



Стандартные образцы для оценки специфической активности лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека: обзор литературы

Е.С. Кормщикова , Е.Н. Калинина , Е.А. Коновалова , Е.В. Росина ,
Н.С. Вильданова , С.Е. Зиганшина , К.А. Воробьев , И.В. Парамонов 

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

✉ Кормщикова Елена Сергеевна; kormschikova@niigpk.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Применение стандартных образцов (СО) — неотъемлемая часть метрологического обеспечения аналитических методик в фармацевтическом производстве. Системный анализ литературы в области стандартизации лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека (ИГЧ), в частности специфических и специального назначения, позволит оценить уровень метрологического обеспечения в Российской Федерации, определить новые подходы к получению и применению СО для оценки специфической активности.

ЦЕЛЬ. Провести анализ данных литературы о спектре стандартных образцов, используемых для оценки специфической активности лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека в Российской Федерации и за рубежом.

ОБСУЖДЕНИЕ. Информационный поиск в PubMed, eLIBRARY.RU и справочно-правовой системе КонсультантПлюс® показал, что номенклатура Международных стандартных образцов (МСО) для оценки специфической активности ИГЧ представлена МСО ИГЧ антирезус Rh₀(D), ИГЧ против гепатита В, противостолбнячного, противостафилококкового, антицитомегаловирусного, антирабического и противооспенного. МСО ИГЧ против клещевого энцефалита отсутствует, поскольку в странах Европейского союза специфический ИГЧ не выпускается. При этом отмечается полная зависимость от импорта МСО для оценки специфической активности ИГЧ антицитомегаловирусного, ИГЧ против гепатита В и ИГЧ антирабического. Как правило, МСО производят на основе готовых серий соответствующих лекарственных препаратов, стабилизируют, разливают в стерильных условиях и лиофилизируют. В свою очередь, реестр СО Государственной фармакопеи Российской Федерации включает фармакопейные стандартные образцы (ФСО) ИГЧ антирезус Rh₀(D), противостолбнячной сыворотки и содержания антиальфастафилолизина. В отличие от МСО, ФСО выпускаются в форме растворов, что снижает стабильность антител. Для ФСО устанавливают статистическую неопределенность аттестованного значения, однако при аттестации МСО установление такой характеристики не является обязательной. Кроме того, анализ литературных данных позволил выявить, что стабильность и близость по составу и свойствам к стандартизуемым лекарственным средствам представляют собой ключевые требования к СО. Российские и зарубежные требования к аттестации СО различаются. Число российских СО на основе ИГЧ класса G ограничено, поскольку СО чаще всего получают из сыворотки крови лошади. Сведения о СО ИГЧ противооспенного не обнаружены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Российская фармацевтическая промышленность недостаточно обеспечена национальными СО для оценки специфической активности лекарственных препаратов ИГЧ и донорской плазмы для их производства, поэтому необходимы выпуск таких СО в форме лиофилизата и аттестация в международных единицах с оценкой статистической неопределенности значения содержания антител.









Ключевые слова: стандартизация; стандартные образцы; иммуноглобулины человека; IgG; иммуноспецифическая плазма; специфическая активность; антитела; фармацевтические препараты; сыворотка крови

Для цитирования: Кормщикова Е.С., Калинина Е.Н., Коновалова Е.А., Росина Е.В., Вильданова Н.С., Зиганшина С.Е., Воробьев К.А., Парамонов И.В. Стандартные образцы для оценки специфической активности лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека: обзор литературы. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2025;25(4):413–427. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-413-427>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР № 124032600075-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Reference standards for evaluating the potency of human immunoglobulin preparations: Literature review

Elena S. Kormshchikova , Elena N. Kalinina , Ekaterina A. Konovalova ,
Elena V. Rosina , Natalia S. Vildanova , Svetlana E. Ziganshina ,
Konstantin A. Vorobiev , Igor V. Paramonov 

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov 610027, Russian Federation

✉ Elena S. Kormshchikova; kormschikova@niigpk.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Pharmaceutical production uses reference standards as an integral part of metrological support for analytical methods. A systematic literature analysis on standardisation of human immunoglobulin preparations, particularly specific and special-purpose ones, will allow evaluating the metrological support in the Russian Federation and identifying new approaches to obtaining and using reference standards to assess specific potency.

AIM. This study aimed to analyse published data on the range of reference standards used to evaluate potency of human immunoglobulins in the Russian Federation and abroad.

DISCUSSION. PubMed, eLIBRARY.RU, and ConsultantPlus® legal research system showed that the list of international reference standards includes Rh₀(D), hepatitis B, tetanus, staphylococcal and cytomegalovirus infections, rabies, and smallpox human immunoglobulins. No reference standard is available for human immunoglobulin against tick-borne encephalitis, since no specific human immunoglobulin is produced in the European Union. There is an absolute dependence on the import of international reference standards for assessing the potency of human hepatitis B, cytomegalovirus, and rabies immunoglobulins. Reference standards are typically obtained from ready-to-use batches of medicinal products and then stabilised, bottled under sterile conditions, and lyophilised. The Register of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation includes reference standards for Rh₀(D), anti-tetanus serum, and staphylococcal immunoglobulin. Unlike international reference standards, pharmacopoeial standards are produced as solutions, thus significantly reducing antibody stability. For pharmacopoeial reference standards, statistical uncertainty of the certified value is established in the Russian Federation; however, while certifying international reference standards, their certification is not obligatory. According to literature analysis, the key requirements for reference standards are stability and composition / properties similar to standardised preparations. Russian and foreign certification requirements of reference standards have certain differences. The number of Russian reference standards based on human immunoglobulin G is limited, since they are mostly obtained from horse blood serum.

CONCLUSIONS. Russian pharmaceutical industry shows a deficit of national reference standards used for assessing specific potency of human immunoglobulins and donor plasma for their production. Thus, such reference standards should be released as lyophilisates and certified in international units, with an evaluation of statistical uncertainty of the antibody content.

Keywords: standardization; reference standards; human immunoglobulins; IgG; immunospecific plasma; potency; antibodies; pharmaceutical preparations; blood serum

For citation: Kormshchikova E.S., Kalinina E.N., Konovalova E.A., Rosina E.V., Vildanova N.S., Ziganshina S.E., Vorobiev K.A., Paramonov I.V. Reference standards for evaluating the potency of human immunoglobulin preparations: Literature review. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2025;25(4):413–427. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-413-427>

Funding. The study was carried out as part of the State Assignment for applied scientific research of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (No. 124032600075-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее эффективных способов профилактики и лечения многих инфекционных заболеваний является введение в организм готовых антител – иммуноглобулинов класса G (IgG). В середине XX века освоение промышленной технологии выделения γ -глобулинов из плазмы крови позволило решить вопрос концентрирования антител, что способствовало внедрению методов пассивной иммунопрофилактики и иммунотерапии IgG различной специфичности [1]. В настоящее время существуют эффективные средства борьбы с гепатитом В, клещевым энцефалитом, бешенством, столбняком, оспой и стафилококковой инфекцией¹. Разрешен к применению иммуноглобулин человека (ИГЧ) антицитомегаловирусный («Биотест Фарма ГмбХ», Германия)². Для лечения COVID-19 разработан ИГЧ, изготовленный на основе плазмы крови реконвалесцентов [2]. Однако его ввод в гражданский оборот после 2022 г. не осуществлялся³. Для создания и пополнения стратегического запаса зарегистрирован препарат иммуноглобулина противосибиреязвенного, полученный из сыворотки крови лошади. За рубежом выпускаются иммуноглобулины против гепатита А, ветряной оспы, краснухи, кори и коклюша [1]. Широкое применение нашел ИГЧ антирезус Rh₀(D) [3]. Препарат крайне востребован в перинатальной практике для предотвращения резус-положительной иммунизации резус-отрицательных женщин, не сенсibilизированных к D-антигену, а также может назначаться пациентам с первичной тромбоцитопенией [4–6]. Введение ИГЧ противоаллергического показано при купировании аллергических реакций

немедленного типа (анафилактического шока). Получение такого препарата, как и получение нормального (комплексного) иммуноглобулина, не требует вакцинации доноров⁴.

Фармакологическое действие указанных выше препаратов обусловлено наличием в их составе фракции IgG, специфических к определенным антигенам. По количеству IgG антител оценивают специфическую активность⁵ [1] – основной показатель качества препаратов иммуноглобулинов. От точности определения специфической активности зависит правильность расчета профилактической или терапевтической дозы, а значит и эффективность применения лекарственного средства. С целью повышения достоверности и воспроизводимости результатов тестирования регуляторными органами, в частности Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Международным советом по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для медицинского применения⁶ и Минздравом России, рекомендовано использование аттестованных стандартных образцов (СО) в качестве референсных материалов. В 2020 г. в Российской Федерации создана метрологическая служба, в функции которой входит регулирование работ СО и снабжение ими производителей лекарственных средств⁷.

В настоящее время существует необходимость системного анализа литературы в области стандартизации лекарственных препаратов ИГЧ, в частности ИГЧ специфических и специального назначения. Это позволит оценить уровень метрологического обеспечения аналитических методик, проанализировать актуальные

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

² Там же.

³ <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/turnover>

⁴ ФС.3.3.2.0013.18 Иммуноглобулин человека противоаллергический. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

⁵ ОФС.1.8.1.0003.15 Иммуноглобулины человека. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

⁶ International Council for Harmonization, ICH.

⁷ Приказ Минздрава России от 20.03.2020 № 202 «О метрологической службе Министерства здравоохранения Российской Федерации в сфере обращения лекарственных средств для медицинского применения».

направления исследований и предложить новые подходы к получению и применению СО для оценки специфической активности ИГЧ.

Цель работы – анализ данных литературы о спектре стандартных образцов, используемых для оценки специфической активности лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека в Российской Федерации и за рубежом.

Информационный поиск релевантных научных публикаций проведен в электронных библиотеках PubMed, eLIBRARY.RU; поиск патентов – ФИПС, Espacenet, Google Patents, USPTO. Глубина поиска публикаций и патентов составляет 2010–2025 гг. Поиск нормативных правовых документов проведен в справочно-правовой системе КонсультантПлюс®.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Применение стандартных образцов для оценки специфической активности лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека

Стандартные образцы (СО) – это вещества, посредством сравнения с которыми осуществляется оценка показателей качества лекарственных средств с помощью физико-химических и биологических методов в целях подтверждения соответствия требованиям нормативной документации⁸. Применение аттестованных СО обеспечивает унификацию и точность результатов контроля лекарственных препаратов на фармацевтическом производстве, а также правильность и стабильность работы тест-систем и лабораторного оборудования [7–9]. ВОЗ утверждает международные СО (МСО). Эта деятельность осуществляется под эгидой Национального института биологических стандартов и контроля⁹. МСО рекомендованы для аттестации национальных и межгосударственных фармакопейных стандартных образцов (ФСО), которые могут применяться производителями в рутинном контроле качества выпускаемой продукции. Например, Европейский директорат по качеству лекарственных средств и здравоохранения¹⁰ курирует обращение биологических эталонных препаратов¹¹ Европейской фармакопеи (Ph. Eur.). В Российской Федерации аналогичную деятельность осуществляет ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинско-

го применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России), на базе которого функционирует метрологическая служба Минздрава России и создан реестр ФСО Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ)¹².

Специфическая активность препаратов ИГЧ характеризуется количеством специфических IgG и подлежит обязательной проверке для разрешения на ввод препаратов в гражданский оборот. ВОЗ установлены международные единицы (МЕ) для выражения содержания антител в препаратах иммуноглобулинов. Наиболее востребованы для этих целей международные и национальные СО, перечень которых представлен в *таблице 1*.

МСО для определения специфической активности ИГЧ представляют собой лиофилизаты, изготовленные в основном из сыворотки или плазмы крови человека. Действующие ФСО выпускаются в форме растворов. Большинство российских СО получают из гипериммунной сыворотки крови лошади. Согласно докладам ВОЗ, близость по составу и свойствам к исследуемым препаратам и постоянство аттестуемой характеристики в течение всего срока использования¹³ являются ключевыми требованиями к СО. Для исключения влияния природы вещества СО должны быть максимально схожими с объектами стандартизации. Считается, что соответствие источника происхождения и технологии выделения аттестуемого компонента лекарственного средства и СО способствует повышению точности определения специфической активности¹⁴. СО на основе антител, выделенных из сыворотки крови животных, не применяются в иммуноферментном анализе (ИФА), так как тест-системы специфичны к IgG человека.

Нестабильность вследствие естественных изменений состава и свойств вещества или отклонения температурного режима от регламентных значений в процессе хранения может быть причиной ошибочных результатов тестирования. Это особенно важно для белковых препаратов, полученных из плазмы крови, в силу присущей биологическим системам variability и изменчивости. Иммуноглобулины в растворах в значительной степени подвержены

⁸ ОФС.1.1.0007 Стандартные образцы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд.; 2023.

⁹ The National Institute for Biological Standards and Control, NIBSC.

¹⁰ European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care, EDQM.

¹¹ Biological Reference Preparation, BRP.

¹² <https://www.regmed.ru/about/metrologicheskaya-sluzhba/>

¹³ WHO technical workshop on stability of reference materials for biological medicines and in vitro diagnostics. WHO; 2005. Recommendation for the preparation, characterization, and establishment of international and other biological reference standards. Annex 2, No. 932. WHO; 2006.

¹⁴ Там же.

Таблица 1. Стандартные образцы для оценки содержания специфических антител
Table 1. Reference standards for assessing specific antibodies

Специфические антитела <i>Specific antibodies</i>	Стандартный образец для количественного определения <i>Reference standard for quantitation</i>			
	Наименование <i>Name</i>	Код <i>Code</i>	Форма <i>Form</i>	Специфическая активность, МЕ/мл <i>Potency, IU/mL</i>
Антирезус Rh ₀ (D) антитела (IgG) <i>Rh₀(D) antibodies (IgG)</i>	Третий международный стандартный образец анти-D иммуноглобулина <i>3rd International Standard for anti-D immunoglobulin</i>	16/332	Лиофилизат ИГЧ <i>Human immunoglobulin, lyophilised</i>	297
	Стандартный образец анти-D ИГЧ Ph. Eur. <i>Ph. Eur. Human anti-D immunoglobulin BRP batch 2</i>	Y0000219	Лиофилизат ИГЧ <i>Human immunoglobulin, lyophilised</i>	297
	Третий британский национальный стандартный образец анти-D (Rh ₀) антител <i>3rd British standard 2017 anti-D (Rh₀) antibodies</i>	73/517	Лиофилизат сыворотки крови человека <i>Human serum, lyophilised</i>	11,54 (11,00–12,11)
	Стандартный образец активности ИГЧ антирезус Rh ₀ (D) (содержание анти-D антител IgG) ГФ РФ, серия 001-011221 <i>Standard of human anti-D immunoglobulin (IgG anti-D antibodies) SP RF, batch 001-011221</i>	ФСО.3.2.00452 <i>FSO.3.2.00452</i>	Раствор ИГЧ <i>Human immunoglobulin, solution</i>	516±100
IgG к поверхностному антигену вируса гепатита В <i>IgG to hepatitis B virus surface antigen</i>	Второй международный стандартный образец ИГЧ против гепатита В <i>WHO second international standard for anti-hepatitis B surface antigen (anti-HBs) immunoglobulin human</i>	07/164	Лиофилизат ИГЧ <i>Human immunoglobulin, lyophilised</i>	100
	Стандартный образец ИГЧ против гепатита В Ph. Eur. <i>Human hepatitis B immunoglobulin BRP batch 1</i>	Y0001414	Лиофилизат ИГЧ <i>Human immunoglobulin, lyophilised</i>	50
IgG к α-токсину стафилококка (антиальфа-стафилолизин) <i>IgG to staphylococcus alpha toxin (anti-alpha-staphylolysin)</i>	Третий международный стандартный образец антител к α-токсину стафилококка <i>WHO third international standard for Staphylococcus alfa antitoxin equine</i>	STA	Лиофилизат сыворотки крови лошади <i>Horse serum, lyophilised</i>	220
	Стандартный образец содержания антиальфа-стафилолизина ГФ РФ, серия 044-280425 <i>Standard antialphastaphylolysin SP RF, batch 044-280425</i>	ФСО.3.1.00342 <i>FSO.3.1.00342</i>	Сыворотка крови лошади, глицериновый раствор <i>Horse serum, glycerin solution</i>	21±1,3
IgG к столбнячному токсину (тетаноспазмину) <i>IgG to tetanus toxin (tetanospasmin)</i>	Второй международный стандартный образец противостолбнячного ИГЧ <i>WHO second international standard for anti-tetanus immunoglobulin human</i>	13/240	Лиофилизат ИГЧ <i>Human immunoglobulin, lyophilised</i>	45
	Стандартный образец противостолбнячного ИГЧ Ph. Eur. <i>Ph. Eur. reference standard human tetanus immunoglobulin BRP batch 2</i>	H1110000	Лиофилизат ИГЧ <i>Human immunoglobulin, lyophilised</i>	45
	Стандартный образец активности противостолбнячной сыворотки ГФ РФ, серия 146-010523 <i>Standard of antitetanus serum activity SP RF, lot 146-010523</i>	ФСО.3.2.00246 <i>FSO.3.2.00246</i>	Сыворотка крови лошади, глицериновый раствор <i>Horse serum, glycerin solution</i>	5,3
IgG к вирусу бешенства <i>IgG to rabies virus</i>	Третий международный стандартный образец антирабического иммуноглобулина <i>The 3rd WHO international standard for anti-rabies immunoglobulin</i>	19/244	Лиофилизат ИГЧ <i>Human immunoglobulin, lyophilised</i>	164 МЕ/ампула ^а 128 МЕ/ампула ^б IU/ampule ^а IU/ampule ^б

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Специфические антитела <i>Specific antibodies</i>	Стандартный образец для количественного определения <i>Reference standard for quantitation</i>			
	Наименование <i>Name</i>	Код <i>Code</i>	Форма <i>Form</i>	Специфическая активность, МЕ/мл <i>Potency, IU/mL</i>
IgG к вирусу бешенства <i>IgG to rabies virus</i>	Стандартный образец антирабического ИГЧ Ph. Eur. <i>Ph. Eur. reference standard human immunoglobulin rabies BRP batch 1</i>	H1100000	Лиофилизат ИГЧ <i>Human immunoglobulin, lyophilised</i>	91 МЕ/ампула <i>IU/ampule</i>
	Рабочий стандартный образец антирабического иммуноглобулина <i>Working standard for anti-rabies immunoglobulin</i>	19/248	Лиофилизат сыворотки крови человека <i>Human serum, lyophilised</i>	18 (16–21) МЕ/ампула ^a <i>IU/ampule^a</i> 12 (9–16) МЕ/ампула ^b <i>IU/ampule^b</i>
Антитела IgG к цитомегаловирусу <i>IgG to Cytomegalovirus</i>	Первый международный стандартный образец для определения антител IgG к цитомегаловирусу <i>WHO 1st international standard for detection of IgG antibodies to Cytomegalovirus (anti-CMV IgG)</i>	136616/17	Лиофилизат плазмы крови человека <i>Human plasma, lyophilised</i>	46,4

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. ИГЧ – иммуноглобулин человека; IgG – иммуноглобулин класса G; МЕ – международная единица; ФСО – фармакопейный стандартный образец; Ph. Eur. – Европейская фармакопея; ГФ РФ – Государственная фармакопея Российской Федерации.

Note. IgG, immunoglobulin G; IU, international unit; FSO, pharmacopoeial reference standard; Ph. Eur., European Pharmacopoeia; SP RF, State Pharmacopoeia of the Russian Federation.

^a RFFIT – экспресс-тест ингибирования фокуса флуоресценции и FAVN – реакция нейтрализации вируса флуоресцентными антителами / RFFIT, Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test and FAVN, fluorescent antibody virus neutralisation.

^b ИФА – иммуноферментный анализ / ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay.

конформационным изменениям, димеризации, агрегации, окислению, дезаминированию, что приводит к изменению их функциональных свойств, основным из которых является взаимодействие со специфическим антигеном [10–12]. Сублимационное высушивание значительно повышает сохранность антител [10, 13, 14]. В связи с этим в международных докладах ВОЗ рекомендован выпуск СО биологических лекарственных средств в форме лиофилизата с остаточной влажностью порядка 1%¹⁵.

Обращают на себя внимание различия в российских и зарубежных требованиях к СО. В Российской Федерации в рамках аттестационных испытаний СО оценивают статистическую неопределенность аттестованного значения, тогда как аттестуемая характеристика МСО приводится без указания статистической неопределенности. Вместе с тем установление границ доверительного интервала позволяет контро-

лировать правильность результатов лабораторного исследования¹⁶ [15, 16]. Качество готовых препаратов напрямую зависит от качества исходного сырья для их производства – донорской плазмы, контроль которой по показателю «Специфическая активность» также надлежит выполнять с использованием СО¹⁷. Очевидно, что для применения в фармацевтической промышленности востребованы СО, которые пригодны для оценки специфической активности как лекарственных препаратов ИГЧ, так и исходного сырья.

Стандартные образцы для оценки специфической активности иммуноглобулина человека антирезус Rh₀(D)

С 2019 г. СО для определения содержания анти-D антител IgG служит утвержденный ВОЗ и выпускаемый Национальным институтом биологических стандартов и контроля третий МСО

¹⁵ WHO technical workshop on stability of reference materials for biological medicines and in vitro diagnostics. WHO; 2005. Recommendation for the preparation, characterization, and establishment of international and other biological reference standards. Annex 2, No. 932. WHO; 2006.

¹⁶ ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд.; 2023.

¹⁷ ФС.3.3.2.0001.19 Плазма человека для фракционирования. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

ИГЧ антирезус Rh₀(D)¹⁸. СО получен путем разведения готового препарата (Grifols Therapeutics LLC, США) до 20 г/л белка и выпускается в форме лиофилизата. МСО аттестован при использовании реакции непрямой гемагглютинации, конкурентного варианта ИФА и проточной цитофлуориметрии. По результатам межлабораторных исследований установлено, что аттестованное значение содержания анти-D антител составляет 297 МЕ/ампула [17]. В рамках Программы биологической стандартизации Европейского директората по качеству лекарственных средств проведены исследования по созданию второй партии биологического эталонного препарата Ph. Eur. Часть ампул действующего МСО отобрана для переаттестации и исследования стабильности. В аттестационных испытаниях подтверждены аттестованное значение содержания анти-D антител (297 МЕ/ампула), стабильность молекулярных параметров и специфическая активность, что послужило основанием для утверждения новой серии BRP Ph. Eur. иммуноглобулина человека антирезус Rh₀(D) [18].

Третий британский национальный СО Rh₀(D) антител¹⁹ изготовлен из плазмы крови доноров, иммунизированных к D-антигену эритроцитов человека, путем рекальцификации биоматериала с удалением сгустка фибрина, абсорбции избытка кальция на ионообменной смоле, фильтрации элюата через мембрану с размером пор 0,45 мкм и разлива в ампулы по 0,5 мл. СО представлен в форме лиофилизата. Значение показателя «Остаточная влажность» сухого материала не превышает 0,58%; аттестованное значение содержания анти-D антител составляет 11,54 (11,00–12,11) МЕ/ампула [19]. СО применяют для количественного определения анти-D антител в образцах сыворотки или плазмы крови человека методом непрямой гемагглютинации с использованием автоматического анализатора.

В Российской Федерации до 2022 г. отсутствовало производство национального СО ИГЧ антирезус Rh₀(D). В 2022 г. в реестр ФСО ГФ РФ, действующий на базе ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, включен ФСО.3.2.00452 «Стандартный образец активности иммуноглобулина человека антирезус Rh₀(D) (содержание анти-D антител IgG)». Для получения ФСО была аттестована серия готового лекарственного препарата «Имуноглобулин человека антирезус Rh₀(D), раствор для внутримышечного введения» (ОБУЗ «Ивановская областная станция переливания

крови») с титром анти-D антител 1:1000 в 1 мл. Аттестованное значение содержания анти-D антител составляет 516±100 МЕ/мл. Поскольку ФСО.3.2.00452 выпускается в форме раствора, его срок годности (3 года) не превышает срок годности лекарственного препарата, на основе которого он изготовлен [20]. Метрологическая аттестация такого СО проведена с использованием двух из трех рекомендованных методов количественного определения анти-D антител: реакция непрямой гемагглютинации и конкурентный вариант ИФА [20, 21].

Все перечисленные в данном разделе СО не являются универсальными. МСО и российский ФСО предназначены для тестирования лекарственных препаратов ИГЧ антирезус Rh₀(D). Британский национальный СО используется для количественного определения анти-D антител в плазме крови. В настоящее время необходим национальный СО в форме лиофилизата для оценки специфической активности ИГЧ антирезус Rh₀(D) и сырья для его производства. СО должен быть аттестован в МЕ тремя рекомендованными методами количественного определения анти-D антител с установлением статистической неопределенности. Исследования, проведенные в ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России» (ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России), завершились получением кандидата в ФСО в форме лиофилизата ИГЧ антирезус Rh₀(D), который аттестован по содержанию анти-D антител тремя фармакопейными методами. Значение показателя «Остаточная влажность» кандидата в ФСО составляет <1%, «Содержание белка» – >20 г/л и «Специфическая (антирезусная) активность» – ≥30 МЕ/мл. По данным испытаний методом ускоренного старения прогнозируемый период хранения составляет 20 лет. По данным мониторинга стабильности при температуре 5±3 °С срок годности кандидата в ФСО составляет не менее 3 лет [22].

Стандартные образцы для оценки специфической активности иммуноглобулина человека против гепатита В

Для определения специфической активности лекарственных препаратов ИГЧ против гепатита В аттестован второй МСО²⁰ в 2007 г. МСО изготовлен из произведенного в США лекарственного препарата ИГЧ против гепатита В с содержанием белка 50 г/л. В каждой ампуле содержится

¹⁸ WHO third international standard for anti-D immunoglobulin (NIBSC code: 16/332).

¹⁹ 3rd British standard 2017 anti-D (Rh0) antibodies (NIBSC code: 73/517).

²⁰ WHO second international standard for anti-hepatitis B surface antigen (anti-HBs) immunoglobulin human (NIBSC code: 07/164).

по 1 мл концентрата антител к поверхностному антигену вируса гепатита В (HBsAg) в форме лиофилизата. Специфическая активность определена с использованием хемилюминесцентного, радиоиммунного и иммуноферментного методов и составляет 100 МЕ/ампула [23]. CO Ph. Eur. – BRP содержит антитела к HBsAg на уровне 55 МЕ/флакон²¹.

В Российской Федерации производился отраслевой СО (ОСО-42-2815488), аттестованный в МЕ содержания антител к HBsAg [24], однако его выпуск был прекращен. В 2024 г. начаты исследования по разработке лиофилизированной формы кандидата в ФСО в ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, получены экспериментальные серии, характеризующиеся специфической активностью не менее 40 МЕ/мл, содержанием белка от 39 до 45 г/л и остаточной влажностью менее 1% [25]. В настоящее время выполняется оценка стабильности кандидата в ФСО и стандартизация методик определения специфической активности ИГЧ против гепатита В и иммуноспецифической плазмы с использованием кандидата в ФСО.

Стандартные образцы для оценки специфической активности иммуноглобулина человека против клещевого энцефалита

Одним из методов определения антител к вирусу клещевого энцефалита (ВКЭ) является реакция торможения гемагглютинации (РТГА) [26]. Метод внесен в нормативную документацию производителей на лекарственные препараты ИГЧ против клещевого энцефалита. Результат определения концентрации антител устанавливается в значениях титра. Методика не предусматривает использования СО.

ИФА широко применяется для диагностики, мониторинга заболевания и оценки поствакцинального иммунитета [27, 28] и используется для определения антител IgG к ВКЭ. В более ранних версиях коммерческих тест-систем для ИФА в качестве прототипа СО была выбрана стандартная сыворотка крови человека, а ее специфическая активность принята за 1000 VIEU/мл (VIEU – «венская единица»). В дальнейшем такую сыворотку применяли для калибровки внутренних контролей, входящих в состав других наборов реагентов [29]. Современные контроли уже откалиброваны по отношению к внутренним контролям. Одни

производители тест-систем продолжили использовать «венские единицы» для выражения специфической активности, другие производители интерпретируют результат в условных единицах [29]. В качестве примеров можно привести такие иммуноферментные тест-системы, как Anti-TBE Virus ELISA (IgG) (Euroimmun AG, Германия), TBEV/FSME IgG ELISA (IBL International GmbH, Германия), инструкциями по применению которых предусмотрена оценка содержания антител к ВКЭ в «венских единицах», тогда как для NovaLisa TBE/FSME-IgG-Elisa (Novatec Immundiagnostica GmbH, Германия) и Technozym FSME IgG (Technoclone GmbH, Австрия) – в единицах NTU/mL и U/mL. Использование отечественных тест-систем ДС-ИФА-АНТИ-ВКЭ-IGG (ООО «НПО «Диагностические системы», Россия) и ВектоВКЭ-IgG (АО «Вектор-Бест», Россия) позволяет определять титр или содержание антител (ЕД/мл) к ВКЭ.

В настоящее время расхождение между результатами анализа одних и тех же образцов, полученных с использованием разных наборов реагентов, составляет от 40 до 133%, поэтому прямое сравнение результатов анализа нецелесообразно. Это указывает на важность соотношения данных лабораторных тестов с внешним СО, то есть существует необходимость метрологического обеспечения аналитических методик с целью унификации получаемых результатов. Стоит упомянуть, что в 2008 г. ВОЗ утвердила два МСО²², получаемых из сыворотки крови овец, иммунизированных против КЭ. Однако специфическая активность МСО была установлена не в МЕ, а в количестве вирусных частиц ($10^{5,76}$), которые нейтрализует 1 мл сыворотки. Оба МСО предназначены для оценки эффективности иммунизации животных в реакции нейтрализации на белых мышах (биологический метод).

В результате совместной работы ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России и ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России получен кандидат в ФСО содержания антител IgG человека к ВКЭ. Кандидат в ФСО представляет собой лиофильно высушенный концентрат специфического иммуноглобулина с остаточной влажностью менее 1% и содержанием белка на уровне 60 г/л [30]. Аттестация выполнялась при помощи методов РТГА и ИФА в двух независимых лабораториях. По данным РТГА титр специфических антител установлен не ниже 1:80 со статистической неопределенностью, которая не превышает

²¹ Human hepatitis B immunoglobulin BRP batch 1 (EDQM code: Y0001414).

²² WHO international standard anti-tick borne encephalitis serum. Louping III (NIBSC code: TILI).

WHO international standard anti-tick borne encephalitis serum. Sophyn & Absettarov (NIBSC code: TISA).

шаг титрования; по данным ИФА концентрация IgG к ВКЭ составляет не менее 200 ЕД/мл со статистической неопределенностью $\leq 21\%$ ²³. Полученный СО рекомендован для контроля качества лекарственных препаратов ИГЧ против КЭ и может быть использован при разработке методики определения содержания специфических антител в иммуноспецифической плазме крови. Однако одна из главных трудностей заключается в том, что задача по унификации результатов тестирования остается не до конца решенной, поскольку ВОЗ не утверждены МЕ содержания антител к ВКЭ.

Стандартные образцы для оценки специфической активности иммуноглобулина человека противостафилококкового

В настоящее время для оценки концентрации антиальфа-стафилолизина в лекарственных препаратах ИГЧ рекомендована реакция нейтрализации гемолитических свойств стафилококкового α -токсина²⁴. Метод предусматривает применение соответствующего СО²⁵. За рубежом в качестве СО используется утвержденный ВОЗ третий МСО²⁶ антител к α -токсину стафилококка, изготовленный на основе лиофилизированной иммуноспецифической сыворотки крови лошади. По данным производителя каждая ампула МСО содержит 93,7 мг сухого биоматериала. Аттестованное значение концентрации антиальфа-стафилолизина составляет 220 МЕ/ампула²⁷. Поскольку ИГЧ противостафилококковый не выпускается за рубежом, МСО применяют для мониторинга течения стафилококковой инфекции и оценки поствакцинального иммунитета [31].

Российским производителям лекарств доступен ФСО содержания антиальфа-стафилолизина ФСО.3.1.00342, специфическая активность которого установлена в реакции нейтрализации гемолитических свойств стафилококкового α -токсина и составляет не менее 20 МЕ/мл со статистической неопределенностью аттестованного значения не более ± 2 МЕ/мл. ФСО выпускается во флаконах по 10 мл и представляет собой раствор очищенной концентрированной иммуноспеци-

фической сыворотки крови лошади, стабилизированный глицином. ФСО.3.1.00342 хранят при температуре 5 ± 3 °C не более 18 мес. Разработка кандидата в ФСО содержания антиальфа-стафилолизина из иммуноспецифической плазмы крови человека в форме лиофилизата выполняется в ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России. Получены экспериментальные серии со специфической активностью 24,0 (22,0–24,2) МЕ/мл, содержанием белка 85 ± 1 г/л и остаточной влажностью $< 1\%$ [32].

Стандартные образцы для оценки специфической активности иммуноглобулина человека противостолбнячного

Для оценки специфической активности лекарственных средств и калибровки иммунологических методик определения содержания антител к возбудителю столбняка в сыворотке крови человека ВОЗ рекомендован второй МСО²⁸ ИГЧ противостолбнячного. МСО представляет собой сублимационно высушенный очищенный ИГЧ. МСО получен из готового препарата (Institute of Immunology and Tumour Genetics in Zagreb, Хорватия). Биоматериал расфасован в ампулы по 1 мл и подвергнут лиофилизации. По результатам аттестации, проведенной в 12 разных лабораториях, специфическая активность МСО, установленная в реакции нейтрализации *in vivo*, составляет 45 МЕ/ампула²⁹. Кроме того, утверждена вторая серия СО Европейской фармакопеи с равным содержанием специфических антител³⁰ [33].

Третий британский национальный СО антител к столбнячному токсину предназначен для оценки вируснейтрализующего действия противостолбнячного анатоксина *in vivo*. СО изготовлен на основе сыворотки крови лошади, выпускается в ампулах по 1 мл в форме лиофилизата. Специфическая активность СО составляет 230 МЕ/ампула³¹. Следует отметить, что британский национальный СО не рекомендован для диагностики *in vitro*.

В Российской Федерации в реестр ФСО включен ФСО.3.2.00246 «Стандартный образец

²³ Кормшикова Е.С. Разработка фармакопейного стандартного образца для определения специфической активности иммуноглобулина человека против клещевого энцефалита: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Оболенск; 2022.

²⁴ ОФС.1.8.2.0008.15 Определение содержания антиальфа-стафилолизина (специфических антител) в лекарственных препаратах из сыворотки крови человека и животных. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.; 2018.

²⁵ Там же.

²⁶ WHO third international standard for *Staphylococcus* alfa antitoxin equine (NIBSC code: STA). <https://nibsc.org/documents/ifu/sta.pdf>

²⁸ WHO second international standard for anti-tetanus immunoglobulin human (NIBSC code: 13/240).

²⁹ WHO/BS/2019.2367. Collaborative study for the establishment of a replacement WHO International Standard for tetanus immunoglobulin (human) and assessment of commutability. WHO; 2019.

³⁰ Human tetanus immunoglobulin BRP batch 2 (EDQM code: H1110000).

³¹ Tetanus antitoxin, equine, for bioassay, 3rd British standard (NIBSC code: 60/013).

активности противостолбнячной сыворотки (глицериновый раствор)» с активностью 5,3 МЕ/мл; ФСО 3.2.00246 хранится при температуре 5 ± 3 °С не более одного года. Вследствие ксеногенной природы ФСО.3.2.00246 ГФ РФ регламентирует применение СО только для оценки специфической активности сыворотки противостолбнячной лошадиной в реакции нейтрализации столбнячного токсина на белых мышах по методу Эрлиха³². Использование СО животного происхождения не показано в случае постановки ИФА при помощи набора реагентов для определения IgG человека к возбудителю столбняка. Для тестирования ИГЧ противостолбнячного целесообразна разработка российского СО на основе лиофилизированного концентрата человеческих антител IgG к столбнячному токсину и аттестация СО иммунологическими методами ИФА и РПГА с оценкой статистической неопределенности. В ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России проводятся исследования по получению такого СО: сформирован донорский резерв для заготовки противостолбнячной плазмы, разработана технология получения лиофилизированного концентрата антител к возбудителю столбняка и апробируется методика метрологической аттестации.

Стандартные образцы для оценки специфической активности иммуноглобулина человека антирабического

В качестве СО при оценке содержания антител к вирусу бешенства в лекарственных препаратах ИГЧ антирабического ВОЗ утвержден третий МСО³³, который изготовлен из ИГЧ антирабического. Каждая ампула содержит 0,5 мл ИГЧ антирабического в форме лиофилизата. В аттестационных испытаниях приняли участие 15 лабораторий в 7 странах. Специфическая активность МСО установлена с использованием ИФА, экспресс-теста ингибирования фокуса флуоресценции (rapid fluorescent focus inhibition test, RFFIT) и реакции нейтрализации вируса флуоресцентными антителами (fluorescent

antibody virus neutralization, FAVN). По данным аттестационных испытаний, содержание антител к вирусу бешенства составляет 164 МЕ/ампула при определении методами RFFIT и FAVN, 128 МЕ/ампула – ИФА³⁴. Остаточная влажность лиофилизата – 0,37%³⁵, но растворение может занимать более 1 ч³⁶. СО Ph. Eur. содержит специфические антитела на уровне 91 МЕ/ампула³⁷.

Для применения в качестве вторичного СО или положительного контрольного образца при выявлении антител к вирусу бешенства предназначен аттестованный параллельно с МСО рабочий СО ИГЧ антирабического³⁸ (табл. 1). СО представляет собой пулированную человеческую сыворотку, заготовленную от доноров, вакцинированных против бешенства. Биоматериал разлит по 0,5 мл в ампулы и лиофилизирован. Рабочий СО предназначен для тестирования сыворотки или плазмы крови человека при оценке поствакцинального иммунитета против бешенства.

В отличие от Ph. Eur., которая содержит монографию на ИГЧ антирабический, ГФ РФ устанавливает требования к иммуноглобулину антирабическому из сыворотки крови лошади. Регламентирована оценка специфической активности препаратов биологическим методом в реакции нейтрализации на белых мышах с применением соответствующего СО животного происхождения³⁹.

ФСО для оценки специфической активности иммуноглобулина антирабического из сыворотки крови лошади отсутствует. Согласно критерию ВОЗ об обеспечении близости состава СО стандартизируемым препаратам⁴⁰, в ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора разработан СО предприятия (СОП) на основе иммуноглобулина антирабического, выделенного из сыворотки крови лошади. СОП разлит по 1 мл во флаконы и лиофилизирован. В реакции нейтрализации вируса на культуре клеток Vero значение его специфической активности составляет 190 МЕ/мл со статистической неопределенностью <10%. Срок годности СОП составляет 2 года [34].

³² ФС.3.3.1.0044.15 Сыворотка противостолбнячная лошадиная. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.; 2018.

³³ WHO third international standard for anti-rabies immunoglobulin (NIBSC code: 19/244).

³⁴ Third WHO international standard for anti-rabies immunoglobulin (NIBSC code: 19/244).

³⁵ WHO collaborative study to assess the candidate 3 international standard for rabies immunoglobulin. WHO/BS/2022.2435. WHO; 2022.

³⁶ Там же.

³⁷ Human rabies immunoglobulin BRP batch 1 (EDQM code: H1100000).

³⁸ Working standard for anti-rabies immunoglobulin (NIBSC code: 19/248).

³⁹ ФС.3.3.1.0038.15 Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.; 2018.

⁴⁰ Recommendation for the preparation, characterization, and establishment of international and other biological reference standard. Annex 2, TRS No. 932. WHO; 2006.

СОП предназначен для определения специфической активности гетерологичного лошадиного иммуноглобулина [35].

Стандартные образцы для оценки специфической активности иммуноглобулина человека противооспенного

Согласно ФС.3.3.1.0039.15 ГФ РФ, оценку специфической активности лекарственных препаратов ИГЧ противооспенного осуществляют в реакции нейтрализации на куриных эмбрионах, однако определение содержания антител к ортопоксвирусам не предусматривает применение соответствующего СО⁴¹. В клинической лабораторной практике для диагностики натуральной оспы выявляют специфические антитела методами ИФА, РТГА и в реакции преципитации (РП) [36]. Инструкция к набору реагентов «Диагностикум оспенный сухой для РТГА и РП» (АО «НПО «Микроген», Россия) содержит рекомендацию о том, что для контроля качества важно использовать сыворотку диагностическую оспенную сухую того же производителя. Контрольный образец, представляющий собой лиофилизат сыворотки крови кроликов, иммунизированных вирусом осповакцины, необходим для оценки специфичности качественной реакции при постановке РП. Однако контрольный образец не аттестован по содержанию антител к ортопоксвирусам и, следовательно, не пригоден для использования в качестве СО при постановке количественного анализа. Тест-система иммуноферментная для определения антител к ортопоксвирусам (АО «НПО «Микроген», Россия) содержит положительный контрольный образец – лиофилизат инактивированной сыворотки крови человека с антителами к вирусу осповакцины. Тем не менее производитель не приводит данные о специфической активности контрольного образца, но предлагает использовать его для верификации результатов выявления антител к ортопоксвирусам. В литературе не обнаружены сведения ни об утвержденных СО для количественного определения указанных специфических антител, ни о текущих разработках, что указывает на актуальность получения соответствующего СО.

Стандартные образцы для оценки специфической активности иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного

Несмотря на то что в Российской Федерации разрешен к применению только импортный препарат ИГЧ антицитомегаловирусного «НеоЦитотект» (Биотест Фарма ГмБХ, Германия), проверка его специфической активности является обязательной для ввода в гражданский оборот. Для количественного определения антител к цитомегаловирусу (CMV) необходимо использовать аттестованный СО. ВОЗ рекомендует осуществлять калибровку и оценку аналитической чувствительности выпускаемых тест-систем, используя первый МСО⁴² для определения IgG к CMV (Институт Пауля Эрлиха, Германия). МСО в форме лиофилизата плазмы крови человека содержит только IgG к CMV без примеси иммуноглобулина класса М. Образец приготовлен путем пулирования трех доз донорской плазмы с высоким содержанием специфических антител. Каждый флакон МСО содержит 1 мл высушенного биоматериала. Специфическая активность МСО, установленная по результатам испытаний в 16 лабораториях девяти стран мира с использованием 16 различных методик, составляет 46,4 МЕ/мл; в качестве МЕ принята обратная величина титра антител, определенная по конечной точке⁴³.

В 2009 г. в отчете ВОЗ⁴⁴ упоминается о разработанном в Институте Пауля Эрлиха (Германия) втором эталонном препарате иммуноглобулина антицитомегаловирусного⁴⁵. Препарат содержит 49,3 г/л белка и обладает специфической активностью 110 РЕ/мл по данным ИФА, которая выражена в условных единицах Paul Ehrlich-Institute Unite (PE) [37, 38]. Данный СО недоступен для приобретения, так как его запас исчерпан.

На российском фармацевтическом рынке в 2010 г. представлен СО содержания IgG к CMV СОСО 42-28-371-03 (АО «НПО «Микроген», Россия) в форме лиофилизата. СО содержит пул иммуноспецифической донорской плазмы с концентрацией целевых антител $5,0 \pm 0,6$ РЕ/мл; остаточная влажность составляет 1%; срок годности 5 лет при температуре хранения от 2 до 4 °С [39]. В настоящее время СО не выпускается, а зарегистрированные в Российской Федерации тест-системы

⁴¹ ФС.3.3.1.0039.15 Иммуноглобулин человека противооспенный раствор, для внутримышечного введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.; 2018.

⁴² WHO first international standard for detection of IgG antibodies to cytomegalovirus (NIBSC code: 136616/17).

⁴³ Wissel N, Hanschmann KM, Scheiblauer H. and the Collaborative Study Group. Report of the WHO collaborative study to establish the first international standard for detection of IgG antibodies to cytomegalovirus (anti-CMV IgG). WHO/BS/2017/2322.

⁴⁴ Development of WHO biological reference preparations for blood safety-related in vitro diagnostic tests, report of the 200 meeting with the WHO collaborating centers for biological standards and standardization. WHO; 2009.

⁴⁵ Second PEI reference preparation for CMV immunoglobulin (PEI code: 12/1996).

для количественного анализа откалиброваны относительно эталонного препарата, разработанного в Институте Пауля Эрлиха, или МСО. Таким образом, импортозамещение зарубежного ИГЧ антицитомегаловирусного и разработка СО, откалиброванного в МЕ для оценки специфической активности препарата, представляют собой актуальные направления.

Ограничения настоящего обзора связаны с тем, что были проанализированы данные о СО для определения показателя «Специфическая активность» препаратов специфических ИГЧ и ИГЧ специального назначения, зарегистрированных в Российской Федерации. Однако вне фокуса внимания остались СО ИГЧ противоаллергического, поскольку специфическая активность препарата в обеспечении полной защиты животных от смертельного анафилактического шока является качественной, а не количественной характеристикой. Кроме того, обзор сосредоточен на рассмотрении МСО и ФСО ГФ РФ, а также биологических эталонных препаратов Ph. Eur., но не содержит сведений о СО других фармакопей мира в связи с их меньшей востребованностью для контроля качества российских ИГЧ.

ВЫВОДЫ

1. В настоящем исследовании систематизированы данные о существующих МСО, СО Европейской фармакопеи и ГФ РФ, а также зарубежных национальных СО и СОП.
2. Номенклатура российских СО для оценки специфической активности ИГЧ уступает за-

рубежной; отсутствуют национальные (фармакопейные) СО содержания антител к цитомегаловирусу, HBsAg и вирусу бешенства. Существующие СО не могут считаться универсальными, так как не подтверждена их пригодность для тестирования как готовой продукции, так и сырья для ее изготовления.

3. Применение МСО в серийном контроле качества нецелесообразно; необходимо использование национальных СО, аттестованных в МЕ по отношению к МСО.
4. Все утвержденные МСО и биологические эталонные препараты Европейской фармакопеи не в полной мере соответствуют требованиям российских нормативных документов, поскольку аттестованное значение специфической активности приведено без указания статистической неопределенности.
5. Российские ФСО для оценки специфической активности ИГЧ выпускаются в виде раствора, что снижает стабильность антител. МСО антител к α -токсину стафилококка, ФСО содержания антиальфастафилолизина и ФСО активности противостолбнячной сыворотки изготовлены из биоматериала животного происхождения; не обеспечена близость ФСО по составу и свойствам к стандартизуемым лекарственным средствам. Для оценки специфической активности лекарственных препаратов ИГЧ перспективно обеспечение производителей СО в форме лиофилизатов, изготовленных из плазмы крови доноров и аттестованных в МЕ с установлением статистической неопределенности.

Литература/References

1. Борисевич ИВ, Кудашева ЭЮ, Иванов ВБ, Лебединская ЕВ. Препараты иммуноглобулинов человека специфические для лечения и профилактики инфекционных заболеваний. *Иммунология*. 2017;38(6):320–6. Borisevich IV, Kudasheva EY, Ivanov VB, Lebedinskaya EV. Specific human immunoglobulin preparations for treatment and prevention of infectious diseases. *Immunologiya*. 2017;38(6):320–6 (In Russ.). EDN: [VIMTSX](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-180-186)
2. Смолянова ТИ, Багаева НС, Колганова МА и др. Изучение фармакокинетики препарата «КОВИД-глобулин» (специфический иммуноглобулин человека против COVID-19) (АО «Нацимбио», Россия) в рамках фазы I клинического исследования. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(2):180–6. Smolyanova TI, Bagaeva NS, Kolganova MA, et al. Phase I pharmacokinetics study of drug «COVID-globulin» (specific human immunoglobulin against COVID-19). *Drug Development & Registration*. 2022;11(2):180–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-180-186>
3. Вильданова НС, Кормщикова ЕС, Калинина ЕН и др. Этапы стандартизации препаратов антирезусного иммуноглобулина человека по показателю качества «Специфическая активность». *БИОпрепараты*.

- Профилактика, диагностика, лечение*. 2022;22(3):241–8. Vildanova NS, Kormshchikova ES, Kalinina EN, et al. Human anti-D immunoglobulin preparations: Potency standardisation milestones. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2022;22(3):241–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-3-241-248>
4. Shaz BH, Hillyer CD, Reyes GM, eds. *Transfusion medicine and hemostasis: clinical and laboratory aspect*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
5. Contreras M, Kumpel B, Olovnikova N. Anti-D prophylaxis should protect all newborns from haemolytic disease, regardless of their country of residence. *Vox Sang*. 2024;119(12):1221–2. <https://doi.org/10.1111/vox.13745>
6. El-Habil MK. Anti-D immunoglobulin versus immunoglobulin G for the treatment of acute immune thrombocytopenia in children: a 10-year retrospective study. *Lancet*. 2021;398(Suppl 1):S25. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01511-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01511-7)
7. Корнилова ОГ, Хуснатдинова ЕА, Коновалова ЕС, Волкова РА. Оценка стабильности аналитической работы методики определения антикомплемментарной активности препаратов иммуноглобулинов человека. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*.

- 2019;19(2):118–23. Kornilova OG, Khusnatdinova EA, Konovalova ES, Volkova RA. Evaluation of the stability of performance of the analytical test method used for determination of anticomplementary activity of human immunoglobulin preparations. *BIOpreparations. Prevention, Diagnostics, Treatment*. 2019;19(2):118–23 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-118-123>
8. Гегечкори ВИ, Шатилина АА, Шульга НА и др. Биологические стандартные образцы: актуальные вопросы разработки и порядка аттестации. *Эталоны. Стандартные образцы*. 2023;19(3):21–9. Gegechkori VI, Shatilina AA, Shulgina NA, et al. Biological reference materials: Topical issues of development and certification procedure. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2023;19(3):21–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-21-29>
9. Волкова РА, Фадейкина ОВ, Устинникова ОБ и др. Современные проблемы стандартных образцов лекарственных средств в Российской Федерации. *Фармация*. 2020;69(2):5–11. Volkova RA, Fadeikina OV, Ustinnikova OB, 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>
10. Кормицикова ЕС, Росина ЕВ, Воробьев КА, Парамонов ИВ. Получение стабильной формы стандартного образца содержания антител IgG человека к вирусу клещевого энцефалита. *Биотехнология*. 2021;37(2):42–52. Kormshchikova ES, Rosina EV, Vorobyov KA, Paramonov IV. Obtaining a stable form of a standard sample of human IgG antibodies to tick-borne encephalitis virus. *Russian Journal of Biotechnology*. 2021;37(2):42–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.21519/0234-2758-2021-37-3-42-52>
11. Gupta S, Upadhyay K, Schöneich C, Rathore AS. Impact of various factors on the kinetics of non-enzymatic fragmentation of a monoclonal antibody. *Eur J Pharm Biopharm*. 2022;178:131–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.08.002>
12. Jeon H, Hayes JM, Mok KH. *In silico* analysis of therapeutic antibody aggregation and the influence of glycosylation. *Methods Mol Biol*. 2022;2370:169–83. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1685-7_8
13. Liu B, Zhou X. Freeze-drying of proteins. *Methods Mol Biol*. 2021;2180:683–702. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0783-1_37
14. Генералов СВ, Комиссаров АВ, Абрамова ЕГ и др. Лиофилизация производственных штаммов вируса бешенства. *Биотехнология*. 2024;40(1):84–92. Generalov SV, Komissarov AV, Abramova EG, et al. Lyophilization of production Rabies virus strains. *Russian Journal of Biotechnology*. 2024;40(1):84–92 (In Russ.). <https://doi.org/10.56304/S0234275824010046>
15. Фадейкина ОВ, Волкова РА. Разработка порядка аттестации стандартных образцов биологических лекарственных средств. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017;51(8):44–50. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-8-44-50>
Fadeikina OV, Volkova RA. Elaboration of certification procedures for reference standards of biological drugs. *Pharm Chem J*. 2017;51:716–21. <https://doi.org/10.1007/s11094-017-1680-6>
16. Фадейкина ОВ, Волкова РА, Карпова ЕВ. Статистическая обработка результатов аттестации биологических стандартных образцов: применение критерия Манна–Уитни. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(7):54–8. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2019-53-7-54-58>
Fadeikina OV, Volkova RA, Karpova EV. Statistical analysis of results from the attestation of biological standard samples: Use of the Mann–Whitney test. *Pharm Chem J*. 2019;53:655–9. <https://doi.org/10.1007/s11094-019-02057-1>
17. Fox B, Sharp G, Atkinson E, et al. The third international standard for anti-D immunoglobulin: International collaborative study to evaluate candidate preparations. *Vox Sang*. 2019;114(7):740–8. <https://doi.org/10.1111/vox.12822>
18. Jouette S, Le Tallec D, Niewiadomska-Cimicka A, et al. Study for the establishment of the Ph. Eur. Human Anti-D immunoglobulin biological reference preparation batch 2. *Pharmeur Bio Sci Notes*. 2025;2025:1–8. PMID: 39930871
19. Fox B, Hockley J, Studholme L. The British standard for (European conformity [CE] marked) Anti-D: Its rarely discussed but important role in quantitating anti-D in patient plasma. *Transfus Med*. 2020;30(1):75–7. <https://doi.org/10.1111/tme.12649>
20. Шведова ЕВ, Клепикова АГ, Фадейкина ОВ и др. Разработка фармакопейного стандартного образца для количественного определения активности иммуноглобулина человека антирезус Rh₀(D). *Иммунология*. 2023;44(3):358–67. Shvedova EV, Klepikova AG, Fadeikina OV, et al. Development of a pharmacopoeia standard for the quantitative determination of the activity of human immunoglobulin antirhesus Rh₀(D). *Immunologiya*. 2023;44(3):358–67 (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2023-44-3-358-367>
21. Шведова ЕВ, Кудашева ЭЮ, Климов ВИ. Методы оценки специфической активности препаратов иммуноглобулина человека антирезус Rh₀(D): современное состояние проблемы. *Иммунология*. 2020;41(3):256–61. Shvedova EV, Kudasheva EY, Klimov VI. Methods for evaluating the specific activity of preparations of human antirhesus Rh₀(D): current status of the problem. *Immunologiya*. 2020;41(3):256–61 (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-256-261>
22. Калинина ЕН, Вильданова НС, Кормицикова ЕС и др. Определение критериев качества кандидата в стандартный образец содержания антител антирезус Rh₀(D). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(6):90–100. Kalinina EN, Vildanova NS, Kormshchikova ES, et al. Determination of quality criteria for candidate standard for anti-D immunoglobulin. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(6):90–100 (In Russ.). <https://doi.org/10.18699/SSMJ20230611>
23. Ferguson M, Yu MW, Heath A. Calibration of the second International Standard for hepatitis B immunoglobulin in an international collaborative study. *Vox Sang*. 2010;99(1):77–84. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2010.01314.x>
24. Канев АН, Юдина ИВ, Черепанова НС и др. Способ изготовления панели сывороток для определения антител к вирусу гепатита В. Патент Российской Федерации № 2367960; 2009. Kanev AN, Yudina IV, Cherepanova NS, et al. Method for making serum panel for evaluation of antibodies to hepatitis B virus. Patent of the Russian Federation No. 2367960; 2009 (In Russ.). EDN: YZCKXD
25. Коновалова ЕА, Росина ЕВ, Калинина ЕН и др. Получение кандидатов в стандартный образец иммуноглобулина человека против гепатита В. В кн.: *Материалы Научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Актуальные вопросы трансфузиологии и онкогематологии»*. Киров; 2024. С. 43–52. Konovalova EA, Rosina EV, Kalinina EN, et al. Obtaining candidates for a standard sample of human immunoglobulin against hepatitis B. In: *Proceedings of the Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Specialists “Topical Issues of Transfusiology and Oncohematology”*. Kirov; 2024. P. 43–52 (In Russ.). EDN: LNORWG
26. Брагина ЕА, Степанова ТФ, Плышевский ГВ, Катин АА. Сравнительная характеристика эффективности выявления антител к вирусу клещевого энцефалита в сыворотках крови людей иммуноферментным (ИФА) и серологическим (РТГА) методами. *ЗНУСО*. 2017;12(297):40–3. Bragina EA, Stepanova TF, Plyshevsky GV, Katin AA. Comparative characteristic of the effectiveness of detecting

- tick-borne encephalitis antibodies in blood serums of people using immunoenzyme (ELISA) and antibody-mediated (RTGA) methods. *ZNISO*. 2017;12(297):40–3 (In Russ.). EDN: [XIMOAD](#)
27. Kelly PH, Zhang P, Dobler G, et al. Global seroprevalence of tick-borne encephalitis antibodies in humans, 1956–2022: a literature review and meta-analysis. *Vaccines (Basel)*. 2024;12(8):854. <https://doi.org/10.3390/vaccines12080854>
28. Steininger P, Ensser A, Knöll A, Korn K. Results of tick-borne encephalitis virus (TBEV) diagnostics in an endemic area in Southern Germany, 2007 to 2022. *Viruses*. 2023;15(12):2357. <https://doi.org/10.3390/v15122357>
29. Litzba N, Zelená H, Kreil TR, et al. Evaluation of different serological diagnostic methods for tick-borne encephalitis virus; enzyme-linked immunosorbent, immunofluorescence, and neutralization assay. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2014;14(2):149–59. <https://doi.org/10.1089/vbz.2012.1287>
30. Кормщикова ЕС, Росина ЕВ, Воробьев КА и др. Способ получения стандартного образца содержания антител IgG человека к вирусу клещевого энцефалита. Патент Российской Федерации № 2735782; 2020. Kormshchikova ES, Rosina EV, Vorobiev KA, et al. Method for producing a standard sample of human IgG antibody content to tick-borne encephalitis virus. Patent of the Russian Federation No. 2735782; 2020 (In Russ.). EDN: [RJCCRK](#)
31. Wu Y, Liu X, Akhgar A, et al. Prevalence of IgG and neutralizing antibodies against *Staphylococcus aureus* alpha-toxin in healthy human subjects and diverse patient populations. *Infect Immun*. 2018;86(3):e00671-17. <https://doi.org/10.1128/IAI.00671-17>
32. Росина ЕВ, Коновалова ЕА, Зиганшина СЕ и др. Выбор компонентного состава кандидата в стандартный образец противостафилококкового иммуноглобулина человека. В кн.: *Материалы Международного научно-практического форума молодых ученых и специалистов «Ильинские чтения»*. М.; 2025. С. 280–2. Rosina EV, Konvalova EA, Ziganshina SE, et al. Selection of the component composition of a candidate for a standard sample of human antistaphylococcal immunoglobulin. In: *Proceedings of the International Scientific and Practical Forum of Young Scientists and Specialists "Ilyinsky Readings"*. Moscow; 2025. P. 280–2 (In Russ.). EDN: [IOOSAS](#)
33. Stickings P, Tierney R, Hockley J, et al. Collaborative study for the establishment of Ph. Eur. Biological Reference Preparation for Human tetanus immunoglobulin batch 2. *Pharmeur Bio Sci Notes*. 2024;2024:1–11. PMID: 38252512
34. Абрамова ЕГ, Лобовикова ОА, Шульгина ИВ и др. Разработка стандартного образца предприятия (СОП) специфической активности иммуноглобулина антирабического из сыворотки крови лошади. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;21(4):160–4. Abramova EG, Lobovikova OA, Shulgina IV, et al. Development of quality control sample to assess specific activity of anti-rabies immunoglobulin obtained from equine blood serum. *Drug Development & Registration*. 2017;21(4):160–4 (In Russ.). EDN: [ZTWVDT](#)
35. Савенкова АА, Генералов СВ, Абрамова ЕГ и др. Современное состояние пассивной иммунопрофилактики бешенства. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2025;28(2):31–9. Savenkova AA, Generalov SV, Abramova EG, et al. Current state of passive Rabies immunoprophylaxis. *Problems of Biological Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2025;28(2):31–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877313-2025-02-05>
36. Гаврилова ЕВ, Максюттов РА, Шелкунов СН. Ортопоксвирусные инфекции: эпидемиология, клиника, диагностика (обзор). *Проблемы особо опасных инфекций*. 2013;(4):82–8. Gavrilova EV, Maksyutov RA, Shchelkunov SN. Orthopoxvirus infections: Epidemiology, clinical picture, diagnostics (scientific review). *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2013;(4):82–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2013-4-82-88>
37. Miescher SM, Huber TM, Kühne M, et al. *In vitro* evaluation of cytomegalovirus-specific hyperimmune globulins vs. standard intravenous immunoglobulins. *Vox Sang*. 2015;109(1):71–8. <https://doi.org/10.1111/vox.12246>
38. Huang Y, Guo X, Song Q, et al. Cytomegalovirus shedding in healthy seropositive female college students: A 6-month longitudinal study. *J Infect Dis*. 2018;217(7):1069–73. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix679>
39. Кудашева ЭЮ, Исрафилов АГ, Загидуллин НВ, Хабибуллина ВВ. Разработка препарата антицитомегаловирусного иммуноглобулина для внутривенного введения. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2010;3(39):51–2. Kudasheva EYu, Israfilov AG, Zagidullin NV, Khabibullina VV. Development of an anti-cytomegalovirus immunoglobulin preparation for intravenous administration. *BIOpreparats. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2010;3(39):51–2 (In Russ.). EDN: [REFPZN](#)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **Е.С. Кормщикова** – концепция работы, формулировка выводов, редактирование текста рукописи; **Е.Н. Калинина** – анализ источников литературы, написание текста рукописи, формулировка выводов; **Е.А. Коновалова** – оформление и редактирование текста рукописи, анализ источников литературы; **Е.В. Росина, Н.С. Вильданова, С.Е. Зиганшина** – анализ источников литературы, редактирование текста рукописи; **К.А. Воробьев, И.В. Парамонов** – участие в формулировке выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Благодарности. Коллектив авторов благодарит Н.М. Поздеева, М.А. Логинову и Д.А. Дьяконова за ценные консультации при подготовке рукописи статьи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **E.S. Kormshchikova** developed the study concept, formulated the conclusions, and edited the manuscript. **E.N. Kalinina** analysed the references, drafted the manuscript text, and formulated conclusions. **E.A. Konvalova** analysed the references and edited the manuscript text. **E.V. Rosina, N.S. Vildanova, S.E. Ziganshina** analysed the literature sources, and edited the manuscript. **K.A. Vorobiev, I.V. Paramonov** participated in formulating the conclusions and approved the manuscript for publication.

Acknowledgements. The team of authors thanks N.M. Pozdeev, M.A. Loginova and D.A. Dyakonov for valuable advice in preparing the manuscript.

Об авторах / Authors

Кормщикова Елена Сергеевна, канд. биол. наук / **Elena S. Kormshchikova**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8158-8445>

Калинина Елена Николаевна / **Elena N. Kalinina**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9754-5522>

Коновалова Екатерина Анатольевна / **Ekaterina A. Konovalova**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8508-6365>

Росина Елена Владимировна / **Elena V. Rosina**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0228-5115>

Вильданова Наталия Сергеевна / **Natalia S. Vildanova**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0791-0571>

Зиганшина Светлана Евгеньевна / **Svetlana E. Ziganshina**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0949-3783>

Воробьев Константин Анатольевич, д-р биол. наук / **Konstantin A. Vorobiev**, Dr. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4386-5835>

Парамонов Игорь Владимирович, д-р мед. наук / **Igor V. Paramonov**, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7205-912X>

Поступила 12.08.2025

После доработки 02.10.2025

Принята к публикации 12.12.2025

Received 12 August 2025

Revised 2 October 2025

Accepted 12 December 2025