IU/mL</i> <i>(150 µg/mL)</i>	Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения <i>Lyophilisate for solution for intramuscular administration</i>	Кедрион С.п.А., Италия <i>Kedrion S.p.A., Italy</i>
Резонатив <i>Rhesonativ</i>	625 МЕ/мл (125 мкг/мл) <i>625 IU/mL</i> <i>(125 µg/mL)</i>	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>	Октафарма АБ, Швеция <i>Octapharma AB, Sweden</i>
КамРОУ® <i>KamRho®</i>	750 МЕ/мл (150 мкг/мл) <i>750 IU/mL</i> <i>(150 µg/mL)</i>	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>	Камада Лтд, Израиль <i>Kamada Ltd, Israel</i>
Иммуноглобулин человека антирезус Rho (D) <i>Human anti-D Immunoglobulin</i>	1:1000, 1:2000 (300 мкг/доза) <i>(300 µg/dose)</i>	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>	Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Ивановская областная станция переливания крови», Россия <i>Ivanovo Regional Blood Transfusion Station, Regional Budgetary Healthcare Institution, Russia</i>
ГиперРОУ®С/Д <i>HyperRHO® S/D</i>	3000 МЕ/мл (600 мкг/мл) <i>3000 IU/mL</i> <i>(600 µg/mL)</i>	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>	Грифолз Терапьютикс ЛЛС, США <i>Grifols Therapeutics LLC, USA</i>
Партобулин СДФ <i>Partobulin SDF</i>	1250 МЕ/мл (250 мкг/мл) <i>1250 IU/mL</i> <i>(250 µg/mL)</i>	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular administration</i>	Бакстер АГ, Австрия <i>Baxter AG, Austria</i>

левой, так и в коллоидной среде. Однако этот дефицитный материал оказался нестабильным. Поэтому было принято решение изготовить МСО на основе неполных анти-D антител класса G, которые вызывают агглютинацию эритроцитов только при некоторых условиях, например при обработке клеток протеолитическими ферментами [15, 16]. После оценки специфичности и титра антител в исходных сыворотках крови, их пулирования и розлива получили 3350 ампул, содержащих по 0,5 мл лиофильно высушенной стерильной сыворотки. Испытания по изучению титра анти-D антител в изготовленных образцах проводили в 29 специализированных лабораториях из 21 страны методом с применением суспензии альбумина (albumin suspension method), методом с замещением альбумина (albumin displacement method), методом с ферментативной обработкой папаином (enzyme treatment method, using papain) и непрямой антиглобулиновым тестом (indirect antiglobulin test). Полученные значения титров варьировали

от 1:4 до 1:2000. Проверка стабильности показала сохранность активности МСО в течение 10 месяцев при температурах хранения минус 10, 4, 20 и 37 °С. Следует отметить, что для выражения концентрации антител в данной сыворотке впервые установлен эквивалент МЕ, за который принята мода обратных значений титров, полученных с применением суспензии альбумина (albumin suspension method), – 64 МЕ/мл. В соответствии с разрешением, выданным Комитетом экспертов ВОЗ по биологической стандартизации в 1968 г., этот материал признан МСО [15]. Утвержденный МСО использовали для оценки содержания анти-D антител в сыворотке и плазме крови лиц, иммунизированных к D-антигену. Оставалась нерешенной задача контроля специфической активности антирезусного иммуноглобулина человека, внедрявшегося в клиническую практику в то время [17].

Для повышения точности количественного определения основного действующего вещества препаратов анти-D иммуноглобулина в 1977 г.

ВОЗ утвержден в качестве МСО лиофильно высушенный концентрат антирезус Rh<sub>0</sub>(D) антител, выделенный из иммунной плазмы крови доноров, которому присвоен код 68/419. В международном исследовании по его аттестации принимали участие научные коллективы 17 лабораторий из 11 стран [11]. Анализ содержания антирезус Rh<sub>0</sub>(D) антител проводили методами меченая иммуноглобулина радиоактивным йодом, автоматической и ручной гемагглютинацией. Специфическая активность образца 68/419, рассчитанная по отношению к МСО для контроля неполных анти-D антител в сыворотке крови, составила 300 МЕ/мл [11].

В конце 90-х годов XX века обнаружение в МСО ВОЗ рибонуклеиновой кислоты гепатита С привело к прекращению обращения данного образца. В то же время намерение Европейского директора по качеству лекарственных средств (EDQM) разработать биологический эталонный препарат (BRP) Европейской фармакопеи (ЕФ) для анти-D иммуноглобулина привело к сотрудничеству ВОЗ и EDQM для установления «глобального» МСО (ВОЗ и ЕФ) [18]. К этому времени в монографию ЕФ<sup>7</sup> были включены новые методики количественного определения анти-D антител (конкурентный иммуноферментный анализ (ИФА) и проточная цитофлуориметрия) как альтернатива метода автоматической гемагглютинации [19, 20]. Кандидат в МСО получали смешиванием двух антирезусных иммуноглобулинов человека, произведенных в США компаниями Bayer Corporation и Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. Объединенный препарат разводили до содержания IgG 2% (приблизительная концентрация антирезусных антител 300 МЕ/мл) смесью 0,25 М глицина и 0,068 М натрия хлорида (рН 6,8). Иммуноглобулин разливали в ампулы по 1 мл и лиофильно высушивали. Кандидат во второй МСО, которому присвоен код 01/572<sup>8</sup>, аттестован при участии 25 лабораторий из 15 стран [18]. Для определения антирезус Rh<sub>0</sub>(D) антител применяли метод непрямой агглютинации с помощью автоматического анализатора, конкурентный ИФА, проточную цитофлуориметрию и другие методы гемагглютинации. В результате межлабораторных

исследований установлена специфическая активность кандидата в МСО 01/572, которая составила 285 МЕ/мл. В 2003 г. разработанный МСО утвержден Комитетом экспертов ВОЗ по биологической стандартизации как второй МСО анти-D иммуноглобулина и Комиссией ЕФ как первый биологический эталонный препарат для определения специфической активности анти-D иммуноглобулина человека [18].

В 2019 г. разработан третий МСО (код 16/332)<sup>9</sup>. При его аттестации использовали те же методы, что и при утверждении МСО 01/572. В исследовании по аттестации МСО 16/332 была задействована 21 лаборатория из 15 стран [17]. МСО 16/332 представляет собой лиофилизат 2% раствора анти-D иммуноглобулина, стабилизированного 0,25 М глицином и 0,4% натрия хлоридом (рН 6,5). Исходный препарат получен от компании Grifols Therapeutics LLC, США. Концентрация антирезус Rh<sub>0</sub>(D) антител в каждой ампуле составила 297 МЕ/мл [17].

### Обоснование необходимости разработки стандартного образца содержания антирезус Rh<sub>0</sub>(D) антител в Российской Федерации

Ограничения применения МСО для определения специфической активности анти-D иммуноглобулина связаны с необходимостью получения разрешительных документов для его ввоза на территорию Российской Федерации и соблюдения «холодовой цепи» при транспортировке, что значительно увеличивает длительность доставки и, как следствие, стоимость образца. Кроме того, МСО не в полной мере соответствует требованиям отечественной нормативной базы в области разработки СО, согласно которым значение аттестуемой характеристики должно приводиться с указанием неопределенности, установленной в ходе аттестации<sup>10</sup> [14, 21, 22].

В настоящее время в Российской Федерации отсутствует фармакопейный СО содержания антирезус Rh<sub>0</sub>(D) антител. Специфическая активность антирезусного иммуноглобулина человека отечественного производства оценивается полуколичественным методом в реакции не-

<sup>7</sup> 2.7.13 Assay of human anti-D immunoglobulin. European Pharmacopoeia 10th ed.; 2022.

<sup>8</sup> WHO International Standard Anti-D Immunoglobulin, NIBSC code: 01/572. Instructions for Use. <https://nibsc.org/documents/ifu/01-572.pdf>

<sup>9</sup> WHO International Standard Anti-D Immunoglobulin, NIBSC code: 16/332. Instructions for Use. <https://www.nibsc.org/documents/ifu/16-332.pdf>

<sup>10</sup> ГОСТ 8.315-2019 Государственная система обеспечения единства измерений. Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов.

Общая фармакопейная статья 1.1.0007.18 Стандартные образцы. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. Т. 1; 2018.

прямой агглютинации и выражается в титрах<sup>11</sup>. Решением данной проблемы является создание фармакопейного СО содержания антирезус Rh<sub>0</sub>(D) антител. При этом его аттестацию следует проводить по отношению к МСО с использованием методов геагглютинации, ИФА и проточной цитофлуориметрии. Также для СО должна быть предусмотрена оценка неопределенности аттестованного значения.

Таким образом, актуальность разработки отечественного фармакопейного СО содержания антирезус Rh<sub>0</sub>(D) антител в Российской Федерации обусловлена высокой клинической значимостью препаратов антирезусного иммуноглобулина, необходимостью точной оценки специфической активности и обязательной аттестацией СО в соответствии с требованиями нормативных документов Российской Федерации. В настоящее время в ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России» создана и регулярно пополняется база доноров, в плазме крови которых концентрация анти-D антител установлена в титрах и МЕ/мл с использованием метода непрямой агглютинации в гелевых картах, что обеспечивает потребность в сырье для производства фармакопейного СО [23].

## Литература/References

1. Оловникова НИ, Николаева ТЛ, Эршлер МА. Иммунопрофилактика резус-иммунизации: перспектива создания моноклонального иммуноглобулина для предупреждения гемолитической болезни новорожденных. *Иммунология*. 2018;39(1):74–80. [Olovnikova NI, Nikolaeva TL, Ershler MA. Immunization of rhesus immunization: the prospect of a monoclonal immunoglobulin to prevent haemolytic disease of the newborn. *Immunologiya = Immunology*. 2018;39(1):74–80 (In Russ.)]
2. Павлова НГ. Анти-D-иммунопрофилактика. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015;64(3):52–7. [Pavlova NG. Anti-D-immunoprophylaxis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2015;64(3):52–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/IOWD64352-57>
3. Четкин АВ, Данильченко ВВ, Григорьян МШ, Воробей ЛГ, Плоцкий РА. Анализ показателей деятельности службы крови Российской Федерации в 2019 году. *Трансфузиология*. 2020;21(3):200–10. [Chechetkin AV, Danilchenko VV, Grigorjan MS, Vorobey LG, Plotskiy RA. Analysis of activity indicators of the blood service of the Russian Federation in 2019. *Transfusiology*. 2020;21(3):200–10 (In Russ.)]
4. Silver RM. RhD immune globulin: over 50 years of remarkable progress! *BIOG*. 2016;123(8):1347. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13868>
5. Pegoraro V, Urbinati D, Visser GHA, Di Renzo GC, Zipursky A, Stotler BA, Spitalnik SL. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: a preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235807. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235807>
6. Зотова ИИ, Грицаев СВ, Бессмельцев СС. Первичная иммунная тромбоцитопения. Современный взгляд на патогенез и лечение. *Вестник гематологии*. 2017;13(4):48–64. [Zotova II, Gritsaev SV, Bessmeltsev SS. Primary immune thrombocytopenia. The current understanding of the pathogenesis and treatment. *Vestnik gematologii = The Bulletin of Hematology*. 2017;13(4):48–64 (In Russ.)]
7. Song F, Al-Samkari H. Management of adult patients with immune thrombocytopenia (ITP): a review on current guidance and experience from clinical practice. *J Blood Med*. 2021;12:653–64. <https://doi.org/10.2147/JBM.S259101>
8. Crow AR, Lazarus AH. The mechanisms of action of intravenous immunoglobulin and polyclonal anti-D immunoglobulin in the amelioration of immune thrombocytopenic purpura: what do we really know? *Transfus Med Rev*. 2008;22(2):103–16. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2007.12.001>

<sup>11</sup> Кудашева ЭЮ. Совершенствование методических основ стандартизации и медицинского применения иммунобиологических лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови человека: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2020.

## Заключение

По результатам проведенного анализа основных этапов стандартизации препаратов антирезусного иммуноглобулина человека показана необходимость создания фармакопейного СО содержания антирезус Rh<sub>0</sub>(D) антител. Это связано с высокой востребованностью препарата для анти-D профилактики резус-конflikта при беременности, снижения перинатальной смертности вследствие развития гемолитической болезни плода и новорожденного. Эффективность терапии определяется специфической активностью иммуноглобулина, то есть содержанием антирезус Rh<sub>0</sub>(D) антител. Этим обусловлена важность точной количественной оценки указанного показателя качества, что может быть обеспечено использованием СО, аттестованного в МЕ/мл.

Разработка отечественного СО позволит повысить его доступность для российских фармпроизводителей и обеспечить импортозамещение. В настоящее время специалистами ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России» и ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России ведутся исследования по разработке фармакопейного СО содержания антирезус Rh<sub>0</sub>(D) антител.

9. Connan K, Kornman L, Savoia H, Palma-Dias R, Rowlands S. IVIG – is it the answer? Maternal administration of immunoglobulin for severe fetal red blood cell alloimmunisation during pregnancy: a case series. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49:612–8. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2010.01195.x>
10. Шведова ЕВ, Кудашева ЭЮ, Климов ВИ. Методы оценки специфической активности препаратов иммуноглобулина человека антирезус Rh<sub>0</sub>(D): современное состояние проблемы. *Иммунология.* 2020;41(3):256–61. [Shvedova EV, Kudasheva EYu, Klimov VI. Methods for evaluating the specific activity of preparations of human antirhesus Rho(D): current status of the problem. *Immunologiya = Immunology.* 2020;41(3):256–61 (In Russ.)] <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-256-261>
11. Bangham DR, Kirkwood TBL, Wybrow G, Hughes-Jones NC, Gunson HH. International collaborative study of assay of anti-D (anti-Rh) immunoglobulin. *Br J Haematol.* 1978;38(3):407–23. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1978.tb01061.x>
12. Климов ВИ, Саканян ЕИ, Волкова РА, Фадейкина ОВ, Мовсесянц АА, Лебединская ЕВ, Шестакова АП. Анализ потребностей в стандартных образцах, предназначенных для оценки качества биологических лекарственных средств. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2017;17(2):87–94. [Klimov VI, Sakanyan EI, Volkova RA, Fadeykina OV, Movsesyants AA, Lebedinskaya EV, Shestakova AP. Analysis of the demand for reference standards used in quality evaluation of biologicals. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2017;17(2):87–94 (In Russ.)]
13. Меркулов ВА, Саканян ЕИ, Волкова РА, Климов ВИ, Шемерянкина ТБ, Яшкир ВА. Фармакопейные стандартные образцы и практика их применения в отечественной системе стандартизации лекарственных средств. *Химико-фармацевтический журнал.* 2016;50(4):40–3. [Merkulov VA, Sakanyan EI, Volkova RA, Klimov VI, Shemeryankina TB, Yashkiret VA. Pharmacopoeial reference samples and practice of their use in the national system of standardization of medical products. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2016;50(4):258–61] <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2016-50-4-40-43>
14. Волкова РА, Фадейкина ОВ, Климов ВИ, Саканян ЕИ, Олефир ЮВ, Меркулов ВА и др. Актуальные вопросы стандартных образцов в сфере обращения биологических лекарственных средств. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2016;16(4):229–36. [Volkova RA, Fadeykina OV, Klimov VI, Sakanyan EI, Olefir YuV, Merkulov VA, et al. Topical issues related to reference standards in the sphere of circulation of biological products. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2016;16(4):229–36 (In Russ.)]
15. Goldsmith KL, Mourant AE, Bangham DR. International standard for anti-Rh (anti-D) incomplete blood-typing serum. *Bull World Health Organ.* 1967;36(3):435–45.
16. Донсков СИ. *Группы крови системы Rhesus: теория и практика.* М.: ВИНТИ РАН; 2005. [Donskov SI. *Rhesus blood groups: theory and practice.* Moscow: VINITI RAN; 2005 (In Russ.)]
17. Fox B, Sharp G, Atkinson E, Roberts G, Rigsby P, Studholme L. The third international standard for anti-D immunoglobulin: international collaborative study to evaluate candidate preparations. *Vox Sang.* 2019;114:740–8. <https://doi.org/10.1111/vox.12822>
18. Thorpe SJ, Sands D, Fox B, Behr-Gross M-E, Schäffner G, Yu MW. A global standard for anti-D immunoglobulin: international collaborative study to evaluate a candidate preparation. *Vox Sang.* 2003;85:313–21. <https://doi.org/10.1111/j.0042-9007.2003.00367.x>
19. Thorpe SJ, Fox B, Turner C, Scott M. Competitive enzyme-linked immunoassay of monoclonal immunoglobulin G anti-D preparations. *Transfus Med.* 2003;13(3):153–60. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3148.2003.00436.x>
20. Schäffner G, Kayser T, Tönjes A, Volkens P. Validation of flow cytometry to quantify the potency of anti-D immunoglobulin preparations. *Vox Sang.* 2003;84(2):129–36. <https://doi.org/10.1046/j.1423-0410.2003.00267.x>
21. Фадейкина ОВ, Волкова РА. Разработка порядка аттестации стандартных образцов биологических лекарственных средств. *Химико-фармацевтический журнал.* 2017;51(8):44–50. [Fadeykina OV, Volkova RA. Elaboration of certification procedures for reference standards of biological drugs. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2017;51(8):716–21]
22. Волкова РА, Фадейкина ОВ, Устинникова ОБ, Саканян ЕИ, Меркулов ВА, Мовсесянц АА и др. Современные проблемы стандартных образцов лекарственных средств в Российской Федерации. *Фармация.* 2020;69(2):5–11. [Volkova RA, Fadeykina OV, Ustinnikova OB, Sakanyan EI, Merkulov VA, Movsesyants AA, et al. Current problems with the standard samples of medicines in the Russian Federation. *Farmatsiya = Pharmacy.* 2020;69(2):5–11 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-02-01>
23. Вильданова НС, Кормшикова ЕС, Бутина ЕВ, Попонина ЕА, Йовдий АВ, Шерстнев ФС и др. Разработка алгоритма формирования базы доноров плазмы для производства стандартного образца содержания антирезус Rh<sub>0</sub>(D) антител IgG. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2021;24(8):13–20. [Vildanova NS, Kormshchikova ES, Butina EV, Poponina EA, Yovdiy AV, Sherstnev FS, et al. Development of an algorithm for formation of a plasma donor base for producing a standard sample of anti-D antibody. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry.* 2021;24(8):13–20 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-08-02>

**Вклад авторов.** *Н.С. Вильданова* – дизайн статьи, анализ данных литературы, написание текста рукописи; *Е.С. Кормщикова* – анализ данных литературы, доработка текста рукописи; *Е.Н. Калинина* – анализ данных литературы, редактирование текста рукописи; *К.А. Воробьев* – критическое обсуждение текста рукописи; *И.В. Парамонов* – утверждение окончательной версии статьи; *Э.Ю. Кудашева* – консультативная помощь в оценке состояния проблемы.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках НИР ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России «Разработка стандартного образца содержания антирезус Rh<sub>0</sub>(D) антител для определения специфической (антирезусной) активности препаратов иммуноглобулина человека антирезус Rh<sub>0</sub>(D)» (номер государственной регистрации АААА-А20-120022090028-2) и государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000147-4).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Authors' contribution.** *N.S. Vildanova*—elaboration of the study design, analysis of literature data, writing of the text of the manuscript; *E.S. Kormshchikova*—analysis of literature data, finalisation of the text of the manuscript; *E.N. Kalinina*—analysis of literature data, editing of the text of the manuscript; *K.A. Vorobiev*—critical revision of the text of the manuscript; *I.V. Paramonov*—approval of the final version of the manuscript for publication; *E.Yu. Kudasheva*—advisory assistance in the assessment of the state of the field.

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of the research project Development of a reference standard for anti-Rh<sub>0</sub>(anti-D) antibody content intended for potency (anti-rhesus activity) assays of human anti-D immunoglobulin preparations (state registration number АААА-А20-120022090028-2) supported by the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion and publicly funded research project No. 056-00001-22-00 supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000147-4).

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## Об авторах / Authors

**Вильданова Наталия Сергеевна.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0791-0571>  
[vildanova@niigpk.ru](mailto:vildanova@niigpk.ru)

**Кормщикова Елена Сергеевна.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8158-8445>  
[kormschikova@niigpk.ru](mailto:kormschikova@niigpk.ru)

**Калинина Елена Николаевна.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9754-5522>  
[kalininaen@niigpk.ru](mailto:kalininaen@niigpk.ru)

**Воробьев Константин Анатольевич,** д-р биол. наук.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4386-5835>  
[vorobiev@niigpk.ru](mailto:vorobiev@niigpk.ru)

**Парамонов Игорь Владимирович,** д-р мед. наук.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7205-912X>  
[paramonov@niigpk.ru](mailto:paramonov@niigpk.ru)

**Кудашева Эльвира Юрьевна,** д-р мед. наук. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5838-2481>  
[kudasheva@expmed.ru](mailto:kudasheva@expmed.ru)

Поступила 26.01.2022

После доработки 11.08.2022

Принята к публикации 26.08.2022

**Nataliya S. Vildanova.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0791-0571>  
[vildanova@niigpk.ru](mailto:vildanova@niigpk.ru)

**Elena S. Kormshchikova.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8158-8445>  
[kormschikova@niigpk.ru](mailto:kormschikova@niigpk.ru)

**Elena N. Kalinina.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9754-5522>  
[kalininaen@niigpk.ru](mailto:kalininaen@niigpk.ru)

**Konstantin A. Vorobiev,** Dr. Sci. (Biol.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4386-5835>  
[vorobiev@niigpk.ru](mailto:vorobiev@niigpk.ru)

**Igor V. Paramonov,** Dr. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7205-912X>  
[paramonov@niigpk.ru](mailto:paramonov@niigpk.ru)

**Elvira Yu. Kudasheva,** Dr. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5838-2481>  
[kudasheva@expmed.ru](mailto:kudasheva@expmed.ru)

Received 26 January 2022

Revised 11 August 2022

Accepted 26 August 2022