

ISSN 2221-996X (Print)
ISSN 2619-1156 (Online)

БИОПРЕПАРАТЫ

ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

BIOLOGICAL PRODUCTS.
PREVENTION, DIAGNOSIS, TREATMENT

| | |
|--------------|---------|
| Том / Volume | № / No. |
| 25 | 4 |
| 2025 | |

ТЕМА НОМЕРА

**Препараты моноклональных антител и иммуноглобулинов:
от разработки до клинического применения**



www.biopreparations.ru



Уважаемые коллеги!

Уникальное свойство антигенсвязывающего региона молекулы антитела специфически связываться с конкретным эпитопом (антigenной детерминантой) антигена, а также значительные достижения в сфере биотехнологии и молекулярной биологии позволили уже в 1986 году создать первый лекарственный препарат мышиных моноклональных антител — мурономаб. В последующем были получены химерные, гуманизированные и полностью человеческие моноклональные антитела, которые в силу своей высокой специфичности к определенным мишениям нашли применение в терапии онкологических, аутоиммунных, атопических заболеваний, неврологических расстройств, а также в качестве средств профилактики отдельных нозологических форм инфекций, таких как бешенство, респираторно-синцитиальная инфекция, COVID-19 и др.

Появление на фармацевтическом рынке препаратов моноклональных антител ознаменовало новый этап в развитии медицины — переход к концепции таргетной терапии. В настоящее время сектор этих лечебных препаратов занимает существенную часть биофармацевтического рынка. В то же время продолжаются активный поиск и разработка новых препаратов антител, в том числе биспецифичных, комбинированных, конъюгированных.

Все более расширяющийся перечень вновь регистрируемых лекарственных препаратов моноклональных антител не снижает интерес исследователей к большой группе лекарственных препаратов поликлональных антител, полученных из плазмы крови. Несмотря на более чем 40-летний опыт клинического применения препаратов иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения по обширному спектру нозологических форм заболеваний и использование хорошо отработанных и проверенных временем методов их производства, вопросы вирусной безопасности, специфической активности и стандартизации таких препаратов остаются актуальными направлениями научных исследований. Вывод на отечественный фармацевтический рынок потенциально дефицитных высокоэффективных и безопасных препаратов поликлональных и моноклональных антител, предназначенных для специфической профилактики или лечения инфекционных, онкологических, аутоиммунных, аллергических и других заболеваний человека, является приоритетной задачей, стоящей перед отечественным здравоохранением.

В данном тематическом выпуске журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» представлены результаты исследований по разработке препаратов поликлональных и моноклональных антител для профилактики и лечения актуальных инфекционных заболеваний: бешенство, вирусный гепатит В, COVID-19. Также в номере освещены проблемные вопросы стандартизации лекарственных препаратов иммуноглобулина человека нормального, специфических и специальных.

Не сомневаюсь в том, что представленные в данном выпуске статьи привлекут внимание значительной аудитории исследователей и специалистов различных областей медицины.

С уважением,
доктор медицинских наук, профессор
МОСЯГИН Вячеслав Дмитриевич

BIOLOGICAL PRODUCTS. PREVENTION, DIAGNOSIS, TREATMENT

Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie

ТОМ 25, № 4, 2025

Научно-практический журнал

Выходит ежеквартально (четыре выпуска в год)

Основан в 2001 году

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Журнал входит в Единый государственный перечень научных изданий (ЕГПНИ) – «Белый список» (уровень 2), а также в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и на соискание ученой степени доктора наук. Журнал принимает статьи по следующим научным специальностям: биотехнология, молекулярная биология, вирусология, микробиология, аллергология и иммунология.

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 0,766.

Журнал индексируется в базах данных: Scopus, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), Russian Science Citation Index (RSCI), RUSMED, Chemical Abstract Service (CAS), BASE, NLM каталог, DOAJ, Ulrichsweb и др.

Плата за публикацию статей и рецензирование рукописей не взимается.

Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution International CC BY 4.0.

VOLUME 25, NO. 4, 2025

Research and practice journal

Published quarterly (four issues per year)

Founded in 2001

Founder:

Federal State Budgetary Institution “Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products)

The journal is included in the Unified State List of Scientific Publications (“White List”) and the List of peer-reviewed scientific publications that the State Commission for Academic Degrees and Titles recommends for publishing the main scientific results of theses for Candidate of Science and Doctor of Science degrees. Articles submitted to the journal should cover the following fields of research: biotechnology, molecular biology, virology, microbiology, allergology and immunology.

The journal's two-year RISC impact factor is 0.766.

The journal is indexed in the following databases: Scopus, Russian Index of Science Citation (RISC), Russian Science Citation Index (RSCI), RUSMED, Chemical Abstract Service (CAS), BASE, NLM Catalog, DOAJ, Ulrichsweb, etc.

There is no fee for publishing articles and reviewing manuscripts.

The content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International licence (CC BY 4.0).

На обложке: Вирус бешенства, 3D-изображение (лицензированное изображение фотобанка ООО «Фотодженика» <https://photogenica.ru/zoom/PHX438450910/>)

Cover image: Rabies virus, 3D Illustration (a licensed image from the Photogenica image bank <https://photogenica.ru/zoom/PHX438450910/>)

Главный редактор

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф., Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Игнатьев Георгий Михайлович, д-р мед. наук, проф., ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Москва, Россия)

Хаитов Муса Рахимович, д-р мед. наук, проф., академик РАН, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Гойкарова Ольга Юрьевна, канд. биол. наук, доц., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

В журнале публикуются обзорные, оригинальные, дискуссионные статьи по вопросам разработки регуляторных процедур, стандартизации, контроля качества, производства и применения терапевтических, профилактических и диагностических биологических лекарственных препаратов – иммунобиологических, биотехнологических, генотерапевтических и лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови человека и животных; а также различных групп иммуномодулирующих лекарственных препаратов и биомедицинских клеточных продуктов.

Редакционная коллегия

Авдеева Жанна Ильдаровна, д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия)

Агафонов Александр Петрович, д-р биол. наук, ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия)

Акоста Бас Кармен, PhD, проф., Латиноамериканский институт биотехнологий «Мечников» (Манагуа, Никарагуа)

Аракелов Сергей Александрович, канд. биол. наук, ФГУП «СПбНИИВС» ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия)

Бондарев Владимир Петрович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ЦСП» ФМБА России (Москва, Россия)

Борисевич Игорь Владимирович, д-р мед. наук, проф., ФМБА России (Москва, Россия)

Борисевич Сергей Владимирович, д-р биол. наук, проф., академик РАН, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России (Сергиев Посад, Московская область, Россия)

Брико Николай Иванович, д-р мед. наук, проф., академик РАН, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Валента Рудольф, MD, проф., Венский медицинский университет (Вена, Австрия)

Гасич Елена Леонидовна, д-р биол. наук, доц., ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» (Минск, Республика Беларусь)

Гинцбург Александр Леонидович, д-р биол. наук, проф., академик РАН, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (Москва, Россия)

Дмитриев Игорь Павлович, канд. биол. наук, Университет Вашингтона в Сент-Луисе (Сент-Луис, штат Миссури, США)

Иванов Вячеслав Борисович, д-р мед. наук, проф., «Филиал ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии в г. Москве» (Москва, Россия)

Климов Владимир Иванович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Коровкин Алексей Сергеевич, канд. мед. наук, ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Москва, Россия)

Лакота Ян, д-р мед. наук, Институт нормальной и патологической физиологии Центра экспериментальной медицины Словацкой академии наук (Братислава, Словакия)

Логунов Денис Юрьевич, д-р биол. наук, академик РАН, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (Москва, Россия)

Мельникова Екатерина Валерьевна, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Миронов Александр Николаевич, д-р мед. наук, проф., ООО «Национальное агентство лекарственных средств» (Москва, Россия)

Мовсесянц Арташес Авакович, д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия)

Мосягин Вячеслав Дмитриевич, д-р мед. наук, проф., «Филиал ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии в г. Москве» (Москва, Россия)

Свитич Оксана Анатольевна, д-р мед. наук, академик РАН, ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Москва, Россия)

Смит Елена, канд. биол. наук, Центр передовых мРНК-технологий Санофи (Уолтем, штат Массачусетс, США)

Стома Игорь Олегович, д-р мед. наук, проф., УО «Гомельский государственный медицинский университет» (Гомель, Республика Беларусь)

Фадейкина Ольга Васильевна, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Хамитов Равиль Авгатович, д-р мед. наук, проф., АО «Генериум» (пос. Вольгинский, Владимирская область, Россия)

Шустов Александр Вячеславович, канд. биол. наук, Национальный центр биотехнологии (Астана, Казахстан)

Учредитель и издатель
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Шеф-редактор
Федотова Ольга Федоровна
+7 (495) 121-06-00 (доб. 63-05)
Fedotovaof@expmed.ru

Ответственный редактор тематического выпуска
Мосягин Вячеслав Дмитриевич,
д-р мед. наук, проф.

Научные редакторы
Гукасова Надежда Вадимовна,
канд. биол. наук
Ершов Павел Викторович,
канд. биол. наук

Редактор
Калиничев Сергей Анатольевич,
канд. фарм. наук

Редактор перевода
Агафоничева Тамара Владимировна

Менеджер по развитию
Мжельский Александр Анатольевич

Адрес учредителя, издателя и редакции
127051, Москва,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2
тел.: +7 (499) 190-18-18
(доб. 63-42, 63-02, 63-35)
biorpreparaty@expmed.ru

Исполнитель
ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва,
ул. Летниковская, д. 4, стр. 5

Типография
ООО «Издательство «Триада»: 170034,
Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514

Тираж
100 экз. Цена свободная

Подписано в печать
15.12.2025

Дата выхода в свет
30.12.2025

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России» – 57941,
в каталоге агентства «Урал-Пресс» –
57941

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-82918 от 14 марта 2022 г.

© Составление. Оформление.
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России,
2025

СОДЕРЖАНИЕ

Тема номера:

ПРЕПАРАТЫ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ И ИММУНОГЛОБУЛИНОВ: ОТ РАЗРАБОТКИ ДО КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

А.Ю. Бутырский, А.С. Коровкин, А.А. Мовсесянц, В.А. Меркулов
Обзор результатов клинических и пострегистрационных исследований препаратов антирабических моноклональных антител для постэкспозиционной профилактики бешенства365

С.В. Борисевич, В.В. Рубцов, М.Н. Писцов, С.Я. Логинова,
В.Т. Кротков, Р.В. Сахаров, Д.А. Кузнецов, Т.Е. Сизикова,
С.В. Савенко, К.И. Яновская, А.В. Овчинников, А.Н. Миронов
Защитная эффективность комбинированного препарата моноклональных антител докаравимаба и миромавимаба в отношении классического вируса бешенства:
доклиническое исследование на мышах BALB/c376

Т.Н. Барыбина, Н.М. Фаустова, М.В. Карлина, В.М. Косман,
П.П. Солодков, С.В. Кулемзин, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров
Оценка фармакокинетики двух моноклональных антител IgG1 каппа, нейтрализующих SARS-CoV-2: исследование на сирийских хомяках и аутбредных мышах линии ICR CD1389

А.В. Иванов, О.В. Белякова, А.И. Семичева, Т.В. Вязникова,
Е.И. Сакянц, Т.И. Смолянова, А.Р. Соколова, Д.М. Трофимов,
А.М. Николаева
Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения: разработка, контроль качества, исследование вирусной безопасности и фармакокинетики400

Е.С. Кормщикова, Е.Н. Калинина, Е.А. Коновалова, Е.В. Росина,
Н.С. Вильданова, С.Е. Зиганшина, К.А. Воробьев, И.В. Парамонов
Стандартные образцы для оценки специфической активности лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека: обзор литературы413

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

И.А. Алексеева, Д.Н. Лепихова, О.Ю. Борисова, А.С. Пименова,
И.Ю. Андриевская, И.В. Ибрагимхалилова
Иммунобиологические свойства циркулирующих штаммов *Bordetella pertussis*: кандидатные штаммы для изготовления коклюшных вакцин428

А.В. Солдатенкова, Н.Г. Сидоров, С.А. Лазарев, А.П. Жеребцов,
Н.А. Михайлова
Комплекс антигенов условно-патогенных бактерий: оценка защитных свойств и токсичности на мышах438

Н.В. Панькова, И.А. Ленёва, И.Н. Фалынскова, А.В. Иванина,
Е.С. Коровкина, О.Э. Хуттунен, А.С. Кириянова, С.В. Шереметьев,
Д.В. Лоншаков

Противовирусный препарат на основе интерферона альфа-2b для ингаляций: исследование эффективности, субхронической токсичности и токсикокинетики на грызунах448

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ВАКЦИНЫ

А.В. Зотова, О.А. Свитич
Вакцины против ветряной оспы и опоясывающего герпеса: от живых аттенуированных вакцин к генно-инженерным препаратам461

Выбор редакции475

Благодарности рецензентам478

BIOLOGICAL PRODUCTS. PREVENTION, DIAGNOSIS, TREATMENT

Editor-in-Chief

Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Deputy Editors-in-Chief

Georgy M. Ignatyev, Dr. Sci. (Med.), Prof., I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera (Moscow, Russia)
Musa R. Khaitov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Research Center "Institute of Immunology" (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Olga Yu. Goykalova, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

The journal *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment* publishes reviews, original articles, and discussion articles on such issues as development of regulatory procedures, standardisation, quality control, production, and use of biological products for disease prevention, diagnosis, and treatment: immunobiological, biotechnological, and gene therapy products, human and animal blood plasma products, as well as various groups of immunomodulatory and cell-based medicinal products.

Editorial Board

Zhanna I. Avdeeva, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)

Alexander P. Agafonov, Dr. Sci. (Biol.), State Research Center for Virology and Biotechnology "Vector" (Koltovo, Novosibirsk Region, Russia)

Carmen Acosta Bas, PhD (Health Sci.), Prof., Latin-American Institute of Biotechnology MECHNIKOV (Managua, Nicaragua)

Sergey A. Arakelov, Cand. Sci. (Biol.), Saint-Petersburg Scientific Research Institute of Vaccines and Serums and the Enterprise for the Production of Bacterial Preparations (Saint Petersburg, Russia)

Vladimir P. Bondarev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency (Moscow, Russia)

Igor V. Borisevich, Dr. Sci. (Med.), Prof., Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia)

Sergey V. Borisevich, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Acad. RAS, 48 Central Scientific Research Institute (Sergiev Posad, Moscow Region, Russia)

Nikolay I. Briko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Rudolf Valenta, MD, PhD, Prof., Medical University of Vienna (Vienna, Austria)

Elena L. Gasich, Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health (Minsk, Republic of Belarus)

Aleksandr L. Gintsburg, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Acad. RAS, National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya (Moscow, Russia)

Igor P. Dmitriev, Cand. Sci. (Biol.), Washington University in St. Louis (Saint Louis, Missouri, United States)

Vyacheslav B. Ivanov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Branch of the Military Medical Academy in Moscow (Moscow, Russia)

Vladimir I. Klimov, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Alexey S. Korovkin, Cand. Sci. (Med.), I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera (Moscow, Russia)

Ján Lakota, MD, PhD, Institute of Normal and Pathological Physiology at the Centre of Experimental Medicine of the Slovak Academy of Sciences (Bratislava, Slovakia)

Denis Y. Logunov, Dr. Sci. (Biol.), Acad. RAS, National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya (Moscow, Russia)

Ekaterina V. Melnikova, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Aleksandr N. Mironov, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Agency of Medicines (Moscow, Russia)

Artashes A. Movsesyants, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)

Vyacheslav D. Mosyagin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Branch of the Military Medical Academy in Moscow (Moscow, Russia)

Oxana A. Svitich, Dr. Sci. (Med.), Acad. RAS, I. Mechnikov Research Institute of Vaccine and Sera (Moscow, Russia)

Elena Smith, Cand. Sci. (Biol.), Sanofi's mRNA Center of Excellence (Waltham, Massachusetts, United States)

Igor O. Stoma, Dr. Sc. (Med.), Gomel State Medical University (Gomel, Republic of Belarus)

Olga V. Fadeikina, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Ravil A. Khamitov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Generium JSC (Vologinsky, Vladimir Region, Russia)

Alexandr V. Shustov, Cand. Sci. (Biol.), National Center for Biotechnology (Astana, Kazakhstan)

Founder and publisher

Federal State Budgetary Institution
“Scientific Centre for Expert Evaluation
of Medicinal Products” of the Ministry
of Health of the Russian Federation

Managing Editor

Olga F. Fedotova

+7 (495) 121-06-00 (63-05)

Fedotovaof@expmed.ru

Guest Editor for the Special Issue

Vyacheslav D. Mosyagin, Dr. Sci. (Med.), Prof.

Science Editors

Nadezhda V. Gukasova, Cand. Sci. (Biol.)

Pavel V. Ershov, Cand. Sci. (Biol.)

Editor

Sergey A. Kalinichev, Cand. Sci. (Pharm.)

Translation Editor

Tamara V. Agafonycheva

Development Manager

Alexander A. Mzhelsky

**Postal address of the founder,
publisher, and editorial office**

8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051

Tel.: +7 (499) 190-18-18

(63-42, 63-02, 63-35)

biopreparaty@expmed.ru

Contract publisher

NEICON ISP LLC: 4/5 Letnikovskaya St.,
Moscow 115114

Printing office

Triada Publishing House LLC:
9 Tchaikovsky Ave, office 514, Tver
170034

Print run

100 copies. Free price

Passed for printing

15 December 2025

Date of publication

30 December 2025

Subscription codes

Pressa Rossii catalogue: 57941

Ural-Press agency catalogue: 57941

The journal is registered as a mass medium by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications. Certificate PI No. FS77-82918 dated 14 March 2022

© Compilation, design. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2025

CONTENTS

Issue topic

**MONOClonal antibodies and immunoglobulins:
from design to clinical use**

A.Yu. Butirskiy, A.S. Korovkin, A.A. Movsesyants, V.A. Merkulov
**Clinical trials and post-marketing studies of anti-rabies
monoclonal antibodies for post-exposure prevention: A review....365**

S.V. Borisovich, V.V. Rubtsov, M.N. Pistsov, S.Ya. Loginova,
V.T. Krotkov, R.V. Sakharov, D.A. Kuznetsov, T.E. Sizikova,
S.V. Savchenko, K.I. Yanovskaya, A.V. Ovchinnikov, A.N. Mironov
**Protective efficacy of combined monoclonal antibody
docaravimab and miromavimab preparation against
classical rabies virus: A preclinical study in BALB/c mice376**

T.N. Barybina, N.M. Faustova, M.V. Karlina, V.M. Kosman,
P.P. Solodkov, S.V. Kulemin, M.N. Makarova, V.G. Makarov
**Pharmacokinetic assessment of two IgG1 kappa monoclonal
antibodies neutralising the SARS-CoV-2: A study
in Syrian hamsters and ICR CD1 outbred mice389**

A.V. Ivanov, O.V. Beliakova, A.I. Semicheva, T.V. Vyaznikova,
E.I. Sakanjan, T.I. Smolyanova, A.R. Sokolova, D.M. Trofimov,
A.M. Nikolaeva
**Human hepatitis B immunoglobulin for intravenous
administration: Development, quality control, viral safety,
and pharmacokinetics research400**

E.S. Kormshchikova, E.N. Kalinina, E.A. Konovalova, E.V. Rosina,
N.S. Vildanova, S.E. Ziganshina, K.A. Vorobiev, I.V. Paramonov
**Reference standards for evaluating the potency of human
immunoglobulin preparations: Literature review413**

BIOLOGICAL PRODUCTS: PRECLINICAL STUDIES

I.A. Alekseeva, D.N. Lepikhova, O.Yu. Borisova, A.S. Pimenova,
I.Yu. Andrievskaya, I.V. Ibragimkhaliilova

**Immunobiological properties of circulating *Bordetella pertussis*
strains: Candidate strains for production of pertussis vaccines428**

A.V. Soldatenkova, N.G. Sidorov, S.A. Lazarev, A.P. Zhrebtskov,
N.A. Mikhailova

**Antigen complex of opportunistic bacteria:
Assessment of protective properties and toxicity in mice.....438**

N.V. Pankova, I.A. Leneva, I.N. Falynskova, A.V. Ivanina,
E.S. Korovkina, O.E. Khuttunen, A.S. Kiryanova, S.V. Sheremetev,
D.V. Lonshakov

**Antiviral inhalation medicinal product based on interferon
alpha-2b: A study of efficacy, subchronic toxicity,
and toxicokinetics in rodents.....448**

VIRUS VACCINES

A.V. Zotova, O.A. Svitich

**Varicella and Herpes zoster vaccines: from live attenuated
vaccines to genetically engineered products.....461**

Editor's choice475

Acknowledgments to our reviewers478

УДК 578.824.11:616–097.3

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-365-375>



Обзор | Review



Обзор результатов клинических и пострегистрационных исследований препаратов антирабических моноклональных антител для постэкспозиционной профилактики бешенства

А.Ю. Бутырский¹ , А.С. Коровкин^{1,2,✉} , А.А. Мовсесянц¹ , В.А. Меркулов^{1,3}

¹ 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

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Малый Казенный пер., д. 5а, Москва, 105064, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Коровкин Алексей Сергеевич; a.s.korovkin@gmail.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Бешенство является абсолютно смертельным заболеванием при отсутствии адекватной антирабической помощи, которая в ряде случаев требует введения препаратов антирабического иммуноглобулина (АИГ) в сочетании с антирабической вакциной. Учитывая проблемы с поставками АИГ, получаемого из донорской крови, в мире ведутся разработки препаратов на основе нейтрализующих антирабических моноклональных антител (МкАТ), которые могут быть востребованы и в российской системе здравоохранения. **ЦЕЛЬ.** Описательный обзор результатов разработки, клинических и пострегистрационных исследований безопасности и эффективности препаратов антирабических моноклональных антител, предназначенных для постэкспозиционной профилактики бешенства в комбинации с антирабической вакциной.

ОБСУЖДЕНИЕ. В настоящее время в мире зарегистрированы три препарата антирабических МкАТ: два препарата в Индии – рекомбинантное человеческое антирабическое антитело и комбинированный препарат докаравимаба и миромавимаба; один препарат в Китае – ормутивимаб. Доклинические исследования подтвердили способность препаратов нейтрализовать вирус бешенства, в том числе уличные штаммы. В ходе проведения клинических исследований был установлен благоприятный профиль безопасности препаратов антирабических МкАТ (большинство нежелательных явлений носили транзиторный характер и разрешались самостоятельно) и отсутствие иммунной интерференции с вводимыми антирабическими вакцинами. Применение всех перечисленных препаратов не приводило к изменению иммунного ответа на завершенный курс вакцинации антирабической вакциной по сравнению с препаратами человеческого АИГ – на 42 сут исследования (через 4 нед. после введения последней дозы антирабической вакцины) титры вируснейтрализующих антител достигали 31,12 МЕ/мл для препарата рекомбинантного человеческого антирабического антитела и 122 МЕ/мл для комбинированного препарата докаравимаба и миромавимаба. В ходе контролируемых клинических исследований и пострегистрационных исследований препарата рекомбинантного человеческого антирабического антитела

© А.Ю. Бутырский, А.С. Коровкин, А.А. Мовсесянц, В.А. Меркулов, 2025

и комбинированного препарата докаравимаба и миромавимаба не было зарегистрировано эпизодов заболевания бешенством у пациентов, получавших постэкспозиционную профилактику исследуемыми препаратами и антирабической вакциной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Препараты антирабических МкАТ представляют собой эффективную и безопасную альтернативу при реализации схемы постэкспозиционной профилактики бешенства, что подтверждено мировым опытом их применения. Внедрение таких препаратов в практику комплексной антирабической помощи в Российской Федерации позволит преодолеть потенциальный дефицит препаратов антирабических иммуноглобулинов. Ключевыми задачами для регистрации препаратов антирабических МкАТ являются оценка их кросс-реактивности с тканями человека *ex vivo* и подтверждение нейтрализующей активности против вирусных изолятов, циркулирующих в России и сопредельных государствах.

Ключевые слова: бешенство; постэкспозиционная профилактика; антирабический иммуноглобулин; антирабические вакцины; антирабические моноклональные антитела; клинические исследования

Для цитирования: Бутырский А.Ю., Коровкин А.С., Мовсесянц А.А., Меркулов В.А. Обзор результатов клинических и пострегистрационных исследований препаратов антирабических моноклональных антител для постэкспозиционной профилактики бешенства. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2025;25(4):365–375. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-365-375>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200103-5).

Потенциальный конфликт интересов. В.А. Меркулов (с 2021 г.) является главным редактором, А.С. Коровкин (с 2024 г.) и А.А. Мовсесянц (с 2001 г.) – члены редакционной коллегии журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical trials and post-marketing studies of anti-rabies monoclonal antibodies for post-exposure prevention: A review

Alexey Yu. Butirskiy¹ , Alexey S. Korovkin^{1,2} , Artashes A. Movsesyants¹ , Vadim A. Merkulov^{1,3} 

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 5A Maly Kazenny Ln., Moscow 105064, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Alexey S. Korovkin; a.s.korovkin@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. Rabies is an invariably fatal disease having no adequate cure; in some cases it requires administration of rabies immunoglobulin combined with rabies vaccine. Given the supply constraints of rabies immunoglobulin derived from donor blood, research is underway worldwide to develop preparations based on neutralising monoclonal antibodies (mAbs), which are potentially relevant for the Russian healthcare system.

AIM. This study aimed to perform a narrative review of the development, clinical trials, and post-marketing safety and efficacy studies of rabies monoclonal antibodies intended for post-exposure prophylaxis in combination with rabies vaccination.

DISCUSSION. Currently, three rabies mAb drugs have been registered worldwide. Of them, two are manufactured in India (a recombinant human anti-rabies antibody; a combination drug of docaravimab and miromavimab) and one in China (ormutivimab). Preclinical studies of these drugs have confirmed their ability to neutralise the rabies virus, including wild strains. Clinical trials have established a favourable safety profile for these anti-rabies mAbs (adverse events are generally transient and self-resolving) and a lack of immune interference with administered rabies vaccines. Administration of all the above drugs did not change immune response to the complete course of anti-rabies vaccination, unlike human immunoglobulin preparations. On Day 42 (4 weeks after the last dose of rabies vaccine), virus-neutralising antibody titers reached 31.12 IU/mL for the recombinant human rabies antibody preparation and 122 IU/mL for docaravimab and miromavimab combination. Controlled clinical trials and post-registration studies of the recombinant human rabies antibody and docaravimab-miromavimab combination showed no rabies episodes in patients receiving post-exposure prophylaxis with the study drugs and the rabies vaccine.

CONCLUSIONS. Anti-rabies mAb preparations are an effective and safe option for post-exposure rabies prophylaxis, confirmed by their worldwide use. Integrating these drugs into comprehensive patient care will help overcome the potential shortage of rabies immunoglobulins in the Russian Federation. When registering anti-rabies mAbs, key objectives are to assess cross-reactivity with human tissues *ex vivo* and confirm neutralising activity against viral isolates common in Russia and the neighbouring countries.

Keywords: rabies; post-exposure prophylaxis; rabies immunoglobulin; rabies vaccines; monoclonal antibodies; mAbs; clinical trials

For citation: Butirskiy A.Yu., Korovkin A.S., Movsesyants A.A., Merkulov V.A. Clinical trials and post-marketing studies of anti-rabies monoclonal antibodies for post-exposure prevention: A review. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2025;25(4):365–375. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-365-375>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D registry No. 124022200103-5).

Disclosure. V.A. Merkulov has been the Editor-in-Chief of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment* since 2021. A.S. Korovkin and A.A. Movsesyants have been members of the Editorial Board of the journal since 2024 and 2001, respectively. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бешенство – это зоонозное вирусное заболевание с летальным исходом при отсутствии своевременного лечения. Клиническая картина характеризуется прогрессирующим острым вирусным энцефалитом. Большинство случаев бешенства в мире развиваются вследствие укусов инфицированными животными, чаще всего собаками. Последствия воздействия вируса бешенства зависят от ряда факторов, включая локализацию и тяжесть ранения (укуса), а также своевременность оказания антирабической медицинской помощи в формате постэкспозиционной профилактики (ПЭП) [1]. Согласно данным по восточноафриканскому региону, в отсутствие ПЭП вероятность развития бешенства при укусе инфицированным животным в область головы может достигать 55%, в область верхних конечностей – 22%, туловища – 9%, нижних конечностей – 12% соответственно [2].

ПЭП представляет собой комплекс мер, включающий местную обработку раны и иммунизацию только антирабической вакциной (АРВ) либо комплексную профилактику с ис-

пользованием АРВ и антирабического иммуноглобулина (АИГ) гетерологичного (из плазмы крови лошадей) или гомологичного (антирабический иммуноглобулин человеческий, АИГЧ). АРВ формирует активный постvakцинальный иммунитет. Применение АИГ – метод пассивной иммунизации, обеспечивающий нейтрализацию вируса бешенства в месте укуса до формирования специфического иммунного ответа за счет продукции вируснейтрализующих антител. При комбинированном назначении АРВ и АИГЧ сначала вводят АИГЧ, затем начинают вакцинацию. Антирабические препараты назначают как можно раньше после контакта с бешеным, подозрительным на бешенство или неизвестным животным. Гетерологичный иммуноглобулин назначают, как правило, не позднее 3 сут после контакта, АИГЧ – не позднее чем через 7 сут после потенциальной экспозиции.

Применяемые в настоящее время АИГ производят из донорской человеческой крови или плазмы, а также из плазмы крови лошадей. Считается, что человеческий и лошадиный АИГ

эквивалентны по профилактической эффективности [3]. Тем не менее существуют проблемы с применением АИГ, такие как недостаточные объемы производства, ограничения логистики и необходимость обеспечения холодовой цепи, что особенно важно для высокондемичных стран. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире не более 2% пациентов обеспечиваются АИГ при наличии показаний к его введению¹ [4].

Для преодоления ограничений, связанных с производством иммуноглобулинов из донорского материала, был разработан способ пассивной иммунизации с применением препаратов моноклональных антител (МкАТ), высокоспецифичных к вирусу бешенства. МкАТ производятся с использованием технологии рекомбинантной ДНК в контролируемых условиях, а стоимость производства МкАТ постоянно снижается.

Цель работы – описательный обзор результатов разработки, клинических и пострегистрационных исследований безопасности и эффективности препаратов антирабических моноклональных антител, предназначенных для постэкспозиционной профилактики бешенства в комбинации с антирабической вакциной.

Поиск публикаций по разработке, клиническим исследованиям и применению антирабических МкАТ был выполнен по базам данных PubMed, clinicaltrials.gov за период 2011–2025 гг. по следующим ключевым словам: «rabies virus», «monoclonal antibody», «post-exposure prophylaxis», «clinical trials», «rabies vaccine», «rabies immunoglobulin».

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Стратегия постэкспозиционной профилактики бешенства

Тактика и процедура проведения ПЭП определяются категорией риска воздействия ви- руса бешенства, которая классифицируется в зависимости от вида контакта с животным. Рекомендуемые схемы введения АРВ и АИГ в соответствии с категориями риска в Российской Федерации представлены в таблице 1S (опубликована на сайте журнала²).

Согласно СанПиН 3.3686-21³ комбинирован- ный курс иммунизации АРВ и АИГ назначают во всех случаях, когда есть угроза возникновения

заболевания с коротким инкубационным периодом: при повреждениях опасной локализации, множественных и обширных укусах, а также повреждениях, нанесенных дикими и домашними хищными животными с подтвержденным или неизвестным диагнозом, и укусах летучими мышами. В соответствии с требованиями ВОЗ введение АИГ совместно с АРВ показано при контактах III категории риска воздействия вируса бешенства [1].

Эпидемиологическая ситуация по бешенству в Российской Федерации остается неблагоприятной [5]. Ежегодно в России около 350 тыс. человек нуждаются в ПЭП с применением АИГ в комбинации с АРВ⁴. Наиболее часто используемым препаратом является АИГ из сыворотки крови лошади [6]. Однако применение гетерологичных АИГ сопряжено с рисками. По данным пострегистрационного мониторинга препаратов гетерологичных АИГ, из 25 сообщений зарегистрированы случаи анафилактического шока (1 случай), васкулита (1 случай), сывороточная болезнь (6 случаев), крапивница (7 случаев), кожные реакции (5 случаев), местные и общие реакции (5 случаев) [7]. Для снижения частоты нежелательных явлений актуальна разработка иммуноглобулина из сыворотки крови человека [8].

Согласно позиции ВОЗ по антирабическим вакцинам ввиду сложностей с производством и распространением АИГЧ рекомендуется в качестве альтернативы применять препараты антирабических МкАТ [1]. В настоящее время в мире зарегистрированы три препарата антирабических МкАТ, которые рекомендованы ВОЗ (табл. 1).

Препарат на основе рекомбинантных че- ловеческих МкАТ IgG1 был первоначально разработан компанией MassBiologics (США) под кодом 17C7, а впоследствии лицен- зия на его производство была приобрете- на компанией Serum Institute of India (Индия). Мишенью антитела 17C7 является конфор- мационный эпипот в районе III антигенного сайта внешнего домена G-гликопротеина ви- руса бешенства (а.о. 336–342) [10]. В экспери- менте на хомяках МкАТ 17C7 продемонстри- ровали более высокую нейтрализующую активность в отношении фиксированного штам- ма вируса бешенства в тесте летального за-ражения, чем лошадиный или человеческий АИГ,

¹ Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2. Good manufacturing practices and inspection. 2nd ed. Geneva: WHO; 2007.

² <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-365-375-table-s1>

³ СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (утв. поста- новлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4).

⁴ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государ-ственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2025.

Таблица 1. Препараты антирабических моноклональных антител (МкАТ), зарегистрированные за рубежом
Table 1. Antirabies monoclonal antibodies preparations registered abroad

| Препарат <i>Monoclonal antibody</i> | MНН <i>International non-proprietary name</i> | Производитель <i>Manufacturer</i> | Основные сведения <i>Key details</i> |
|--|---|--|--|
| Rabishield | Рекомбинантные человеческие моноклональные антирабические антитела (действующее вещество) <i>Recombinant human anti-rabies antibodies (active pharmaceutical ingredient)</i> | Serum Institute of India PVT. Ltd. (SIPL) (Индия / <i>India</i>) | Зарегистрирован в Индии 2016 г. Однокомпонентный препарат МкАТ к III антигенному сайту G-гликопротеина вируса бешенства <i>Registered in India in 2016; a single-component monoclonal antibody to the III antigenic site of the rabdovirus G protein</i> |
| Twinrab | Докаравимаб + миromавимаб <i>Docaravimab + miramavimab</i> | Zydus (Индия / <i>India</i>) | Зарегистрирован в Индии 2019 г. Двухкомпонентный комбинированный препарат МкАТ к I (докаравимаб) и II (миромавимаб) сайтам G-гликопротеина вируса бешенства <i>Registered in India in 2019. A two-component combination drug containing monoclonal antibodies to sites I (docaravimab) and II (miramavimab) of the rhabdovirus G protein</i> |
| Ormutivimab | Ормутивимаб <i>Ormutivimab</i> | North China Pharmaceutical Group New Drug Research & Development Co. Ltd. (KHP/ <i>China</i>) | Зарегистрирован в Китае 2022 г. Однокомпонентный препарат МкАТ к I сайту G-гликопротеина вируса бешенства <i>Registered in China in 2022. A single-component mAb drug targeting site I of the rabdovirus G protein</i> |

Таблица составлена авторами с использованием источника [9] / The table was adapted by the authors from [9]

не влияя при этом на иммуногенность АРВ. Эффективность 17C7 была подтверждена *in vitro* по способности нейтрализовать изоляты вируса бешенства из разных географических регионов, включая Индию, а его активность *in vivo* (реакция нейтрализации) была сопоставима с АИГЧ [11].

Двухкомпонентный комбинированный препарат (докаравимаб+миромавимаб) производства Zydus (Индия) состоит из двух мышиных МкАТ, нацеленных на разные эпитопы G-гликопротеина вируса бешенства. Этот препарат и его компоненты продемонстрировали нейтрализующую эффективность против широкого спектра изолятов вируса бешенства и родственных ему вирусов в различных биологических моделях и исследованиях *in vitro*, в том числе на панели вирусов, рекомендованной ВОЗ [12, 13].

Результаты клинических исследований препарата рекомбинантного человеческого моноклонального антирабического антитела

Клиническая разработка антирабического МкАТ включала два этапа: клиническое исследование (КИ) фазы I с эскалацией дозы и КИ фазы II/III с демонстрацией не меньшей эффективности по сравнению со стандартной схемой ПЭП.

Клиническое исследование фазы I было открытым [14]. Первой конечной точкой КИ была оценка безопасности препарата; вторичной конечной точкой – определение сывороточных концентраций и вируснейтрализующей активности (ВНА) после вакцинации АРВ

в разных группах участников исследования. Набор пациентов проводился в 2009–2010 гг. Из 165 набранных субъектов исключили 91 (3 – ПЭП в анамнезе; 6 – отказ от участия в исследовании; 61 – отклонения лабораторных показателей; 4 – острое или хроническое заболевание; 17 – отзыв согласия). Применялись следующие стандартные критерии невключения для контролируемых КИ иммунобиологических лекарственных препаратов: введение любого МкАТ, АИГ и/или АРВ; любая ПЭП бешенства в анамнезе; острые лихорадка; инфекционное или хроническое заболевание; грудное вскармливание; серологически подтвержденные ВИЧ, гепатит В или гепатит С; хронический алкоголизм, употребление инъекционных наркотических средств; вакцинация или переливание сыворотки, плазмы крови, введение препаратов крови в течение предшествующих 30 сут [14].

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе участников (*n*=4) распределяли в две группы по 2 человека для оценки безопасности препарата в дозировке 1 или 3 МЕ/кг. Участники исследования оставались под наблюдением в течение 28 сут. После оценки результатов первого этапа и признания удовлетворительного профиля безопасности препарата переходили ко второму этапу с включением 70 субъектов. На втором этапе КИ участников распределяли на 4 группы. В 1 группе участники исследования получали только АРВ (*n*=10); во 2 группе – АРВ в сочетании с АИГЧ в концентрации 20 МЕ/кг (*n*=10); в 3 группе – АРВ

в сочетании с исследуемым препаратом антирабического МкАТ в дозировках 1, 3, 10 и 20 МЕ/кг ($n=40$); в 4 группе – препарат антирабического МкАТ однократно в концентрации 20 МЕ/кг ($n=10$). Всего из исследования выбыли 4 участника: трое в связи с потерей контакта и один – после укуса собаки [14].

АРВ вводили по стандартной схеме ПЭП на 0, 3, 7, 14 и 28 сут. Биоматериал для оценки безопасности (кровь, моча) собирали за 7 сут до начала исследования и на 3, 7, 28, 42 сут. Взятие образцов крови для оценки фармакокинетического профиля осуществляли на 0, 3, 7, 14, 28, 42, 56, 84, 365 сут. Для исследования иммуногенности взятие образцов крови проводили в день начала введения препарата, а также на 3, 7, 14, 28, 35, 42, 56, 84, 365 сут. Иммуногенность АРВ оценивали с помощью экспресс-теста фокус-флуоресцентного ингибирования (rapid fluorescent focus inhibition test, RFFIT) с использованием лабораторно адаптированных штаммов вируса бешенства CVS-11 и FluryLEP [14].

В ходе КИ зарегистрировано два серьезных нежелательных явления (СНЯ): синкопальное состояние после инъекции у одного пациента после введения антирабического МкАТ в дозировке 20 МЕ/кг; возможный суицид у пациента (МкАТ в дозировке 20 МЕ/кг в сочетании с АРВ), не явившегося на визит на 365 сут. Оба СНЯ признаны не связанными с терапией исследуемыми препаратами [14].

Проведенное КИ продемонстрировало, что комбинация АРВ с МкАТ имела сопоставимый с АИГЧ профиль безопасности. Иммуногенность схемы ПЭП при использовании комбинации АРВ с МкАТ была сопоставима с иммуногенностью введения только АРВ или сочетания АРВ с АИГЧ.

В рамках продолжения исследовательской программы в период с 2012 по 2015 гг. проведено рандомизированное простое слепое КИ фазы II/III [15]. В пяти клинических центрах Индии 200 пациентов были распределены случайным образом в соотношении 1:1 в две группы для получения АРВ в комбинации с препаратом антирабического МкАТ или АИГЧ. В исследование были включены пациенты III категории риска воздействия вируса бешенства. Хирургическую обработку ран и иммунизацию столбнячным анатоксином проводили по показаниям. Критерии включения: возраст ≥ 5 лет, обращение в течение 24 ч после укусов в области лица, шеи, рук или пальцев. Критерии невключения: пациенты, ранее получавшие АИГЧ или АРВ; иммунокомпрометированные пациенты, включая пациентов с ятрогенной иммуносупрессией; беременные и кормящие грудью женщины;

пациенты с любыми клинически значимыми проблемами со здоровьем [15].

Исследование было выполнено в два этапа. На первом этапе были включены 50 пациентов с укусами только в области нижних конечностей. После промежуточного анализа через 14 сут, в ходе которого оценивали ВНА сывороток крови реципиентов, принималось решение о переходе ко второму этапу исследования. На следующем этапе были включены еще 150 пациентов с укусами любой локализации [15].

Участники КИ получали курс антирабического МкАТ (3,33 МЕ/кг) или АИГЧ (20 МЕ/кг) в соответствии с рандомизацией. Препараты вводили в область раны, а оставшийся объем – в анатомически удаленный от места введения участок тела. АРВ вводили внутримышечно в дельтовидную мышцу по схеме 0–3–7–14–28 сут. Длительность наблюдения составила 84 сут. Оценку иммуногенности методом RFFIT проводили на 0, 3, 7, 14, 28±7 и 84±15 сут. Частоту развития местных и общих нежелательных явлений (НЯ) оценивали в течение первых 7 сут, а также учитывали спонтанные сообщения о любых НЯ в течение всего исследования [15].

Результаты КИ подтвердили сопоставимую иммуногенность АРВ в обеих исследуемых группах на 28, 42 и 84 сут. В группе пациентов, получавших АРВ в сочетании с препаратом антирабического МкАТ, были зарегистрированы более высокие показатели среднегеометрических концентраций антител к G-гликопротеину вируса бешенства, на 3, 7 и 14 сут (в 2,18, 1,89 и 2,02 раза соответственно; все различия были статистически достоверными). На 42 сут среднегеометрические титры (СГТ) вируснейтрализующих антител в группе участников, получавших МкАТ, составили 31,12 МЕ/мл (95% ДИ 26,03–37,20) по сравнению с СГТ в группе с введением АИГЧ – 30,85 МЕ/мл (95% ДИ 24,69–38,53).

Профиль безопасности в обеих группах был благоприятным, при этом в группе препарата антирабического МкАТ частота регистрации НЯ была несколько выше, чем в группе АИГЧ (85 случаев у 28 пациентов и 51 случай у 20 пациентов соответственно). Все НЯ были легкой или средней степени выраженности, за исключением трех случаев покраснения, одного случая боли и одного эпизода выраженной лихорадки (41,3 °C) у пациента из группы АИГЧ. В период с 8 по 84 сут 57 пациентов сообщили о 75 НЯ, из которых два были расценены как связанные с проводимой терапией – зуд в области раны (группа антирабического МкАТ) и боль в месте введения препарата (группа АИГЧ). Выраженных изменений гематологических

и биохимических показателей не было зарегистрировано. Антитела к исследуемому препарату МкАТ не выявлены. Летальные исходы и случаи развития симптомов бешенства отсутствовали [15].

На основании полученных данных КИ препарат МкАТ был одобрен в Индии для медицинского применения в составе ПЭП в сочетании с АРВ. После внедрения в рутинную клиническую практику препарата антирабического МкАТ была изучена его безопасность у пациентов. В 2018 г. в Индии (г. Бангалор) проведено исследование, включавшее 397 пациентов с контактами III категории риска воздействия вируса бешенства, которым была показана АРВ в сочетании с введением иммуноглобулина. Препарат антирабического МкАТ в сочетании с АРВ получили 142 пациента, лошадиный АИГ в сочетании с АРВ – 243 пациента, АИГЧ в сочетании с АРВ – 12 пациентов. Частота развития НЯ во всех группах была невысокой; достоверных различий зарегистрировано не было. Все НЯ благополучно разрешились на фоне симптоматического лечения без каких-либо осложнений, и все пациенты завершили курс ПЭП [16].

Таким образом, в контролируемых КИ продемонстрирована безопасность препарата антирабического МкАТ, применяемого в режиме ПЭП совместно с АРВ, а также высокая иммуногенность как исследуемого препарата, так и АИГЧ в режиме ПЭП.

Результаты клинических исследований комбинированного препарата докаравимаба и миромавимаба

В ходе исследования фазы I/II в Индии (2016 г.) 18 пациентов были randomизированы на две группы: в группе 1 участники получали АРВ в сочетании с плацебо, во 2 группе – АРВ в сочетании с комбинированным препаратом докаравимаба и миромавимаба (40 МЕ/кг)⁵. Иммуногенность комбинированного препарата оценивали методом иммуноферментного анализа (ИФА). При проведении КИ продемонстрирован благоприятный профиль безопасности изучаемого препарата.

В исследование фазы III были включены 308 пациентов, имевших контакты III категории риска воздействия вируса бешенства [17]. Участников КИ случайным образом распределили на две группы: АРВ в сочетании с комбинированным препаратом антирабических МкАТ

(40 МЕ/кг) или в сочетании с АИГЧ (20 МЕ/кг). Иммунный ответ оценивали по концентрации вируснейтрализующих антител с помощью RFFIT. Продемонстрирован адекватный сопоставимый иммунный ответ без достоверных различий между группами. На 42 сут (через 24 сут после введения 5, заключительной дозы АРВ) титры вируснейтрализующих антител $\geq 0,5$ МЕ/мл зафиксированы у 96,5% участников группы, получавших комбинированный препарат МкАТ, и 97,18% участников группы, получавших АИГЧ, при СГТ 122 и 123 МЕ/мл соответственно [17].

Эпизодов развития СНЯ в группах зафиксировано не было. О развитии НЯ сообщили 41 пациент (27,7%) в группе с введением докаравимаба и миромавимаба и 32 пациента (21,19%) в группе с введением АИГЧ. Достоверных различий в частоте местных реакций между группами не было зарегистрировано. Во время исследования из системных НЯ отмечалась только лихорадка (13 эпизодов в группе, получавшей АРВ в сочетании с докаравимабом и миромавимабом, и 2 эпизода в группе сравнения, получавшей АРВ в сочетании с АИГЧ). Таким образом, в проведенном КИ было подтверждено, что комбинированный препарат на основе докаравимаба и миромавимаба в сочетании с АРВ в режиме ПЭП является в целом безопасной и эффективной альтернативой АИГЧ [17].

Эффективность и безопасность комбинированного препарата также была подтверждена в пострегистрационном исследовании с включением 401 участника, имевшего контакты III категории риска с укусами преимущественно в нижней части тела (60,6% пациентов, $n=243$ из 401). Комбинированный препарат (40 МЕ/кг) вводили однократно одновременно с АРВ. У 9,98% участников исследования отмечено развитие НЯ, которые в основном носили местный характер и самостоятельно разрешились [18].

В другом пострегистрационном наблюдательном исследовании, проведенном в Индии (штат Пенджаб), приняли участие 405 пациентов, имевших контакты III категории риска воздействия вируса бешенства. Из них 404 пациента, включая детей до 5 лет и лиц старше 65 лет, завершили исследование, получив комбинированный препарат антирабических МкАТ (40 МЕ/кг) и полный курс АРВ. НЯ были зарегистрированы у 12,35%, что подтвердило благоприятный профиль безопасности препарата [19].

⁵ The Clinical Trials Registry – India (CTRI). A randomized, double-blind, placebo-controlled phase I/II study to evaluate the safety, tolerability and neutralizing activity of Rabimabs (a murine anti-rabies monoclonal antibody cocktails) against rabies virus in healthy subjects. CTRI No. 2016/11/007532; 2016. <https://ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?EncHid=NTcxN-g=&Enc=&userName=CTRI/2012/12/003225>

В пострегистрационном исследовании комбинированного препарата в Нью-Дели участвовали 200 пациентов (возраст от 2 лет и старше), которым была показана ПЭП. Полностью завершили исследование 193 участника, 7 человек выбыли из-за потери контакта. Местные НЯ отмечены у 3 участников, системное НЯ – у 1 участника. В целом профиль безопасности комбинированного препарата был признан благоприятным [20].

Пострегистрационные исследования комбинированного препарата, проведенные в Индии с участием 215 пациентов в Пуне [21] и 309 пациентов в Бангалоре [22], также подтвердили благоприятный профиль безопасности исследуемого препарата с частотой развития НЯ 1,3–6,2%.

Таким образом, контролируемые КИ и пострегистрационные наблюдательные исследования подтвердили благоприятный профиль безопасности комбинированного препарата на основе докаравимаба и миромавимаба при совместном применении с АРВ. Не было зарегистрировано случаев заболевания бешенством среди участников клинических и наблюдательных исследований. Основным ограничением исследований является отсутствие подтвержденного бешенства у контактных животных в большинстве случаев. Вероятно, дальнейшие наблюдения и расширение географии применения препаратов антирабических МкАТ позволят подтвердить их профилактическую эффективность при контакте с зараженными животными.

Результаты клинических исследований препарата ормутивимаба

В Китае был создан препарат МкАТ ормутивимаб, нацеленный на антигенный эпипол I сайта G-гликопroteина вируса бешенства. Производство препарата осуществляется по технологии рекомбинантной ДНК в генно-модифицированных клетках линии СНО. В доклинических исследованиях показана способность ормутивимаба эффективно нейтрализовать эпидемически значимые для Китая штаммы вируса бешенства. На моделях животных (мыши, хомяки, собаки породы бигль) в teste летального заражения продемонстрирована протективная активность препарата, сопоставимая с АИГЧ [23].

В ходе проведения КИ фазы I с участием 48 здоровых взрослых человек был установлен благоприятный профиль безопасности трех исследуемых доз ормутивимаба (10, 20 и 40 МЕ/кг) в сравнении с АИГЧ [24].

В клиническом исследовании фазы II приняли участие 240 субъектов [25]. После исключе-

чения 50 участников с исходным уровнем ВНА >0,05 МЕ/мл в исследование вошли 190 человек. Во всех случаях применения ормутивимаба в дозе 40 МЕ/кг вместе с АРВ сероконверсия (уровень вируснейтрализующих антител ≥0,5 МЕ/мл) достигнута к 14 сут. В группе с введением ормутивимаба в дозе 20 МЕ/кг в сочетании с АРВ или плацебо в сочетании с АРВ у 100% участников сероконверсия зарегистрирована на 28 сут. Введение ормутивимаба в дозе 40 МЕ/кг в сочетании с АРВ индуцировало более высокий уровень вируснейтрализующих антител в период с 0 по 7 сут, и этот показатель оставался повышенным на протяжении всего исследования. На момент начала исследования у некоторых участников КИ были обнаружены антитела к ормутивимабу: 12,07% в группе ормутивимаба (95% ДИ 4,99–23,30) и 13,33% в группе АИГЧ (95% ДИ 5,94–24,59). Однако выявленные антитела не влияли на иммуногенность вакцины и не интерферировали с поствакцинальными вируснейтрализующими антителами. Наличие антител к ормутивимабу на момент начала исследования может объясняться неспецифичностью проводимого метода анализа и его низкой информативностью.

Частота НЯ была значительно ниже в группе участников, получивших препарат в дозе 20 МЕ/кг (17,2%), по сравнению с группами с введением 40 МЕ/кг ормутивимаба (36,7%) и 20 МЕ/кг АИГЧ (40,3%) [25].

Таким образом, применение ормутивимаба в дозировке 40 МЕ/кг обеспечивало формирование более выраженного иммунного ответа на вакцинацию в ранние сроки наблюдения. При долгосрочном наблюдении интерференция МкАТ с поствакцинальными вируснейтрализующими антителами была менее выраженной, чем в случае применения АИГЧ [25].

Разработка российских препаратов антирабических моноклональных антител

В Российской Федерации также ведутся работы по созданию препаратов МкАТ против вируса бешенства. В совместном исследовании российских научных учреждений (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУН ГНЦ Российской Федерации «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН) был получен препарат гуманизированного антитела 1C5. Антигенсвязывающие фрагменты данного антитела экспрессируются

в дрожжевых клетках *Pichia pastoris*, а полноразмерное антитело производится в модифицированных клетках линии СНО. Мишенью антитела 1C5, как и антитела 17C7, является III антигенный сайт G-гликопротеина вируса бешенства.

Функциональная активность МкАТ 1C5 подтверждена *in vitro* методом непрямого ИФА с использованием вакцинного штамма вируса бешенства Внуково-32 в качестве антигена. ВНА антитела 1C5 оценивали с помощью флуоресцентного вируснейтрализующего анализа (Fluorescent antibody virus neutralization test, FAVN) с использованием фиксированного штамма вируса бешенства CVS-11. Активность выражали в МЕ/мл в сравнении с международным стандартным образцом ВОЗ антирабического иммуноглобулина. Результаты показали, что гуманизированное МкАТ 1C5 обладает высокой нейтрализующей активностью (631,8 МЕ/мг) и является перспективным кандидатом для создания альтернативы АИГЧ в составе комплексной ПЭП бешенства [26]. Однако в настоящее время информация о проведении доклинических и клинических исследований препарата на основе 1C5 отсутствует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно позиции ВОЗ моноклональные антитела против вируса бешенства рекомендуются активно внедрять в клиническую практику. По мнению экспертов, для использования в ПЭП предпочтительно применение комплексных препаратов, содержащих как минимум два варианта МкАТ⁶. Эффективность и безопасность в доклинических и клинических исследовани-

ях была подтверждена для обоих зарегистрированных препаратов МкАТ: моновалентного и бивалентного. Продемонстрирована также способность моновалентного препарата нейтрализовать широкий спектр глобально распространенных изолятов вируса бешенства.

В настоящее время препараты иммуноглобулина антирабического из сыворотки крови человека включены в перечень потенциально дефектурных препаратов, утвержденный межведомственной комиссией Минздрава России⁷. В этой связи препараты антирабических МкАТ представляются высоко востребоваными для комплексной антирабической помощи в Российской Федерации, особенно с учетом рисков, связанных с профилем безопасности гетерологичных иммуноглобулинов.

При разработке и регистрации препаратов антирабических МкАТ в странах ЕАЭС необходимо подтвердить их нейтрализующую активность в отношении вирусных изолятов, циркулирующих на территории России и соседних государств. Для этого может потребоваться создание специализированной панели изолятов вируса бешенства. Доклинические исследования протективной активности целесообразно проводить на нескольких видах животных. В ходе клинических исследований особое внимание следует уделять оценке потенциальной иммунной интерференции между препаратами антирабических МкАТ при их сочетании с антирабической вакциной, одобренной к применению в Российской Федерации, поскольку сохранение иммуногенности вакцины является критически важным аспектом успешной профилактики бешенства.

Литература/References

- World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper, April 2018 – Recommendations. *Vaccine*. 2018;36(37): 5500–3. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.06.061>
- Lembo T, Hampson K, Haydon DT, et al. Exploring reservoir dynamics: A case study of rabies in the Serengeti ecosystem. *J Appl Ecol*. 2008;45(4):1246–57. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2664.2008.01468.x>
- Both L, Banyard AC, van Dolleweerd C, et al. Passive immunity in the prevention of rabies. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(5):397–407. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70340-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70340-1)
- Warrell MJ. Current rabies vaccines and prophylaxis schedules: Preventing rabies before and after exposure. *Travel Med Infect Dis*. 2012;10(1):1–15. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2011.12.005>
- Саяпина ЛВ, Гаврилова НА, Никитюк НФ и др. К вопросу о применении в практическом здравоохранении гетерологичных препаратов. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018;(3):40–5. Sayapina LV, Gavrilova NA, Nikityuk NF, et al. Concerning the application of heterologous preparations in practical healthcare. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2018;(3):40–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2018-3-40-45>
- Перельгина ОВ, Комаровская ЕИ, Мухачева АВ и др. Гетерологичные сывороточные препараты в практике современной медицины. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2017;17(1):41–7. Perelygina OV, Komarovskaya EI, Mukhacheva AV, et al. Clinical experience with heterologous serum products. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2017;17(1):41–7 (In Russ.). EDN: [YHSSHZ](#)
- Снегирева ИИ, Романов БК, Озерецковский НА. Безопасность применения препаратов крови по данным пострегистрационного мониторинга. *Успехи современного естествознания*. 2015;(5):146–51. Snegireva II, Romanov BK, Ozeretskovsky NA. Safety of blood products

⁶ WHO expert consultation on rabies, third report. Technical report series No. 1012. Geneva: WHO; 2018.

⁷ Приказ Минздрава России от 17.03.2025 № 128н «Об утверждении Положения о межведомственной комиссии по определению дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов...».

- according to post-marketing monitoring data. *Advances in Current Natural Sciences*. 2015;(5):146–51 (In Russ.). EDN: [UCMJH](#)
8. Мовсесянц АА, Бутырский АЮ, Бондарев ВП и др. К вопросу о применении гетерологичного антирабического иммуноглобулина для специфической профилактики бешенства у людей. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015;14(5):85–9. Movsesyan AA, Butyrsky AYu, Bondarev VP, et al. The use of a heterologous anti-rabies immunoglobulin for specific prevention of human rabies. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2015;14(5):85–9 (In Russ.). EDN: [UMTAIF](#)
 9. Fan L, Zhang L, Li J, Zhu F. Advances in the progress of monoclonal antibodies for rabies. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(1):2026713. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2026713>
 10. Sloan SE, Hanlon C, Weldon W, et al. Identification and characterization of a human monoclonal antibody that potently neutralizes a broad panel of rabies virus isolates. *Vaccine*. 2007;25(15):2800–10. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.12.031>
 11. Babcock GJ, Leave BA, Sloan SE. Fully human monoclonal antibody 17C7 neutralizes rabies virus endemic to Asia. In: *Program and abstracts of the RITA XIX, International Conference on Rabies in the Americas*. Atlanta, Georgia; 2008. P. 54.
 12. Müller T, Dietzschold B, Ertl H, et al. Development of a mouse monoclonal antibody cocktail for post-exposure rabies prophylaxis in humans. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(11):e542. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000542>
 13. Franka R, Carson WC, Ellison JA, et al. *In vivo* efficacy of a cocktail of human monoclonal antibodies (CL184) against diverse North American bat rabies virus variants. *Trop Med Infect Dis*. 2017;2(3):48. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed2030048>
 14. Gogtay N, Thatte U, Kshirsagar N, et al. Safety and pharmacokinetics of a human monoclonal antibody to rabies virus: a randomized, dose-escalation phase 1 study in adults. *Vaccine*. 2012;30(50):7315–20. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.09.027>
 15. Gogtay NJ, Munshi R, Ashwath Narayana DH, et al. Comparison of a novel human rabies monoclonal antibody to human rabies immunoglobulin for postexposure prophylaxis: a phase 2/3, randomized, single-blind, noninferiority, controlled study. *Clin Infect Dis*. 2018;66(3):387–95. <https://doi.org/10.1093/cid/cix791>
 16. Shivalingaiah AH, Shankaraiah RH, Hanumanthaiah AND. Safety of new indigenous human rabies monoclonal antibody (RMAb) for post exposure prophylaxis. *Indian J Comm Health*. 2018;30(3):196–201. <https://doi.org/10.47203/IJCH.2018.v30i03.004>
 17. Kansagra K, Parmar D, Mendiratta SK, et al. A phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial evaluating anti-rabies monoclonal antibody cocktail (TwinrabTM) against human rabies immunoglobulin (HRIG). *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e2722–8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa779>
 18. Manna A, Kundu AK, Sharma Sarkar B, et al. Real-world safety of TwinRab, the world's first novel cocktail of rabies monoclonal antibodies, in a clinical setting. *Cureus*. 2024;16(1):e52163. <https://doi.org/10.7759/cureus.52163>
 19. Singh A, Sibia RS, Oberoi S, et al. Assessing the safety of a novel monoclonal antibody cocktail for postexposure prophylaxis in category III animal exposures. *Int J Appl Basic Med Res*. 2024;14(3):193–8. https://doi.org/10.4103/ijabmr.ijabmr_281_24
 20. Agarwal A, Agarwal A, Mohan A, et al. Safety assessment of the world's first novel cocktail of two monoclonal antibodies in WHO category-III animal-bite patients. *J Family Med Prim Care*. 2024;13(10):4493–8. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_377_24
 21. Tambe MP, Parande MA, Nanaware MB, et al. Post-marketing surveillance of the world's first novel cocktail of rabies monoclonal antibodies: TwinRab™ in real-world setting. *Indian J Community Med*. 2024;49(2):443–7. https://doi.org/10.4103/ijcm.ijcm_562_23
 22. Shankaraiah RH, Masthi NRR, Poornima MK, et al. Safety evaluation of the novel cocktail of monoclonal antibodies for postexposure prophylaxis in category III animal exposures. *J Glob Infect Dis*. 2024;16(4):140–4. https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_71_24
 23. Zhai LL, Wang H, Zhao W, et al. Efficacy of ormutivimab, a novel recombinant human anti-rabies monoclonal antibody, in post-exposure prophylaxis animal models. *Travel Med Infect Dis*. 2022;46:102267. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102267>
 24. Wang MX, Jia M, Jin M, et al. Safety of a single injection with recombinant human rabies immunoglobin at various dosages in humans. *Chin J Biolog*. 2013;26:986–90. <https://doi.org/10.13200/j.cjb.2013.0795.wangmx.008>
 25. Li L, Li Y, Bai Y, et al. Neutralizing antibody activity, safety and immunogenicity of human anti-rabies virus monoclonal antibody (Ormutivimab) in Chinese healthy adults: A phase IIb randomized, double-blind, parallel-controlled study. *Vaccine*. 2022;40(42):6153–62. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.09.022>
 26. Ильина ЕН, Солопова ОН, Балабашин ДС и др. Получение и характеристизация нейтрализующего моноклонального антитела против вируса бешенства. *Биоорганическая химия*. 2019;45(1):58–68. Ilina EN, Solopova ON, Balabashin DS, et al. Generation and characterization of rabies virus-neutralizing antibody. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2019;45(1):58–68 (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0132342319010081>
 27. Scott TP, Coetzer A, de Balogh K, et al. The Pan-African Rabies Control Network (PARACON): A unified approach to eliminating canine rabies in Africa. *Antiviral Res*. 2015;124:93–100. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.10.002>

Дополнительная информация. На сайте журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» размещена таблица S1.

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-365-375-table-s1>

Additional information. Table S1 is published on the website of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-365-375-table-s1>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **А.Ю. Бутырский, А.С. Коровкин** – концепция работы, обработка и анализ данных литературы, написание текста рукописи; **А.А. Мовсесянц** – критическое обсуждение и редактирование текста рукописи; **В.А. Меркулов** – окончательное утверждение версии статьи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **A.Yu. Butirskiy, A.S. Korovkin** conceptualised the study, revised and analysed literature data, and drafted the manuscript. **A.A. Movsesyants** participated in the critical discussion and edited the manuscript. **V.A. Merkulov** approved the final version for publication.

Об авторах / Authors

Бутырский Алексей Юрьевич / Alexey Yu. Butirskiy

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0352-522X>

Коровкин Алексей Сергеевич, канд. мед. наук / Alexey S. Korovkin, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3241-1053>

Мовсесянц Арташес Авакович, д-р мед. наук, проф. / Artashes A. Movsesyants, Dr. Sci. (Med.), Prof.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2132-0962>

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф. / Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Prof.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Поступила 25.09.2025

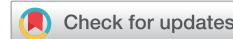
Received 25 September 2025

После доработки 17.11.2025

Revised 17 November 2025

Принята к публикации 12.12.2025

Accepted 12 December 2025



Защитная эффективность комбинированного препарата моноклональных антител докаравимаба и миромавимаба в отношении классического вируса бешенства: доклиническое исследование на мышах BALB/c

С.В. Борисевич^{1,✉}, В.В. Рубцов¹, М.Н. Писцов¹, С.Я. Логинова¹,
В.Т. Кротков¹, Р.В. Сахаров¹, Д.А. Кузнецов¹, Т.Е. Сизикова¹,
С.В. Савенко¹, К.И. Яновская¹, А.В. Овчинников¹, А.Н. Миронов²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, ул. Октябрьская, д. 11, г. Сергиев Посад-6, Московская область, 141306, Российская Федерация

² Общество с ограниченной ответственностью «Национальное Агентство Лекарственных Средств», Ломоносовский проспект, д. 31, корп. 5, Москва, 119192, Российская Федерация

✉ Борисевич Сергей Владимирович; 48cpii@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Перспективным направлением постэкспозиционной профилактики бешенства является применение препаратов на основе моноклональных антител (МкАТ). В связи с отсутствием на фармацевтическом рынке российских препаратов МкАТ для профилактики бешенства целесообразно проведение доклинической оценки защитной эффективности комбинированного препарата на основе докаравимаба и миромавимаба против циркулирующих на территории Российской Федерации уличных штаммов вируса бешенства.

ЦЕЛЬ. Исследование защитной эффективности комбинированного препарата антирабических моноклональных антител докаравимаба и миромавимаба в отношении актуальных для Российской Федерации штаммов классического вируса бешенства в эксперименте на мышах BALB/c.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В качестве тестируемого препарата использовали комбинированный препарат антирабических МкАТ докаравимаба и миромавимаба, в качестве препарата сравнения – иммуноглобулин антирабический Ребинолин. Применили уличные штаммы вируса бешенства: 777-М, Россия/Самара/2018, RABV/Russia/SP48SolMak/2020; фиксированный штамм CVS. При изучении эффективности использовали 960 мышей линии BALB/c (480 самок, 480 самцов), сформировав 23 группы по 20 животных в каждой (10 самцов, 10 самок). Мышей групп № 3–18 внутримышечно инфицировали вирусом бешенства, а через 6 или 24 ч внутримышечно вводили комбинированный препарат или препарат сравнения. Мыши групп № 1 и 2 вводили 0,9% раствор натрия хлорида (плацебо). Мыши групп № 19–22 служили контролем дозы вируса, а группы № 23 – интактным контролем. Для оценки защитной эффективности препарата проводили взвешивание мышей, определяли инкубационный и клинический периоды, показатели средней продолжительности жизни мышей до гибели, показатели защиты животных от проявления клинических признаков и от гибели. Оценку инфекционной активности вируса проводили на мышах BALB/c при интрацеребральном инфицировании. Специфичность гибели животных подтверждалась с помощью ОТ-ПЦР-РВ.

© С.В. Борисевич, В.В. Рубцов, М.Н. Писцов, С.Я. Логинова, В.Т. Кротков, Р.В. Сахаров, Д.А. Кузнецов, Т.Е. Сизикова, С.В. Савенко, К.И. Яновская, А.В. Овчинников, А.Н. Миронов, 2025

РЕЗУЛЬТАТЫ. Введение мышам комбинированного препарата на основе докаравимаба и миromавимаба приводило к достоверному увеличению массы тела, средней продолжительности жизни и защите от клинических проявлений бешенства у инфицированных мышей по сравнению с группами контроля дозы вируса. Комбинированный препарат демонстрировал высокую защитную эффективность в отношении штаммов вируса бешенства и не уступал по эффективности препарату сравнения. Введение комбинированного препарата через 6 ч после инфицирования (штаммы 777-М, Россия/Самара/2018, RABV/Russia/SP48SolMak/2020, CVS) обеспечивало защиту от гибели 90–100% самцов и самок мышей, а через 24 ч – 90–100% самцов и 96–100% самок мышей.

ВЫВОДЫ. В эксперименте на мышах установлена высокая защитная эффективность комбинированного препарата на основе докаравимаба и миromавимаба против актуальных для Российской Федерации уличных штаммов классического вируса бешенства. Комбинированный препарат не уступал по защитной эффективности препарату сравнения, что позволяет его рекомендовать для дальнейших доклинических и клинических исследований.

Ключевые слова: докаравимаб; миromавимаб; комбинированный препарат; моноклональные антитела; бешенство; классический вирус бешенства; Ребинолин; мыши BALB/c; защитная эффективность; постэкспозиционная профилактика бешенства

Для цитирования: Борисевич С.В., Рубцов В.В., Писцов М.Н., Логинова С.Я., Кротков В.Т., Сахаров Р.В., Кузнецов Д.А., Сизикова Т.Е., Савенко С.В., Яновская К.И., Овчинников А.В., Миронов А.Н. Защитная эффективность комбинированного препарата моноклональных антител докаравимаба и миromавимаба в отношении классического вируса бешенства: доклиническое исследование на мышах BALB/c. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2025;25(4):376–388. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-376-388>

Финансирование. Работа выполнена в рамках исследования защитной эффективности комбинированного препарата антирабических моноклональных антител докаравимаба и миromавимаба, спонсируемого ООО «Национальное Агентство Лекарственных Средств».

Потенциальный конфликт интересов. С.В. Борисевич и А.Н. Миронов являются членами редакционной коллегии журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» с 2021 г. Существует потенциальный конфликт интересов в связи с аффилиацией А.Н. Миронова со спонсирующей организацией – ООО «Национальное Агентство Лекарственных Средств». Однако при написании рукописи авторы руководствовались соображениями научной ценности полученного материала и заявляют о беспристрастности оценки полученных данных и отсутствии конфликта интересов.

Protective efficacy of combined monoclonal antibody docaravimab and miromavimab preparation against classical rabies virus: A preclinical study in BALB/c mice

Sergey V. Borisevich¹, , Vladimir V. Rubtsov¹ , Mikhail N. Pistsov¹ , Svetlana Ya. Loginova¹ , Viktor T. Krotkov¹ , Roman V. Sakharov¹ , Denis A. Kuznetsov¹ , Tatiana E. Sizikova¹ , Sergey V. Savenko¹ , Kristina I. Yanovskaya¹ , Aleksander V. Ovchinnikov¹ , Alexander N. Mironov² 

¹ 48th Central Scientific Research Institute, 11 Oktyabrskaya St., Sergiev Posad-6, Moscow Region 141306, Russian Federation

² National Agency for Medicines, 31/5 Lomonosovsky Ave., Moscow 119192, Russian Federation

✉ Sergey V. Borisevich; 48cnii@mil.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Medicinal products based on monoclonal antibodies (mAbs) is one of the promising options for post-exposure rabies prophylaxis. Since Russian pharmaceutical market does not offer anti-rabies mAbs, a combined docaravimab and miromavimab preparation requires a preclinical study of its protective properties against street strains of the rabies virus

circulating in the Russian Federation. In this regard, the need to conduct experimental studies is urgent in order to substantiate the efficacy of such products.

AIM. This study aimed to investigate protective efficacy of the combined anti-rabies mAb preparation of docaravimab and miromavimab against the classical rabies virus in BALB/c mice.

MATERIALS AND METHODS. A combination of anti-rabies mAbs, docaravimab and miromavimab, was used as a test drug, while anti-rabies immunoglobulin Rebinolin served as a comparator drug. Street rabies virus strains were used: 777-M, Russia/Samara/2018, RABV/Russia/SP48SolMak/2020, and fixed CVS strain. In the efficacy study, 960 BALB/c mice (480 females, 480 males) were used, forming 23 groups of 20 animals each (10 males and 10 females). Mice groups 3–18 were intramuscularly infected with the rabies virus, and after 6 or 24 hours, either docaravimab and miromavimab combination or a comparator drug (Rebinolin) was administered intramuscularly. Mice from group 1 and 2 were injected with 0.9% sodium chloride solution (placebo). Mice from groups 19–22 served as a dose control for the virus; group 23 served as an intact control. To assess protective properties, mice were weighed; incubation and clinical period, average life span, and protection from clinical manifestations and death was determined. Virus infectivity was evaluated on BALB/c mice after their intracerebral infection. The specific cause of animal death was confirmed using real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction.

RESULTS. A combined preparation based on anti-rabies mAbs docaravimab and miromavimab resulted in a significantly increased body weight, average life span, and protection from clinical rabies manifestations in infected mice compared with rabies virus dose control groups. The combined preparation demonstrated high protective efficacy against rabies virus strains, not inferior to that of the comparator. Administration of the combined preparation to mice 6 hours after infection (strains 777-M, Russia/Samara/2018, RABV/Russia/SP48SolMak/2020, CVS) showed 90–100% protection of male and female mice against death; after 24 hours – 90–100% of male and 96–100% of female mice.

CONCLUSIONS. An experiment in mice shows high protective efficacy of a combined docaravimab and miromavimab preparation against street strains of the classic rabies virus relevant to the Russian Federation. Protective efficacy of the combined preparation is not inferior to the comparator, thus warranting further preclinical and clinical studies.

Keywords: docaravimab; miromavimab; combined preparation; monoclonal antibodies; mAbs; rabies; classical rabies virus; Rebinolin; BALB/c mice; protective efficiency; post-exposure prophylaxis of rabies

For citation: Borisevich S.V., Rubtsov V.V., Pistsov M.N., Loginova S.Ya., Krotkov V.T., Sakharov R.V., Kuznetsov D.A., Sizikova T.E., Savenko S.V., Yanovskaya K.I., Ovchinnikov A.V., Mironov A.N. Protective efficacy of combined monoclonal antibody docaravimab and miromavimab preparation against classical rabies virus: A preclinical study in BALB/c mice. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2025;25(4):376–388. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-376-388>

Funding. The research was carried out as part of a study on the protective efficacy of the combined anti-rabies monoclonal antibody docaravimab and miromavimab preparation, sponsored by the National Agency for Medicines.

Disclosure. S.V. Borisevich and A.N. Mironov have been members of the Editorial Board of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment* since 2021. There is a potential conflict of interest related to A.N. Mironov's affiliation with National Agency for Medicines, the study sponsor. However, when writing this paper, the authors were guided by considerations of the scientific value of the material obtained and declare impartiality in their data assessment and no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

По данным пострегистрационного мониторинга при использовании гетерологичного иммуноглобулина из сыворотки крови лошади для постэкспозиционной профилактики (ПЭП) бешенства могут наблюдаться поствакцинальные осложнения [1–4]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует использовать препараты на основе моноклональных

антител (МкАТ) как безопасные и эффективные средства для ПЭП бешенства¹. За рубежом зарегистрированы три таких препарата, используемые в Индии и Китае [5–10]. В настоящее время отсутствуют данные о производстве и применении препаратов российского производства на основе МкАТ. В связи с этим актуальным является исследование эффективности зарубежных препаратов на основе МкАТ против

¹ WHO expert consultation on rabies: WHO technical report series; No. 1012. Third report. WHO; 2018.

различных штаммов вируса бешенства, циркулирующих на территории Российской Федерации.

Одним из новых препаратов на основе МкАТ против бешенства является Twinrab™ (docaravimab and miromavimab), разработанный компанией Crucell (Нидерланды) и исследовательским центром Zydus (Индия). Препарат лицензирован в Индии в 2019 г. и представляет собой комбинацию двух МкАТ, продуцируемых гибридомами M777-16-3 и 62-71-3. Данные гибридомы созданы на основе В-клеток мышей, иммунизированных внутрибрюшинно антигеном вируса бешенства вакцинного штамма ERA. МкАТ способны связываться с антигенными сайтами II и III гликопротеина вируса. Связывание с двумя различными антигенными сайтами обеспечивает эффективную защиту, в том числе против изолятов возбудителя с мутационными изменениями [7]. Результаты экспериментальных исследований на модели хомяка показали, что в течение 19 сут наблюдения при одинаковой дозе Twinrab™ не уступал по эффективности антирабическому иммуноглобулину из сыворотки крови человека (HRIG) (Kamrab, Kamada Ltd., Израиль). В клинических исследованиях I и II фаз установлено, что Twinrab™ является безопасным и хорошо переносится, в том числе в дозе 40 МЕ/кг в сочетании с вакциной против бешенства (Vaxirab N, Zydus Cadila, Индия). В клинических исследованиях III фазы показано, что Twinrab™ (40 МЕ/кг) не уступает по эффективности HRIG (20 МЕ/кг) и в сочетании с вакциной против бешенства обеспечивает защиту от этого заболевания [9, 11, 12].

В связи с изложенными данными представляется важным изучение протективных свойств комбинированного препарата на основе докаравимаба и миromавимаба в опытах на животных, зараженных актуальными для Российской Федерации уличными штаммами вируса бешенства.

Цель работы – исследование защитной эффективности комбинированного препарата антирабических МкАТ докаравимаба и миromавимаба в отношении актуальных для Российской Федерации штаммов классического вируса бешенства в эксперименте на мышах BALB/c.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Вирус. Использовали уличные штаммы классического вируса бешенства: 777-М, Россия/Самара/2018, RABV/Russia/SP48SolMak/2020

и фиксированный штамм CVS (Challenge virus standard) из Государственной коллекции ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России (Московская область, Сергиев Посад-6). История пассирования штаммов на беспородных белых мышах (масса 6–8 г): 777-М и CVS – один пассаж через головной мозг мышей; Россия/Самара/2018 и RABV/Russia/SP48SolMak/2020 – два пассажа через головной мозг мышей.

Исследуемые препараты. Тестируемый препарат: комбинированный препарат антирабических МкАТ докаравимаба и миromавимаба («Кадила Хелткайр Лтд.», Индия). Препарат сравнения: Ребинолин (иммуноглобулин антирабический; «Камада Лтд», Kibbutz Beit Kama, М.Р., Израиль), зарегистрированный в Государственном реестре лекарственных средств². Плацебо: натрия хлорид (ООО «Гротекс», Россия).

Все препараты вводили однократно внутримышечно (в/м) в среднюю часть наружной поверхности левой бедренной мышцы мыши (место введения вируса бешенства) через 6 или 24 ч после инфицирования. Способ применения аналогичен используемому при ПЭП бешенства у человека. Объем введения всех препаратов составлял 0,05 см³, что не превышает максимально допустимый объем для в/м инъекции мышам.

Расчет доз проводили с учетом метаболического коэффициента согласно руководству Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA)³.

Для комбинированного препарата на основе докаравимаба и миromавимаба рекомендуемая доза для человека составляет 40 МЕ/кг; при средней массе 60 кг – 2400 МЕ на человека. Пересчетная доза для мышей составила $40 \times 37/3 = 493$ МЕ/кг. При средней массе тела мыши 14 г доза составила 7 МЕ/мышь, а с учетом коэффициента запаса ($\times 1,4$) – 10 МЕ/мышь.

Для препарата Ребинолин⁴ рекомендуемая доза для человека составляет 20 МЕ/кг; при средней массе 60 кг – 1200 МЕ на человека. Пересчетная доза для мышей составила $20 \times 37/3 = 247$ МЕ/кг. При средней массе тела мыши 14 г доза составила 3,5 МЕ/мышь, а с учетом коэффициента запаса ($\times 1,4$) – 5 МЕ/мышь.

Мышей инфицировали вирусом бешенства в дозе 2000 ЛД₅₀ МИЦ (мышиная интрацеребральная доза) в/м в среднюю часть наружной поверхности левой бедренной мышцы в объеме 0,05 см³.

² Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.menzdrav.gov.ru/>

³ Guidance for industry. Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. HHS, FDA, CDER; 2005.

⁴ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ребинолин; 2018.

Лабораторные животные. Использовали самцов и самок мышей линии BALB/c, полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (Московская область, Красногорский район, пос. Светлые горы), в возрасте 5 нед. и массой 12–14 г (отклонение среднего значения по всем экспериментальным группам менее 10%). Животных содержали в стандартных пластиковых клетках, группами по 10 особей одного пола. В качестве подстила использовали древесные гранулы («Ковчег СПб», Россия). Подстил меняли еженедельно. Корм в виде полнорационного гранулированного экструдированного комбикорма (рецепт ПК 120-2_306, АО «Гатчинский ККЗ», Россия) давали *ad libitum*, руководствуясь ГОСТ 33216-2014⁵. Доступ к воде обеспечивали с использованием стандартных поилок *ad libitum* в соответствии с СанПиН 2.1.4.1074-01⁶. Воду в поилках меняли ежедневно. Животных содержали в контролируемых условиях окружающей среды при температуре 19–25 °С, относительной влажности воздуха 30–70% и 12-часовом световом дне.

Перед экспериментом мыши находились в условиях 3-суточной адаптации и прошли клинический осмотр. Распределение животных по группам проводили методом модифицированной блочной рандомизации.

На этапе приготовления и паспортизации рабочих культур штаммов вируса бешенства было использовано 110 и 270 мышей линии BALB/c соответственно, а в опытах по изучению эффективности комбинированного препарата на основе докаравимаба и миромавимаба – 960 мышей (480 самок и 480 самцов).

Методы

Дизайн исследования. Проводили паспортизацию рабочих культур вируса бешенства (штаммы 777-М, Россия/Самара/2018, RABV/Russia/SP48SolMak/2020, CVS) и оценку защитных свойств комбинированного препарата на основе докаравимаба и миромавимаба, введенного мышам в/м через 6 ч или 24 ч после инфицирования. Оценку эффективности комбинированного препарата и препарата сравнения осуществляли в двух одинаковых опытах на мышах BALB/c.

Животных распределяли на 23 группы по 20 особей в каждой (10 самцов и 10 самок). Штамм CVS вируса бешенства вводили мышам групп № 3, 4, 7, 8, 19; штамм RABV/Russia/SP48SolMak/2020 –

мышам групп № 5, 6, 9, 10, 20; штамм 777-М – мышам групп № 11, 12, 15, 16, 21; штамм Россия/Самара/2018 – мышам групп № 13, 14, 17, 18, 22. Интактным животным групп № 1 и 2 вводили плацебо через 6 и 24 ч соответственно после заражения мышей других групп. Группы № 19, 20, 21, 22 служили контролем дозы вируса бешенства (штаммы CVS, RABV/Russia/SP48SolMak/2020, 777-М, Россия/Самара/2018 соответственно). Группа № 23 – интактный контроль.

Клинический осмотр. Ежедневно в течение 30 сут проводили общее клиническое наблюдение, регистрируя отклонения от физиологической нормы, при этом учитывали поведение, аппетит, упитанность, состояние кожного и волосяного покрова, слизистых оболочек, характер дыхания, активность в движении, поведенческие реакции, наличие выделений естественного (дефекация, мочеиспускание) и патологического характера.

Масса тела. Групповое взвешивание животных проводили перед первым введением препаратов и далее еженедельно.

Подтверждение специфичности гибели животных. Специфичность гибели подтверждали методом ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР-РВ) с использованием набора реагентов для выявления и идентификации РНК вируса бешенства (ОМ-Скрин-Бешенство-РВ; серии: 290324 и 300524; ООО «Синтол», Россия).

Эвтаназия. На 31 сут эксперимента животных подвергали эвтаназии методом цервикальной дислокации.

Титрование вируса бешенства. Инфекционную активность вируса оценивали на мышах BALB/c (масса 12–14 г) при интрацеребральном инфицировании. Животных, погибших в течение первых 48 ч после инфицирования, считали неспецифически погибшими и исключали из опыта. Наблюдение проводили в течение 30 сут. Специфичность гибели подтверждали с помощью ОТ-ПЦР-РВ. Биологическую активность вируса рассчитывали по методу Кербера в модификации Ашмарина [13].

Критерии оценки эффективности препарата. Определяли массу тела, сроки и частоту гибели животных, инкубационный и клинический периоды, показатели средней продолжительности жизни (СПЖ) мышей до гибели, защиты от проявления клинических признаков и защиты животных от гибели. Расчет показателей защиты

⁵ ГОСТ 33216-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными грызунами и кроликами.

⁶ СанПиН 2.1.4.1074-01 Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества.

от проявления клинических признаков и защиты животных от гибели проводили с помощью таблицы Генеса [14].

Регулирующие стандарты. Исследование выполняли согласно нормативным и правовым документам Российской Федерации⁷ и Директиве 2010/63/EU Европейского парламента⁸.

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2021. Оценку достоверности различий осуществляли с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента [13, 15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Приготовление и паспортизация рабочих культур вируса бешенства штаммов 777-М, Россия/Самара/2018, RABV/Russia/SP48SolMak/2020 и CVS

В работе использовали три уличных штамма классического вируса бешенства – 777-М в качестве известного штамма для проведения вирусологических исследований; Россия/Самара/2018 и RABV/Russia/SP48SolMak/2020 в качестве штаммов, циркулирующих на территории Российской Федерации. Также применяли фиксированный штамм CVS классического вируса бешенства с ограниченной патогенностью при периферическом введении. Рабочие культуры готовили на основе эталонных культур. Рабочее разведение готовили для получения количества вируса от 1×10^4 до 1×10^7 ЛД₅₀ МИЦ на одно животное (объем инокулята 0,04 см³) и использовали для интрацеребрального

заражения. Для приготовления вируссодержащей культуры отбирали мышей в агональном состоянии и павших с 3 по 30 сут, извлекали мозг и растирали с добавлением физиологического раствора (рН 7,2–7,4) до получения 10% суспензии. Материал разливали в пробирки (1,0 мл) и хранили при температуре от минус 68 до минус 72 °C не более 6 мес.

При паспортизации рабочих культур оценивали стерильность и инфекционную активность, а также регистрировали показатели, характеризующие инфекционный процесс, вызываемый штаммами вируса. Наличие посторонней микрофлоры в препаратах оценивали посевом 10-кратного разведения на универсальную селективную тиогликоловую среду с визуальным учетом результатов через 14 сут. Прозрачная среда в пробирках свидетельствовала об отсутствии посторонней микрофлоры.

Клинико-вирусологическая характеристика штаммов представлена в таблице 1. Наименьшие показатели СПЖ до гибели мышей (6,9 сут), инкубационного (5,0 сут) и клинического (1,9 сут) периода заболевания зарегистрированы для штамма CVS, что соответствует литературным данным для фиксированных штаммов [16, 17]. Этот штамм является производным Пастеровского штамма фиксированного вируса бешенства и признан ВОЗ стандартом для оценки иммуногенности выпускаемых вакцин. Интрацеребральное введение фиксированных штаммов вызывает после короткого инкубационного периода паралитическое заболевание как правило с непродолжительным клиническим периодом [16, 17].

Таблица 1. Клиническая характеристика штаммов вируса бешенства на модели мышей BALB/c после интрацеребрального заражения при использовании рабочих культур в разведениях 10⁻² и 10⁻³

Table 1. Clinical parameters of rabies virus strains in BALB/c mice infected intracerebrally (10⁻², 10⁻³ dilution of working cultures)

| № <i>No.</i> | Штамм <i>Strain</i> | Средняя продолжительность жизни мышей до гибели, сут <i>Average life span, days</i> | Инкубационный период, сут <i>Incubation period, days</i> | Клинический период, сут <i>Clinical period, days</i> | Летальность, % <i>Lethality, %</i> |
|-----------------|---|--|---|---|---------------------------------------|
| 1 | 777-М | 8,7 | 6,5 | 2,2 | 100 |
| 2 | Россия/Самара/2018 <i>Russia/Samara/2018</i> | 13,3 | 10,0 | 3,3 | 100 |
| 3 | RABV/Russia/SP48SolMak/2020 | 7,6 | 5,5 | 2,1 | 100 |
| 4 | CVS | 6,9 | 5,0 | 1,9 | 100 |

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

⁷ Федеральный закон Российской Федерации № 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств». Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Ч. 2. М.: Гриф и К; 2012.

СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 51 от 29.08.2014).

⁸ Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях.

Наибольшие показатели отмечены у штамма Россия/Самара/2018: СПЖ – 13,3 сут, инкубационный период – 10,0 сут, клинический период – 3,3 сут. Для штаммов 777-М и RABV/Russia/SP48SolMak/2020 определены следующие значения показателей: СПЖ – 8,7 и 7,6 сут; инкубационный период – 6,5 и 5,5 сут; клинический период – 2,2 и 2,1 сут. Полученные результаты согласуются с литературными данными по штамму 777-М при интрацеребральном заражении мышей [18] и подтверждают вариабельность биологических свойств уличных штаммов вируса бешенства.

Бешенство у мышей при интрацеребральном заражении протекает остро, а клинический период не превышает 4 сут [19, 20]. Отдельные биологические свойства штаммов уличного вируса бешенства отличаются, и клинический период заболевания у мышей может достигать 31 сут [19]. При этом изучаемые штаммы отнесены к классическим штаммам уличного вируса. Использование 10^{-2} и 10^{-3} разведений рабочих культур использованных штаммов вызывало заболевание мышей с клиническим периодом от 1,9 до 3,3 сут, что соответствует литературным данным.

Клинические признаки заболевания у инфицированных мышей включали отсутствие аппетита, адинамию, учащенное дыхание, в некоторых случаях трепор, позу «сгорбленная спина» и параличи, что является характерным признаком бешенства у мышей. В группе плацебо и интактного контроля гибель отсутствовала.

Таким образом, все исследованные штаммы вируса бешенства оказались высокопатогенными для мышей BALB/c. Рабочие культуры штаммов посторонней микрофлоры не имели, а их биологическая активность составляла: 777-М – 7,5 lg LD₅₀ МИЦ/см³, Россия/Самара/2018 – 6,4 lg LD₅₀ МИЦ/см³, RABV/Russia/SP48SolMak/2020 – 6,9 lg LD₅₀ МИЦ/см³, CVS – 7,5 lg LD₅₀ МИЦ/см³ соответственно.

Оценка эффективности комбинированного препарата на основе докаравимаба и миромавимаба в отношении вируса бешенства на мышах BALB/c

Влияние комбинированного препарата на массу тела мышей BALB/c. Патогенетически обусловленный способ введения вируса бешенства (в/м инъекция) был аналогичен заражению человека в естественной природной среде. Инфицирующая доза 2000 LD₅₀ МИЦ вызывала 100% гибель мышей в контрольных

группах. Данные условия эксперимента позволили оценить защитный эффект комбинированного препарата. Использованная доза заражения сопоставима с данными в научной литературе [21, 22].

При введении комбинированного препарата и препарата сравнения регистрировали достоверно более высокие ($p<0,001$) показатели массы тела самок и самцов мышей по сравнению с группами контроля дозы вируса (рис. S1, опубликован на сайте журнала⁹). При введении комбинированного препарата и препарата сравнения через 6 ч после инфицирования штаммами вируса бешенства масса тела самцов в группах контроля дозы вируса была меньше на 1,7–3,0 г, а самок – на 2,6–3,8 г; при введении препаратов через 24 ч масса тела самцов была меньше на 2,2–3,7 г, самок – на 2,6–4,1 г.

На протяжении всего наблюдения показатели массы тела в группах с введением комбинированного препарата и препарата сравнения были сопоставимы с группой плацебо и группой контроля интактных мышей и достоверно не различались между собой ($p<0,05$). Под влиянием комбинированного препарата, введенного через 6 ч после инфицирования штаммами вируса бешенства, масса тела к 30 сут эксперимента достоверно ($p<0,001$) увеличилась по отношению к начальным значениям (0 сут) у инфицированных самцов на 5,1–6,0 г, у самок – на 3,8–4,4 г. При введении комбинированного препарата через 24 ч прирост массы тела составил у самцов 4,9–5,9 г, у самок – 4,0–4,4 г. Наблюданное увеличение массы тела мышей в группах, где применяли комбинированный препарат и препарат сравнения, свидетельствует об отсутствии поражающего действия вируса на организм вследствие его нейтрализации в воротах инфекции.

Согласно данным литературы [23], при оценке эффективности инактивированных вакцин против бешенства снижение массы тела инфицированных мышей более 15% по сравнению с интактным контролем считается значимым параметром наряду с уменьшением температуры тела и наличием неврологических признаков. В проведенном исследовании такое снижение массы тела отмечалось только в группах контроля дозы вируса. На 14 суту мышей групп контроля дозы вируса бешенства всех штаммов регистрировали достоверное ($p<0,001$) снижение массы тела по сравнению с контрольными группами (интактный контроль и плацебо). Важно отметить, что на 7 сут у мышей в группах контроля дозы вируса бешенства всех штаммов значение данного

⁹ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-376-388-fig-s1>

показателя было сопоставимым по сравнению с группами, где применяли комбинированный препарат и препарат сравнения. На 21 сут масса самцов мышей группы контроля дозы вируса, штамм Россия/Самара/2018, снизилась на 32,4% по сравнению с начальным значением, а по сравнению с группой интактного контроля на 9,4 г, или на 97,9% ($p<0,001$). Наблюдаемая динамика снижения массы тела характерна для заболевших бешенством животных [24, 25].

Влияние комбинированного препарата на показатели средней продолжительности жизни и клинического проявления инфекции у мышей BALB/c. Применение комбинированного препарата и препарата сравнения через 6 или 24 ч после инфицирования вирусом бешенства приводило к достоверному ($p<0,001$) повышению показателей СПЖ мышей по сравнению с группами контроля дозы вируса (табл. 2). Показатель СПЖ у самцов мышей в группах контроля дозы вируса был меньше по сравнению с показателем в группах с введением через 6 ч комбинированного препарата на 11,7–18,4 сут в зависимости от штамма, у самок – на 12,4–17,1 сут. При введении комбинированного препарата через 24 ч различия показателя СПЖ относительно групп контроля дозы вируса составляли – для самцов 10,9–17,5 сут, для самок 12,4–18,9 сут.

Во всех группах контроля дозы вируса бешенства (штамм 777-М, Россия/Самара/2018, RABV/Russia/SP48SolMak/2020, CVS) летальность составила 100%. Специфичность гибели животных подтверждена ОТ-ПЦР-РВ. Клинические признаки у заболевших мышей включали отсутствие аппетита, адинамию, учащенное дыхание, трепор, позу «сгорбленная спина», парезы и параличи. В единичных случаях гибели мышей в опытных группах с введением комбинированного препарата и препарата сравнения выявлено недостоверное увеличение продолжительности клинического и инкубационного периодов по сравнению с группами контроля дозы вируса. При этом характер клинических признаков заболевания не отличался. При клиническом осмотре незаболевших мышей в группах с введением комбинированного препарата и препарата сравнения установлено хорошее клиническое состояние животных с сохранением всех физиологических функций в норме: упитанность хорошая, волосяной покров блестящий, слизистые оболочки бледно-розового цвета, поведенческие реакции соответствуют физиологической норме, дыхание свободное, аппетит нормальный, дефекация и мочеиспускание свободное.

Оценка проявлений клинических признаков рабицкой инфекции у самцов мышей после введения комбинированного препарата через 6 или 24 ч после инфицирования показала, что показатель защиты составил 90–100% в зависимости от штамма вируса, а при применении препарата сравнения – 85–100%. У самок мышей после введения комбинированного препарата через 6 ч после инфицирования показатель защиты от проявления клинических признаков в отношении штаммов вируса составил 100%, кроме штамма CVS (90%), а при введении препарата через 24 ч – 96–100%. При введении препарата сравнения самкам мышей через 6 или 24 ч после инфицирования защита от проявления клинических признаков составила 85–100% в зависимости от штамма вируса.

Таким образом, применение комбинированного препарата на основе докаравимаба и миromавимаба и препарата сравнения обеспечивали достоверно ($p<0,001$) высокие показатели СПЖ и защиты от проявления клинических признаков заболевания у инфицированных мышей по сравнению с группами контроля дозы вируса бешенства. Не было выявлено статистически значимых различий по показателю СПЖ в группах самцов и самок мышей при применении комбинированного препарата и препарата сравнения.

Защитная эффективность комбинированного препарата в отношении вируса бешенства. Комбинированный препарат на основе докаравимаба и миromавимаба, введенный в/м через 6 ч после инфицирования вирусом бешенства (штаммы 777-М, Россия/Самара/2018, RABV/Russia/SP48SolMak/2020, CVS), обеспечивал защиту от гибели 90–100% самцов и самок мышей BALB/c (табл. 3). Препарат сравнения при тех же условиях показал защитную эффективность на уровне 85–100% у самцов и 100% у самок мышей.

Комбинированный препарат, введенный в/м через 24 ч после инфицирования вирусом бешенства (табл. 4), продемонстрировал защитную эффективность на уровне 90–100% для самцов и 96–100% для самок мышей. Препарат сравнения при тех же условиях обеспечивал защиту от гибели 85–100% самцов и самок мышей.

Таким образом, установлено, что комбинированный препарат на основе докаравимаба и миromавимаба обеспечивал высокую защитную эффективность у инфицированных вирусом бешенства мышей. По уровню защиты изучаемый препарат был сопоставим с препаратом гуманизированных МкАТ на основе замеровимаба и мазорелвимаба – SYN023 (Syneutmore

Таблица 2. Средняя продолжительность жизни (СПЖ) мышей BALB/c после инфицирования вирусом бешенства и внутримышечного введения через 6 или 24 ч комбинированного препарата на основе антирабических моноклональных антител докаравимаба и миромавимаба и препарата сравнения (Ребинолин)

Table 2. The average life span of BALB/c mice after rabies virus injection and intramuscular administration of a combined preparation based on rabies monoclonal antibodies docaravimab and miromavimab and a comparison drug (Rebinolin) after 6 or 24 hours

| Группа <i>Group</i> | Штамм <i>Strain</i> | СПЖ мышей после введения препарата через 6 ч после инфицирования, сут, $\bar{X} \pm \delta_x$ <i>The average life span at drug administration after 6 h infection, days, $\bar{X} \pm \delta_x$</i> | | СПЖ мышей после введения препарата через 24 ч после инфицирования, сут, $\bar{X} \pm \delta_x$ <i>The average life span at drug administration after 24 h infection, days, $\bar{X} \pm \delta_x$</i> | |
|---|---|---|-------------------------|---|-------------------------|
| | | Самцы <i>Males</i> | Самки <i>Females</i> | Самцы <i>Males</i> | Самки <i>Females</i> |
| Комбинированный препарат <i>Combined preparation</i> | 777-М | 28,3±1,2 | 30,0±0,0 | 30,0±0,0 | 30,0±0,0 |
| | Россия/Самара/2018 <i>Russia/Samara/2018</i> | 29,3±0,8 | 30,0±0,0 | 28,5±1,1 | 30,0±0,0 |
| | RABV/Russia/SP48SolMak/2020 | 29,1±1,0 | 30,0±0,0 | 28,4±1,1 | 29,2±0,9 |
| | CVS | 30,0±0,0 | 28,2±1,3 | 29,1±1,0 | 30,0±0,0 |
| Препарат сравнения <i>Comparator drug</i> | 777-М | 30,0±0,0 | 30,0±0,0 | 30,0±0,0 | 30,0±0,0 |
| | Россия/Самара/2018 <i>Russia/Samara/2018</i> | 29,6±0,4 | 30,0±0,0 | 28,6±1,0 | 28,5±1,1 |
| | RABV/Russia/SP48SolMak/2020 | 28,5±1,1 | 30,0±0,0 | 27,7±1,4 | 27,1±1,7 |
| | CVS | 27,8±1,6 | 30,0±0,0 | 27,0±1,7 | 26,9±1,7 |
| Плацебо <i>Placebo</i> | – | 30,0±0,0 | 30,0±0,0 | 30,0±0,0 | 30,0±0,0 |
| | | СПЖ мышей контрольных групп, сут, $\bar{X} \pm \delta_x$ <i>The average life span, days, $\bar{X} \pm \delta_x$</i> | | | |
| Контроль дозы вируса <i>Virus dose control</i> | 777-М | 15,3±0,7 (самцы / <i>males</i>) 15,2±0,8 (самки / <i>females</i>) | | | |
| | Россия/Самара/2018 <i>Russia/Samara/2018</i> | 17,6±1,0 (самцы / <i>males</i>) 17,6±0,9 (самки / <i>females</i>) | | | |
| | RABV/Russia/SP48SolMak/2020 | 12,9±0,7 (самцы / <i>males</i>) 13,4±0,7 (самки / <i>females</i>) | | | |
| | CVS | 11,6±0,5 (самцы / <i>males</i>) 11,1±0,7 (самки / <i>females</i>) | | | |
| Интактный контроль <i>Intact control</i> | – | 30,0±0,0 (самцы / <i>males</i>) 30,0±0,0 (самки / <i>females</i>) | | | |

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. Данные представлены в виде среднего ± ошибка репрезентативности ($\bar{X} \pm \delta_x$); «–» не применимо.

Note. The results are presented as the average ± sampling error ($\bar{X} \pm \delta_x$); –, not applicable.

Biologics Co., Ltd, Китай), исследованным на модели сирийских хомяков и собаках породы бигль при заражении штаммами вируса бешенства, циркулирующими в Северной Америке и Китае [7, 26]. Полученные результаты подтверждают перспективность использования современных препаратов на основе МкАТ для ПЭП бешенства в Российской Федерации.

ВЫВОДЫ

1. Введение комбинированного препарата на основе антирабических МкАТ докаравима-

ба и миромавимаба приводило к достоверному увеличению массы тела, средней продолжительности жизни и защите от клинических проявлений бешенства у инфицированных мышей BALB/c по сравнению с группами контроля дозы вируса.

2. Комбинированный препарат продемонстрировал высокую защитную эффективность против актуальных для Российской Федерации уличных штаммов классического вируса бешенства. Внутримышечное введение препарата мышам через 6 ч после инфицирова-

Таблица 3. Защитная эффективность комбинированного препарата на основе антирабических моноклональных антител докаравимаба и мирамавимаба и препарата сравнения (Ребинолин), введенных внутримышечно через 6 ч после инфицирования вирусом бешенства, у самцов и самок мышей BALB/c

Table 3. Protective efficacy of a combined preparation based on anti-rabies monoclonal antibodies docaravimab and miromavimab and a comparator drug (Rebinolin) administered intramuscularly 6 hours after rabies virus infection in male and female BALB/c mice

| Используемый материал <i>Material used</i> | Штамм <i>Strain</i> | Показатели <i>Parameters</i> | | | | | |
|---|---|--|-------------------------|--------------------------------|-------------------------|---|-------------------------|
| | | Частота гибели <i>Death incidence</i> | | Гибель, %* <i>Death, %*</i> | | Защита от гибели, %* <i>Death protection, %*</i> | |
| | | Самцы <i>Males</i> | Самки <i>Females</i> | Самцы <i>Males</i> | Самки <i>Females</i> | Самцы <i>Males</i> | Самки <i>Females</i> |
| Комбинированный препарат <i>Combined preparation</i> | 777-М | 2/20 | 0/20 | 10±7 (1–32) | 0±5 (0–17) | 90±7 (68–99) | 100±5 (83–100) |
| | Россия/Самара/2018 <i>Russia/Samara/2018</i> | 1/20 | 0/20 | 5±5 (0–24) | 0±5 (0–17) | 96±5 (75–100) | 100±5 (83–100) |
| | RABV/Russia/SP48SolMak/2020 | 1/20 | 0/20 | 5±5 (0–24) | 0±5 (0–17) | 96±5 (75–100) | 100±5 (83–100) |
| | CVS | 0/20 | 2/20 | 0±5 (0–17) | 10±7 (1–32) | 100±5 (83–100) | 90±7 (68–99) |
| Препарат сравнения <i>Comparator</i> | 777-М | 0/20 | 0/20 | 0±5 (0–17) | 0±5 (0–17) | 100±5 (83–100) | 100±5 (83–100) |
| | Россия/Самара/2018 <i>Russia/Samara/2018</i> | 1/20 | 0/20 | 5±5 (0–24) | 0±5 (0–17) | 96±5 (75–100) | 100±5 (83–100) |
| | RABV/Russia/SP48SolMak/2020 | 3/20 | 0/20 | 15±8 (3–40) | 0±5 (0–17) | 85±8 (62–97) | 100±5 (83–100) |
| | CVS | 2/20 | 0/20 | 10±7 (1–32) | 0±5 (0–17) | 90±7 (68–99) | 100±5 (83–100) |
| Контроль дозы вируса <i>Virus (dose control)</i> | 777-М | 20/20 | 20/20 | 100±5 (83–100) | 100±5 (83–100) | 0±5 (0–17) | 0±5 (0–17) |
| | Россия/Самара/2018 <i>Russia/Samara/2018</i> | 20/20 | 20/20 | 100±5 (83–100) | 100±5 (83–100) | 0±5 (0–17) | 0±5 (0–17) |
| | RABV/Russia/SP48SolMak/2020 | 20/20 | 20/20 | 100±5 (83–100) | 100±5 (83–100) | 0±5 (0–17) | 0±5 (0–17) |
| | CVS | 20/20 | 20/20 | 100±5 (83–100) | 100±5 (83–100) | 0±5 (0–17) | 0±5 (0–17) |

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. * в скобках указан 95% доверительный интервал.

Note. *, values in parentheses represent the 95% confidence intervals.

Таблица 4. Защитная эффективность комбинированного препарата на основе антирабических моноклональных антител докаравимаба и мирамавимаба и препарата сравнения (Ребинолин), введенных внутримышечно через 24 ч после инфицирования вирусом бешенства, у самцов и самок мышей BALB/c

Table 4. Protective efficacy of a combined preparation based on rabies monoclonal antibodies docaravimab and miromavimab and a comparator drug (Rebinolin) administered intramuscularly 24 hours after rabies virus infection in male and female BALB/c mice

| Используемый материал <i>Material used</i> | Штамм <i>Strain</i> | Показатели <i>Parameters</i> | | | | | |
|---|---|--|-------------------------|--------------------------------|-------------------------|---|-------------------------|
| | | Частота гибели <i>Death incidence</i> | | Гибель, %* <i>Death, %*</i> | | Защита от гибели, %* <i>Death protection, %*</i> | |
| | | Самцы <i>Males</i> | Самки <i>Females</i> | Самцы <i>Males</i> | Самки <i>Females</i> | Самцы <i>Males</i> | Самки <i>Females</i> |
| Комбинированный препарат <i>Combined preparation</i> | 777-М | 0/20 | 0/20 | 0±5 (0–17) | 0±5 (0–17) | 100±5 (83–100) | 100±5 (83–100) |
| | Россия/Самара/2018 <i>Russia/Samara/2018</i> | 2/20 | 0/20 | 10±7 (1–32) | 0±5 (0–17) | 90±7 (68–99) | 100±5 (83–100) |

Продолжение таблицы 4
Table 4 (continued)

| Используемый материал <i>Material used</i> | Штамм <i>Strain</i> | Показатели <i>Parameters</i> | | | | | |
|---|---|--|-------------------------|--------------------------------|-------------------------|---|-------------------------|
| | | Частота гибели <i>Death incidence</i> | | Гибель, %* <i>Death, %*</i> | | Защита от гибели, %* <i>Death protection, %*</i> | |
| | | Самцы <i>Males</i> | Самки <i>Females</i> | Самцы <i>Males</i> | Самки <i>Females</i> | Самцы <i>Males</i> | Самки <i>Females</i> |
| Комбинированный препарат <i>Combined preparation</i> | RABV/Russia/SP48SolMak/2020 | 2/20 | 1/20 | 10±7 (1–32) | 5±5 (0–24) | 90±7 (68–99) | 96±5 (75–100) |
| | CVS | 1/20 | 0/20 | 5±5 (0–24) | 0±5 (0–17) | 96±5 (75–100) | 100±5 (83–100) |
| Препарат сравнения <i>Comparator drug</i> | 777-М | 0/20 | 0/20 | 0±5 (0–17) | 0±5 (0–17) | 100±5 (83–100) | 100±5 (83–100) |
| | Россия/Самара/2018 <i>Russia/Samara/2018</i> | 2/20 | 2/20 | 10±7 (1–32) | 10±7 (1–32) | 90±7 (68–99) | 90±7 (68–99) |
| | RABV/Russia/SP48SolMak/2020 | 3/20 | 3/20 | 15±8 (3–40) | 15±8 (3–40) | 85±8 (62–97) | 85±8 (62–97) |
| | CVS | 3/20 | 3/20 | 15±8 (3–40) | 15±8 (3–40) | 85±8 (62–97) | 85±8 (62–97) |
| Контроль дозы вируса <i>Virus (dose control)</i> | 777-М | 20/20 | 20/20 | 100±5 (83–100) | 100±5 (83–100) | 0±5 (0–17) | 0±5 (0–17) |
| | Россия/Самара/2018 <i>Russia/Samara/2018</i> | 20/20 | 20/20 | 100±5 (83–100) | 100±5 (83–100) | 0±5 (0–17) | 0±5 (0–17) |
| | RABV/Russia/SP48SolMak/2020 | 20/20 | 20/20 | 100±5 (83–100) | 100±5 (83–100) | 0±5 (0–17) | 0±5 (0–17) |
| | CVS | 20/20 | 20/20 | 100±5 (83–100) | 100±5 (83–100) | 0±5 (0–17) | 0±5 (0–17) |

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. * в скобках указан 95% доверительный интервал.

Note. *, values in parentheses represent the 95% confidence intervals.

ния вирусом (штаммы 777-М, Россия/Самара/2018, RABV/Russia/SP48SolMak/2020, CVS) обеспечивало защиту от гибели 90–100% самцов и самок мышей, а через 24 ч – 90–100% самцов и 96–100% самок.

3. По защитной эффективности комбинированный препарат не уступал препарату сравне-

ния Ребинолину (иммуноглобулин антирабический).

4. Полученные результаты позволяют рекомендовать комбинированный препарат антирабических МкАТ докаравимаба и миромавимаба для его дальнейших доклинических и клинических исследований.

Литература/References

- Снегирева ИИ, Романов БК, Озерецковский НА. Безопасность применения препаратов крови по данным пострегистрационного мониторинга. Успехи современного естествознания. 2015;(5):146–51. Snegireva II, Romanov BK, Ozeretskovsky NA. Safety of blood products according to post-marketing monitoring data. *Advances in Current Natural Sciences*. 2015;(5):146–51 (In Russ.). EDN: [UCMJH](#)
- Ilin EN, Larina MV, Aliev TK, et al. Recombinant monoclonal antibodies for rabies post-exposure prophylaxis. *Biochemistry (Moscow)*. 2018;83(1):1–12. <https://doi.org/10.1134/S0006297918010017>
- Борисевич ИВ, Воробьева МС, Гайдерова ЛА и др. Медицинские иммунобиологические препараты. Справочник. Т. 1. Вакцины. М.: Гелла-принт; 2010. Borisevich IV, Vorobieva MS, Gayderova LA, et al. Medical immunobiological preparations. Handbook. V. 1. Vaccines. Moscow: Gella-print; 2010 (In Russ.). EDN: [QIXPMR](#)
- Генералов СВ, Абрамова ЕГ, Гаврилова ЮК. Биоэтические аспекты совершенствования производства антирабического иммуноглобулина в России. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020;20(2):89–96. Generalov SV, Abramova EG, Gavrilova YuK. Bioethical aspects of improving the production of rabies immunoglobulin in Russia. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(2):89–96 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-2-89-96>
- Katz ISS, Guedes F, Fernandes ER, Silva SR. Immunological aspects of rabies: A literature review. *Arch Virol*. 2017;162(11):3251–68. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3484-0>
- Zorzan M, Castellan M, Gasparotto M, et al. Antiviral mechanisms of two broad-spectrum monoclonal antibodies for rabies prophylaxis and therapy. *Front Immunol*. 2023;14:1186063:13p. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1186063>

7. Fan L, Zhang L, Li J, Zhu F. Advances in the progress of monoclonal antibodies for rabies. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(1):2026713.
<https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2026713>
8. Ruifeng C, Hu L, Wuyang Z, et al. Expert consensus on the clinical application of ormutivimab injection for use against the rabies virus. *Expert Opin Drug Saf*. 2024;23(6):755–62.
<https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2233411>
9. Yin Y, Min J, Yufeng L, et al. The safety, pharmacokinetics and neutralizing activity of recombinant human anti-rabies monoclonal anti-rabies monoclonal antibody NM57 injection (rhRIG, Ormutivimab) in combination with rabies vaccination in Chinese healthy adults: A phase Ia randomized, double-blind, parallel-controlled clinical study. *Travel Med Infect Dis*. 2025;63:102792.
<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2024.102792>
10. Xiaoqiang L, Yufeng L, Jingyu L, et al. Comparing recombinant human rabies monoclonal antibody (ormutivimab) with human rabies immunoglobulin (HRIG) for postexposure prophylaxis: A phase III, randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Int J Infect Dis*. 2023;134:53–62.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.05.017>
11. Kansagra K, Parmar D, Mendiratta SK, et al. A phase 3, randomized, open-label, noninferiority trial evaluating anti-rabies monoclonal antibody cocktail (Twinrab™) against Human Rabies Immunoglobulin (HRIG). *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e2722–e2728.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa779>
12. Agarwal A, Mohan A, Dutta T, et al. Safety assessment of the world's first novel cocktail of two monoclonal antibodies in WHO category-III animal-bite patients. *J Family Med Prim Care*. 2024;13(10):4493–8.
https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_377_24
13. Ашмарин ИП, Воробьев АА. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Ленинград: Медгиз; 1962. Ashmarin IP, Vorobiev AA. *Statistical methods in microbiological research*. Leningrad: Medgiz; 1962 (In Russ.).
14. Генес ВС. Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований. М.: Наука; 1967. Genes VS. Some simple methods for cybernetic processing of data from diagnostic and physiological studies. Moscow: Nauka; 1967 (In Russ.).
15. Петри А, Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. Petrie A, Sabin C. *Medical statistics at a glance*. Moscow: GEOTAR Media; 2021.
16. Груздев КН, Недосеков ВВ. Бешенство животных. М.: Аквариум ЛТД; 2001. Gruzdev KN, Nedosekov VV. *Animal rabies*. Moscow: Aquarium Ltd.; 2001 (In Russ.).
17. Груздев КН, Метлин АЕ. Бешенство животных. Владимир: ВНИИЗЖ; 2019. Gruzdev KN, Metlin AE. *Animal rabies*. Vladimir: VNIIZG; 2019 (In Russ.).
18. Сафаров РК, Джмухадзе ВА. Штамм Rabies virus №777-М, используемый для контроля иммуногенной активности антирабических вакцин. Патент. Государственный комитет СССР по делам изобретений и открытий, бюллетень № 8; 28.02.1982. Safarov RK, Dzhmukhadze VA. Rabies virus strain No. 777-M, used to control the immunogenic activity of rabies vaccines. Patent. USSR State Committee for Inventions and Discoveries, Bulletin No. 8; 28.02.1982.
19. Грибенча СВ, Селимов МА, Грибанова ЛЯ, Джмухадзе ВА. Изучение штаммов вируса бешенства, циркулирующих в природе. *Вопросы вирусологии*. 1974;(6):700–4. Gribencha SV, Selimov MA, Gribanova LA, Dzhmukhadze VA. The study of rabies virus strains circulating in nature. *Problems of Virology*. 1974;(6):700–4 (In Russ.).
20. Селимов МА. Бешенство. М.: Медицина; 1978. Selimov MA. *Rabies*. Moscow: Meditsina; 1978 (In Russ.).
21. Бешенство. Сборник трудов Всесоюзной научной конференции. М.: Бюро научной информации; 1962. *Rabies. Proceedings of the All-Union Scientific Conference*. Moscow: Bureau of Scientific Information; 1962 (In Russ.).
22. Madhusudana SN, Ashwin BY, Sudarshan S. Feasibility of reducing rabies immunization against rabies: Results of *in vitro* and *in vivo* studies. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(9):1914–7. <https://doi.org/10.4161/hv.25431>
23. Takayama-Ito M, Lim CK, Nakamichi K, et al. Reduction of animal suffering in rabies vaccine potency testing by introduction of humane endpoints. *Biologicals*. 2017;46:38–45. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2016.12.007>
24. Healy DM, Brookes SM, Banyard AC, et al. Pathobiology of rabies virus and the European bat lyssaviruses in experimentally infected mice. *Virus Res*. 2013;172(1–2):46–53. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2012.12.011>
25. Mesquita LP, Martins Gamon TH, Campusano Cuevas SE, et al. A rabies virus vampire bat variant shows increased neuroinvasiveness in mice when compared to a carnivore variant. *Arch Virol*. 2017;162(12):3671–9. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3530-y>
26. Chao TY, Zhang SF, Chen L, et al. *In vivo* efficacy of SYN023, an anti-rabies monoclonal antibody cocktail, in post-exposure prophylaxis animal models. *Trop Med Infect Dis*. 2020;5(1):31. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5010031>

Дополнительная информация. На сайте журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» размещен рисунок S1.

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-376-388-fig-s1>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **С.В. Борисевич** – концепция и дизайн исследования, критический анализ и доработка текста рукописи; **В.В. Рубцов** – дизайн исследования, проведение экспериментальной работы (формирование групп животных, приготовление вируссодержащей супензии, инфицирование мышей и введение им препаратов, взвешивание и клинический осмотр животных, вскрытие павших мышей, патологоанатомическое исследование), сбор данных, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста рукописи; **М.Н. Писцов** – проведение экспериментальной работы (формирование групп животных, приготовление вируссодержащей супензии, инфицирование мышей и введение им препаратов, взвешивание и клинический осмотр животных, вскрытие павших мышей, па-

Additional information. Figure S1 is published on the website of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-376-388-fig-s1>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **S.V. Borisevich** developed study concept and design, critically analysed and revised the manuscript text. **V.V. Rubtsov** developed study design, conducted the experiments (animal group formation, preparation of the virus-containing suspension, infection of mice and drug administration, animal weighing and clinical observation, necropsy of dead mice, and pathological examination), collected, analysed, interpreted the study results, and drafted the manuscript. **M.N. Pistsov** significantly contributed to the experimental work (animal group formation, preparation of the virus-containing suspension, infection of mice and drug administration, animal weighing and clinical observation, necropsy of dead mice, and pathological examination), collected, analysed, and interpreted study results. **S.Ya. Loginova** performed statistical analysis and

тологоанатомическое исследование), сбор данных, анализ и интерпретация результатов исследования; **С.Я. Логинова** – статистический анализ и критическое обсуждение текста рукописи; **В.Т. Кротков** – критическое обсуждение текста рукописи, формулировка выводов; **Р.В. Сахаров** – проведение экспериментальной работы (формирование групп животных, инфицирование мышей и введение им препаратов, клинический осмотр животных), обработка результатов исследования; **Д.А. Кузнецов** – проведение экспериментальной работы (клинический осмотр животных, взвешивание и кормление животных), обработка результатов исследования, подготовка иллюстраций; **Т.Е. Сизикова** – проведение ОТ-ПЦР-РВ, сбор данных и анализ результатов исследования; **С.В. Савенко** – работа с лабораторными животными, оформление и перевод разделов рукописи; **К.И. Яновская** – обработка результатов исследования; **А.В. Овчинников** – статистический анализ данных, дизайн и оформление таблиц, доработка текста рукописи; **А.Н. Миронов** – дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено на заседании биоэтической комиссии ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России (протокол № 16 от 04.03.2024).

critically discussed the manuscript. **V.T. Krotkov** critically discussed the manuscript and formulated conclusions. **R.V. Sakharov** conducted the experiments (animal group formation, infection of mice and drug administration, clinical observation) and collected study results. **D.A. Kuznetsov** conducted the experiments (clinical examination, weighing, and feeding of the animals), collected study results, and created figures. **T.E. Sizikova** conducted RT-PCR-RV, collected and analysed the results. **S.V. Savenko** worked with laboratory animals, developed and translated manuscript sections. **K.I. Yanovskaya** processed study results. **A.V. Ovchinnikov** performed statistical data analysis, designed and formatted tables, and revised the manuscript. **A.N. Mironov** designed the study and approved the final manuscript for publication. **Ethics approval.** The Bioethics Committee of 48th Central Scientific Research Institute approved the study (Meeting Minutes No. 16 of 4 March 2024).

Об авторах / Authors

Борисевич Сергей Владимирович, д-р биол. наук, проф., академик РАН / **Sergey V. Borisevich**, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Acad. RAS

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

Рубцов Владимир Васильевич, канд. вет. наук / **Vladimir V. Rubtsov**, Cand. Sci. (Vet.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4387-0367>

Писцов Михаил Николаевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. / **Mikhail N. Pistsov**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Res.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-9224>

Логинова Светлана Яковлевна, д-р биол. наук / **Svetlana Ya. Loginova**, Dr. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6732-8404>

Кротков Виктор Тимофеевич, д-р биол. наук, ст. науч. сотр. / **Viktor T. Krotkov**, Dr. Sci. (Biol.), Senior Res.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7674-2321>

Сахаров Роман Владимирович / **Roman V. Sakharov**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6155-1365>

Кузнецов Денис Анатольевич / **Denis A. Kuznetsov**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1647-5783>

Сизикова Татьяна Евгеньевна, канд. биол. наук / **Tatiana E. Sizikova**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1817-0126>

Савенко Сергей Вадимович, канд. мед. наук / **Sergey V. Savenko**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5175-916X>

Яновская Кристина Ивановна / **Kristina I. Yanovskaya**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0599-4896>

Овчинников Александр Викторович, канд. техн. наук, ст. науч. сотр. / **Aleksander V. Ovchinnikov**, Cand. Sci. (Tech.), Senior Res.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2309-3572>

Миронов Александр Николаевич, д-р мед. наук, проф. / **Alexander N. Mironov**, Dr. Sci. (Med.), Prof.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2969-2402>

Поступила 07.05.2025

После доработки 23.10.2025

Принята к публикации 12.12.2025

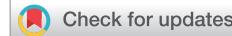
Received 7 May 2025

Revised 23 October 2025

Accepted 12 December 2025

УДК 615.03:612.017.1:616.03

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399>



Оригинальная статья | Original article

Оценка фармакокинетики двух моноклональных антител IgG1 каппа, нейтрализующих SARS-CoV-2: исследование на сирийских хомяках и аутбредных мышах линии ICR CD1

Т.Н. Барыбина^{1,✉}, Н.М. Фаустова¹, М.В. Карлина¹, В.М. Косман¹,
П.П. Солодков², С.В. Кулемзин², М.Н. Макарова¹, В.Г. Макаров¹

¹ Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
ул. Заводская, д. 3, корп. 245, г. п. Кузьмоловский, Всеволожский район, Ленинградская
область, 188663, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук,
проспект Академика Лаврентьева, д. 8/2, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация

✉ Барыбина Татьяна Николаевна; barybina.tn@doclinika.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Оценка фармакокинетики препаратов на основе моноклональных антител требует тщательного выбора релевантных моделей животных для обеспечения трансляционной значимости данных. Для решения этой проблемы проведена оценка фармакокинетических параметров двух человеческих моноклональных антител, нейтрализующих SARS-CoV-2, на двух видах лабораторных животных – сирийских хомяках и мышах.

ЦЕЛЬ. Оценка фармакокинетических параметров моноклональных антител человека IgG1 каппа (МКАТ iC1 и МКАТ iB20), нейтрализующих SARS-CoV-2, после однократного внутривенного введения сирийским хомякам и аутбредным мышам линии ICR CD1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Пилотное исследование выполнено на 15 самцах сирийских хомяков, которым однократно внутривенно вводили МКАТ iC1 в дозе 5 мг/кг. Отбор проб крови проводили до введения и в 10 временных точках в течение 144 ч. В основном исследовании мышам ICR CD1 (4 группы по 60 животных) однократно внутривенно вводили МКАТ iC1 и МКАТ iB20 в дозах 5 и 50 мг/кг. Отбор проб крови проводили до введения и в 11 временных точках в течение 504 ч. Концентрацию антител в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Методики ИФА валидировали по следующим показателям: селективность, нижний предел количественного определения, калибровочный диапазон, правильность, прецизионность, стабильность аналита. Фармакокинетические параметры (максимальная концентрация – C_{max} , площадь под кривой «концентрация – время» – AUC_{0-t} , среднее время удерживания – MRT, период полувыведения – $T_{1/2}$, клиренс – Cl) рассчитывали внemодельным методом статистических моментов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Валидированы методики иммуноферментного определения МКАТ iC1 и iB20 в сыворотке крови мышей в аналитическом диапазоне 1,25–25,0 и 1,5–20,0 мкг/мл соответственно. Параметры C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ статистически значимо возрастили с увеличением дозы для обоих антител. После введения мышам МКАТ iC1 в дозах 5 и 50 мг/кг значения C_{max} составили около 235 и 1228 мкг/мл, AUC_{0-t} – 6458 и 71 193 ч·мкг/мл. Для МКАТ iB20 значения C_{max} составили около 359 и 4442 мкг/кг, AUC_{0-t} – 6344 и 76 251 ч·мкг/мл соответственно. Параметры MRT и $T_{1/2}$ не зависели от введенной дозы. В совокупности с низкими значениями клиренса это свидетельствует о длительной циркуляции анализаторов в системном кровотоке.

ВЫВОДЫ. Определены фармакокинетические параметры МКАТ iC1 и iB20 при однократном введении сирийским хомякам и мышам ICR CD1. Установлена дозозависимость

© Т.Н. Барыбина, Н.М. Фаустова, М.В. Карлина, В.М. Косман, П.П. Солодков, С.В. Кулемзин, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров, 2025

ключевых параметров (C_{\max} , AUC_{0-t}). Полученные результаты служат основанием для дальнейшей доклинической и клинической разработки препаратов.

Ключевые слова: моноклональные антитела; IgG1 каппа; SARS-CoV-2; нейтрализующие антитела; фармакокинетика; фармакокинетические параметры; иммуноферментный анализ; ИФА; валидация методик; мыши линии ICR/CD-1; сирийские хомяки

Для цитирования: Барыбина Т.Н., Фаустова Н.М., Карлина М.В., Косман В.М., Солодков П.П., Кулемзин С.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Оценка фармакокинетики двух моноклональных антител IgG1 каппа, нейтрализующих SARS-CoV-2: исследование на сирийских хомяках и аутбредных мышах линии ICR CD1. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2025;25(4):389–399. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399>

Финансирование. Работа поддержана Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2021-1086).
Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacokinetic assessment of two IgG1 kappa monoclonal antibodies neutralising the SARS-CoV-2: A study in Syrian hamsters and ICR CD1 outbred mice

Tatiana N. Barybina^{1,✉} , Natalia M. Faustova¹ , Marina V. Karlina¹ , Vera M. Kosman¹ , Pavel P. Solodkov² , Sergey V. Kulemzin² , Marina N. Makarova¹ , Valery G. Makarov¹ 

¹ Research-and-manufacturing company "HOME OF PHARMACY", 3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky urban-type settlement, Vsevolozhsky district, Leningrad region 188663, Russian Federation

² Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 8/2 Academician Lavrentyev Ave, Novosibirsk 630090, Russian Federation

✉ Tatiana N. Barybina; barybina.tn@doctinka.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Evaluation of pharmacokinetics of monoclonal antibodies (mAb) products requires careful selection of the relevant animal models to ensure translational relevance of the data. To solve this problem, the pharmacokinetic parameters of two human monoclonal antibodies neutralising SARS-CoV-2 were evaluated in two types of laboratory animals – Syrian hamsters and mice.

AIM. This study aimed to evaluate the pharmacokinetic parameters of two different human IgG1 kappa antibodies (mAb iC1 and mAb iB20) neutralising SARS-CoV-2 after a single intravenous administration to Syrian hamsters and ICR CD1 outbred mice.

MATERIALS AND METHODS. A pilot study was performed on 15 male Syrian hamsters who received a single 5 mg/kg intravenous dose of mAb iC1. Blood samples were collected prior to administration and at 10 time points for 144 hours. In the main study, ICR CD1 mice (4 groups of 60 animals) received single intravenous doses of mAb iC1 and mAb iB20 at doses of 5 and 50 mg/kg. Blood samples were collected prior to administration and at 11 time points for 504 hours. Serum antibody concentrations were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The ELISA assay was validated by following parameters: selectivity, lower limit of quantitation, calibration range, accuracy, precision, and analyte stability. Pharmacokinetic parameters – mean maximum concentration (C_{\max}), area under the curve (AUC_{0-t}), mean residence time (MRT), half-life ($T_{1/2}$), and clearance (Cl) – were calculated using model-independent method of statistical moments.

RESULTS. The ELISA assays for mAb iC1 and mAb iB20 in animal blood serum were validated in the analytical range of 1.25–25.0 µg/mL and 1.25–20.0 µg/mL, respectively. C_{\max} , AUC_{0-t} , and $AUC_{0-\infty}$ increased significantly with the dose for both antibodies. After administration

of 5 and 50 mg/kg mAb iC1 to mice the mean C_{max} values were about 235 and 1228 $\mu\text{g}/\text{mL}$, AUC_{0-t} – 6458 and 71,193 $\text{h}\times\mu\text{g}/\text{mL}$. For mAb iB20 C_{max} values were about 359 and 4442 $\mu\text{g}/\text{kg}$, AUC_{0-t} – 6344 and 76,251 $\text{h}\times\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively. MRT and $T_{1/2}$ values did not depend on the administered dose. Combined with low clearance values, this indicates long-term presence of analytes in the bloodstream.

CONCLUSIONS. Pharmacokinetic parameters of mAb iC1 and mAb iB20 were determined after single administration to Syrian hamsters and ICR CD1 mice. Key parameters (C_{max} , AUC_{0-t}) were found to be dose-dependent. The obtained results can be used for further preclinical and clinical development of the medicinal products.

Keywords: monoclonal antibodies; IgG1 kappa; SARS-CoV-2; neutralising antibodies; pharmacokinetics, pharmacokinetic parameters; enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA; method validation; ICR/CD-1 mice; Syrian hamsters

For citation: Barybina T.N., Faustova N.M., Karlina M.V., Kosman V.M., Solodkov P.P., Kulemzin S.V., Makarova M.N., Makarov V.G. Pharmacokinetic assessment of two IgG1 kappa monoclonal antibodies neutralising the SARS-CoV-2: A study in Syrian hamsters and ICR CD1 outbred mice. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2025;25(4):389–399. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399>

Funding. The research was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Contract No. 075-15-2021-1086).
Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка препаратов на основе моноклональных антител, нейтрализующих вирус SARS-CoV-2, представляет собой важное направление борьбы с COVID-19 [1–5]. К числу преимуществ препаратов антител можно отнести высокую эффективность терапии, обусловленную избирательностью действия и благоприятным профилем безопасности [6–8].

Моноклональные антитела МКАТ iB20 и МКАТ iC1, относящиеся к подклассу IgG1 каппа, были получены с помощью технологии секвенирования генов иммуноглобулинов единичных В-лимфоцитов от доноров, перенесших COVID-19 или вакцинированных Гам-КОВИД-Вак [9, 10]. Оба антитела характеризуются высокой аффинностью к рецептор-связывающему домену (receptor-binding domain, RBD) S-белка вируса SARS-CoV-2 и демонстрируют нейтрализующую активность против широкого спектра его штаммов. Протективная и терапевтическая эффективность МКАТ iB20 подтверждена на модели SARS-CoV-2-инфекции у сирийских хомяков, а МКАТ iC1 – на модели трансгенных мышей, экспрессирующих человеческий ангиотензинпревращающий фермент 2 (human angiotensin-converting enzyme 2, hACE2) [9, 10]. Для дальнейшей разработки лекарственных препаратов на основе МКАТ iB20 и iC1 требуется оценка их фармакокинетики на доклиническом этапе.

Планирование фармакокинетических исследований моноклональных антител требует решения ряда методологических задач, таких как выбор релевантной модели животных, оптимизация схе-

мы эксперимента и схемы отбора биологических проб, а также подбор чувствительного аналитического метода. В рамках клинических исследований фармакокинетики моноклональных антител, нейтрализующих SARS-CoV-2, применяются методы высокоеффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием [11, 12], электрохемилюминесценции [13] и иммуноферментного анализа (ИФА) [1]. В то же время данные о доклинических исследованиях подобных препаратов остаются ограниченными и преимущественно касаются оценки их безопасности [14].

Для решения методологических задач применительно к МКАТ iB20 и iC1 авторами разработана поэтапная стратегия, которая включала использование валидированных методик на основе ИФА как доступного и надежного аналитического метода, обоснованный выбор моделей животных (сирийские хомяки и аутбредные мыши ICR CD1) и оптимизацию схемы отбора проб на основе данных предварительного пилотного исследования.

Цель работы – оценка фармакокинетических параметров моноклональных антител человека IgG1 каппа (МКАТ iC1 и МКАТ iB20), нейтрализующих SARS-CoV-2, после однократного внутривенного введения сирийским хомякам и аутбредным мышам линии ICR CD1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования

Моноклональные антитела, нейтрализующие SARS-CoV-2, – МКАТ iC1 и МКАТ iB20 – в виде

растворов для внутривенного введения с концентрацией 10 мг/мл (ФГБУ Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук). Препараты MKAT iC1 и iB20 находятся на этапе фармацевтической разработки.

Животные

Исследование фармакокинетики включало два этапа: пилотное исследование на сирийских хомяках, проведенное с целью апробации биоаналитической методики, уточнения точек отбора проб и дизайна эксперимента, и основное исследование на мышах линии ICR CD1.

В пилотном исследовании использовали 15 самцов сирийских хомяков (питомник АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», г. п. Кузьмоловский) в возрасте 10–11 нед. В основном исследовании использовали 240 самцов аутбредных мышей линии ICR CD1 (питомник АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ») в возрасте 10–11 нед. Исследование было одобрено на заседании биоэтической комиссии АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

на основании следующих протоколов: № 1.43/22 от 05.10.2022 и № 1.29/23 от 14.07.2023.

Животных содержали группами в клетках при стандартных условиях (температура 15–22 °C, относительная влажность воздуха 45–65%) с древесными гранулами в качестве подстила и кормили гранулированным полнорационным кормом в соответствии с требованиями нормативных документов¹.

Способ введения и дозы

В пилотном исследовании сирийским хомякам вводили MKAT iC1 однократно внутривенно в яремную вену в дозе 5 мг/кг (предполагаемая терапевтическая доза, ТД). В основном исследовании мышам вводили MKAT iC1 и iB20 однократно внутривенно в латеральную хвостовую вену в дозах 5 мг/кг (1 ТД) и 50 мг/кг (10 ТД).

Дизайн исследования

Дизайн исследования фармакокинетики моноклональных антител представлен в таблице 1. В пилотном исследовании на сирийских хомяках

Таблица 1. Дизайн исследования фармакокинетики моноклональных антител MKAT iC1 и MKAT iB20 на сирийских хомяках и мышах линии ICR CD1

Table 1. Design of pharmacokinetic study of monoclonal antibodies mAb iC1 and mAb iB20 in Syrian hamsters and ICR CD1 mice

| Номер группы <i>Group number</i> | Количество животных <i>Amount of animals</i> | Моноклональное антитело <i>Monoclonal antibody</i> | Способ и кратность введения <i>Method and frequency of application</i> | Доза, мг/кг <i>Dose, mg/kg</i> | Время отбора биопроб <i>Sampling points</i> |
|---|---|---|---|-----------------------------------|--|
| Пилотное исследование, сирийские хомяки (самцы) <i>Pilot study, Syrian hamsters (males)</i> | | | | | |
| 1 | 15 | MKAT iC1 <i>mAb iC1</i> | Внутривенно, однократно <i>Intravenously, single dose</i> | 5 | 0 ч (до введения) у всех животных; 5 мин, 48 ч – у животных № 1–3; 15 мин, 8 ч – у животных № 4–6; 30 мин, 24 ч – у животных № 7–9; 1 ч, 72 ч – у животных № 10–12; 2 ч, 144 ч – у животных № 13–15 <i>0 h (prior to administration) from all animals; 5 min, 48 h from animals No. 1–3; 15 min, 8 h from animals No. 4–6; 30 min, 24 h from animals No. 7–9; 1 h, 72 h from animals No. 10–12; 2 h, 144 h from animals No. 13–15</i> |
| Основное исследование, мыши линии ICR CD1 (самцы) <i>Main study, ICR CD1 mice (males)</i> | | | | | |
| 1 | 60 | MKAT iC1 <i>mAb iC1</i> | Внутривенно, однократно <i>Intravenously, single dose</i> | 5 | 0 ч (до введения), 5 мин, 30 мин, 1 ч, 3 ч, 9 ч, 24 ч, 72 ч, 144 ч, 288 ч, 360 ч, 504 ч (по 5 животных на каждую временную точку) <i>0 h (prior to administration), 5 min, 30 min, 1 h, 3 h, 9 h, 24 h, 72 h, 144 h, 288 h, 360 h, and 504 h (five animals per each time point)</i> |
| 2 | 60 | MKAT iC1 <i>mAb iC1</i> | | 50 | |
| 3 | 60 | MKAT iB20 <i>mAb iB20</i> | | 5 | |
| 4 | 60 | MKAT iB20 <i>mAb iB20</i> | | 50 | |

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

¹ Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj/eng>
ГОСТ 34566-2019. Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия.

(n=15) у каждого животного (согласно предварительно присвоенному номеру) отбирали пробы крови в двух режимах: прижизненно из десневой вены (400 мкл) с восполнением объема циркулирующей крови и терминально из сердца (800 мкл) в процессе эвтаназии. В основном исследовании были сформированы 4 группы мышей (по 60 животных в группе), которые различались вводимым антителом и дозой. У мышей отбор крови (600 мкл) проводили из сердца в процессе эвтаназии.

Пробоподготовка

Кровь собирали в пробирки с активатором свертывания и разделительным гелем (Improvacuter, Guangzhou Improve Medical Instruments Co., LTD, Китай). Образцы крови выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин до образования сгустка, центрифугировали (3000 об/мин, 15 мин, центрифуга Z 216 V-2, Hermle Labortechnik GmbH, Германия). Полученные образцы сыворотки крови помещали в пластиковые пробирки и замораживали при температуре минус 78 °С.

Анализ образцов сыворотки крови

Для количественного определения МКАТ iC1 и iB20 в сыворотке крови использовали коммерческий набор реагентов для определения иммуноглобулинов методом ИФА «IgG общий-ИФА-БЕСТ» (№ А-8662, АО «Вектор-Бест», Россия); чувствительность: 2,5 Ед/мл (0,2 мг/мл); аналитический диапазон: 5,0–100 Ед/мл (0,4–24 мг/мл). Перед анализом образцы сыворотки крови разводили в растворе для разведения сывороток (PPC) из набора реагентов (в 5–300 раз) согласно предварительно оптимизированному протоколу. Оптическую плотность измеряли на микропланшетном анализаторе CLARIOstar (BMG Labtech, Германия) при длинах волн 450 нм (основная) и 630 нм (референсная).

Валидация

Для валидации методик ИФА использовали растворы исследуемых моноклональных антител (МКАТ iC1 и iB20) в качестве стандартных образцов (CO), в PPC и модельных смесях (MC). Последние включали сыворотку крови интактных сирийских хомяков и мышей с добавлением антител в различных концентрациях

для получения калибровочных образцов и образцов для контроля качества (KK). Образцы KK с добавлением антитела МКАТ iC1 были приготовлены со следующими концентрациями: 25 мкг/мл (верхний предел количественного определения, ВПКО); 20 мкг/мл (верхний KK); 5 мкг/мл (средний KK); 2,5 мкг/мл (низкий KK); 1,25 мкг/мл (нижний предел количественного определения, НПКО). Контроли качества с добавлением антитела МКАТ iB20 имели следующие концентрации: 20 мкг/мл (ВПКО); 10 мкг/мл (верхний KK); 5,0 мкг/мл (средний KK); 2,5 мкг/мл (низкий KK); 1,5 мкг/мл (НПКО). Образцы KK готовили независимо от калибровочных образцов, используя предварительно приготовленные сток-растворы МКАТ iC1 и iB20.

Валидацию биоаналитических методик определения МКАТ iC1 в сыворотке крови сирийских хомяков, МКАТ iC1 и МКАТ iB20 в сыворотке крови мышей проводили в соответствии с нормативными требованиями² по следующим параметрам: селективность, аналитический (калибровочный) диапазон, нижний предел количественного определения, правильность (внутри и между циклами), прецизионность (внутри и между циклами), стабильность аналита.

Обработка данных

Концентрацию МКАТ iC1 и iB20 в образцах рассчитывали по калибровочным графикам, построенным с помощью программного обеспечения Mars 4.01 R2 (BMG Labtech, Германия)³. Калибровочные графики отражали зависимость концентрации IgG (мг/мл), определяемой по разности значений оптической плотности при 450 и 630 нм с помощью ИФА-набора, от известной концентрации моноклонального антитела (мкг/мл), внесенного в модельную смесь. Коэффициент корреляции (*r*) калибровочных кривых составлял не менее 0,99.

Фармакокинетические параметры (максимальная концентрация – C_{\max} , площадь под кривой «концентрация – время» – AUC_{0-t} , среднее время удерживания – MRT, период полувыведения – $T_{1/2}$, клиренс – Cl) рассчитывали внemodeльным методом статистических моментов [15] с помощью валидированного приложения PKSolver для Microsoft Office Excel (Microsoft, США)⁴.

В пилотном исследовании фармакокинетические параметры были рассчитаны по средним

² Guidance for Industry. Bioanalytical method for validation. FDA; 2018.

Решение Совета ЕЭК № 85 от 03.11.2016 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Приложение № 6 «Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов». Guideline on bioanalytical method validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009). EMA; 2011.

³ <https://www.bmglabtech.com/>

⁴ <https://www.microsoft.com/>

значениям концентраций в каждой временной точке для всей группы животных. Дальнейшая статистическая обработка этих данных была невозможна.

В основном исследовании для расчета фармакокинетических параметров использовали индивидуальные значения концентраций аналита всех животных с одинаковыми номерами из соответствующих подгрупп (временных точек). Для всех полученных данных рассчитывали среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD) и стандартную ошибку среднего (SEM). Распределение рассчитанных значений проверяли на нормальность с помощью критерия Шапиро–Уилка. Межгрупповые различия анализировали при уровне значимости $p \leq 0,05$. Для данных, соответствующих нормальному распределению, применяли параметрические методы: непарный t -критерий Стьюдента. Для данных с отклонением от нормального распределения использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Схема исследования

Для оптимизации условий основного эксперимента было проведено пилотное исследование (рис. S1, опубликован на сайте журнала⁵) с целью установления временных точек отбора образцов биоматериала, оценки диапазона концентраций аналита в биоматериале и пригодности выбранного метода анализа. Такой подход позволяет минимизировать количество используемых животных в соответствии с принципами 3Rs (“replacement, reduction, refinement”, «замена, сокращение, улучшение»), оптимизировать выбор аналитического метода и снизить затраты ресурсов. В качестве модели для пилотного исследования использовали сирийских хомяков, что обусловлено экспрессией ACE2 и их чувствительностью к SARS-CoV-2 [16–18]. Концентрацию моноклональных антител MKAT iC1 и iB20 определяли в образцах сыворотки крови с помощью коммерческого ИФА-набора для количественного анализа общего IgG, что допустимо благодаря структурной близости с целевыми моноклональными антителами.

Результаты пилотного исследования фармакокинетики

Оценка пригодности ИФА-набора реагентов.

Перед пилотным исследованием MKAT iC1 была

оценена пригодность ИФА-набора реагентов для количественного определения IgG в сыворотке крови. Результаты подтвердили соответствие полученных данных требованиям производителя ИФА-набора: концентрация IgG в контрольном образце, входящем в состав набора, составила в среднем $8,9 \pm 0,9$ мг/мл (от $8,0 \pm 0,6$ до $10,0 \pm 0,7$ мг/мл в шести валидационных циклах), что укладывалось в паспортный диапазон 6,4–10,8 мг/мл. Это позволило перейти к аprobации ИФА-набора для анализа моноклональных антител и валидации методики.

Валидация биоаналитической методики. Показана селективность валидируемой методики и оценены ее аналитический диапазон (1,56–80 мкг/мл) и НПКО. Правильность (точность) и прецизионность внутри цикла и между циклами соответствовали критериям приемлемости. Показано, что MKAT iC1 стабилен в сыворотке крови при температуре 2–8 °C в течение не менее 24 ч (табл. S1, опубликована на сайте журнала⁶).

Оценка фармакокинетики у сирийских хомяков. По результатам пилотного исследования построена кривая «концентрация – время» для MKAT iC1 в сыворотке крови сирийских хомяков (рис. 1) и рассчитаны основные фармакокинетические параметры (табл. 2). Полученные данные свидетельствовали о длительном присутствии антитела в системном кровотоке, что позволило оптимизировать временные точки отбора биоматериала и длительность эксперимента для основного исследования.

Обоснование смены модельных животных для основного исследования. При проведении пилотного исследования на сирийских хомяках возникли технические трудности при внутривенном введении препарата, обусловленные следующими анатомическими особенностями животных: яремная вена, заслоненная защечными мешками, и отсутствие четких топографических ориентиров [19, 20]. Ввиду этого для основного исследования фармакокинетики MKAT iC1 и iB20 были выбраны половозрелые самцы мышей, которые являются стандартной моделью в таких работах [21–24].

Результаты основного исследования фармакокинетики

Валидация методики иммуноферментного определения моноклональных антител. Валидация методик определения антител MKAT iC1 и iB20 в сыворотке крови мышей выполнялась по следующим параметрам:

⁵ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399-fiq-s1>

⁶ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399-table-s1>

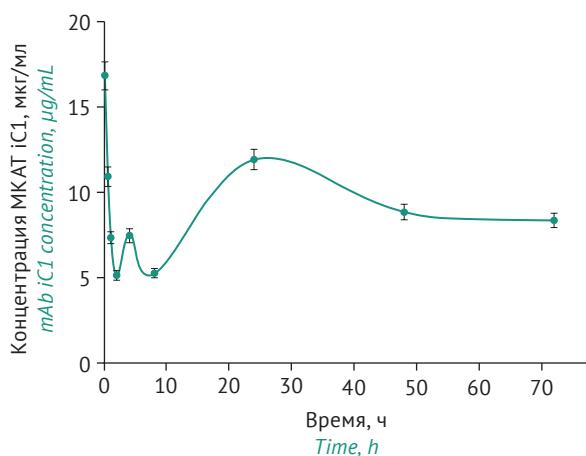


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Кривая «концентрация – время» моноклонального антитела MKAT iC1 в сыворотке крови сирийских хомяков после однократного внутривенного введения в дозе 5 мг/кг.

Fig. 1. Concentration-time curve of mAb iC1 monoclonal antibody in the blood serum of Syrian hamsters after a single intravenous administration at a dose of 5 mg/kg of hamster body weight.

селективность, специфичность, НПКО, аналитический диапазон, правильность (точность) и прецизионность, стабильность анализа (табл. S1, табл. S2, опубликованы на сайте журнала⁷; рис. 2).

Отсутствие перекрестной специфичности с эндогенными IgG мышей было подтверждено с помощью коммерческого ИФА-набора реагентов. Критерием специфичности методики служило отсутствие аналитического сигнала в бланк-пробах (PPC, нативная сыворотка крови мышей) при его четком детектировании в образцах, содержащих целевые аналиты – СО и модельные смеси (табл. S2).

Таблица 2. Основные фармакокинетические параметры* моноклонального антитела MKAT iC1 в сыворотке крови сирийских хомяков после однократного внутривенного введения в дозе 5 мг/кг

Table 2. Main pharmacokinetic parameters* of mAb iC1 monoclonal antibody in the blood serum of Syrian hamsters after a single intravenous administration of 5 mg/kg

| $C_{\max}^*, \text{мкг/мл}$ $C_{\max}, \mu\text{g}/\text{ml}$ | $AUC_{0-t}, \text{ч}\times\text{мкг/мл}$ $AUC_{0-t}, h\times\mu\text{g}/\text{ml}$ | $AUC_{0-\infty}, \text{ч}\times\text{мкг/мл}$ $AUC_{0-\infty}, h\times\mu\text{g}/\text{ml}$ | $MRT, \text{ч}$ MRT, h | $T_{1/2}, \text{ч}$ $T_{1/2}, h$ | $Cl, \text{нг/кг}\times\text{ч}$ $Cl, ng/kg\times h$ |
|--|---|---|-----------------------------|-------------------------------------|---|
| 16,79 | 646,34 | 1755,63 | 143,29 | 92,56 | 2,8 |

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. * параметры рассчитаны по средним значениям концентраций для каждой временной точки, статистический анализ (включая стандартное отклонение) невозможен; C_{\max} – максимальная концентрация; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация – время»; MRT – среднее время задерживания, $T_{1/2}$ – период полувыведения, Cl – клиренс.

Note. *, calculation was based on average concentration for each time point, thus further statistical analysis (including standard deviation) is not possible; C_{\max} , mean maximum concentration; AUC_{0-t} , area under the curve; MRT, mean residence time; $T_{1/2}$, half-life; Cl, clearance.

⁷ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399-table-s1>

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399-table-s2>

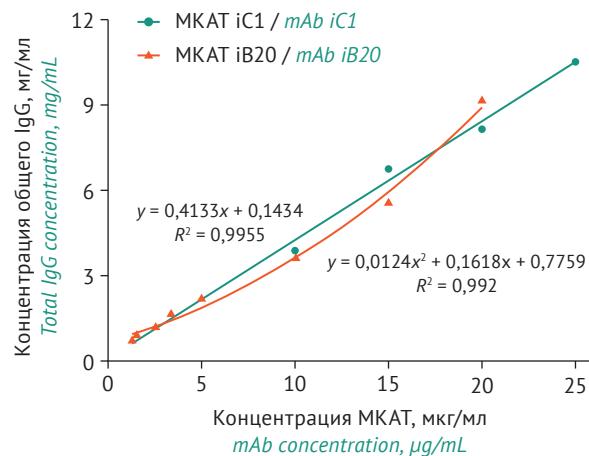


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Примеры зависимостей концентрации общего IgG, определяемой с использованием коммерческого набора реагентов, от концентрации моноклональных антител MKAT iC1 и MKAT iB20 в модельных образцах сыворотки крови мышей.

Fig. 2. Concentration of total IgG measured using a commercial reagent kit vs. concentration of monoclonal antibodies mAbs iC1 and mAbs iB20 in model samples of mouse serum.

Для установления аналитического диапазона методики в образцы сыворотки крови мышей вносили растворы MKAT iC1 или iB20 для получения концентраций анализа от 1,25 до 25 мкг/мл, что обеспечивало значения оптической плотности в оптимальном для измерения диапазоне (0,1–2,0 ед.).

Количественное определение MKAT iC1 и iB20 проводили с использованием калибровочных кривых, устанавливающих корреляционную связь между концентрацией антител и концентрацией общих IgG, измеренной с помощью набора реагентов (рис. 3). Несмотря на то что набор реагентов предназначен

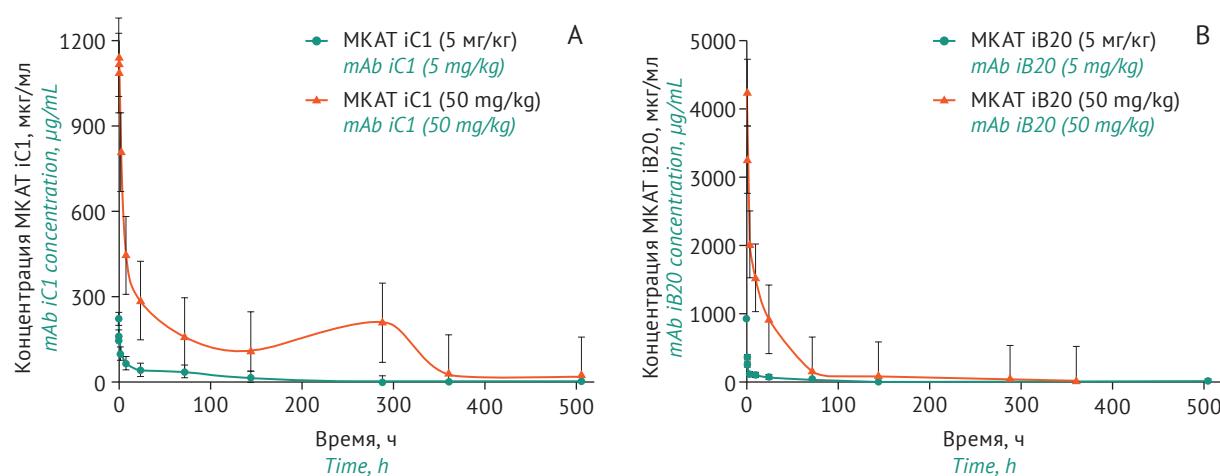


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 3. Кривые «концентрация – время» моноклональных антител MKAT iC1 (А) и MKAT iB20 (Б) в сыворотке крови мышей после однократного внутривенного введения в дозах 5 и 50 мг/кг ($n=5$, данные представлены в виде $M\pm SEM$).

Fig. 3. Concentration-time curves of mAb iC1 (A) and mAb iB20 (B) monoclonal antibody in mouse serum after single intravenous administration at doses of 5 mg/kg and 50 mg/kg ($n=5$, $M\pm SEM$).

для определения общего IgG, а не специфических антител MKAT iC1 и iB20, его применение оказалось возможным благодаря структурному сходству анализаторов. Аналогичный подход был ранее использован авторами для анализа эритроцитина и дарбопоэтина [25].

Калибровочные зависимости для двух изучаемых антител различались: для MKAT iC1 наблюдалась линейная зависимость, а для MKAT iB20 – нелинейная (рис. 2). Уравнение, описывающее зависимость для MKAT iC1, применяли для расчета валидационных показателей (правильность и прецизионность) и пересчета концентрации в ходе фармакокинетического исследования. Для MKAT iB20 применяли уравнение $y = -0,1526x^2 + 3,8248x - 2,0861$ ($r=0,9977$), полученное после преобразований, где x – концентрация общего IgG (мг/мл), y – концентрация MKAT iB20 (мкг/мл).

В соответствии с нормативными требованиями к валидации аналитических методик⁸ для обеспечения приемлемых показателей правильности и прецизионности было определено минимально необходимое разведение (k_{min}) образцов сыворотки крови. Значение k_{min} составило 5 для MKAT iC1 и 10 для MKAT iB20. Дополнительно в ходе валидационных испытаний оценены краткосрочная стабильность анализаторов в сыворотке крови (при 2–8 °C в течение

24 ч) и долгосрочная стабильность анализаторов (при температуре ниже минус 70 °C в течение 21 сут).

Удовлетворительные результаты испытаний по всем валидационным параметрам (табл. S1) подтверждают применимость разработанных методик для фармакокинетических исследований MKAT iC1 и iB20.

Оценка фармакокинетических параметров. По результатам основного исследования были построены кривые «концентрация – время» для моноклональных антител MKAT iC1 и iB20 в сыворотке крови мышей (рис. 3) и рассчитаны основные фармакокинетические параметры (табл. 3). Для моноклонального антитела MKAT iC1 значения параметров C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ статистически значимо возрастили при увеличении дозы (t -критерий Стьюдента, $p<0,05$). Низкие значения Cl для обоих антител свидетельствуют об их медленной элиминации из крови. Значения MRT и $T_{1/2}$ для обоих антител не зависели от введенной дозы ($p>0,05$). В совокупности с низкими значениями клиренса это подтверждает длительное нахождение антител в системном кровотоке.

Полученные данные согласуются с известными фармакокинетическими характеристиками терапевтических моноклональных антител, для которых характерен длительный период полувыведения. Так, при однократном

⁸ Guidance for Industry. Bioanalytical method for validation. FDA; 2018.

Решение Совета ЕЭК № 85 от 03.11.2016 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Приложение № 6 «Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов». Guideline on bioanalytical method validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009). EMA; 2011.

Таблица 3. Средние значения фармакокинетических параметров моноклональных антител, нейтрализующих SARS-CoV-2 (МКАТ iC1 и МКАТ iB20), в сыворотке крови мышей после однократного внутривенного введения ($M \pm SD$)

Table 3. Pharmacokinetic parameters (mean values) of SARS-CoV-2 neutralising antibody mAb iC1 and mAb iB20 injection solutions in mouse serum ($M \pm SD$)

| Параметры <i>Parameters</i> | МКАТ iC1 <i>mAb iC1</i> | | МКАТ iB20 <i>mAb iB20</i> | |
|---|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| | 5 мг/кг <i>5 mg/kg</i> | 50 мг/кг <i>50 mg/kg</i> | 5 мг/кг <i>5 mg/kg</i> | 50 мг/кг <i>50 mg/kg</i> |
| C_{max} , мкг/мл <i>C_{max}</i> , μ g/mL | 235±56 | 1228±201 | 359±165 | 4442±884 |
| AUC_{0-t} , ч×мкг/мл <i>AUC_{0-t}</i> , h× μ g /mL | 6458±2754 | 71 193±25 761 | 6344±2250 | 76 251±43 472 |
| $AUC_{0-\infty}$, ч×мкг/мл <i>AUC_{0-\infty}</i> , h× μ g /mL | 9375±3911 | 77 936±23 571 | 9138±3343 | 99 075±24 612 |
| MRT, ч <i>MRT, h</i> | 134±89 | 210±31 | 124±75 | 114±37 |
| $T_{1/2}$, ч <i>T_{1/2}</i> , h | 80±42 | 137±43 | 73±31 | 134±66 |
| Cl, $\text{нг}/\text{кг} \times \text{ч}$ <i>Cl, ng/kg × h</i> | 0,59±0,16 | 0,8±0,02 | 0,61±0,24 | 0,53±0,12 |

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. C_{max} – максимальная концентрация; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация – время»; MRT – среднее время удерживания, $T_{1/2}$ – период полувыведения, Cl – клиренс.

Note. C_{max} , maximum concentration; AUC_{0-t} , area under the curve; MRT, mean residence time; $T_{1/2}$, half-life; Cl, clearance.

внутривенном введении мышам моноклонального антитела IgG1 (25 мкг) период полувыведения достигал 218±27 ч [26]. В ходе фазы I клинических исследований препарата на основе поликлональных IgG против SARS-CoV-2 (Ковид-глобулин) после однократного внутривенного введения в дозе 4 мл/кг период полувыведения из плазмы крови варьировал от 267 до 296 ч для двух серий препарата соответственно [1, 14]. Таким образом, совокупный анализ данных литературы и результатов настоящего исследования подтверждает общую фармакокинетическую особенность препаратов терапевтических антител IgG, а именно, длительную циркуляцию в системном кровотоке как у лабораторных животных, так и у человека.

ВЫВОДЫ

- Подтверждена пригодность коммерческого ИФА-набора реагентов (для общего IgG) для количественного определения человеческих моноклональных антител МКАТ iC1 и iB20 в биологических образцах с помощью иммуноферментного анализа.
- На основании результатов пилотного фармакокинетического исследования на модели

сирийских хомяков оптимизирован дизайн основного исследования на модели мышей ICR CD1: определены временные точки отбора проб и длительность наблюдения.

- Установлены основные фармакокинетические параметры двух моноклональных антител человека IgG1 каппа (МКАТ iC1 и МКАТ iB20), нейтрализующих SARS-CoV-2, после однократного внутривенного введения мышам ICR CD1 в дозах 5 и 50 мг/кг. Значения параметров C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ статистически значимо возрастили при увеличении дозы. Для МКАТ iC1 в дозах 5 и 50 мг/кг значения C_{max} составили около 235 и 1228 мкг/мл, AUC_{0-t} – 6458 и 71 193 ч×мкг/мл. Для МКАТ iB20: C_{max} – 359 и 4442 мкг/кг, AUC_{0-t} – 6344 и 76 251 ч×мкг/мл. Значения MRT и $T_{1/2}$ не зависели от введенной дозы; $T_{1/2}$ для МКАТ iC1 – 80–137 ч; для МКАТ iB20 – 73–134 ч. В совокупности с низкими значениями клиренса это свидетельствует о длительном нахождении антител в системном кровотоке.
- Полученные результаты могут быть использованы для дальнейшей доклинической и клинической разработки препаратов на основе МКАТ iC1 и iB20.

Литература/References

- 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>
2. Никифоров ВВ, Суранова ТГ, Чернобровкина ТЯ, Бурова СВ. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. *Архив внутренней медицины*. 2020;10(2):87–93. Nikiforov VV, Suranova TG, Chernobrovkina TYA, Burova SV. New coronavirus infection (COVID-19): Clinical and epidemiological aspects. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):87–93 (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93>
3. Struble EB, Rawson Jonathan MO, Stantchev T, Scott D, Shapiro MA. Uses and challenges of antiviral polyclonal and monoclonal antibody therapies. *Pharmaceutics*. 2023;15(5):1538. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051538>
4. Liu STH, Mireta M, Lin G, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of Anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin intravenous (human) investigational product (COVID-HIGIV) in healthy adults: a randomized, controlled, double-blinded, phase 1 study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023;67(3): e01514-22. <https://doi.org/10.1128/aac.01514-22>
5. Huygens S, Preijers T, Swaneveld FH, et al. Dosing of convalescent plasma and hyperimmune anti-SARS-CoV-2 immunoglobulins: A phase I/II dose-finding study. *Clin Pharmacokinet*. 2024;63(4):497–509. <https://doi.org/10.1007/s40262-024-01351-w>
6. Klasse PJ. Neutralization of virus infectivity by antibodies: Old problems in new perspectives. *Adv Biol*. 2014;2014:157895. <https://doi.org/10.1155/2014/157895>
7. Coughlin MM, Prabhakar BS. Neutralizing human monoclonal antibodies to severe acute respiratory syndrome coronavirus: target, mechanism of action, and therapeutic potential. *Rev Med Virol*. 2012;22(1):2–17. <https://doi.org/10.1002/rmv.706>
8. Zhang JS, Chen JT, Liu YX, et al. A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *J Med Virol*. 2005;77(2):147–50. <https://doi.org/10.1002/jmv.20431>
9. Guselnikov SV, Baranov KO, Kulemzin SV, et al. A potent, broadly neutralizing human monoclonal antibody that efficiently protects hACE2-transgenic mice from infection with the Wuhan, BA.5, and XBB.1.5 SARS-CoV-2 variants. *Front Immunol*. 2024;15:1442160. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1442160>
10. Gorchakov AA, Kulemzin SV, Guselnikov SV, et al. Isolation of a panel of ultra-potent human antibodies neutralizing SARS-CoV-2 and viral variants of concern. *Cell Discov*. 2021;7(1):96. <https://doi.org/10.1038/s41421-021-00340-8>
11. Forte-Soto P, Albayat M, Brooks D, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of half-life extended severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 neutralizing monoclonal antibodies AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) in healthy adults. *J Infect Dis*. 2023;227(10):1153–63. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad014>
12. Schmidt, P, Gong, J, Narayan K, et al. Safety, pharmacokinetics, serum neutralizing titers, and immunogenicity of adintrevimab, a monoclonal antibody targeting SARS-CoV-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1 dose-escalation study in healthy adults. *Infect Dis Ther*. 2023;12(5):1365–77. <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00794-1>
13. Nader A, Alexander E, Brintziki D, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody, sotrovimab, delivered intravenously or intramuscularly in Japanese and Caucasian healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 2024;63(1):57–68. <https://doi.org/10.1007/s40262-023-01319-2>
14. Nikolaeva AM, Ivanov AB, Smolyanova TI, et al. Доклинические исследования нового иммуноглобулина для внутривенного введения против COVID-19. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(1):155–60. Nikolaeva AM, Ivanov AV, Smolyanova TI, et al. Preclinical evaluation of a new anti-COVID-19 intravenous immunoglobulin. *Drug Development & Registration*. 2023;12(1):155–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-1-155-160>
15. Zhang Y, Huo M, Zhou J, Xie S. PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamics data analysis in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed*. 2010;99(3):306–14. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2010.01.007>
16. Muñoz-Fontela C, Dolwings WE, Funnell Simon GP, et al. Animal models for COVID-19. *Nature*. 2020;586(830):509–15. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2787-6>
17. Sia SF, Yan LM, Chin Alex WH, et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature*. 2020;583(7818):834–8. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2342-5>
18. Francis ME, Goncin U, Kroeker A, et al. SARS-CoV-2 infection in the Syrian hamster model causes inflammation as well as type I interferon dysregulation in both respiratory and non-respiratory tissues including the heart and kidney. *PLoS Pathogens*. 2021;17(7):e1009705. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009705>
19. Heatley JJ. Cardiovascular anatomy, physiology, and disease of rodents and small exotic mammals. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*. 2009;12(1):99–113. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2008.08.006>
20. Suckow MA, Stevens KA, Wilson RP. *The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents*. Academic Press; 2012. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-30495-X>
21. Jones HM, Zhang Z, Jasper P, et al. A physiologically based pharmacokinetic model for the prediction of monoclonal antibody pharmacokinetics from *in vitro* data. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019;8(10):738–47. <https://doi.org/10.1002/psp4.12461>
22. Eigenmann MJ, Karlsson TV, Krippenoff BF, et al. Interstitial IgG antibody pharmacokinetics assessed by combined *in vitro* and physiologically based pharmacokinetic modelling approaches. *J Physiol*. 2017;595(24):7311–30. <https://doi.org/10.1113/jp274819>
23. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(9):576–88. <https://doi.org/10.1002/psp4.12224>
24. Covell DG, Barbet J, Holton OD, et al. Pharmacokinetics of monoclonal immunoglobulin G1, F(ab')2, and Fab' in mice. *Cancer Res*. 1986;46(8):3969–78. PMID: 3731067.
25. Карлина МВ, Фаустова НМ, Пожарицкая ОН, и др. Определение дарбопоэтина алфа в плазме крови кроликов методом иммуноферментного метода. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;(4):204–10. Karlina MV, Faustova NM, Pozharitskaya ON, et al. Determination of darbepoetin alfa in rabbit plasma by ELISA. *Drug Development & Registration*. 2016;(4):204–10 (In Russ.). EDN: SGIBTV
26. Unverdorben F, Richter F, Hutt M, et al. Pharmacokinetic properties of IgG and various Fc fusion proteins in mice. *Mabs*. 2015;8(1):120–8. <https://doi.org/10.1080/19420862.2015.1113360>

Дополнительная информация. На сайте журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» размещены рисунок S1, таблицы S1 и S2.

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399-fig-s1>

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399-table-s1>

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399-table-s2>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **T.N. Барыбина** – планирование исследования, анализ научной и методической литературы, сбор, обработка и систематизация экспериментальных данных, написание текста рукописи; **N.M. Фаустова** – разработка и валидация методики, обработка и систематизация данных; **M.V. Карлина** – расчет фармакокинетических параметров, обсуждение результатов, доработка текста рукописи; **B.M. Косман** – обсуждение результатов, редактирование текста рукописи; **П.П. Солодков** – подготовка образцов антител для исследований; **С.В. Кулемзин** – планирование и координация исследования, обсуждение результатов исследования, редактирование текста рукописи; **M.N. Макарова** – критический пересмотр текста рукописи и иллюстраций; **В.Г. Макаров** – утверждение окончательной версии статьи для публикации.

Соответствие принципам этики. Протоколы исследования с использованием экспериментальных животных были одобрены на заседаниях биоэтической комиссии АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (протоколы № 1.43/22 от 05.10.2022 и № 1.29/23 от 14.07.2023).

Additional information. Figures S1, Tables S1 and S2 are published on the website of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399-fig-s1>

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399-table-s1>

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-389-399-table-s2>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **T.N. Барыбина** designed the study, analysed scientific and methodological literature, collected, processed and systematised experimental data, and drafted the manuscript; **N.M. Фаустова** developed and validated methodology, processed and systematised the data; **M.V. Карлина** calculated pharmacokinetic parameters, discussed the results, and revised the manuscript; **V.M. Косман** discussed the results and edited the manuscript text; **P.P. Солодков** prepared mAb samples for research; **S.V. Кулемзин** planned and coordinated the study, discussed the results, and edited the manuscript text. **M.N. Макарова** critically revised the publication and illustrations. **V.G. Макаров** approved the final article text.

Ethics approval. Protocols of the animal study were approved by the Bioethics Committee (Meeting Minutes No. 1.43/22 of 5 October 2022 and No. 1.29/23 of 14 July 2023).

Об авторах / Authors

Барыбина Татьяна Николаевна / Tatiana N. Barybina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7428-9092>

Фаустова Наталья Михайловна, канд. хим. наук / Natalia M. Faustova, Cand. Sci. (Chem.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6866-5741>

Карлина Марина Валерьевна, канд. биол. наук / Marina V. Karlina, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6292-8934>

Косман Вера Михайловна, канд. фарм. наук / Vera M. Kosman, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9690-1935>

Солодков Павел Павлович / Pavel P. Solodkov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2105-4553>

Кулемзин Сергей Викторович, канд. биол. наук / Sergey V. Kulemzin, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4706-623X>

Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук / Marina N. Makarova, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

Макаров Валерий Геннадьевич, д-р мед. наук / Valery G. Makarov, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>

Поступила 15.04.2025

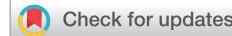
После доработки 12.08.2025

Принята к публикации 12.12.2025

Received 15 April 2025

Revised 12 August 2025

Accepted 12 December 2025



Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения: разработка, контроль качества, исследование вирусной безопасности и фармакокинетики

А.В. Иванов¹ , О.В. Белякова¹ , А.И. Семичева¹ , Т.В. Вязникова¹ ,
Е.И. Саканян¹ , Т.И. Смолянова² , А.Р. Соколова¹ , Д.М. Трофимов¹ ,
А.М. Николаева^{1,*}

¹ Акционерное общество Научно-производственное объединение «Микроген»,
2-й Волконский переулок, д. 10, Москва, 127473, Российская Федерация

² Акционерное общество «Национальная иммунобиологическая компания»,
2-й Волконский переулок, д. 10, Москва, 127473, Российская Федерация

✉ Николаева Алевтина Максимовна; a.m.nikolaeva@microgen.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Несмотря на значительное снижение заболеваемости острым гепатитом В (ГВ) благодаря вакцинопрофилактике, экстренная специфическая профилактика ГВ остается актуальной проблемой для глобального здравоохранения и здравоохранения Российской Федерации. Совершенствование методов экстренной профилактики, в частности переход на внутривенные формы специфического иммуноглобулина, обладающие более высокой биодоступностью и способностью быстро создавать защитный титр антител, позволит обеспечить надежную защиту лицам в группах высокого риска заражения ГВ. В Российской Федерации иммуноглобулины человека (ИГЧ) против ГВ представлены препаратом Антигеп (Россия) для внутримышечного введения и зарубежным препаратом Неогепатект (Германия) для внутривенного введения. Для совершенствования иммунопрофилактики ГВ и реализации политики импортозамещения актуальны исследования по разработке первого российского лекарственного препарата ИГЧ против ГВ для внутривенного введения.

ЦЕЛЬ. Разработка, контроль качества, исследование вирусной безопасности и фармакокинетики российского препарата иммуноглобулина человека против гепатита В для внутривенного введения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. ИГЧ против ГВ (Антигеп-Нео) получали из плазмы крови доноров с высоким уровнем антител к вирусу ГВ. Качество препарата оценивали по физико-химическим, биологическим и молекулярным параметрам, содержанию иммуноглобулина А, функциональному состоянию Fc-фрагмента и тромбогенному потенциалу. Фармакокинетику изучали в рамках доклинических (кролики) и клинических (добровольцы) исследований. Препараты Неогепатект и Антигеп использовали в качестве препаратов сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Технология получения ИГЧ основана на стандартном спиртовом фракционировании по методу Кона с последующей хроматографической очисткой и трех стадиях удаления и инактивации вирусов. Полученный препарат демонстрировал вирусную безопасность и содержит более 95% действующего вещества – иммуноглобулины класса G (IgG), из которых более 99% – мономеры и димеры. Препарат характеризовался низкой антикомплементарной активностью ($0,17 \pm 0,06 \text{ CH}_{50}/\text{мг IgG}$), низким содержанием активатора прекапликреина ($7,45 \pm 2,11 \text{ МЕ/мл}$) и отсутствием тромбогенного потенциала. Биоэквивалентность препаратов Антигеп-Нео и Неогепатект подтверждена в доклинических и клинических исследованиях. Фармакокинетические параметры сравниваемых препаратов статистически не различались.

© А.В. Иванов, О.В. Белякова, А.И. Семичева, Т.В. Вязникова, Е.И. Саканян, Т.И. Смолянова, А.Р. Соколова, Д.М. Трофимов, А.М. Николаева, 2025

ВЫВОДЫ. Разработанный иммуноглобулин человека против гепатита В (препарат Антигеп-Нео) соответствует нормативным требованиям по качеству и вирусной безопасности. Доклинические и клинические исследования подтвердили близкую фармакокинетику Антигеп-Нео и препарата сравнения Неогепатект.

Ключевые слова: гепатит В; ВГВ; внутривенное введение; иммуноглобулин G; плазма; кролики; биоэквивалентность; постконтактная профилактика; экстренная специфическая профилактика; лекарственные препараты; иммуноглобулин против гепатита В

Для цитирования: Иванов А.В., Белякова О.В., Семичева А.И., Вязникова Т.В., Саканян Е.И., Смолянова Т.И., Соколова А.Р., Трофимов Д.М., Николаева А.М. Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения: разработка, контроль качества, исследование вирусной безопасности и фармакокинетики. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2025;25(4):400–412. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-400-412>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Human hepatitis B immunoglobulin for intravenous administration: Development, quality control, viral safety, and pharmacokinetics research

Alexander V. Ivanov¹ , Olga V. Beliakova¹ , Anastasia I. Semicheva¹ ,
Tatyana V. Vyaznikova¹ , Elena I. Sakanjan¹ , Tatiana I. Smolyanova² ,
Alina R. Sokolova¹ , Denis M. Trofimov¹ , Alevtina M. Nikolaeva^{1,✉} 

¹ Microgen, 10 2nd Volkonsky Ln., Moscow 127473, Russian Federation

² National Immunobiological Company, 10 2nd Volkonsky Ln., Moscow 127473, Russian Federation

✉ Alevtina M. Nikolaeva; a.m.nikolaeva@microgen.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Despite the decreasing acute hepatitis B (HBV) incidence due to active vaccine prophylaxis, HBV-specific post-exposure prophylaxis is still a relevant problem for both global and Russian healthcare. Advanced post-exposure prophylaxis, particularly intravenous specific immunoglobulin with its higher bioavailability and fast formation of protective titre, will better protect high-risk groups. Preparations of hepatitis B human immunoglobulins available in Russia are Antigep (Russia) for intravenous administration and Neohepatect (Germany). Enhancing vaccine prophylaxis of hepatitis B and import substitution requires development studies of the first hepatitis B immunoglobulin for intravenous administration produced in Russia.

AIM. This study aimed to develop Russian human HBV immunoglobulin for intravenous administration and perform quality control, safety and pharmacokinetics study.

MATERIALS AND METHODS. Human HBV immunoglobulin (Antigep-Neo) was obtained from the blood plasma of donors with high anti-HBV levels. Antigep-Neo was evaluated according to physico-chemical, biological, and molecular parameters, immunoglobulin A level, activity of the Fc function, and thrombogenic potential. Pharmacokinetic properties were studied in preclinical (rabbit) and clinical (healthy volunteers) studies. Neohepatect and Antigep immunoglobulin preparations were used as comparator drugs.

RESULTS. Production of human antiglobulin is based on the standard Cohn fractionation followed by chromatographic purification and three virus removal and inactivation steps. Antihep-Neo is safe, it contains more than 95% of the human IgG, of them more than 99% are monomers and dimers. The product showed low anticomplementary activity ($0.17 \pm 0.06 \text{ CH}_{50}/\text{mg IgG}$) and low concentration of prekallikrein activator ($7.45 \pm 2.11 \text{ IU/mL}$) and had no thrombogenic potential.

Bioequivalence of Antigep-Neo and Neohepatect was confirmed in preclinical and clinical trials (differences in the pharmacokinetic profiles were not statistically significant).

CONCLUSIONS. The developed human HBV immunoglobulin (Antigep-Neo) meets quality and safety regulatory requirements. Preclinical and clinical studies have confirmed similar pharmacokinetic profile of Antigep-Neo and Neohepatect (comparator).

Keywords: hepatitis B; HBV; intravenous administration; immunoglobulin G; plasma; rabbits; bioequivalence; post-exposure prophylaxis; emergency prophylaxis; medicinal products; hepatitis B immunoglobulin

For citation: Ivanov A.V., Beliakova O.V., Semicheva A.I., Vyaznikova T.V., Sakanjan E.I., Smolyanova T.I., Sokolova A.R., Trofimov D.M., Nikolaeva A.M. Human hepatitis B immunoglobulin for intravenous administration: Development, quality control, viral safety, and pharmacokinetics research. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2025;25(4):400–412. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-400-412>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Вирусный гепатит В (ВГВ) по-прежнему остается актуальной проблемой как для глобального здравоохранения, так и для здравоохранения Российской Федерации. При инфекции, вызванной ВГВ, возможны разные клинические исходы, например острый бессимптомный или хронический гепатит В (ХГВ). ХГВ приводит к длительному воспалению и повреждению печени с прогрессированием до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [1, 2]. Ежегодно в мире 1,5–2 млн человек умирают от последствий инфицирования ВГВ, в том числе около 100 тыс. – от фульминантного ВГВ, 500 тыс. – от острого ВГВ, около 700 тыс. – от цирроза печени и 200 тыс. – от гепатоцеллюлярной карциномы [3].

Несмотря на применение безопасных и эффективных вакцин для борьбы с передачей вируса, более 2 млрд человек в мире инфицированы ВГВ, более 250 млн человек имеют хроническую форму инфекции. Ежегодно регистрируется около 1,2 млн новых случаев острого гепатита В (ОГВ)¹. В России количество инфицированных ВГВ лиц превышает 5 млн, при этом доля желтушных форм составляет 10–40% [4]. Заболеваемость гепатитом В наиболее распространена среди лиц молодого возраста [5].

Реализация комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий в Российской Федерации² позволила достичь снижения заболеваемости ОГВ в >100 раз [3]. Однако заболеваемость ХГВ на протяжении последних пяти лет находится практически на одном уровне: 9–10 случаев на 100 тыс. населения. В настоящее время именно хронические и латентные

варианты гепатита В определяют основную часть эпидемического процесса, социальную значимость и прогноз данной инфекции. При инфицировании ВГВ взрослого человека хронизация инфекции наблюдается в 10% случаев, из которых в 70% случаев формируется вирусоносительство и лишь в 30% развивается прогрессирующий гепатит [3].

Высокий риск заражения ВГВ существует в случаях гемотрансфузии вирусодержащей донорской плазмы крови. В группе высокого риска заражения ВГВ находятся пациенты с хронической почечной недостаточностью, получающие курсы гемодиализа. Естественную передачу ВГВ вертикальным и половым путем в высшей степени трудно контролировать. Инфицирование новорожденных от матерей – хронических вирусоносительниц, особенно с признаками активной вирусной репродукции (наличие HBeAg), с последующим развитием хронической инфекции достигает 90% по сравнению с детьми, инфицированными в возрасте от 1 до 5 лет (30–50%), и людьми, инфицированными во взрослом возрасте (<5%). В этих случаях необходима экстренная специфическая профилактика [6–8].

Препараты иммуноглобулина против гепатита В, наряду с вакцинацией, являются основополагающим элементом экстренной профилактики инфекции, что отражено во всех действующих российских и зарубежных клинических рекомендациях. Для профилактики ВГВ используются препараты иммуноглобулина против гепатита В для внутримышечного (в/м) введения: Аунатив (Австрия), Иммуногам (Великобритания), Гепуман В (Италия), Антигеп (Россия) и внутривенного

¹ Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. WHO; 2024.

² О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. М.: Роспотребнадзор; 2025.

(в/в) введения: ГепаГам В (Канада), Неогепатект (Германия), ВенБиг (Швейцария) и др. [9].

Иммуноглобулины для в/м введения имеют относительно низкую биодоступность. Резорбция препарата осуществляется из места введения в течение 2–3 сут. Больше половины препарата подвергается разрушению протеолитическими ферментами и задерживается в мышечной ткани. Кроме того, низкая скорость поступления антител в системный кровоток не позволяет быстро создавать высокие концентрации антител в неотложных ситуациях. Препараты для в/в введения имеют существенные преимущества перед иммуноглобулинами для в/м введения, так как их применение способствует достижению эффективных концентраций антител в крови в кратчайшие сроки [10]. Международный опыт использования иммуноглобулина против гепатита В для в/в введения свидетельствует о его высокой профилактической и лечебной эффективности [11, 12].

В настоящее время иммуноглобулин против гепатита В для в/в введения широко используется для профилактики инфицирования при трансплантации печени [13, 14] в целях снижения вероятности отторжения иммунной системой трансплантата и блокирования клеточных рецепторов вируса. В США и европейских медицинских центрах введение иммуноглобулина против гепатита В в терапию пациентов после трансплантации печени позволило увеличить уровень выживаемости с 50 до 80% [15, 16].

Таким образом, накопленный опыт использования иммуноглобулина против гепатита В специалистами разных стран свидетельствует о высокой профилактической эффективности формы препарата для внутривенного введения. В связи с этим разработка отечественного иммуноглобулина для внутривенного введения против гепатита В является актуальной.

Цель работы – разработка, контроль качества, исследование вирусной безопасности и фармакокинетики российского препарата иммуноглобулина человека против гепатита В для внутривенного введения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения получали из плазмы крови здоровых доноров, протестированной на наличие маркеров инфекций, передающихся

с кровью, и соответствующей требованиям ФС.3.3.2.00011.19³, содержащей антитела к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В⁴. Производство препарата Антигеп-Нео осуществляли на базе АО «НПО «Микроген» (филиал АО НПО «Микроген» в г. Пермь «Пермское НПО «Биомед»).

В качестве препаратов сравнения использовали лекарственный препарат Неогепатект, который представляет собой иммуноглобулин человека против гепатита В, раствор для инфузий 50 МЕ/мл (Biotest Pharma, Германия), и препарат Антигеп – иммуноглобулин человека против гепатита В, раствор для внутримышечного введения 50 МЕ/мл (АО «НПО «Микроген», Россия).

Методы

Оценку физико-химических и биологических свойств иммуноглобулина проводили в соответствии с требованиями нормативных документов Минздрава России.

Молекулярные параметры препаратов иммуноглобулина оценивали на хроматографической колонке BioSep Sec-s3000 (Phenomenex, США). В качестве препарата сравнения использовали европейский стандартный образец Human immunoglobulin (molecular size) BRP European Pharmacopoeia reference standard (code Y0000488, Sigma-Aldrich, Германия).

Содержание иммуноглобулина А определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по методу Манчини с использованием набора реагентов «Моно-РИД-Г, А, М Сыворотки диагностические моноспецифические против IgG(H), IgA(H), IgM(H) человека сухие по ТУ 9389-145-14237183-2009» (АО НПО «Микроген», Россия).

Соотношение подклассов иммуноглобулина класса G оценивали с помощью тест-системы Human IgG Subclass Profile ELISA KIT (Thermo Fisher Scientific, США) согласно инструкции производителя.

Определение функционального состояния Fc-фрагмента проводили с помощью реакции коагглютинации, которая основана на способности белка А стафилококка штамма Cowan I избирательно связываться с Fc-фрагментом иммуноглобулинов класса G [17]. В качестве положительного контроля использовали стандартный образец иммуноглобулина Human immunoglobulin BRP (Fc function and molecular size) European Pharmacopoeia

³ ФС.3.3.2.00011.19 Плазма человека для фракционирования. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.; 2018.

⁴ ФС.3.3.2.00011.18 Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.; 2018.

reference standard (code Y0001512, Sigma-Aldrich, Германия). Отрицательным контролем служил образец иммуноглобулина, лишенный Fc-фрагмента (образец содержит только Fab₂-фрагменты) [18]. Методика получения образца отрицательного контроля более подробно описана в онлайн-приложении 1 (опубликовано на сайте журнала⁵). Стандартный образец, испытуемые образцы и образец отрицательного контроля переносили на стекло, затем к этим образцам добавляли суспензию стафилококка штамм Cowan-I в равном объеме. Результатом взаимодействия реагентов являлось образование агглютинатов в капле.

Индекс активности функции Fc (I_{Fc}) рассчитывали по формуле (1):

$$I_{Fc} = \frac{T_s}{T} \times 100, \quad (1)$$

где T_s – время образования агглютинатов в стандартном образце; T – время образования агглютинатов в испытуемом или контрольном образцах.

Оценку тромбогенного потенциала готовой лекарственной формы препарата иммуноглобулина осуществляли на модели венозного стаза по методу S. Wessler [19, 20] с использованием кроликов породы Советская шиншилла (2,0–2,5 кг). Миорелаксацию проводили при в/м введении препарата Ксила® (Interchemie werken «De Adelaar» B.V., Нидерланды) в дозе 0,15–0,20 мл/кг; общую анестезию – при в/м введении препарата Золетил® 100 (Virbac Sante Animale, Франция) в дозе 0,15–0,2 мл/кг с добавлением 0,9% раствора натрия хлорида до объема 1,0 мл.

Доклиническое исследование препарата. Сравнительное изучение фармакокинетических свойств препаратов Антигеп-Нео, Неогепатект и Антигеп проводили на 15 кроликах-самках породы Советская шиншилла (по 5 животных в группе) массой 2,0–2,5 кг (возраст 4,5–5 мес.), которые были получены из филиала АО «НПО Микроген» в с. Горный Чишминского района Республики Башкортостан «Питомник лабораторных животных». Все исследования были одобрены локальным Комитетом инспекторов по контролю качества доклинических исследований Филиала АО «НПО «Микроген» в г. Пермь «Пермское НПО «Биомед» от 20.03.2017 и проведены в соответствии с Директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/EU от 22.09.2010 об охране животных, используемых в научных целях.

Кролики содержались в отдельном помещении вивария в индивидуальных клетках, оснащенных кормушкой и поилкой, по одной особи, при температуре от 20 до 23°C и относительной влажности не ниже 45%. В помещениях для содержания животных поддерживался 12-часовой цикл освещения и 15-кратный воздухообмен в 1 ч с помощью приточно-вытяжной вентиляции. У кроликов был свободный доступ к чистой питьевой воде и корму.

Препараты Антигеп-Нео (200 МЕ, объем 4 мл) и Неогепатект (200 МЕ, объем 4 мл) вводили внутривенно в ушную вену; препарат Антигеп [21] (200 МЕ, объем 4 мл) вводили животным внутримышечно в область бедра. Забор крови осуществляли из ушной вены через 1, 4 и 24 ч после введения препаратов с последующим ежедневным забором крови на протяжении 20 сут. Формирование групп кроликов, пути и схемы введения препаратов, а также забора крови были выбраны в соответствии с руководящими принципами этичного использования животных (3R): минимальной инвазивности, болезненности и стресса для животных.

Клиническое исследование препарата. Клиническое исследование (КИ) иммуноглобулина Антигеп-Нео проводилось в рамках простого слепого сравнительного рандомизированного одноцентрового исследования фазы I-II на двух параллельных группах здоровых добровольцев в соответствии с Протоколом исследования № АГБ-Р-1-00-007/2016 (разрешение Минздрава России № 177 от 18.04.2018). Цель КИ заключалась в изучении фармакокинетики препарата иммуноглобулина человека против гепатита В. Введение препарата добровольцам и наблюдение за ними проводилось в период с января по май 2019 г. Всего в КИ приняли участие 48 здоровых добровольцев (24 мужчины и 24 женщины) в возрасте от 18 до 50 лет, удовлетворяющих критериям включения и невключения в соответствии с утвержденным протоколом клинического исследования №АГБ-Р-1-00-007/2016⁶. Критерии включения и невключения более подробно описаны в онлайн-приложении 2 (опубликовано на сайте журнала⁷). До начала исследования каждым добровольцем было подписано информированное согласие на включение результатов их обследования и лечения в данное исследование. Все исследования проводили в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики (Международная конференция

⁵ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-400-412-annex1>

⁶ Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012.

⁷ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-400-412-annex2>

по гармонизации, 1996 г.) и с Хельсинкской Декларацией (Всемирная медицинская ассоциация, 2008 г.), а также в соответствии с ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» и Решением ЕАЭС № 79.

Исследование состояло из трех периодов: скрининг (до 7 сут), период введения препарата (госпитализация в течение 24 ч), период последующего наблюдения (104 сут с момента введения препарата). По результатам скрининга добровольцы были распределены на две группы по 24 человека (50% женщин, 50% мужчин): группа 1 – введение исследуемого препарата Антигеп-Нео (средний возраст $30,00 \pm 8,40$ года); группа 2 – введение препарата сравнения Неогепатект (средний возраст $29,92 \pm 9,33$ года). Рандомизация проводилась методом конвертов. Все добровольцы получили однократную инфузию иммуноглобулинов в дозе не менее 500 МЕ (10 мл). На 8, 12, 17, 24, 31, 38, 45, 59, 73, 87, 104 сут добровольцы посещали исследовательский центр с целью контроля за состоянием здоровья и забора проб крови для исследования фармакокинетики.

Определение уровня антител к HBsAg проводили с использованием набора реагентов для иммуноферментного качественного и количественного определения антител к HBs-антителу вируса гепатита В в сыворотке (плазме) крови (АО «Вектор Бест», Россия) в соответствии с инструкцией по применению.

Определяли следующие основные фармакокинетические параметры: максимальное значение концентрации специфических антител IgG к ВГВ (C_{\max}) и время его достижения (T_{\max}); площадь под кривой (AUC) «концентрация специфических антител IgG к ВГВ – время» с момента введения препарата до последнего определяемого значения концентрации специфических антител IgG к ВГВ во временной точке t (AUC_{0-t}) или «до бесконечности» ($AUC_{0-\infty}$), рассчитанная методом трапеций. Кроме того, определяли дополнительные фармакокинетические параметры: период полувыведения специфических антител IgG к ВГВ ($T_{1/2}$) и константу скорости элиминации (K_e), оцениваемую по угловому коэффициенту линии регрессии, который рассчитывали по методу наименьших квадратов.

Статистическую обработку данных проводили в программе Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Получение препарата иммуноглобулина

В АО «НПО «Микроген» разработана и успешно применяется универсальная технологическая платформа для получения препаратов иммуноглобулинов для в/в введения Биогам, КОВИД-глобулин [22, 23] и препарата Антигеп-Нео. Технология (способ получения) защищена патентом ЕАЭС № 043526⁸. Блок-схема получения препарата Антигеп-Нео представлена на рисунке 1.

Технология основана на стандартном спиртовом фракционировании по методу Кона и хроматографической очистке через систему из трех последовательно соединенных колонн, заполненных гидрофобным, анионо- и катионообменными сорбентами. Препарат концентрируют с помощью тангенциальной ультрафильтрации с последующей стерилизующей фильтрацией.

Изучение вирусной безопасности препарата

Вирусная безопасность иммуноглобулинов, полученных по универсальной технологии, обеспечивается благодаря следующим мероприятиям: отбор и обследование доноров; тестирование плазмы для фракционирования на маркеры гемотрансмиссивных инфекций и карантинизация плазмы; включение трех специализированных стадий инактивации и/или удаления вирусов. Такие стадии включают обработку смесью сольвент-дегтергента, нанофильтрацию и инкубацию в растворе с низким значением pH [24], что соответствует нормативным требованиям⁹, согласно которым для обеспечения вирусной безопасности процесс производства препаратов иммуноглобулинов должен включать не менее двух ортогональных стадий инактивации вирусов.

В процессе проведенной валидации вирусной редукции с использованием модельных вирусов было показано снижение вирусной нагрузки на величину R (фактор снижения вирусной нагрузки)¹⁰ $\geq 10,0 \log_{10}$ для оболочечных и $\geq 5,0 \log_{10}$ для безоболочечных вирусов, что свидетельствует об эффективности процедуры инактивации и/или удаления вирусов (табл. 1).

Изучение основных показателей качества препарата иммуноглобулина

Результаты исследований физико-химических, иммунологических и микробиологических свойств лекарственного препарата Антигеп-Нео,

⁸ <https://patents.google.com/patent/EA043526B1/ru>

⁹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

¹⁰ Величина R должна превышать $4,0 \log_{10}$ для эффективной вирусной инактивации согласно Решению Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

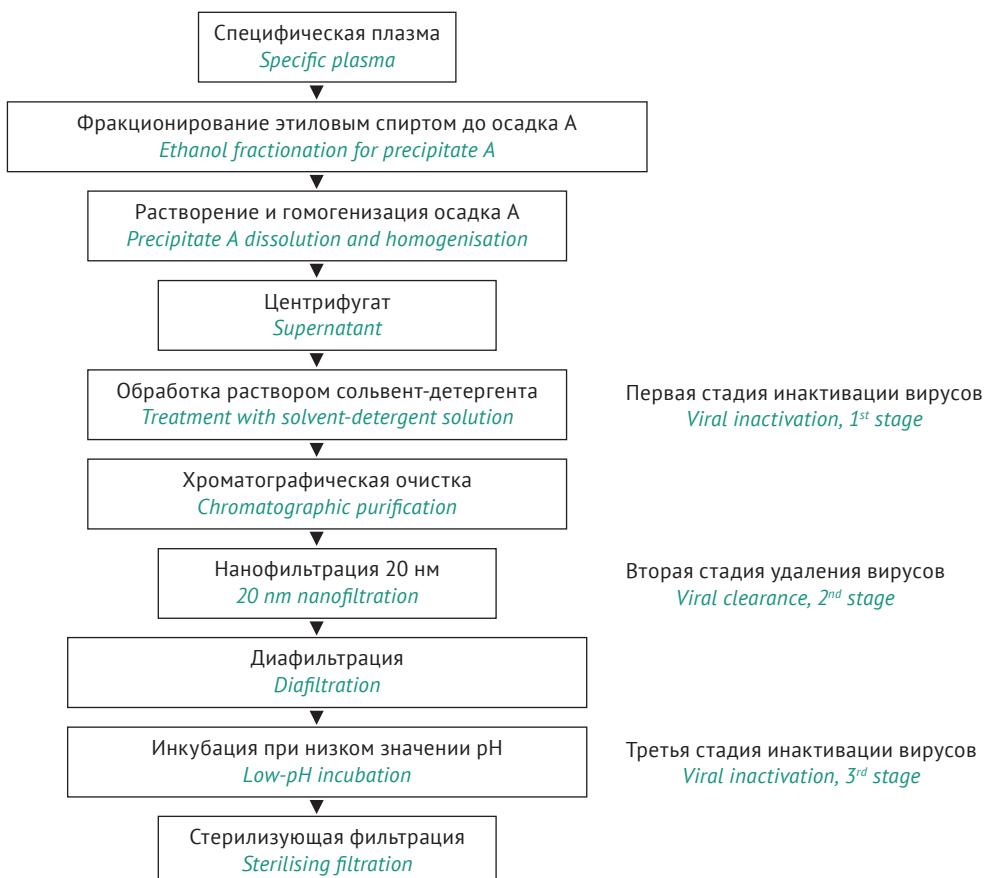


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Блок-схема получения препарата иммуноглобулина Антигеп-Нео. Осадок А – белковая фракция плазмы крови, из которой выделяют иммуноглобулин G; нанофильтрация 20 нм – фильтрация через фильтр с диаметром пор 20 нм.

Fig. 1. Production flowchart of Antigep-Neo immunoglobulin preparation. Precipitate A, protein fraction of blood plasma used to separate immunoglobulin G; 20 nm nanofiltration, filtration through a filter with a pore diameter of 20 nm.

полученного в производственных условиях, представлены в таблице 2. Разработанный иммуноглобулин против гепатита В полностью соответствует требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации¹¹ и Европейской фармакопеи¹².

Таким образом, разработанная технологическая платформа для получения иммуноглобулинов для в/в введения, в том числе специфических иммуноглобулинов, позволяет максимально сохранить естественную структуру иммуноглобулина с полноценной функцией Fc-фрагмента и получить высокоочищенный препарат, 99% которого представлены мономерами и димерами.

Изучение фармакокинетического профиля препарата иммуноглобулина

На следующем этапе исследования проведено сравнение фармакокинетических па-

метров препаратов Антигеп-Нео, Неогепатект и Антигеп. После в/в введения препарата Антигеп-Нео или Неогепатект максимальное содержание общих IgG в сыворотке крови животных достигалось уже через 1 ч, тогда как после в/м введения – через 1 сут. Кроме того, защитный титр антител против гепатита В (не менее 10 мМЕ/мл) сохранялся в течение 15 сут после в/в введения препарата и в течение 13 сут после в/м введения препарата Антигеп (рис. 2). Фармакокинетические параметры (AUC, C_{max}, T_{max}, T_{1/2}, K_e) препаратов Антигеп-Нео и Неогепатект достоверно не отличались ($p>0,05$) (табл. 3). Относительная биодоступность препаратов составила 1,05, что свидетельствует об их биоэквивалентности. Максимальное содержание антител составило 3672,6 и 1407,0 мМЕ/мл после в/в введения препарата Антигеп-Нео и в/м введения препарата Антигеп соответственно.

¹¹ ОФС.1.8.1.0003.15 Иммуноглобулины человека. Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд.; 2023.

¹² 01/2015:1016 Human hepatitis B immunoglobulin for intravenous administration. European Pharmacopeia 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2024.

Таблица 1. Оценка эффективности вирусной редукции при производстве препаратов иммуноглобулина человека по универсальной технологии

Table 1. Evaluation of viral reduction efficiency in the production of human immunoglobulin preparations as per universal technology

| Стадии удаления/инактивации вирусов <i>Virus inactivation/removal</i> | Фактор вирусной редукции, \log_{10} / <i>Virus reduction factor, log₁₀</i> | | | | | | | |
|---|---|-----------------------|-------------------|-------------------|------------------------------|---|------------------------------------|---------------------|
| | Оболочечные вирусы <i>Enveloped viruses</i> | | | | | Безоболочечные вирусы <i>Non-enveloped viruses</i> | | |
| | ВГВУ <i>DHBV</i> | ВИЧ-1 <i>HIV-1</i> | ВГС <i>HCV</i> | ВГВ <i>HBV</i> | ВВД-БС КРС <i>BVDV</i> | B19V | Парвовирус свиней <i>PPV</i> | ЭМКВ <i>EMCV</i> |
| Обработка раствором сольвент/детергента <i>Solvent/detergent treatment</i> | ≥5,0 | ≥6,0 | – | – | ≥4,0 | – | – | – |
| Фракционирование этиловым спиртом до осадка А <i>Ethanol fractionation for precipitate A</i> | – | – | 4,2–4,3 | 5,1–5,5 | – | 4,4–4,7 | – | – |
| Инкубация при низком значении pH <i>Low-pH incubation</i> | ≥5,0 | ≥4,0 | – | – | 5,5–6,1 | – | – | – |
| Хроматографическая очистка <i>Chromatography purification</i> | – | – | 2,2–2,3 | 3,5–3,7 | – | 3,7–3,8 | – | – |
| Нанофильтрация (20 нм) <i>Nanofiltration (20 nm)</i> | – | ≥4,0 | 4,0–4,1 | 4,2–4,3 | ≥5,0 | 4,0–4,2 | ≥5,0 | ≥5,0 |
| Суммарный фактор редукции <i>Cumulative reduction factor</i> | ≥10,0 | ≥14,0 | ≥10,4 | ≥12,8 | ≥14,5 | ≥12,2 | >5,0 | >5,0 |

Таблица составлена авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data.

Примечание. ВГВУ – вирус гепатита В уток (РНК-содержащий вирус); ВИЧ-1 – вирус иммунодефицита человека 1 (РНК-содержащий вирус); ВГС – вирус гепатита С (РНК-содержащий вирус); ВГВ – вирус гепатита В (ДНК-содержащий вирус); ВВД-БС КРС – возбудитель вирусной диареи – болезни слизистых оболочек крупного рогатого скота (РНК-содержащий вирус); B19V – парвовирус B19 (ДНК-содержащий вирус); ЭМКВ – вирус энцефаломиокардита; «–» – показатель не определялся; нанофильтрация 20 нм – фильтрация через фильтр с диаметром пор 20 нм.

Note. DHBV, duck hepatitis B virus (RNA-containing virus); HIV-1, human immunodeficiency virus type 1 (RNA-containing virus); HCV, hepatitis C virus (RNA-containing virus); HBV, hepatitis B virus (DNA-containing virus); BVDV, bovine viral diarrhoea virus (RNA-containing virus); B19V, human parvovirus B19 (DNA-containing virus); PPV, porcine parvovirus; EMCV, encephalomyocarditis virus; –, not measured; nanofiltration 20 nm, filtration through a filter with a pore diameter of 20 nm.

Биоэквивалентность препаратов Антигеп-Нео и Неогепатект была подтверждена и в наблюдениях на добровольцах. На рисунке 3 представлен фармакокинетический профиль в линейных координатах исследуемого препарата и препарата сравнения. Как видно из полученных результатов, форма кривых, отражающих зависимость специфической активности от времени, для сравниемых препаратов практически не отличалась.

Максимальное значение концентрации специфических антител IgG к ВГВ в образцах сыворотки крови добровольцев, получивших препарат Антигеп-Нео, составляло $70,0 \pm 18,3$ мМЕ/мл; для препарата сравнения Неогепатект такой показатель составил $87,4 \pm 19,3$ мМЕ/мл. Значение параметра AUC_{0-t} для препарата Антигеп-Нео составляло $39790,8 \pm 8575,2$ мМЕ \times ч/мл; для препарата сравнения Неогепатект значение AUC_{0-t} соответствовало $43478,7 \pm 8087,9$ мМЕ \times ч/мл. Анализ

полученных результатов показал, что различия фармакокинетических параметров препаратов Антигеп-Нео и Неогепатект статистически не значимы ($p > 0,05$), что свидетельствует о биоэквивалентности препаратов.

Препарат Антигеп-Нео – первый иммуноглобулин человека против гепатита В для в/в введения российского производства соответствует требованиям к препаратам иммуноглобулинов для в/в введения четвертого поколения: высокая чистота IgG с нормальным распределением по подклассам, содержание мономеров и димеров более 95%, высокая активность Fc-фрагмента молекулы, многоступенчатая схема вирусной инактивации, включающая не менее двух самостоятельных методов (сольвент-детергентная обработка, нанофильтрация и инкубация при низком значении pH) [25].

Результаты проведенного исследования могут служить основой для составления рекомендаций по применению разработанного лекарственного

Таблица 2. Основные показатели качества иммуноглобулина Антигеп-Нео для внутривенного введения
Table 2. The main parameters of Antigep-Neo immunoglobulin for intravenous administration

| Название параметра ^a <i>Parameter^a</i> | Нормативные требования к показателям качества <i>Regulatory requirements for quality parameters</i> | Значение параметра ^c <i>Value^c</i> |
|---|---|---|
| Электрофоретическая однородность, % <i>Purity, %</i> | ≥95 от общего содержания белка <i>≥95 of the total protein</i> | 96,90±0,22 |
| Молекулярные параметры <i>Distribution of IgG molecular size</i> | Содержание мономеров и димеров иммуноглобулина G должно быть ≥90,0% <i>IgG mono- and dimers not less than 90.0%</i> | 99,78±0,08 |
| | Содержание полимеров и агрегатов должно быть ≤3,0% <i>Polymers and aggregates not more than 3.0%</i> | 0,15±0,01 |
| Содержание иммуноглобулина A, мг/мл <i>Immunoglobulin A, mg/mL</i> | ≤0,5 | 0,13±0,06 |
| Фактор концентрирования <i>Concentration factor</i> | ≥3 раза по сравнению с исходной плазмой <i>Not less than threefold compared to baseline plasma</i> | 5,13±0,04 |
| Специфическая активность (содержание антител к HBsAg), МЕ/мл <i>Specific activity (the content of antibodies to HBsAg), IU/mL</i> | ≥50 | 73,95±5,07 |
| Антикомплементарная активность, CH ₅₀ /мг иммуноглобулина <i>Anti-complementary activity, CH₅₀/mg immunoglobulin</i> | 1 мг белка иммуноглобулина не должен связывать более 1 ед. (CH ₅₀) комплемента <i>1 mg immunoglobulin should not bind more than one complement unit (CH₅₀)</i> | 0,17±0,06 |
| Анти-А гемагглютинины <i>Haemagglutinins anti-A</i> | ≤1:64 (титр / <i>titre</i>) | 1:8 |
| Анти-В гемагглютинины <i>Haemagglutinins anti-B</i> | ≤1:64 (титр / <i>titre</i>) | 1:8 |
| Анти-D антитела <i>Anti-D antibodies</i> | Содержание анти-D антител в препарате должно быть не более, чем в положительном стандартном образце <i>Anti-D antibodies in the drug does not exceed that of the positive reference standard</i> | Соответствует <i>Complies</i> |
| Распределение по подклассам <i>IgG subclass distribution</i> | Соотношение подклассов иммуноглобулина G должно соответствовать нормальной плазме человека <i>IgG subclass proportion corresponds to normal human plasma</i> | Соответствует <i>Complies</i> |
| Активность Fc-фрагмента, % <i>Fc function, %</i> | ≥60% относительно стандартного образца ^b <i>Not less than 60% of the reference standard^b</i> | 170,66±17,95 |
| Активность прекалликреина, МЕ/мл <i>Precallikrein activity, IU/mL</i> | ≤35 | 7,45±2,11 |
| Тромбогенный потенциал <i>Thrombogenic potential</i> | Не должно наблюдаться образование тромба <i>No clotting</i> | Соответствует <i>Complies</i> |

Таблица составлена авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data.

Примечание. Fc – фрагмент иммуноглобулинов, состоящий из С-доменов тяжелой и легкой цепи; МЕ – международные единицы; CH₅₀ – общая гемолитическая способность комплемента; HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В.

^a Показатели качества иммуноглобулина представлены в соответствии с требованиями ОФС.1.8.1.0003.15 Государственной фармакопеи Российской Федерации XV изд., 2023 и 01/2015:1016 Ph. Eur., 11th ed., 2024.

^b Human Immunoglobulin BRP (Fc function and molecular size), code Y0001512, Ph. Eur.

^c Среднее арифметическое ± стандартное отклонение (среднее по трем сериям).

Note. Fc, immunoglobulin fragment consisting of heavy and light chain C domains; IU, international units; CH₅₀, total haemolytic capacity of complement; HBsAg, the surface antigen of hepatitis B virus.

^a Immunoglobulin quality indicators are presented in accordance with the requirements of general pharmacopoeia monograph 1.8.1.0003.15 of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 15th ed., 2023, and 01/2015:1016 Ph. Eur., 11th ed., 2024.

^b Human Immunoglobulin BRP (Fc function and molecular size), code Y0001512, Ph. Eur.

^c Arithmetic mean ± standard deviation (the average of the three series).

Таблица 3. Основные фармакокинетические параметры препаратов иммуноглобулинов против гепатита В (по данным доклинического исследования)

Table 3. Main pharmacokinetic parameters of the immunoglobulin preparations against hepatitis B (according to the preclinical study)

| Параметр <i>Parameter</i> | Препарат / <i>Preparation</i> | | |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| | Антигеп-Нео <i>Antigep-Neo</i> | Неогепатект <i>Neohepatect</i> | Антигеп <i>Antigep</i> |
| C_{max} , ММЕ/мл / C_{max} , mIU/mL | 3672,0±1465,0 | 3946,0±2018,0 | 1407,0±237,0 |
| T_{max} , ч / T_{max} , hour | 1,0 | 1,0 | 24,0 |
| AUC_{0-480} , ММЕ×ч/мл AUC_{0-480} , mIU×hour/mL | 224937,9±89249,0 | 214451,5±114430,3 | 192112,4±51336,4 |
| K_{el} , ч ⁻¹ / K_{el} , hour ⁻¹ | 0,016±0,002 | 0,018±0,002 | 0,007±0,001 |
| $T_{1/2}$, ч / $T_{1/2}$, hour | 42,4±4,3 | 37,8±3,6 | 93,9±12,3 |

Таблица составлена авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data.

Примечание. МЕ – международные единицы; C_{max} – максимальная концентрация лекарственного вещества; T_{max} – время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества; AUC_{0-480} – площадь под кривой «концентрация лекарственного вещества – время» в течение 480 ч; K_{el} – показатель константы элиминации; $T_{1/2}$ – время полуыведения лекарственного вещества.

В таблице представлены средние арифметические значения ± стандартные отклонения ($n=20$).

Note. IU, international units; C_{max} , the maximal concentration of the medicinal substance; T_{max} , the time to reach the maximum concentration of the medicinal substance; AUC_{0-480} , the area under the curve “concentration of the medicinal substance vs time” for 480 hours; K_{el} , parameter constant elimination; $T_{1/2}$, half-life of the medicinal product.
The table presents mean values ± standard deviations ($n=20$).

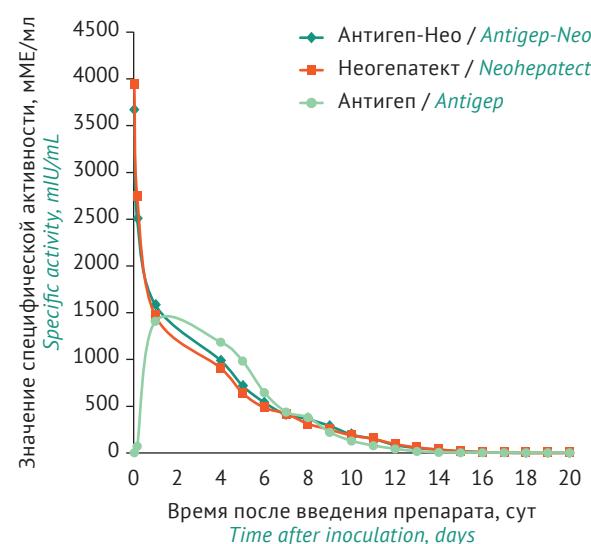


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Фармакокинетические профили препаратов иммуноглобулинов против гепатита В (по данным доклинического исследования). Для построения графика использовали средние значения показателя специфической активности.

Fig. 2. Pharmacokinetic profile of hepatitis B immunoglobulin preparations (according to the preclinical study). The average potency values were used to construct the diagram.

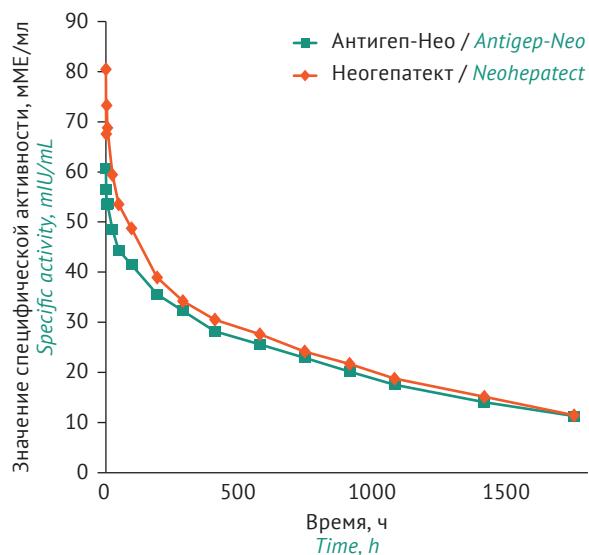


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 3. Фармакокинетические профили препаратов Антигеп-Нео и Неогепатект в линейных координатах (по данным клинического исследования на здоровых добровольцах). Для построения графика использовали средние значения показателя специфической активности.

Fig. 3. Pharmacokinetic profile of Antigep-Neo and Neohepatect preparations in linear coordinates (according to clinical study on healthy volunteers). The average values of the specific activity were used to construct the diagram.

препарата Антигеп-Нео для экстренной профилактики гепатита В по известным схемам.

Лекарственный препарат Антигеп-Нео включен в Государственный реестр лекарственных средств России ЛП-№(005326)-(РГ-RU).

ВЫВОДЫ

1. Технология получения препарата Антигеп-Нео для внутривенного введения (патент ЕАЭС № 043526) основана на комбинации традиционного метода спиртового фракционирования и инновационной технологии хроматографической очистки с последующей тангенциальной ультрафильтрацией и стерилизующей фильтрацией.
2. Сольвент-дeterгентная обработка, нанофильтрация и инкубация в растворе с низким значением pH способствовали достижению требуемого уровня вирусной безопасности препарата. Установленный уровень редукции для оболочечных вирусов составил $\geq 10 \log_{10}$, для безоболочечных – $\geq 5 \log_{10}$.
3. Препарат Антигеп-Нео охарактеризован по следующим показателям качества: чистота $96,90 \pm 0,22\%$ по содержанию иммуноглобулинов класса G (IgG); соотношение IgG по подклассам соответствует их соотношению в нормальной плазме человека; содержание мономеров и димеров IgG составляет $\geq 99\%$; активность Fc-фрагмента $170,66 \pm 17,95\%$; антикомплементарная активность – $0,17 \pm 0,06 \text{ CH}_{50}/\text{мг}$; активатор пре-каликреина – $7,45 \pm 2,11 \text{ МЕ}/\text{мл}$; содержание иммуноглобулина А – $0,13 \pm 0,06 \text{ мг}/\text{мл}$; специфическая активность препарата, оцениваемая по содержанию антител против HBsAg, составляет $\geq 50 \text{ МЕ}/\text{мл}$.
4. Препарат Антигеп-Нео имеет более высокую биодоступность по сравнению с внутримышечным препаратом Антигеп.

Литература/References

1. Wibowo DP, Agustiningsih A, Jayanti S, et al. Exploring the impact of hepatitis B immunoglobulin and antiviral interventions to reduce vertical transmission of hepatitis B virus. *World J Exp Med.* 2024;14(4):95960. <https://doi.org/10.5493/wjem.v14.i4.95960>
2. Покровский ВИ, Тотолян АА, ред. *Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор.* Выпуск 11. СПб.: ФБУН НИИЭМ им. Пастера; 2018. Pokrovsky VI, Totolyan AA, eds. *Viral hepatitis in the Russian Federation. Analytical review. Issue 11.* St. Petersburg: Pasteur Research Institute of Economics; 2018 (In Russ.). EDN: [HLEEQ1](#)
3. Полянина АВ, Быстрова ТН. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вируса гепатита В в условиях массовой вакцинопрофилактики. *Журнал MediAl.* 2019;(2):10–39. Polyanina AV, Bystrova TN. Molecular and epidemiological characteristics of hepatitis B virus in conditions of mass vaccine prophylaxis. *Journal MediAl.* 2019;(2):10–39 (In Russ.). <https://doi.org/10.21145/2225-0026-2019-2-10-39>
4. Новоселова АА, Полянина АВ. Эпидемиологическая характеристика парентеральных вирусных гепатитов в лечебно-профилактических/медицинских организациях. Аналитический обзор. Нижний Новгород: ФБУН ННИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; 2024. Novoselova AA, Polyanina AV. *Epidemiological characteristics of parenteral viral hepatitis in therapeutic and preventive/medical organizations. Analytical review.* Nizhny Novgorod: FBUN NNIIEM named after Academician I.N. Blokhina of Rospotrebnadzor; 2024 (In Russ.). EDN: [WNVGKZ](#)
5. Полянина АВ, Антипова ОВ. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вирусных гепатитов В и С у пациентов отделения родовспоможения. Аналитический обзор. Нижний Новгород: ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; 2023. Polyanina AV, Antipova OV. *Molecular and epidemiological characteristics of viral hepatitis B and C in patients of the obstetric department. Analytical review.* Nizhny Novgorod: FBUN NNIIEM named after Academician I.N. Blokhina of Rospotrebnadzor; 2023 (In Russ.). EDN: [VTFKVV](#)
6. Kumar M, Abbas Z, Azami M, et al. Asian Pacific association for the study of liver (APASL) guidelines: hepatitis B virus in pregnancy. *Hepatol Int.* 2022;16(2):211–53. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10285-5>
7. Wang H, Fang JW, Gu ZW, et al. Application of hepatitis B immunoglobulin in prevention of mother-to-child transmission of chronic hepatitis B in HBsAg and HBeAg-positive mother. *J Obstet Gynaecol.* 2022;42(5):877–82. <https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1946495>
8. Майер К-П. *Гепатит и последствия гепатита.* М.: ГЭОТАР-МЕД; 2004. Maier K-P. *Hepatitis and its consequences.* Moscow: GEOTAR-MED; 2004 (In Russ.). EDN: [QLFYMV](#)
9. Коновалова ЕА, Калинина ЕН, Кормщикова ЕС и др. Лекарственные препараты иммуноглобулина человека против гепатита В: вопросы стандартизации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2025;25(2):170–81. Konovalova EA, Kalinina EN, Kormshchikova ES, et al. Human hepatitis B immunoglobulins: Standardisation issues. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2025;25(2):170–81 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-621>
10. Супотницкий МВ, Елапов АА, Борисевич ИВ и др. Иммуноглобулины для внутривенного введения в аспекте показателей качества, эффективности и безопасности. *Успехи современного естествознания.* 2015;(5):84–94. Supotnitskiy MV, Elapov AA, Borisovich IV, et al. Intravenous immunoglobulins in the view of quality, efficacy and safety profiles. *Advances in Current Natural Sciences.* 2015;(5):84–94 (In Russ.). EDN: [UCMJFB](#)
11. Мукомолов СЛ, Михайлов МИ. Применение иммуноглобулина против гепатита В для профилактики этой инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2014;(1):47–54. Mukomolov SL, Mikhailov MI. Use of immunoglobulin against hepatitis B for the prevention of this infection. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items.* 2014;(1):47–54 (In Russ.). EDN: [RYMGIH](#)
12. Zuckerman JN. Review: Hepatitis B immune globulin for prevention of hepatitis B infection. *J Med Virol.* 2007;79(7):919–21. <https://doi.org/10.1002/jmv.20816>

13. Loomba R, Rowley AK, Wesley R, et al. Hepatitis B immunoglobulin and Lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(6):696–700. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.02.055>
14. Lee WC, Chou HS, Wu TH, et al. Low-dose anti-hepatitis B immunoglobulin regimen as prophylaxis for hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Transplant Infect Dis*. 2019;21(6):e13190. <https://doi.org/10.1111/tid.13190>
15. Park JS, Gayam V, Pan CQ. Review article: Preventing hepatitis B graft infection in hepatitis B patients after liver transplantation: immunoglobulin vs anti-virals. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(6):944–54. <https://doi.org/10.1111/apt.15999>
16. Wang P, Tam N, Wang H, et al. Is hepatitis B immunoglobulin necessary in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation? A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(8):e104480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104480>
17. Сперанская ВН, Петровских ВИ, Селезнева НР и др. Разработка метода определения Fc-функции препаратов иммуноглобулинов. В кн.: *Перспективы развития производства и применения иммунобиологических препаратов в XXI веке*. Пермь; 2018. С. 284–8. Speranskaya VN, Petrovskikh VI, Seleznyova NR, et al. Development of a method for determining Fc function of immunoglobulin preparations. In: *Prospects for the development of the production and use of immunobiological drugs in the 21th century*. Perm; 2018. P. 284–8 (In Russ.). EDN: [XWG AFF](#)
18. Kurkela R, Vuolas L, Viiko P. Preparation of F(ab')2 fragments from monoclonal mouse IgG1 suitable for use in radioimaging. *J Immunol Methods*. 1988;110(2):229–36. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(88\)90108-1](https://doi.org/10.1016/0022-1759(88)90108-1)
19. Wessler S, Reimer SM, Sheps MC. Biologic assay of a thrombosis-inducing activity in human serum. *J Appl Physiol*. 1959;14:943–6. <https://doi.org/10.1152/jappl.1959.14.6.943>
20. Wessler S, Reiner L, Freiman D, et al. Serum induced thrombosis studies of its induction and evolution under controlled conditions *in vivo*. *Circulation*. 1959;20:864–74. <https://doi.org/10.1161/01.cir.20.5.864>
21. Петров ВФ, Николаева АМ, Казъянин АВ и др. Противо-вирусный препарат и способ получения иммуноглобулина для профилактики и лечения вирусных заболеваний. Патент РФ № 2144379; 1999. Petrov VF, Nikolaeva AM, Kazyanin AV, et al. Antiviral preparation and method of preparing immunoglobulin for prophylaxis and treatment of patient with viral diseases. Patent of the Russian Federation No. 2144379; 1999 (In Russ.). EDN: [PYWE CF](#)
22. Николаева АМ, Разумихин МВ, Переизчиков АБ и др. Способ получения иммуноглобулина G для внутривенного введения. Евразийский патент № 043526; 2023. Nikolaeva AM, Razumikhin MV, Perevozchikov AB, et al. A method for obtaining immunoglobulin G for intravenous administration. Eurasian Patent No. 043526; 2023 (In Russ.).
23. Николаева АМ, Разумихин МВ, Смолянова ТИ и др. Способ получения иммуноглобулина G против COVID-19. Евразийский патент № 044535; 2023. Nikolaeva AM, Razumikhin MV, Smolyanova TI, et al. The method of obtaining immunoglobulin G against COVID-19. Eurasian Patent No. 044535; 2023 (In Russ.).
24. Зубкова НВ, Николаева АМ, Иванов АВ и др. Разработка оптимальных условий нанофильтрации в технологии производства иммуноглобулина G человека нормального для внутривенного введения. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2023;23(3-1):400–10. Zubkova NV, Nikolaeva AM, Ivanov AV, et al. Determination of optimum nanofiltration conditions for the manufacturing process of human normal immunoglobulin G for intravenous administration. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2023;23(3-1):400–10 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-3-1-400-410>
25. Донюш ЕК. Использование внутривенных иммуноглобулинов в клинической практике. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(2):49–63. Donyush EK. Use of intravenous immunoglobulins in clinical practice. *Current Pediatrics*. 2011;10(2):49–63 (In Russ.). EDN: [NWEHBR](#)

Дополнительная информация. На сайте журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» опубликованы приложения № 1 и 2.

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-400-412-annex1>
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-400-412-annex2>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **А.М. Николаева** – обоснование концепции исследования, обобщение и интерпретация результатов исследования; формулировка выводов, утверждение окончательного варианта рукописи; **А.В. Иванов, О.В. Белякова, А.И. Семичева** – проведение экспериментальных исследований, сбор, анализ и систематизация экспериментальных данных, обобщение и интерпретация результатов исследования; **Т.В. Вязникова, Т.И. Смолянова** – обобщение и интерпретация результатов исследования; формулировка выводов; **Е.И. Сакаян** – редактирование и переработка текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи; **А.Р. Соколова, Д.М. Трофимов** – организация клинических исследований, сбор, анализ и систематизация полученных данных. Все авторы участвовали в обсуждении полученных результатов в форме научной дискуссии.

Additional information. Supplements No. 1 and 2 are published on the website of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-400-412-annex1>
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-400-412-annex2>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **A.M. Nikolaeva** substantiated the study concept, generalised and interpreted study results, formulated the conclusions, and approved the final version for publication. **A.V. Ivanov, O.V. Beliakova, and A.I. Semicheva** conducted experimental studies, collected, analysed and collated experimental data, generalised and interpreted the study results. **T.V. Vyaznikova** and **T.I. Smolyanova** generalised and interpreted the study results, and formulated the conclusions. **E.I. Sakanjan** edited and revised the manuscript, and approved the final version for publication. **A.R. Sokolova** and **D.M. Trofimov** arranged clinical trials, collected, analysed and collated experimental data. All the authors participated in interpreting the obtained results in the form of a scientific discussion.

Соответствие принципам этики. Документы клинического исследования были рассмотрены на заседаниях Локального этического комитета (ЛЭК) ООО «Центр профессиональной медицины» (копия выписки из протокола № 33 от 12.10.2018, копия выписки из протокола № 34 от 28.12.2018, и копия выписки из протокола № 35 от 25.03.2019). На проведение клинического исследования получено разрешение Минздрава России № 177 от 18.04.2018. Исследование проведено на основании разрешения Совета по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации (копия выписки из протокола № 166 от 27.03.2018). Документы доклинического исследования были рассмотрены Комитетом инспекторов по контролю качества доклинических исследований Филиала АО «НПО «Микроген» в г. Пермь «Пермское НПО «Биомед» от 20.03.2017.

Ethics approval. The clinical trial documents were also reviewed at meetings of the Local Ethics Committee (LEK), Centre for Professional Medicine LLC (copy of Meeting Minutes No. 33 of 12.10.2018, copy of Meeting Minutes No. 34 of 28.12.2018, and copy of Meeting Minutes No. 35 of 25.03.2019). The clinical trial was approved by the Russian Ministry of Health, Approval No. 177 of 04.18.2018. The study was conducted with the permission of the Ethics Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (a copy of Meeting Minutes No. 166 of 27.03.2018).

Preclinical study documents were approved by Committee of inspectors for quality control of preclinical studies, Perm SPA Biomed, branch of SPA Microgen, of 20.03.2017.

Об авторах / Authors

Иванов Александр Викторович, канд. фарм. наук / Alexander V. Ivanov, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7608-1914>

Белякова Ольга Валерьевна, канд. фарм. наук / Olga V. Beliakova, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0001-6352-9380>

Семичева Анастасия Игоревна / Anastasia I. Semicheva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0230-3091>

Вязникова Татьяна Владимировна, канд. биол. наук / Tatyana V. Vyaznikova, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0497-9757>

Саканян Елена Ивановна, д-р фарм. наук / Elena I. Sakanjan, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0001-8536-4804>

Смолянова Татьяна Ивановна, канд. фарм. наук / Tatiana I. Smolyanova, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2934-3002>

Соколова Алина Рашидовна, канд. биол. наук / Alina R. Sokolova, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0003-4922-9052>

Трофимов Денис Михайлович / Denis M. Trofimov

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3179-1429>

Николаева Алевтина Максимовна, д-р биол. наук / Alevtina M. Nikolaeva, Dr. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3160-518X>

Поступила 18.07.2025

После доработки 25.09.2025

Принята к публикации 12.12.2025

Received 18 July 2025

Revised 25 September 2025

Accepted 12 December 2025



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

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», ул. Красноармейская, д. 72, г. Киров, 610027, Российской Федерации

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 антиальфастилизина. 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; иммunoспецифическая 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 B, 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 A, 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 сенсибилизованных к D-антителу, 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 составах 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 разработок 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.3.2.0013.18 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 вариабельности 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-staphylococcal)</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-стаптолизина 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 ^a <i>IU/ampule^a</i> 128 МЕ/ампула ^b <i>IU/ampule^b</i> |

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 отобраны 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-антителу 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 «Иммуноглобулин 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 КНИИГПК 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 °C 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]. СО 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 иммunoспецифической 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 устанавливают 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 соотнесения 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 антиальфастифилолизина 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 антиальфастифилолизина составляет 220 МЕ/ампула²⁷. Поскольку ИГЧ противостафилококковый не выпускается за рубежом, МСО применяют для мониторинга течения стафилококковой инфекции и оценки постvakцинального иммунитета [31].

Российским производителям лекарств доступен ФСО содержания антиальфастифилолизина 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, стабилизованный глицином. ФСО.3.1.00342 хранят при температуре 5 ± 3 °C не более 18 мес. Разработка кандидата в ФСО содержания антиальфастифилолизина из иммуноспецифической плазмы крови человека в форме лиофилизата выполняется в ФГБУН КНИИГПК ФМБА России. Получены экспериментальные серии со специфической активностью 24,0 (22,0–24,2) МЕ/мл, содержанием белка 85 \pm 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 высущенный 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 антитоксина *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 Кормщикова ЕС. 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 антиальфастифилолизина (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).

²⁷ <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 °C 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 ингибиции 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 постvakцинального 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 стандартизуемым 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 «НеоЖитотект» (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 M. Образец приготовлен путем пулирования трех доз донорской плазмы с высоким содержанием специфических антител. Каждый флакон МСО содержит 1 мл высущенного 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 (РЕ) [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 ОСО 42-28-371-03 (АО «НПО «Микроген», Россия) в форме лиофилизата. СО содержит пул иммuno-специфической 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 °C [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/2017/232.

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 антиальфа-стафилолизина и ФСО активности противостолбнячной сыворотки изготовлены из биоматериала животного происхождения; не обеспечена близость ФСО по составу и свойствам к стандартизованным 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: [УМТСХ](#)
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 антирезус-негативного 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 антикомплементарной 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. *BIOreparations. 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, Shulga 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 ОВ 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. Кормщикова 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. *Pharmer 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 Rh_o(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 anti-rhesus Rh_o(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, Клинов ВИ. Методы оценки специфической активности препаратов иммуноглобулина человека антирезус Rh_o(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 anti-rhesus Rh_o(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, Кормщикова ЕС и др. Определение критериев качества кандидата в стандартный образец содержания антител антирезус Rh_o(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 изготавления 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 Transfusioniology and Oncohematology”.* Kirov; 2024. P. 43–52 (In Russ.). EDN: LNORWVG
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. *ЗНиСО.* 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-linkedimmunosorbent, 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 антигена 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, Konovalova 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. *Pharmer 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 антirабиического 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, Максютов РА, Щелкунов 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, Исраfilov 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. *BIOprparats. 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. Konovalova** 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.

06 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

УДК 616.921.8

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-428-437>



Оригинальная статья | Original article



Иммунобиологические свойства циркулирующих штаммов *Bordetella pertussis*: кандидатные штаммы для изготовления коклюшных вакцин

И.А. Алексеева^{1,*}, Д.Н. Лепихова¹, О.Ю. Борисова², А.С. Пименова², И.Ю. Андриевская², И.В. Ибрагимхалилова¹

¹ 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

² Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ул. Адмирала Макарова, д. 10, Москва, 125212, Российская Федерация

* Алексеева Ирина Андреевна; Alekseeval@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Одна из причин роста заболеваемости коклюшем заключается в адаптации патогена к имеющемуся коллективному иммунитету, сформированному в условиях вакцинопрофилактики заболевания. Мониторинг иммунобиологических свойств штаммов *Bordetella pertussis* необходим для прослеживания изменений адаптивного потенциала патогена в ответ на вакцинацию.

ЦЕЛЬ. Сопоставление иммунобиологических свойств выделенных изолятов циркулирующих штаммов *Bordetella pertussis* и производственных штаммов, используемых для изготовления цельноклеточной коклюшной вакцины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследовании использованы 9 изолятов современных циркулирующих штаммов *B. pertussis*, выделенных от пациентов с коклюшем в 2016–2020 гг. Из штаммов изготовлены экспериментальные серии цельноклеточной коклюшной вакцины. Серии оценивали по следующим параметрам: серологические свойства и антигенная структура (серотипы); гемагглютинирующая, гемолитическая и дермонекротическая активности; вирулентность; остаточная токсичность и защитная активность. В исследовании использовали аутбредных и инbredных мышей линии F1 (C57BL/6J×CBA). Бактериальную культуру оценивали по морфологическим и культуральным свойствам. Экспериментальные данные сопоставляли с требованиями к производственным штаммам, изложенным в МУК 4.2.2317-08 (Отбор, проверка и хранение производственных штаммов коклюшных, паракоклюшных и бронхисептикоznых бактерий).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Из 9 изолятов циркулирующих штаммов *B. pertussis* выделены штаммы 16-16 и 33-18, которые соответствуют требованиям к производственным штаммам. Анализ результатов оценки защитной активности штаммов 25-16, 37-18 и 2-20 указал на целесообразность дополнительного подтверждения данного показателя из-за ограниченности опытного материала. Четыре штамма 31(2)-17, 28(1)-18, 25-16, 2-20 *B. pertussis* не проявили требуемой защитной активности (<8 МЕ/мл).

ВЫВОДЫ. Свойства изолятов 16-16 и 33-18 *B. pertussis* соответствуют всем требованиям к производственным штаммам. Исследованные штаммы имеют современный генотип и перспективны с точки зрения их практического использования в качестве кандидатов для замены устаревших производственных штаммов *B. pertussis* при изготовлении коклюшных вакцин.

© И.А. Алексеева, Д.Н. Лепихова, О.Ю. Борисова, А.С. Пименова, И.Ю. Андриевская, И.В. Ибрагимхалилова, 2025

Ключевые слова: *Bordetella pertussis*; коклюш; серотип; распространенность; вирулентность; цельноклеточная коклюшная вакцина; вакцинация; генотип; геном; циркулирующие штаммы

Для цитирования: Алексеева И.А., Лепихова Д.Н., Борисова О.Ю., Пименова А.С., Андриевская И.Ю., Ибрагимхалилова И.В. Иммунобиологические свойства циркулирующих штаммов *Bordetella pertussis*: кандидатные штаммы для изготовления коклюшных вакцин. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2025;25(4):428–437. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-428-437>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР № 124022200103-5).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunobiological properties of circulating *Bordetella pertussis* strains: Candidate strains for production of pertussis vaccines

Irina A. Alekseeva¹,✉ , Darya N. Lepikhova¹ , Olga Yu. Borisova² ,
Alena S. Pimenova² , Irina Yu. Andrievskaya² , Ilkhamya V. Ibragimkhalilova¹ 

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow 125212, Russian Federation

✉ Irina A. Alekseeva; Alekseeval@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. One of the reasons for increased pertussis cases is the pathogen adapting to the existing collective immunity formed under conditions of vaccine prophylaxis. Monitoring immunobiological properties of *Bordetella pertussis* strains is necessary to track changes in the pathogen adaptive potential triggered by vaccination.

AIM. This study aimed to compare immunobiological properties of isolated circulating *Bordetella pertussis* strains and strains used to produce whole-cell pertussis vaccine.

MATERIALS AND METHODS. The study used nine isolates of modern circulating strains of *B. pertussis*. Experimental series of whole-cell pertussis vaccine was made using strains isolated from the patients with pertussis in 2016–2020. The series was evaluated by the following parameters: serological properties and antigenic structure (serotypes); haemagglutinating, haemolytic, and dermonecrotic effect; virulence; residual toxicity and protective properties. The study used outbred and inbred F1 mice (C57BL/6J×CBA) and evaluated morphological and cultural properties of the bacteria. Experimental data were compared with the requirements for production strains set out in the local guidelines MUK 4.2.2317-08 (Selection, testing and storage of production strains of pertussis, parapertussis and bronchisepticosis bacteria).

RESULTS. Strains 16-16 and 33-18 were obtained from nine isolates of circulating *B. pertussis* strains meeting the requirements for production strains. The assessment results of protective activity for strains 25-16, 37-18, and 2-20 were analysed and showed the necessity of further confirming this value due to the limited experimental material. Four *B. pertussis* strains, 31(2)-17, 28(1)-18, 25-16, and 2-20, did not show the required protective activity (<8 IU/mL).

CONCLUSIONS. The properties of isolates 16-16 and 33-18 of *B. pertussis* meet all the requirements for production strains. The test strains have a modern genotype and are prospectively applicable as candidates for replacing obsolete *B. pertussis* strains in production of pertussis vaccines.

Keywords:

Bordetella pertussis; pertussis; serotype; incidence; virulence; whole-cell pertussis vaccine; vaccination; genotype; genome; circulating strains

For citation:

Alekseeva I.A., Lepikhova D.N., Borisova O.Yu., Pimenova A.S., Andrievskaya I.Yu., Ibragimkhaliilova I.V. Immunobiological properties of circulating *Bordetella pertussis* strains: Candidate strains for production of pertussis vaccines. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2025;25(4):428–437. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-428-437>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022200103-5).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Коклюш – высококонтагиозная острая респираторная инфекция, вызываемая бактерией *Bordetella pertussis*, исторически была основной причиной детской смертности во всем мире [1, 2]. В 40–50-х годах XX века применение цельноклеточной коклюшной вакцины (ЦКВ) в развитых странах практически привело к искоренению коклюша. Реактогенность ЦКВ, выражающаяся в болезненности места инъекции, раздражительности и повышении температуры тела, послужила стимулом для разработки и внедрения бесклеточной коклюшной вакцины (БКВ) как менее реактогенного и более стандартизованного препарата. Однако препараты БКВ не оправдали связанных с их применением надежд. Заболеваемость коклюшем возросла на фоне широкого охвата населения прививками БКВ; стали регистрировать эпидемии [3, 4]. По мнению ряда ученых [5–8], существует тесная связь между использованием БКВ и возрождением коклюша, что порождает важные вопросы эффективности БКВ и их способности контролировать заболеваемость.

Выделяют несколько основных причин роста заболеваемости коклюшем. Естественная инфекция и вакцины индуцируют различные виды иммунитета. Естественная инфекция и ЦКВ индуцируют Т-клеточный ответ со смещением к Th1/Th17, а БКВ – со смещением к Th2/Th17 [9]. Такое различие вносит вклад в более короткую продолжительность иммунитета и снижение защиты от инфекции при использовании БКВ по сравнению с ЦКВ. Так, введение БКВ не защищало иммунизированных обезьян-бабуинов от колонизации *B. pertussis*, что позволило носителям передавать бактерии неинффицированным особям [10].

Изменение иммунитета хозяина и общей эпидемиологической ситуации оказывают влияние на популяцию *B. pertussis*. F.R. Mooi с соавт. утверждали, что популяция *B. pertussis* развивается под давлением коллективного иммунитета, вызванного БКВ, и что адаптация патогена к имеющемуся уровню иммунитета является одной из причин возрождения коклюша [6]. Адаптацию бактериальных клеток

B. pertussis к поствакцинальному иммунитету отмечали и ранее при использовании ЦКВ, но при переходе к использованию БКВ адаптация значительно ускорилась. Адаптация популяции *B. pertussis* происходит посредством мутаций в промоторных областях генов и областях генома, кодирующих антигены, которые входят также в состав БКВ. Мониторинг циркулирующих штаммов позволил выявить штаммы *B. pertussis* с мутациями в генах, кодирующих защитные антигены, что вносит вклад в уклонение патогена от иммунной системы [7, 8, 11–16]. Помимо расхождения состава нуклеотидов в генах (возникновение аллелей одного гена) циркулирующих штаммов и штаммов, входящих в состав БКВ, уклонение от иммунного ответа, вызванного вакциной, может быть связано с полной остановкой экспрессии антигенов. Такое явление наблюдалось для пертактина, белка внешней мембранны, который способствует адгезии *B. pertussis* к эпителиальным клеткам хозяина [4, 17]. Учитывая возникающие отличия в структуре генов, кодирующих защитные антигены циркулирующих и вакцинных штаммов, крайне важно своевременно обнаруживать снижение эффективности коклюшных вакцин. Таким образом, мониторинг изменений иммунобиологических свойств штаммов *B. pertussis*, которые обусловливают дальнейшую адаптацию возбудителя в ответ на вакцинацию [18], представляет собой современный инструмент контроля эффективности вакцинопрофилактики.

Цель работы – сопоставление иммунобиологических свойств выделенных изолятов циркулирующих штаммов *Bordetella pertussis* и производственных штаммов, используемых для изготовления цельноклеточной коклюшной вакцины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Штаммы. В исследовании использовались изоляты современных циркулирующих штаммов *Bordetella pertussis* 16-16, 31(2)-17, 28(1)-18, 25-16, 33-18, 37-18, 30-18, 1-20, 2-20, выделенные от детей с коклюшем. Штаммы хранятся в Государственной коллекции патогенных

микроорганизмов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Иммунобиологические свойства штаммов исследовали, используя серии вакцин, полученные из каждого штамма. Серии вакцин были изготовлены в соответствии с регламентом производства коклюшной вакцины № 136-69.

Сыворотки. Серотиповой состав штаммов и их способность экспрессировать свойственные им агглютиногены (фимбрии) определяли с использованием сывороток коклюшных к агглютинагенам 1, 2, 3, адсорбированных для реакции агглютинации сухих (АО «НПО Микроген», Россия).

Питательная среда. Штаммы *B. pertussis* культивировали на питательной среде КУА (АО «НПО Микроген», Россия). В среду добавляли кровь барана до финальной концентрации 10%.

Стандартные образцы. Для оценки защитной (иммуногенной) и гистаминсенсибилизирующей активностей использовали следующие стандартные образцы: фармакопейный стандартный образец (ФСО) иммуногенной активности коклюшной вакцины ФСО.3.2.000089¹; ФСО.3.2.000087 гистаминсенсибилизирующей активности коклюшной вакцины²; ФСО.3.1.000086 мутности бактериальных взвесей 5 МЕ³.

Экспериментальные животные. Испытания проводили на аутбредных мышах самцах и самках с массой тела 15±1 г; на инбредных мышах самцах и самках линии F1 (C57BL/6J×CBA) с массой тела 11±1 г; 4-дневных аутбредных мышах. Линия инбредных мышей была выбрана с учетом ее чувствительности к действию коклюшного токсина. Животные поступали из питомника филиала «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России и находились в виварии при стандартных условиях с неограниченным доступом к пище и воде. Температура и относительная влажность в помещении вивария составляла 20–24 °С и 45–65% соответственно. Наблюдение за животными заключалось в ежедневном посещении и внесении записей о состоянии животных

в листах регистрации опытов. При оценке защитной активности штаммов *B. pertussis* регистрировали падеж животных. При оценке специфической токсичности измеряли массу тела мышей. При определении дермонекротического токсина измеряли величину геморрагического некроза, сформировавшегося в месте введения коклюшной супензии. Эвтаназию вышедших из опыта животных проводили посредством подачи углекислого газа в специальной установке, обеспечивающей гуманное умерщвление животных. Протокол исследования с использованием экспериментальных животных был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Протокол № 13 от 11.08.2025). Все исследования проводили в соответствии с рекомендациями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях⁴; принципами Международного совета медицинских научных обществ (CIOMS)⁵; Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях⁶; ГОСТ 33216-2014⁷; Решением ЕЭК от 03.11.2016 № 81⁸, Рекомендациями Коллегии ЕЭК от 14.11.2023 № 33⁹; ОФС.1.7.2.0005.15¹⁰ и ФС.3.3.1.0010.15¹¹.

Методы

Изготовленные коклюшные вакцины оценивались по следующим показателям: серологические свойства и антигенная структура (серотипы); гемагглютинирующая, гемолитическая, дермонекротическая активности; вирулентность; остаточная токсичность (тест изменения массы тела мышей); гистаминсенсибилизирующая активность (ГСА) и защитные свойства. Помимо этого, бактериальная культура *B. pertussis* оценивалась по морфологическим и культуральным свойствам.

¹ ФСО.3.2.000089 Иммуногенная активность вакцины для профилактики коклюша цельноклеточной.

² ФСО.3.2.000087 Стандартный образец гистаминсенсибилизирующей активности коклюшной вакцины.

³ ФСО.3.1.000086 Стандартный образец мутности бактериальных взвесей 5 МЕ.

⁴ https://ruslasa.ru/wp-content/uploads/2017/06/Directive_201063_rus.pdf

⁵ <https://cioms.ch/>

⁶ European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg; 1986. <https://norecpa.no/media/2iydns5h/ets-123-original.pdf>

⁷ ГОСТ 33216-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами.

⁸ Решение ЕЭК от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

⁹ Рекомендации Коллегии ЕЭК от 14.11.2023 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований».

¹⁰ ОФС.1.7.2.0005.15 Иммуногенность коклюшной супензии и цельноклеточного коклюшного компонента комбинированных вакцин. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

¹¹ ФС.3.3.1.0010.15 Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная (АКДС-вакцина). Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

Исследование изолятов циркулирующих штаммов проводили согласно МУК 4.2.2317-08¹². Для оценки соответствия изолятов циркулирующих штаммов требованиям, предъявляемым к производственным штаммам, из каждого штамма была изготовлена ЦКВ.

Статистическую обработку данных проводили в программе Microsoft Office 2016. Данные по защитной активности обрабатывали путем расчета среднегеометрических значений показателей. Показатель специфической безопасности выражали относительной величиной (%), которую рассчитывали как отношение прироста массы тела вакцинированных животных к приросту массы тела животных контрольной группы. Содержание агглютиногенов соответствовало последнему разведению коклюшной вакцины или титру, при котором проходит реакция со специфической сывороткой на 3 креста; ГСА выражали величиной индекса, который рассчитывали как отношение ГСД_{50ФСО} к ГСД_{50вакцины}. ГСД_{50ФСО} обозначает дозу ФСО 3.2.00087 гистаминсенсибилизирующей активности коклюшной вакцины, соответствующей гибели 50% иммунизированных животных после введения гистамина. ГСД_{50вакцины} обозначает дозу вакцины, соответствующую гибели 50% иммунизированных животных после введения гистамина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Генотипическая характеристика исследуемых производственных и циркулирующих штаммов *B. pertussis* впервые представлена О.Ю. Борисовой с соавт. [19]. В таблице 1 при-

веден результат дополнительного анализа ранее полученных данных, который демонстрирует, что генотипы производственных штаммов значительно отличаются по спектру аллельных вариантов защитных антигенов от генотипов циркулирующих штаммов. Так, общими для некоторых штаммов являются *ptxA1*, *ptxB2* и *fim3-1*, тогда как исследуемые штаммы различаются по другим аллелям генов, кодирующих защитные антигены *ptxC*, *ptxP*, *prn* и *fim2* (табл. 1).

В соответствии с МУК 4.2.2317-08¹³, циркулирующие штаммы *B. pertussis* исследовали по следующим показателям: «Морфология», «Культуральные свойства», «Серологические свойства», «Антигенная структура (серотипы)», «Гемагглютинирующая и гемолитическая активность», «Дермонекротическая активность», «Вирулентность», «Токсичность (остаточная токсичность)», «Защитные свойства».

По **морфологическим и культуральным** свойствам бактерии выделенных штаммов соответствовали требованиям к производственным штаммам. Такие свойства характерны для гладкой S-формы (фаза I) бактерий *B. pertussis*. Другие иммунобиологические свойства циркулирующих штаммов представлены в таблице 2.

Серотиповой состав. Оценка антигенных структур показала, что подавляющее большинство штаммов *B. pertussis* имели серотиповой состав 1.0.3; все выделенные штаммы активно экспрессировали свойственные им фimbрии. Культуры агглютинировались соответствующими адсорбированными типоспецифическими сыворотками к агглютиногенам 1, 2, 3

Таблица 1. Генотипическая характеристика производственных и циркулирующих штаммов *Bordetella pertussis*

Table 1. Genotypic profile of production and *Bordetella pertussis* circulating strains

| Штаммы <i>B. pertussis</i> <i>B. pertussis</i> strains | Аллельные варианты генов / Allele gene variants | | | | | | |
|---|---|------------------------------|--------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| | <i>ptxA</i> ^a | <i>ptxB</i> ^b | <i>ptxC</i> ^c | <i>ptxP</i> ^d | <i>Prn</i> ^e | <i>fim2</i> ^f | <i>fim3</i> ^g |
| Производственные <i>Production strains</i> | <i>ptxA1</i> <i>ptxA2</i> <i>ptxA4</i> | <i>ptxB1</i> <i>ptxB2</i> | <i>ptxC1</i> | <i>ptxP1</i> <i>ptxP2</i> | <i>prn1</i> | <i>fim2-1</i> | <i>fim3-1</i> |
| Циркулирующие <i>Circulating strains</i> | <i>ptxA1</i> | <i>ptxB2</i> | <i>ptxC2</i> | <i>ptxP3</i> | <i>prn2</i> <i>prn9</i> | <i>fim2-2</i> | <i>fim3-1</i> <i>fim3-2</i> |

Таблица составлена авторами по данным О.Ю. Борисовой с соавт. [19] с дополнениями / The table was prepared by the authors using data of O.Y. Borisova et al. [19] with additions

^a *ptxA* – аллель гена коклюшного токсина, кодирующий S1-субъединицу / pertussis toxin gene allele encoding the S1 subunit.

^b *ptxB* – аллель гена коклюшного токсина, кодирующий S2-субъединицу / pertussis toxin gene allele encoding the S2 subunit.

^c *ptxC* – аллель гена коклюшного токсина, кодирующий S3-субъединицу / pertussis toxin gene allele encoding the S3 subunit.

^d *ptxP* – аллель гена промотора коклюшного токсина / pertussis toxin promoter gene allele.

^e *prn* – аллель гена пертактина / pertactin gene allele.

^f *fim2* – аллель гена фимбриального белка 2 фимбрий / fimbria 2 gene allele.

^g *fim3* – аллель гена фимбриального белка 3 фимбрий / fimbria 3 gene allele.

¹² МУК 4.2.2317-08 Отбор, проверка и хранение производственных штаммов коклюшных, паракоклюшных и бронхисептико-козных бактерий. М.; 2009.

¹³ Там же.

Таблица 2. Иммунобиологические свойства изолятов циркулирующих штаммов
Table 2. Immunobiological properties of isolates of circulating strains

| Штамм, № <i>Strain,</i> <i>No.</i> | Агглютиногены (фимбрии), титр <i>Agglutinogens (fimbriae), titre</i> | Гемагглютиниру- ющая активность, млрд <i>Haemagglutinating activity, billion</i> | Вирулентность, млн мкр. клеток <i>Virulence, million microb. cells</i> | Специфиче- ская безопас- ность, % <i>Specific safety, %</i> | Гистаминсен- сибилизирую- щая актив- ность, индекс <i>Histamine- sensitizing activity, index</i> | Защитная актив- ность, МЕ/мл <i>Potency, IU/mL</i> |
|---|--|---|--|--|--|--|
| 16-16 | 1f. 1:5120–1:10240 2f. не выявлен / <i>not detected</i> 3f. 1:5120–1:10240 | 10–20 (3+) | 1,903 | 66,7–96,0 | 0,49 | 10,5 |
| 31(2)-17 | 1f. 1:2560–1:5120 2f. не выявлен / <i>not detected</i> 3f. 1:5120–1:10240 | 20 (3+) | 0,617 | 75,7–96,0 | 0,28 | 4,7 |
| 28(1)-18 | 1f. 1:2560–1:5120 2f. не выявлен / <i>not detected</i> 3f. 1:5120–1:10240 | 20 (3+) | 3,623 | 67,8–76,0 | 0,63 | 5,1 |
| 25-16 | 1f. 1:2560–1:5120 2f. не выявлен / <i>not detected</i> 3f. 1:5120 | 5 (3+) | 2,626 | 67,7–90,7 | 0,73 | 12,5 |
| 33-18 | 1f. 1:2560–1:5120 2f. 1:2560–1:5120 3f. не выявлен / <i>not detected</i> | 5 (3+) | 1,274 | 69,7–99,7 | 0,52 | 10,4 |
| 37-18 | 1f. 1:5120 2f. 1:2560 3f. не выявлен / <i>not detected</i> | 10 (3+) | 0,851 | 67,3–99,6 | 0,37 | 8,7 |
| 30-18 | 1f. н/о / <i>n/d</i> 2f. н/о / <i>n/d</i> 3f. не выявлен / <i>not detected</i> | 5 (3+) | 1,940 | 62,4–96,6 | 0,71 | 6,7 |
| 1-20 | 1f. 1:2560 2f. не выявлен / <i>not detected</i> 3f. 1:2560 | 0,313 (3+) | н/о <i>n/d</i> | 69,1–95,1 | н/о <i>n/d</i> | 5,3 |
| 2-20 | 1f. 1:2560 2f. не выявлен / <i>not detected</i> 3f. 1:5120 | 0,313 (3+) | 2,626 | 62,5–99,6 | н/о <i>n/d</i> | 7,5 |

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. 1f – фактор 1; 2f – фактор 2; 3f – фактор 3; н/о – не определяли; мкр. клетки – микробные клетки; МЕ – международные единицы.

Note. 1f , factor 1; 2f, factor 2; 3f, factor 3; n/d – not determined; microb. cells, microbial cells; IU, international units.

при разведении сыворотки $\geq 1:2560$. В соответствии с нормативными требованиями разведение сыворотки должно составлять не менее 1:1280. Производственные штаммы имеют серотиповой состав 1.2.3, 1.2.0 и 1.0.3. Среди циркулирующих штаммов отсутствовали бактерии, экспрессирующие одновременно фимбрии 2 и 3, то есть серотип 1.2.3 не выявлен. Таким образом, 6 из 8 циркулирующих штаммов имели серотиповой состав 1.0.3, а остальные два штамма – 1.2.0.

Гемагглютинирующая активность. Все штаммы *B. pertussis* обладали гемагглютинирующими активностью и агглютинировали эритроциты барабана на 3 креста (3+). В соответствии с нормативными требованиями коклюшная супензия мутности 10 МЕ должна агглютинировать эритроциты барабана на 2 креста

(2+). По гемагглютинирующей активности можно выделить активные штаммы. Штаммы 16-16, 31(2)-17, 28(1)-18, 37-18 давали агглютинацию на 3+ в концентрации 10–20 млрд/мл, а штаммы 25-16, 33-18, 30-18 – в концентрации 5 млрд/мл. Наибольшую активность проявили штаммы 1-20 и 2-20; агглютинация на 3+ в разведении 0,313 млрд/мл.

Гемолитическая активность. Все штаммы проявили гемолитическую активность. Единичные колонии бактериальных клеток *B. pertussis* в тонком слое среды Борде – Жангу были окружены зоной гемолиза.

Дермонекротическая активность была подтверждена при подкожном введении культуры 4-дневным аутбредным мышам. В месте введения живой культуры в концентрации 20 млрд/мл образовывался геморрагический

некроз, что соответствовало нормативным требованиям к производственным штаммам *B. pertussis*.

Вирулентность. Культура *B. pertussis* должна быть вирулентной для мышей. При внутримозговом заражении значение LD₅₀ не должно превышать 25 млн микробных клеток (мкр. клеток)¹⁴. Циркулирующие штаммы проявили высокую вирулентность, поскольку значения LD₅₀ составляли от 3,623 до 0,851 млн мкр. клеток.

Остаточная токсичность штаммов обусловлена присутствием в вакцине остаточного количества не полностью обезвреженного коклюшного токсина и присутствием липополигосахарида. Показатель определяли в рекомендованном ВОЗ тесте по изменению массы тела мышей и оценке ГСА. Остаточную токсичность оценивали на протяжении всего срока годности вакцины (1 год). В начале срока хранения вакцины значение показателя специфической токсичности, отражающего остаточную токсичность препарата, находилось практически на самом низком допустимом уровне. В соответствии с требованиями МУК 4.2.2317-08¹⁵ значение показателя должно быть ≥60%. Однако к концу срока годности значения показателя практически у всех циркулирующих штаммов возросли до ≥90%, что указывало на эффективную детоксикацию коклюшного токсина и пролонгированное действие формальдегида, добавляемого в вакцину для нейтрализации токсинов бактериальных клеток *B. pertussis*. Данное наблюдение указывает на то, что для получения менее реактогенной АКДС-вакцины для сведения с дифтерийным и столбнячным компонентами следует использовать коклюшную суспензию, которая находилась максимально долго (желательно в течение всего срока годности, 1 год) в условиях детоксикации коклюшных токсинов [20]. Добавление формальдегида и особенность его действия необходимо учитывать для получения более безопасного препарата коклюшной вакцины [20].

Защитная активность. Оценка защитной активности коклюшных вакцин, изготовленных из изолятов циркулирующих штаммов, показывает, что 2 штамма, 16-16 и 33-18 *B. pertussis*, обладают выраженной защитной активностью (табл. 2). Это соответствует нормативному требованию, согласно которому защитная активность должна быть ≥8 МЕ/мл. Полученные результаты по оценке защитной активности штаммов 25-16, 37-18, и 2-20 *B. pertussis* нуждаются в подтверждении из-за ограниченности опытного материала.

Остальные четыре штамма обладают слабой защитной активностью (<8 МЕ/мл).

Таким образом, сопоставление иммунобиологических свойств изолятов циркулирующих штаммов *B. pertussis* на соответствие нормативным требованиям к производственным штаммам показывает, что все девять изученных штаммов обладают набором свойств, характерных для S-формы бактерий. Все выделенные штаммы активно экспрессируют агглютиногены (фимбрии) и обладают гемагглютинирующими, гемолитическими, гистаминсенсибилизирующими, дермонекротическими активностями, выраженной вирулентностью и низкой остаточной токсичностью (на момент окончания срока хранения). Два из девяти изученных штаммов продемонстрировали требуемую защитную активность.

Выраженные различия между производственными и циркулирующими штаммами были выявлены при изучении их генотипического разнообразия. Полученные авторами более ранние данные [19] согласуются с данными зарубежных источников и указывают на то, что аллели генов пертактина *prn2*, коклюшного токсина *ptxA1* и промотора коклюшного токсина *ptxP3* являются доминирующими [7, 21]. Циркулирующие бактерии *B. pertussis*, несущие эти аллели, могут иметь преимущества в популяции лиц, вакцинированных БКВ с устаревшими вакциновыми штаммами в своем составе. Данный фактор может влиять на вакцины, снижая их эффективность.

В настоящее время бактерии *B. pertussis*, несущие аллель *ptxP3*, считаются причиной эпидемий во всем мире. В конце 80-х годов XX века были впервые обнаружены штаммы с аллелем *ptxP3*, которые теперь встречаются повсеместно. В ряде стран мира частота встречаемости таких штаммов составляет >90%, что ведет к замещению популяции *B. pertussis* с аллелем *ptxP1* [22–24]. Данным штаммам свойственна устойчивость к антибиотикам группы макролидов [12]. Кроме того, штаммы с аллелем *ptxP3* продуцируют в 1,6 раза больше коклюшного токсина, чем штаммы с аллелем *ptxP1* [25].

Более интенсивная продукция коклюшного токсина штаммами *B. pertussis* с аллелем *ptxP3* по сравнению с *ptxP1* объясняет их быстрое глобальное распространение. Коклюшный токсин играет центральную роль в подавлении врожденной и приобретенной формы иммунного ответа [26]. Повышенная продукция коклюшного токсина, с одной стороны, задерживает эффективный иммунный ответ, усиливая

¹⁴ МУК 4.2.2317-08 Отбор, проверка и хранение производственных штаммов коклюшных, паракоклюшных и бронхисептиковых бактерий. М.; 2009.

¹⁵ Там же.

передачу возбудителя и, следовательно, приспособленность патогена. Повышенная продукция коклюшного токсина, с другой стороны, может быть выгодной для возбудителя, поскольку организм вынужден вырабатывать более высокие уровни специфических антител для нейтрализации токсина. Коклюшный токсин вызывает патологический лейкоцитоз, связанный с повышенной смертностью младенцев из-за развития легочной гипертензии [27]. Таким образом, распространение штаммов *B. pertussis* с аллелем *ptxP3* может привести к увеличению заболеваемости коклюшем и смертности, в пользу чего есть доказательства высокой вирулентности подобных штаммов [25, 28].

Таким образом, ранее высказанное мнение о том, что рост заболеваемости коклюшем обусловлен в основном ослаблением иммунитета, является недостаточно полным. После введения вакцинации были отмечены значительные изменения в популяциях *B. pertussis*, что предполагает адаптацию патогенов в возобновлении и поддержании коклюша. Адаптация заключается в антигенной дивергенции с вакциными штаммами и повышенной выработке коклюшного токсина. Антигенная дивергенция влияет на формирование Т-клеток памяти и способность антител эффективно распознавать антиген.

Более высокие уровни коклюшного токсина могут усилить подавление иммунного ответа в организме. По-видимому, эта адаптация *B. pertussis* привела к сокращению периода эффективного действия коклюшных вакцин и ускорению ослабления иммунитета [6]. Таким образом, вакцины, в состав которых входят устаревшие вакциные штаммы, не могут эффективно защищать население от современных циркулирующих штаммов *B. pertussis*, результатом чего является рост заболеваемости коклюшем и возникновение эпидемий. Например, в Российской Федерации показатель заболеваемости коклюшем составил 36,2 на 100 тыс. населения в 2023 г., что в 16,4 раза выше аналогичного показателя 2022 г.¹⁶ [29].

Анализ результатов исследований антигенного полиморфизма клинических изолятов указывает на целесообразность периодической

замены производственных штаммов на штаммы, которые преобладают в настоящее время в популяции [6, 30]. В документе «Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 г.»¹⁷ подчеркивается необходимость создания, поддержания и пополнения банка производственных штаммов микроорганизмов с целью обеспечения российских производителей иммунобиологических препаратов образцами производственных штаммов. Два выделенных штамма, 16-16 и 33-18 *B. pertussis*, имеют современный геном и соответствуют нормативным требованиям к производственным коклюшным штаммам (МУК 4.2.2317-08¹⁸). Данные штаммы могут рассматриваться в качестве кандидатных для введения в состав российской ЦКВ в целях замены устаревших производственных штаммов и могут быть использованы при производстве БКВ.

Мониторинг циркулирующих штаммов *B. pertussis* важен для выявления спектра генетических изменений, влияющих на адаптацию патогена в условиях вакцинопрофилактики [18]. Перманентная эволюция генома бактерий *B. pertussis* актуализирует применение комплексного подхода с включением анализа характеристик вакцин, результатов мониторинга циркулирующих штаммов и взаимодействий между ними для решения проблемы роста заболеваемости коклюшем.

ВЫВОДЫ

- Проведен анализ иммунобиологических свойств выделенных в 2016–2020 гг. изолятов циркулирующих штаммов *B. pertussis* и производственных штаммов, используемых для изготовления цельноклеточной коклюшной вакцины.
- Анализ иммунобиологических свойств циркулирующих штаммов *B. pertussis* показывает, что изоляты 16-16 и 33-18 соответствуют всем требованиям к производственным штаммам, изложенным в МУК 4.2.2317-08. Отбор, проверка и хранение производственных штаммов коклюшных, паракоклюшных и бронхисептиковых бактерий.
- Штаммы 16-16 и 33-18 *B. pertussis* обладают современным генотипом и перспективны

¹⁶ Информационное письмо Роспотребнадзора от 06.02.2024 № 02/1860-2024-27 «Об организации проведения внешнего контроля качества исследований по диагностике дифтерии и коклюша в 2024 году в Дальневосточном и Уральском федеральных округах».

Данные Референс-центра по мониторингу за коклюшем и дифтерией в ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора по анализу формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Роспотребнадзор; 2022.

¹⁷ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 18.09.2020 № 2390-р «Об утверждении Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года».

¹⁸ МУК 4.2.2317-08 Отбор, проверка и хранение производственных штаммов коклюшных, паракоклюшных и бронхисептиковых бактерий. М.; 2009.

с точки зрения их практического использования в качестве кандидатов для замены устаревших производственных штаммов при изготовлении коклюшных вакцин.

4. Учитывая, что под давлением коллективного иммунитета постоянно происходит адаптация *B. pertussis* к имеющемуся уров-

ню иммунитета, актуальным представляется регулярное проведение мониторинга генотипов и иммунобиологических свойств циркулирующих штаммов *B. pertussis* с целью своевременной замены в профилактических препаратах устаревших штаммов на современные.

Литература/References

1. Бабаченко ИВ, Нестерова ЮВ, Чернышова ЮЮ и др. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей в условиях массовой вакцинопрофилактики. *Журнал инфектологии*. 2019;11(2):88–96. Babachenko IV, Nesterova YuV, Chernyshova YuYu, et al. Clinical-epidemiological aspects of whooping cough in children in conditions of mass vaccination prophylactics. *Journal Infectology*. 2019;11(2):88–96 (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-88-96>
2. Краснов ВВ, Ильяненков КФ, Павлович ЛР, Кузмичева МВ. Коклюш у детей первого года жизни. *Детские инфекции*. 2018;17(1):12–7. Krasnov VV, Ilyanenkov KF, Pavlovich LR, Kuzmicheva MV. Pertussis in infants. *Children Infections*. 2018;1(1):12–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-12-17>
3. Esposito S, Stefanelli P, Fry NK, et al. Pertussis prevention: Reasons for resurgence, and differences in the current acellular pertussis vaccines. *Front Immunol*. 2019;10:1344. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01344>
4. Mir-Cros A, Moreno-Mingorance A, Martin-Gomez MT, et al. Pertactin-deficient *Bordetella pertussis* with unusual mechanism of pertactin disruption, Spain, 1986–2018. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(5):967–76. <https://doi.org/10.3201/eid2805.211958>
5. Burns DL, Meade BD, Missionnier NE. Pertussis resurgence: Perspectives from the Working Group Meeting on pertussis on the causes, possible paths forward, and gaps in our knowledge. *J Infect Dis*. 2014;209(Suppl 1):S32–5. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit491>
6. Mooi FR, Van Der Maas NA, De Melker HE. Pertussis resurgence: Waning immunity and pathogen adaptation – two sides of the same coin. *Epidemiol Infect*. 2014;142(4):685–94. <https://doi.org/10.1017/S0950268813000071>
7. Zomer A, Otsuka N, Hiramatsu Y, et al. *Bordetella pertussis* population dynamics and phylogeny in Japan after adoption of acellular pertussis vaccines. *Microb Genom*. 2018;4(5):e000180. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000180>
8. Mir-Cros A, Moreno-Mingorance A, Martín-Gómez MT, et al. Population dynamics and antigenic drift of *Bordetella pertussis* following whole cell vaccine replacement, Barcelona, Spain, 1986–2015. *Emerg Microbes Infect*. 2019;8(1):1711–20. <https://doi.org/10.1080/22211751.2019.1694395>
9. Ross PJ, Sutton CE, Higgins S, et al. Relative contribution of Th1 and Th17 cells in adaptive immunity to *Bordetella pertussis*: Towards the rational design of an improved acellular pertussis vaccine. *PLoS Pathog*. 2013;9(4):e1003264. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003264>
10. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(2):787–92. <https://doi.org/10.1073/pnas.1314688110>
11. Борисова ОЮ, Гадуа НТ, Пименова АС и др. Структура популяции штаммов возбудителя коклюша на территории России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016;15(4):22–8. Borisova OYu, Gadua NT, Pimenova AS, et al. Structure of population of strains of the *Bordetella pertussis* in the Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(4):22–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-4-22-28>
12. Koide K, Yao SM, Chiang C-S, et al. Genotyping and macrolide-resistant mutation of *Bordetella pertussis* in East and South-East Asia. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;31:263–9. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.10.007>
13. Barkoff AM, Mertsola J, Pierard D, et al. Surveillance of circulating *Bordetella pertussis* strains in Europe during 1998 to 2015. *J Clin Microbiol*. 2018;56(5):e01998-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01998-17>
14. Moosa F, du Plessis M, Weigand MR, et al. Genomic characterization of *Bordetella pertussis* in South Africa, 2015–2019. *Microb Genom*. 2023;9(12):e001162. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.001162>
15. Fu P, Zhou J, Yang C, et al. Molecular evolution and increasing macrolide resistance of *Bordetella pertussis*, Shanghai, China, 2016–2022. *Emerg Infect Dis*. 2023;30(1):29–38. <https://doi.org/10.3201/eid3001.221588>
16. Weigand MR, Williams MM, Peng Y, et al. Genomic survey of *Bordetella pertussis* diversity, United States, 2000–2013. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(4):780–3. <https://doi.org/10.3201/eid2504.180812>
17. Ma L, Caulfield A, Dewan KK, Harvill ET. Pertactin-deficient *Bordetella pertussis*, vaccine-driven evolution, and re-emergence of pertussis. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(6):1561–6. <https://doi.org/10.3201/eid2706.203850>
18. Belcher T, Preston A. *Bordetella pertussis* evolution in the (functional) genomics era. *Pathog Dis*. 2015;73(8):ftv064. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftv064>
19. Борисова ОЮ, Андриевская ИЮ, Пименова АС и др. Генотипическая характеристика штаммов *Bordetella pertussis* – кандидатов для получения коклюшного компонента вакцинальных препаратов (сообщение 1). *Вестник РГМУ*. 2024;(2):4–9. Borisova OYu, Andrievskaya IYu, Pimenova AS, et al. Genotypic characteristics of *Bordetella pertussis*, candidate strains for production of pertussis component of vaccines (statement I). *Bulletin of RSMU*. 2024;(2):4–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2024.017>
20. Алексеева ИА, Лепихова ДН, Борисова ОЮ и др. Влияние условий хранения цельноклеточной коклюшной вакцины на ее токсичность: исследование на аутбредных мышах. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2025;25(1):111–20. Alekseeva IA, Lepikhova DN, Borisova OYu, et al. Influence of storage conditions on the toxicity of whole-cell pertussis vaccine in outbred mice. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2025;25(1):111–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-111-120>
21. Hiramatsu Y, Miyaji Y, Otsuka N, et al. Significant decrease in pertactin-deficient *Bordetella pertussis* isolates, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(4):699–701. <https://doi.org/10.3201/eid2304.161575>
22. Kallonen T, Mertsola J, Mooi FR, He Q. Rapid detection of the recently emerged *Bordetella pertussis* strains with the

- ptxP3 pertussis toxin promoter allele by real-time PCR. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(9):E377–9.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.04000.x>
23. Petersen RF, Dalby T, Dragsted DM, et al. Temporal trends in *Bordetella pertussis* populations, Denmark, 1949–2010. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(5):767–74.
<https://doi.org/10.3201/eid1805.110812>
24. Schmidtke AJ, Boney KO, Martin SW, et al. Population diversity among *Bordetella pertussis* isolates, United States, 1935–2009. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(8):1248–55.
<https://doi.org/10.3201/eid1808.120082>
25. Mooi FR, van Loo IHM, van Gent M, et al. *Bordetella pertussis* strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(8):1206–13.
<https://doi.org/10.3201/eid1508.081511>
26. Carbonetti NH. Pertussis toxin and adenylate cyclase toxin: key virulence factors of *Bordetella pertussis* and cell biology tools. *Future Microbiol.* 2010;5(3):455–69.
<https://doi.org/10.2217/fmb.09.133>
27. Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? *Intensive Care Med.* 2000;26(10):1512–4.
<https://doi.org/10.1007/s001340000587>
28. Advani A, Gustafsson L, Carlsson R-M, Donnelly D. Clinical outcome of pertussis in Sweden: association with pulsed-field gel electrophoresis profiles and serotype. *APMIS.* 2007;115(6):736–42.
https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2007.apm_628.x
29. Басов АА, Высочанская СО, Цвиркун ОВ и др. Критерии оценки эпидемиологической ситуации по коклюшу в Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2024;23(1):4–13. Basov AA, Vysochanskaya SO, Tsvirkun OV, et al. Criteria for assessing the epidemiological situation of pertussis in Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2024;23(1):4–13 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-1-4-13>
30. Chodorowska M, Kuklinska D. Restrykcyjna analiza DNA paleczek *Bordetella pertussis* wyizolowanych od chorych na krztusie w 1968 roku i w latach 1995–98 oraz szczepow *B. pertussis* stosowanych do produkcji krajowej szczepionki przeciwkrztuscowej. *Med Dośw Mikrobiol.* 2001;52(2):111–7 (In Polish).

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **И.А. Алексеева** – формулирование цели работы, анализ и систематизация данных научной литературы, анализ и интерпретация результатов исследования, написание и редактирование текста рукописи; **Д.Н. Лепихова** – проведение экспериментов, сбор и анализ данных научной литературы, редактирование текста рукописи; **О.Ю. Борисова** – планирование исследования, сбор и анализ данных научной литературы, анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование текста рукописи; **А.С. Пименова** – проведение экспериментов, анализ и интерпретация результатов исследования; **редактирование текста рукописи;** **И.Ю. Андриевская, И.В. Ибрагимхалилова** – проведение экспериментов, сбор и анализ данных научной литературы, работа с иллюстративным материалом.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (протокол № 13 от 11.08.2025).

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **I.A. Alekseeva** formulated research goals and objectives, analysed and systematised scientific literature data, analysed and interpreted research results, drafted and edited the manuscript text. **D.N. Lepikhova** conducted experimental research, collected and analysed scientific literature data, and edited the manuscript. **O.Yu. Borisova** planned the research, generalised experimental data, analysed and interpreted the results, analysed and generalised scientific literature data, and edited the manuscript. **A.S. Pimenova** conducted experiments, analysed and interpreted research results, and edited the manuscript. **I.Yu. Andrievskaya, I.V. Ibragimkhalilova** conducted experiments, collected and analysed scientific literature data, and worked with graphic material.

Ethics approval. Local Ethics committee of Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products approved the study under Meeting minutes No. 13 of 11 August 2025.

Об авторах / Authors

Алексеева Ирина Андреевна, д-р мед. наук / Irina A. Alekseeva, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5586-2933>

Лепихова Дарья Николаевна / Darya N. Lepikhova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4061-8892>

Борисова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, проф. / Olga Yu. Borisova, Dr. Sci. (Med.), Prof.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6316-5046>

Пименова Алена Сергеевна, канд. мед. наук / Alena S. Pimenova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6914-3531>

Андреевская Ирина Юрьевна / Irina Yu. Andrievskaya

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2997-942X>

Ибрагимхалилова Ильхамья Вейсаловна, канд. биол. наук / Ilkhamya V. Ibragimkhalilova, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8002-2407>

Поступила 11.07.2025

После доработки 17.09.2025

Принята к публикации 12.12.2025

Received 11 July 2025

Revised 17 September 2025

Accepted 12 December 2025



Комплекс антигенов условно-патогенных бактерий: оценка защитных свойств и токсичности на мышах

А.В. Солдатенкова Н.Г. Сидоров С.А. Лазарев А.П. Жеребцов ,
Н.А. Михайлова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Малый Казенный пер., д. 5а, Москва, 105064, Российской Федерации

Солдатенкова Алена Владимировна; sol.alena.v@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Препараты на основе бактериальных антигенов эффективны для профилактики инфекций, вызываемых условно-патогенными бактериями, однако их промышленное использование требует оптимизации состава и технологии получения антигенов. Перспективным подходом является разработка комплекса антигенов *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* и *Staphylococcus aureus*.

ЦЕЛЬ. Изучение защитных свойств и токсичности антигенов *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. vulgaris* и *S. aureus*, а также комплекса антигенов в эксперименте на мышах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В работе использовали антигены *K. pneumoniae* 204, *E. coli* F147, *P. vulgaris* 177 и суммарный антиген двух штаммов *S. aureus* (1986 и 1991), а также комплекс, состоящий из перечисленных антигенов. Токсичность оценивали на белых мышах линии SHK обоего пола массой 18–20 г. Животным однократно внутрибрюшинно вводили антигены (50, 100 или 200 мкг на мышь) или комплекс антигенов (0,1; 0,2; 0,4; 0,6 мл на мышь). Защитные свойства комплекса антигенов (в дозе 0,1 мл) изучали на самках мышей линии SHK массой 14–16 г. После двукратной иммунизации животных заражали живыми культурами гомологичных штаммов (*K. pneumoniae* 204, *E. coli* F147, *P. vulgaris* 177, *S. aureus* 1986) и гетерологичным штаммом *P. aeruginosa* PA103. В течение 7 сут регистрировали выживаемость и рассчитывали значение ЛД₅₀ и индекса эффективности.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что антигены *E. coli*, *S. aureus* и *P. vulgaris* (во всех дозах) и антигены *K. pneumoniae* (в дозах 50 и 100 мкг) не вызывали токсические эффекты у мышей. Введение мышам антигена *K. pneumoniae* в дозе 200 мкг приводило к снижению массы тела и гибели животных. Инъекция комплекса антигенов в диапазоне доз 0,1–0,4 мл не вызывала токсических эффектов, а при введении дозы 0,6 мл выявлены признаки токсичности. Двукратная иммунизация комплексом антигенов в дозе 0,1 мл обеспечивала защиту мышей от заражения гомологичными и гетерологичными штаммами. Значения индекса эффективности составили: 7,99 для *K. pneumoniae* 204; 11,56 для *E. coli* F147; 25,90 для *P. vulgaris* 177; 7,45 для *S. aureus* 1986; 4,00 для *P. aeruginosa* PA103 ($p<0,05$).

ВЫВОДЫ. Исследованные антигены *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. vulgaris* и *S. aureus*, а также комплекс антигенов обладали приемлемым токсикологическим профилем. Комплекс антигенов продемонстрировал выраженные защитные свойства как против гомологичных штаммов (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *S. aureus*), так и против гетерологичного штамма *P. aeruginosa*. Исследованные антигены и их комплекс могут рассматриваться как основа для создания лекарственного средства для профилактики широкого круга инфекций, вызванных условно-патогенными бактериями.

Ключевые слова: комплекс антигенов; условно-патогенные бактерии; бактериальные антигены; защитные свойства; токсичность; иммунизация; *Staphylococcus aureus*; *Proteus vulgaris*; *Klebsiella pneumoniae*; *Escherichia coli*; *Pseudomonas aeruginosa*

© А.В. Солдатенкова, Н.Г. Сидоров, С.А. Лазарев, А.П. Жеребцов, Н.А. Михайлова, 2025

Для цитирования: Солдатенкова А.В., Сидоров Н.Г., Лазарев С.А., Жеребцов А.П., Михайлова Н.А. Комплекс антигенов условно-патогенных бактерий: оценка защитных свойств и токсичности на мышах. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2025;25(4):438–447. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-438-447>

Финансирование. Работа выполнена в рамках соглашения с Министерством промышленности и торговли Российской Федерации о предоставлении грантов в форме субсидий из федерального бюджета бюджетным учреждениям на реализацию проектов по разработке лекарственных препаратов и медицинских изделий № 020-15-2021-005 от 07.10.2021.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antigen complex of opportunistic bacteria: Assessment of protective properties and toxicity in mice

Alena V. Soldatenkova[✉] , Nikita G. Sidorov , Sergei A. Lazarev ,
Anton P. Zhrebtsvo , Natalia A. Mikhailova 

I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 5A Maly Kazenny Ln., Moscow 105064,
Russian Federation

[✉] Alena V. Soldatenkova; sol.alena.v@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Medicinal products based on various bacterial antigens effectively prevent diseases caused by opportunistic bacteria. However, their large-scale use will require improved composition and production process. A promising approach is to develop an antigen complex from *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, and *Staphylococcus aureus*. **AIM.** This study aimed to examine protective properties and toxicity of antigens from *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *S. aureus*, and the antigen complex in experiments on mice.

MATERIALS AND METHODS. Antigens of *K. pneumoniae* 204, *E. coli* F147, *P. vulgaris* 177, the complex of two *S. aureus* antigens (1986 and 1991), and the complex of the above antigens were used in the study. Toxicity was evaluated in white male and female SHK mice weighing 18–20 g. A single dose of antigens (50, 100 or 200 µg per mouse) or antigen complex (0.1, 0.2, 0.4, 0.6 mL per mouse) was injected intraperitoneally. Protective properties were studied in female SHK mice weighing 14–16 g. Animals were immunised twice and then infected with live homologous strains of *K. pneumoniae* 204, *E. coli* F147, *P. vulgaris* 177, *S. aureus* 1986, and *P. aeruginosa* PA103 heterologous strain. For seven days, their survival was monitored; LD₅₀ value and efficiency index was determined.

RESULTS. *E. coli*, *S. aureus* and *P. vulgaris* antigens at all tested doses, and *K. pneumoniae* antigens at doses of 50 and 100 µg, did not cause toxic effects in mice. 200 µg of *K. pneumoniae* antigens caused weight loss and animal mortality. Injection of 0.1–0.4 mL of the antigen complex did not cause toxic effects; however, injection of 0.6 mL resulted in manifestations of toxicity. Double immunisation with 0.1 mL antigen complex protected mice against infection with homologous and heterologous strains. Efficiency index was 7.99 for *K. pneumoniae* 204, 11.56 for *E. coli* F147, 25.90 for *P. vulgaris* 177, 7.45 for *S. aureus* 1986, and 4.00 for *P. aeruginosa* PA103 ($p<0.05$).

CONCLUSIONS. Test antigens of *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *S. aureus*, and the antigen complex had an acceptable toxicological profile. The antigen complex has shown significant protective properties both against homologous strains (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. vulgaris*, and *S. aureus*) and heterologous strain of *P. aeruginosa*. Thus, the studied antigens and their complex can be used to develop a medicinal product preventing a wide range of opportunistic bacterial infections.

Keywords:

antigen complex; opportunistic infections; bacterial antigens; protective properties; toxicity; immunisation; *Staphylococcus aureus*; *Proteus vulgaris*; *Klebsiella pneumoniae*; *Escherichia coli*; *Pseudomonas aeruginosa*

For citation:

Soldatenkova A.V., Sidorov N.G., Lazarev S.A., Zherebtsov A.P., Mikhailova N.A. Antigen complex of opportunistic bacteria: Assessment of protective properties and toxicity in mice. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2025;25(4):438–447. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-438-447>

Funding. This study was carried out within the agreement with the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation No. 020-15-2021-005 of 10.07.2021 on provision of industrial subsidies from the federal budget to budgetary institutions for implementing development projects of medicinal products and medical devices.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема антибиотикорезистентности обуславливает поиск альтернативных подходов к профилактике и лечению инфекций [1]. Перспективным направлением является использование препаратов на основе бактериальных антигенов, способных стимулировать как врожденный, так и адаптивный иммунитет. Препараты на основе бактериальных антигенов показали эффективность в лечении и профилактике инфекционных заболеваний бактериальной и вирусной природы, коррекции иммунодефицитных состояний, а также комбинированном лечении неинфекционных заболеваний [2–8]. Однако для промышленного внедрения таких препаратов требуется оптимизация состава и технологии получения, а также всесторонняя оценка их иммунобиологических свойств.

В качестве основы для создания поликомпонентного препарата в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова) были селекционированы штаммы *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* и *Staphylococcus aureus*, характеризующиеся иммуногенностью и низкой вирулентностью [9]. Нами была оптимизирована технология получения антигенов этих штаммов для промышленного применения, включающая процессы управляемого культивирования на жидких питательных средах и мембранный очистки целевых антигенов. Важнейшим этапом фармацевтической разработки является оценка иммунобиологических и токсических свойств получаемых продуктов.

Цель работы – изучение защитных свойств и токсичности антигенов *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. vulgaris* и *S. aureus*, а также комплекса антигенов в эксперименте на мышах.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- изучение токсичности антигенов *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. vulgaris* и *S. aureus* (в дозах 50,

100 и 200 мкг на мышь) и комплекса антигенов (в дозах от 0,1–0,6 мл на мышь);

- изучение защитных свойств комплекса антигенов при заражении мышей штаммами *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Бактериальные штаммы. В работе использовали штаммы *Klebsiella pneumoniae* 204, *Escherichia coli* F147, *Proteus vulgaris* 177, *Staphylococcus aureus* 1986 и *Pseudomonas aeruginosa* PA103 из УНУ «Коллекция микроорганизмов III и IV групп патогенности ФГБНУ НИИВС им И.И. Мечникова» (Россия).

Антигены. Антигены штаммов *K. pneumoniae* 204, *E. coli* F147, *P. vulgaris* 177, *S. aureus* 1986 и *S. aureus* 1991, а также комплекс антигенов получали по технологии, разработанной в лаборатории протективных антигенов ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова. Метод включал реакторное культивирование, микро- и ультрафильтрацию [10]. Полученные антигены лиофильно высушивали, смешивали и добавляли лактозу в качестве стабилизатора. Концентрация каждого антигена (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. vulgaris* и *S. aureus*) в 1 мл препарата составляла 500 мкг.

Экспериментальные животные. Исследование токсичности антигенов и их комплекса проводили на белых мышах линии SHK обоего пола, защитные свойства – на самках мышей линии SHK. В экспериментах использовали 485 животных, полученных из филиала «Андреевка» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (Россия). Протокол исследований был одобрен биоэтической комиссией ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова (протокол № 12 от 05.11.2024). Все манипуляции с животными соответствовали установленным нормам и правилам проведения научных исследований на лабораторных животных¹. Содержание животных осуществлялось в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище.

¹ Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований».

Методы

Оценка токсичности. Токсичность антигенов *K. pneumoniae* 204, *E. coli* F147, *P. vulgaris* 177, суммарного антигена *S. aureus* штаммов 1991 и 1986 оценивали на мышах SHK обоего пола весом 18–20 г. Для этого формировали группы по 5 животных, которым вводили внутрибрюшинно по 50, 100 или 200 мкг антигенов в 0,5 мл физиологического раствора и наблюдали за их выживаемостью, изменением массы тела и общим состоянием в течение 7 сут. Токсичность комплекса антигенов изучали при однократном внутрибрюшинном введении в дозах 0,1; 0,2; 0,4; 0,6 мл с последующим наблюдением за состоянием животных в течение 7 сут. Контролем служили животные ($n=5$), получавшие физиологический раствор.

Антигены и комплекс антигенов считали нетоксичными при условии обратимого снижения массы тела от исходного значения не более чем на 20%, восстановления массы к 7 сут при отсутствии гибели животных².

Оценка защитных свойств. Защитную активность комплекса антигенов изучали на самках мышей линии SHK массой 14–16 г. Животных иммунизировали двукратно с двухнедельным интервалом внутрибрюшинной инъекцией 0,1 мл комплекса антигенов, разведенного в 0,4 мл физиологического раствора (общий объем введения 0,5 мл). В качестве контроля использовали интактных животных.

Через 2 нед. после последней иммунизации мышей заражали внутрибрюшинно живыми вирулентными культурами одного из следующих штаммов: *K. pneumoniae* 204, *E. coli* F147, *P. vulgaris* 177, *S. aureus* 1986 или *P. aeruginosa* PA103. Общую концентрацию клеток микроорганизмов определяли в соответствии с ОФС.1.7.2.0008.15³ визуальным методом с использованием стандартного образца мутности (ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России). Штаммы вводили в 5 заражающих дозах (10 животных на дозу). Выживаемость регистрировали в течение 7 сут.

Диапазон заражающих доз для иммунизированных животных в опытной группе составлял: для грамотрицательных микроорганизмов – от 50 до 800 млн микробных клеток (м.к.), для *S. aureus* 1986 – от 250 млн до 4 млрд м.к. на животное. Диапазон заражающих доз для интактных животных (контроль) составлял: для грамотрицательных микроорганизмов – от 6,25

до 100 млн м.к., для *S. aureus* 1986 – от 62,5 млн до 1 млрд.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Office 2016. Статистическую значимость различий между группами оценивали, применяя критерий Манна – Уитни; статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Значение ЛД_{50} определяли по формуле Кербера (1) в модификации Ашмарина [11]:

$$\lg \text{ЛД}_{50} = \lg A - \\ - \lg 2 \times \left(\frac{B_1}{C_1} + \frac{B_2}{C_2} + \frac{B_3}{C_3} + \frac{B_4}{C_4} + \frac{B_5}{C_5} - 0,5 \right), \quad (1)$$

где А – максимальная заражающая доза; В – количество павших животных в группе; С – общее количество животных в группе; цифра в нижнем индексе обозначает номер заражающей дозы (группы).

Доверительный интервал для ЛД_{50} определяли по формулам (2, 3):

$$\text{Нижняя граница } \text{ЛД}_{50} = 10^{(\lg \text{ЛД}_{50} + \delta \times G_+)}, \quad (2)$$

$$\text{Верхняя граница } \text{ЛД}_{50} = 10^{(\lg \text{ЛД}_{50} + \delta \times G_-)}, \quad (3)$$

где δ – логарифм кратности разведений; G_+ и G_- – табличные коэффициенты [11].

Индекс эффективности (ИЭ) определяли как отношение значения ЛД_{50} в группе иммунизированных мышей к значению ЛД_{50} в группе контроля. Вакцинацию считали эффективной при значении ИЭ выше 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование токсичности антигенов

Инъекция антигенов *E. coli* и *P. vulgaris* в дозах 50, 100 и 200 мкг на мышь вызывала обратимое снижение веса в первые дни наблюдения, которое имело дозозависимый характер (табл. 1).

При введении антигена *S. aureus* во всех исследуемых дозах животные на протяжении эксперимента оставались живы. Динамика набора веса у животных не отличалась от контрольной группы, получавшей физиологический раствор, что свидетельствовало об отсутствии токсичности исследуемых доз антигенов. При введении антигена *E. coli* в дозах 200 и 100 мкг восстановление массы тела животных наблюдали на 4 сут, при введении 50 мкг – на 2 сут. Иммунизация

² Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 2. М.: Гриф и К; 2012.

³ ОФС.1.7.2.0008.15 Определение концентрации микробных клеток. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.; 2018.

Таблица 1. Влияние иммунизации антигенами *E. coli* F147, *K. pneumoniae* 204 и *P. vulgaris* 177 и суммарным антигеном *S. aureus* штаммов 1991 и 1986 на динамику массы тела мышей

Table 1. Changes in the body weight of mice immunised with antigens of *E. coli* F147, *K. pneumoniae* 204, *P. vulgaris* 177, and a combined antigen of *S. aureus* strains 1991 and 1986

| Антиген <i>Antigen</i> | Доза, мкг <i>Dose, µg</i> | Масса тела животных, г Me (Q1; Q3) <i>Animal body weight, g</i> <i>Me (Q1; Q3)</i> | | | | | | | Прирост массы тела на 7 сут, % <i>Body weight gain on Day 7, %</i> | |
|----------------------------|---------------------------------|---|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|--------|
| | | До введения <i>Before injection</i> | Сутки после введения <i>Days after injection</i> | | | | | | | |
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | | |
| <i>E. coli</i> | 200 | 19,4 (19,0; 19,53) | 17,85* (16,78; 18,78) | 18,55* (17,3; 19,15) | 19,35* (18,27; 21,00) | 21,4* (19,78; 22,75) | 22,6* (21,4; 23,73) | 23,55* (22,2; 24,7) | 24,45* (22,93; 25,40) | 26,00* |
| | 100 | 19,95 (18,5; 19,23) | 17,6* (16,93; 17,95) | 17,3* (16,45; 19,03) | 19,5* (18,65; 20,13) | 20,6* (19,83; 21,65) | 21,85* (21,08; 22,83) | 22,85* (21,98; 23,45) | 23,45* (22,33; 24,18) | |
| | 50 | 19,45 (19,15; 19,85) | 18,0* (17,63; 19,45) | 19,9* (19,45; 20,93) | 21,5* (20,67; 22,45) | 22,5* (22,13; 23,73) | 23,9* (23,38; 25,10) | 24,7 (24,58; 26,23) | 25,5 (25,05; 26,30) | |
| <i>S. aureus</i> | 200 | 19,53 (18,60; 19,85) | 19,89 (19,35; 20,30) | 20,80 (20,25; 22,04) | 21,90 (21,20; 22,89) | 23,50 (22,70; 24,56) | 24,10 (23,00; 24,52) | 24,80 (22,95; 25,32) | 25,70 (23,60; 26,25) | 31,59 |
| | 100 | 19,53 (18,20; 19,85) | 20,25 (19,30; 21,60) | 20,97 (20,30; 23,00) | 22,32 (21,30; 23,85) | 23,80 (22,50; 25,55) | 25,10 (22,74; 26,55) | 24,90 (22,93; 25,95) | 25,70 (22,90; 26,75) | |
| | 50 | 18,50 (18,05; 19,52) | 19,40 (18,70; 20,02) | 20,00 (19,15; 21,18) | 21,20 (20,55; 22,48) | 23,20 (21,80; 24,10) | 22,80 (21,80; 24,54) | 23,40 (21,80; 25,01) | 24,30 (23,00; 26,06) | |
| <i>K. pneumoniae</i> | 200 | 19,30 (18,95; 19,65) | 14,95* (14,63; 15,50) | 15,05* (13,95; 15,45) | 17,05* (15,40; 17,43) | 18,20* (16,83; 19,20) | 19,35* (18,13; 20,40) | 20,35* (19,00; 21,25) | 20,7* (19,55; 22,25) | 7,25* |
| | 100 | 19,50 (19,30; 19,74) | 16,35* (16,15; 16,53) | 17,45* (16,68; 18,18) | 19,00* (18,33; 19,55) | 20,60* (19,58; 21,15) | 21,35* (20,55; 22,48) | 22,75* (21,68; 23,98) | 22,70* (22,20; 24,43) | |
| | 50 | 19,70 (19,50; 19,90) | 16,75* (16,68; 17,30) | 18,05* (17,35; 18,98) | 19,50* (18,63; 20,03) | 20,65* (20,13; 21,30) | 21,80* (19,93; 22,43) | 22,90* (21,65; 23,50) | 23,30* (21,05; 24,05) | |
| <i>P. vulgaris</i> | 200 | 19,6 (19,55; 16,78) | 17,5* (17,23; 18,43) | 17,9* (17,08; 20,60) | 19,75* (18,25; 22,45) | 21,35* (19,28; 24,40) | 22,75* (19,83; 25,60) | 24,1* (20,30; 26,43) | 26,5* (22,15; 27,35) | 35,2* |
| | 100 | 19,1 (18,78; 19,38) | 17,0* (16,3; 17,38) | 18,35* (17,80; 18,70) | 19,90* (19,40; 20,15) | 21,25* (20,20; 21,48) | 21,35* (20,88; 22,10) | 22,20* (21,43; 22,60) | 22,95* (22,03; 23,73) | |
| | 50 | 19,15 (18,88; 19,40) | 16,90* (16,30; 17,30) | 18,75* (17,78; 19,20) | 20,20* (19,05; 21,75) | 21,50* (19,75; 22,93) | 22,90* (20,78; 24,68) | 24,25* (21,60; 26,18) | 24,25* (21,90; 26,18) | |
| Контроль <i>Control</i> | - | 18,90 (18,90; 19,40) | 22,00 (19,90; 22,65) | 23,01 (20,75; 24,15) | 24,40 (21,70; 25,35) | 25,60 (22,90; 26,65) | 25,60 (23,40; 27,30) | 25,9 (23,95; 27,50) | 26,30 (23,30; 28,30) | 39,38 |

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. Me (Q1; Q3) – медиана и межквартильный размах; * статистически значимые различия с контрольной группой ($p<0,05$).

Note. Me (Q1; Q3), median and interquartile range; *, statistically significant difference from the control group, ($p<0,05$).

антигеном *P. vulgaris* во всех исследуемых дозах вызывала снижение массы тела в течение первых двух суток, после чего значение массы восстановливалось.

Введение антигена *K. pneumoniae* в дозе 200 мкг вызывало потерю массы тела в течение первых 5 сут с максимальным снижением (22%) на 2 сут и привело к гибели одного

животного, что указывает на токсичность данной дозы. Иммунизация антигенами *K. pneumoniae* в дозах 50 и 100 мкг вызывала снижение массы тела на протяжении первых 4 сут, после чего масса тела достигала исходных значений и возрастала на протяжении эксперимента (табл. 1).

Внутрибрюшинное введение комплекса антигенов в дозах 0,1, 0,2, 0,4 мл не вызывало гибели животных. Наблюдали незначительное снижение массы тела на 1–3 сут, после чего прирост массы тела возобновлялся (табл. 2). Максимальное снижение массы тела от исходной (14,7%) у животных, получавших дозу 0,1 мл комплекса антигенов, наблюдали на 1 сут; на 2 и 3 сут потеря массы составляла 10,5 и 3,5% соответственно. При введении 0,4 мл комплекса снижение массы на 1, 2 и 3 сут составляло 16,3, 14,5 и 2,3%. Начиная с 4 сут животные прибавляли в массе тела и к 7 сут масса увеличивалась по сравнению с исходной на 23,3–24,3%.

Введение комплекса в дозе 0,6 мл сопровождалось признаками токсичности: снижение двигательной активности и взъерошенность шерсти (на 1–3 сут после введения), гибель одного животного и снижение массы тела ниже исходного уровня у двух мышей к 7 сут. Максимальная потеря массы (21,5%) зарегистрирована на 2 сут,

с положительной динамикой массы тела начиная с 6 сут (табл. 2).

Исследование защитных свойств антигенов

Для оценки защитной активности была выбрана минимальная доза комплекса антигенов (0,1 мл), что снижало риск реактогенности, связанной с двукратным введением липополисахарида грамотрицательных бактерий.

Выявлено, что комплекс антигенов обладал защитными свойствами против заражения штаммами, антигены которых входили в состав комплекса. Значения ИЭ составили: 7,99 при заражении *K. pneumoniae* 204; 11,56 – *E. coli* F147; 25,90 – *P. vulgaris* 177; 7,45 – *S. aureus* 1986 ($p<0,05$) (табл. 3).

Важным результатом была демонстрация перекрестной защиты против гетерологичного штамма *P. aeruginosa* PA103, не входившего в состав комплекса (ИЭ=4,0) (табл. 4).

Таким образом, комплекс антигенов обеспечивал защиту против штаммов патогенов, антигены которых входили в его состав (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. vulgaris* и *S. aureus*), а также против штамма *P. aeruginosa*, антигены которого отсутствовали в комплексе, что может свидетельствовать о широком спектре защитного действия комплекса.

Таблица 2. Динамика массы тела мышей, иммунизированных комплексом антигенов *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. vulgaris* и *S. aureus*
Table 2. Changes in body weight of mice immunised with the antigen complex *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. vulgaris*, and *S. aureus*

| Препарат <i>Preparation</i> | Доза, мл <i>Dose, mL</i> | Масса тела животных, г Me (Q1; Q3) <i>Animal body weight, g</i> Me (Q1; Q3) | | | | | | | Прирост массы тела на 7 сут, % <i>Body weight gain on Day 7, %</i> | |
|---|--------------------------------|--|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|-------|
| | | До введения <i>Before injection</i> | Сутки после введения <i>Days after injection</i> | | | | | | | |
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | | |
| Комплекс антигенов <i>Antigen complex</i> | 0,1 | 19,70 (18,95; 19,70) | 16,80* (16,25; 16,95) | 17,82* (16,95; 18,25) | 19,20* (18,90; 20,15) | 21,00* (19,25; 21,90) | 22,20* (20,80; 23,45) | 23,20* (21,90; 24,80) | 23,60* (22,25; 25,35) | 23,8* |
| | 0,2 | 19,15 (19,00: 19,33) | 16,20* (15,48; 16,35) | 16,70* (16,28; 17,73) | 18,85* (18,58; 19,95) | 20,45* (19,75; 21,49) | 21,85* (20,78; 23,03) | 23,15* (22,13; 24,28) | 23,80* (22,90; 25,08) | |
| | 0,4 | 19,30 (18,70; 19,65) | 16,15* (15,98; 17,25) | 16,50* (15,78; 17,45) | 18,85* (18,05; 20,13) | 20,65* (19,55; 21,65) | 22,00* (20,73; 22,9) | 23,25* (21,75; 24,18) | 23,80* (22,30; 25,25) | |
| | 0,6 | 19,50 (19,25; 19,73) | 17,05* (16,35; 17,53) | 15,30* (14,63; 15,83) | 16,05* (15,10; 17,73) | 16,75* (15,3; 19,26) | 18,45* (16,6; 21,00) | 20,90* (18,20; 23,15) | 21,60* (19,03; 23,93) | |
| Контроль <i>Control</i> | – | 18,90 (18,90; 19,40) | 22,00 (19,90; 22,65) | 23,01 (20,75; 24,15) | 24,40 (21,70; 25,35) | 25,60 (22,90; 26,65) | 25,60 (23,40; 27,30) | 25,9 (23,95; 27,50) | 26,30 (23,30; 28,30) | 39,38 |

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. Me (Q1; Q3) – медиана и межквартильный размах; * статистически значимые различия с контрольной группой ($p<0,05$).

Note. Me (Q1; Q3), median and interquartile range; *, statistically significant difference from the control group, ($p<0.05$).

Таблица 3. Защитная активность комплекса антигенов в эксперименте на мышах при заражении штаммами *E. coli* F147, *P. vulgaris* 177, *K. pneumoniae* 204 и *S. aureus* 1986

Table 3. Protective properties of the antigen complex in mice infected with *E. coli* F147, *P. vulgaris* 177, *K. pneumoniae* 204, and *S. aureus* 1986

| Штамм <i>Strain</i> | Группа <i>Group</i> | Заряжающая доза, млн м.к. <i>Infecting dose, mln m.c.</i> | Количество мышей пало/всего <i>Number of mice, died/total</i> | LD_{50} , доверительный интервал <i>LD₅₀, confidence interval</i> | ИЭ <i>EI</i> |
|--------------------------|--|--|--|--|-----------------|
| <i>E. coli</i> F147 | Контроль (интактные животные) <i>Control (intact animals)</i> | 100 | 9/10 | $5,0 \times 10^7$, $(3,5-7,1) \times 10^7$ | - |
| | | 50 | 4/10 | | |
| | | 25 | 2/10 | | |
| | | 12,5 | 0/10 | | |
| | | 6,25 | 0/10 | | |
| | Иммунизированные животные <i>Immunised animals</i> | 800 | 6/9 | $57,8 \times 10^7$, $(43,9-93,9) \times 10^7$ | 11,56 |
| | | 400 | 2/10 | | |
| | | 200 | 1/10 | | |
| | | 100 | 0/10 | | |
| | | 50 | 0/10 | | |
| <i>P. vulgaris</i> 177 | Контроль (интактные животные) <i>Control (intact animals)</i> | 100 | 10/10 | $2,03 \times 10^7$, $(1,44-2,87) \times 10^7$ | - |
| | | 50 | 9/10 | | |
| | | 25 | 7/10 | | |
| | | 12,5 | 2/10 | | |
| | | 6,25 | 0/10 | | |
| | Иммунизированные животные <i>Immunised animals</i> | 800 | 7/10 | $52,7 \times 10^7$, $(40,04-79,88) \times 10^7$ | 25,9 |
| | | 400 | 2/10 | | |
| | | 200 | 2/10 | | |
| | | 100 | 0/10 | | |
| | | 50 | 0/10 | | |
| <i>K. pneumoniae</i> 204 | Контроль (интактные животные) <i>Control (intact animals)</i> | 100 | 10/10 | $3,79 \times 10^7$, $(2,68-5,35) \times 10^7$ | - |
| | | 50 | 7/10 | | |
| | | 25 | 1/10 | | |
| | | 12,5 | 1/10 | | |
| | | 6,25 | 0/10 | | |
| | Иммунизированные животные <i>Immunised animals</i> | 800 | 5/9 | $37,32 \times 10^7$, $(26,4-52,7) \times 10^7$ | 9,85 |
| | | 400 | 4/9 | | |
| | | 200 | 4/9 | | |
| | | 100 | 1/9 | | |
| | | 50 | 0/9 | | |
| <i>S. aureus</i> 1986 | Контроль (интактные животные) <i>Control (intact animals)</i> | 1000 | 10/10 | $3,54 \times 10^8$, $(2,50-4,99) \times 10^8$ | - |
| | | 500 | 6/10 | | |
| | | 250 | 3/10 | | |
| | | 125 | 1/10 | | |
| | | 62,5 | 0/10 | | |

Продолжение таблицы 3
Table 3 (continued)

| Штамм <i>Strain</i> | Группа <i>Group</i> | Заряжающая доза, млн м.к. <i>Infecting dose, mln m.c.</i> | Количество мышей пало/всего <i>Number of mice, died/total</i> | LD_{50} , доверительный интервал <i>LD₅₀, confidence interval</i> | ИЭ <i>EI</i> |
|------------------------|---|--|--|--|-----------------|
| <i>S. aureus</i> 1986 | Иммунизированные животные <i>Immunised animals</i> | 4000 | 8/10 | $26,39 \times 10^8$, $(20,01-39,94) \times 10^8$ | 7,45 |
| | | 2000 | 3/10 | | |
| | | 1000 | 0/10 | | |
| | | 500 | 0/10 | | |
| | | 250 | 0/10 | | |

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. LD_{50} – доза, вызывающая гибель 50% экспериментальных животных; ИЭ – индекс эффективности; м.к. – микробные клетки; «–» не применимо.

Note. LD_{50} , dose causing the death of 50% of test animals; EI, efficiency index; m.c., microbial cells; –, not applicable.

Таблица 4. Защитная активность комплекса антигенов в эксперименте на мышах при заражении *P. aeruginosa* PA103
Table 4. Protective properties of the antigenic complex in mice infected with *P. aeruginosa* PA103

| Штамм <i>Strain</i> | Группа <i>Group of animals</i> | Заряжающая доза, млн м.к. <i>Infecting dose, mln m.c.</i> | Количество мышей пало/всего <i>Number of mice, died/total</i> | LD_{50} , доверительный интервал <i>LD₅₀, confidence interval</i> | ИЭ <i>EI</i> |
|----------------------------|--|--|--|--|-----------------|
| <i>P. aeruginosa</i> PA103 | Контроль (интактные животные) <i>Control (intact animals)</i> | 200 | 10/10 | $2,14 \times 10^7$, $(1,52-3,02) \times 10^7$ | – |
| | | 100 | 10/10 | | |
| | | 50 | 8/10 | | |
| | | 25 | 8/10 | | |
| | | 12,5 | 1/10 | | |
| | | 6,25 | 0/10 | | |
| | Иммунизированные животные <i>Immunised animals</i> | 800 | 10/10 | $8,56 \times 10^7$, $(6,1-12,1) \times 10^7$ | 4,0 |
| | | 400 | 10/10 | | |
| | | 200 | 10/10 | | |
| | | 100 | 6/10 | | |
| | | 50 | 1/10 | | |
| | | 25 | 0/10 | | |

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. LD_{50} – доза, вызывающая гибель 50% экспериментальных животных; ИЭ – индекс эффективности; м.к. – микробные клетки; «–» не применимо.

Note. LD_{50} , dose causing the death of 50% of test animals; EI, efficiency index; m.c., microbial cells; –, not applicable.

Поливалентные препараты на основе бактериальных антигенов (Бронхо-Ваксом®, Исмиген®, Имудон®, Уро-Ваксом® и др.) [12, 13] широко применяются в клинической практике. Их эффективность связана со способностью обеспечивать защиту не только от входящих в их состав условно-патогенных бактерий, но и с активностью в отношении других патогенов, включая неродственные виды бактерий, вирусы и грибы, что подтверждается рядом исследований [14, 15].

В настоящем исследовании выявлена защита против заражения *P. aeruginosa*, которая может быть как следствием активации неспецифического иммунитета в ответ на введение в организм животного чужеродных агентов, так и свидетельствовать о перекрестной активности компонентов комплекса. Для уточнения механизмов защиты и выявления спектра защитного действия комплекса необходимы дальнейшие исследования и оценка его эффективности на других моделях.

ВЫВОДЫ

- Установлен приемлемый токсикологический профиль исследованных антигенов *K. pneumoniae* 204, *E. coli* F147, *P. vulgaris* 177, суммарного антигена *S. aureus* 1986 и *S. aureus* 1991, а также комплекса антигенов. Комплекс антигенов в диапазоне доз 0,1–0,4 мл вызывал обратимое снижение массы тела мышей, которое не превышало 20%.
- Продемонстрированы защитные свойства комплекса антигенов *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. vulgaris* и *S. aureus* в отношении живых культур, из которых выделены антигены, а также гетерологичного штамма *P. aeruginosa*.
- Исследованные антигены и их комплекс могут рассматриваться как основа для создания лекарственного средства для профилактики широкого круга инфекций, вызываемых условно-патогенными бактериями.

Литература/References

- Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence – Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep.* 2020;21(12):e51034.
<https://doi.org/10.1525/embr.202051034>
- Troiano G, Messina G, Nante N. Bacterial lysates (OM-85 BV): A cost-effective proposal in order to contrast antibiotic resistance. *J Prev Med Hyg.* 2021;62(2):E564–E573.
<https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.2.1734>
- Kostinov M, Chuchalin A, Svitich O, et al. Bacterial lysates in modifying sIgA levels in the upper respiratory tract in COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2025;15(1):8325.
<https://doi.org/10.1038/s41598-025-92794-z>
- de Boer GM, Żółkiewicz J, Strzelecki KP, et al. Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2020;29(158):190175.
<https://doi.org/10.1183/16000617.0175-2019>
- Suárez N, Ferrara F, Rial A, et al. Bacterial lysates as immunotherapies for respiratory infections: Methods of preparation. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:545.
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00545>
- Rebolledo L, Rodríguez-Vigil C, Carmen L, et al. Bacterial immunotherapy is highly effective in reducing recurrent upper respiratory tract infections in children: A prospective observational study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023;280(10):4519–30.
<https://doi.org/10.1007/s00405-023-08035-4>
- Rahman MM, Grice ID, Ulett GC, Wei MQ. Advances in bacterial lysate immunotherapy for infectious diseases and cancer. *J Immunol Res.* 2024;2024:4312908.
<https://doi.org/10.1155/2024/4312908>
- Kaczyńska A, Kłosińska M, Janecka K, et al. Promising immunomodulatory effects of bacterial lysates in allergic diseases. *Front Immunol.* 2022;13:907149.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.907149>
- Егорова НБ, Курбатова ЕА, Ахматова НК, Грубер ИМ. Поликомпонентная вакцина Иммуновак-ВП-4 и иммунотерапевтическая концепция ее использования для профилактики и лечения заболеваний, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2019;96(1):43–9. Egorova NB, Kurbatova EA, Akhmatova NK, Gruber IM. Polycomponent vaccine Immunovac-VP-4 and immunotherapeutic concept of its use for the prevention and treatment of diseases caused by opportunistic microorganisms. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2019;96(1):43–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-1-43-49>
- Михайлова НА, Солдатенкова АВ, Грубер ИМ и др. Способ получения поликомпонентной вакцины на основе антигенов условно-патогенных микроорганизмов. Патент Российской Федерации № 2799527; 2023. Mikhailova NA, Soldatenkova AV, Gruber IM, et al. Method of obtaining a multicomponent vaccine based on antigens of opportunistic microorganisms. Patent of the Russian Federation No. 2799527; 2023 (In Russ.). EDN: FGORUU
- Ашмарин ИП, Воробьев АА. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Л.: Медгиз; 1962. Ashmarin IP, Vorobyov AA. Statistical methods in microbiological research. Leningrad: Medgiz; 1962 (In Russ.).
- Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyclonal mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012;25(1):62–8.
<https://doi.org/10.1016/j.pupt.2011.11.002>
- Aziminia N, Hadjipavlou M, Philippou Y, et al. Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: A systematic review. *BJU Int.* 2019;123(5):753–68.
<https://doi.org/10.1111/bju.14606>
- Jurkiewicz D, Zieliński-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol Pol.* 2018;72(5):1–8.
<https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7216>
- Свистушкин ВМ, Никифорова ГН, Золотова АВ, Степанова ВА. Применение топических бактериальных лизатов в современной клинической практике. *Медицинский совет.* 2021;(6):49–56. Svistushkin VM, Nikiforova GN, Zolotova AV, Stepanova VA. Using of topical bacterial lysates in modern clinical practice. *Medical Council.* 2021;(6):49–56 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-49-56>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **А.В. Солдатенкова** – разработка дизайна и концепции экспериментального исследования, получение антигенов условно-патогенных бактерий и комплексного антигена, иммунизации животных, сбор и анализ результатов, обобщение данных литературы, применение статистических методов для обработки данных,

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **A.V. Soldatenkova** developed design and concept of the experimental study, obtained antigens of opportunistic bacteria and the complex antigen, immunised the animals, collected and analysed the results, analysed and integrated literature data, applied statistical methods for data analysis, drafted, edited, and formatted the manuscript.

написание, редактирование, оформление текста рукописи; **Н.Г. Сидоров** – получение антигенов условно-патогенных бактерий и комплексного антигена, сбор и анализ результатов, обобщение данных литературы, применение статистических методов для обработки данных, редактирование, оформление текста рукописи; **С.А. Лазарев** – получение антигенов условно-патогенных бактерий и комплексного антигена, анализ данных; **А.П. Жеребцов** – получение антигенов условно-патогенных бактерий и комплексного антигена, иммунизация животных; **Н.А. Михайлова** – разработка дизайна и концепции экспериментального исследования (формулирование идеи, исследовательских целей и задач), критический пересмотр содержания текста рукописи; утверждение окончательной версии статьи для публикации.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен биоэтической комиссией ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова (протокол № 02 от 02.04.2025).

N.G. Sidorov obtained antigens of opportunistic bacteria and the complex antigen, collected and analysed the results, analysed and integrated literature data, applied statistical methods for data analysis, edited and formatted the manuscript. **S.A. Lazarev** obtained antigens of opportunistic bacteria and the complex antigen and analysed the data; **A.P. Zhrebtssov** obtained antigens of opportunistic bacteria and the complex antigen, and immunised the animals. **N.A. Mikhailova** developed the design and concept of the experimental study (idea, research goals, and objectives), revised the manuscript content, and finally approved the article for publication.

Ethics approval. The study was approved by the Bioethics Commission of I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera (Meeting Minutes No. 02 of 02.04.2025).

Об авторах / Authors

Солдатенкова Алена Владимировна, канд. биол. наук / **Alena V. Soldatenkova**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5480-1397>

Сидоров Никита Геннадьевич / **Nikita G. Sidorov**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1257-8718>

Лазарев Сергей Александрович / **Sergei A. Lazarev**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3206-6015>

Жеребцов Антон Павлович / **Anton P. Zhrebtssov**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1676-9515>

Михайлова Наталья Александровна, д-р мед. наук, проф. / **Natalia A. Mikhailova**, Dr. Sci. (Med.), Prof.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6652-2093>

Поступила 05.06.2025

После доработки 21.10.2025

Принята к публикации 12.12.2025

Received 5 June 2025

Revised 21 October 2025

Accepted 12 December 2025

УДК 615.015.38:616-08-039.71

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-448-460>



Оригинальная статья | Original article



Противовирусный препарат на основе интерферона альфа-2b для ингаляций: исследование эффективности, субхронической токсичности и токсикокинетики на грызунах

Н.В. Панькова^{1,✉} , И.А. Ленёва² , И.Н. Фалынскова² , А.В. Иванина² , Е.С. Коровкина² , О.Э. Хуттунен³ , А.С. Кирьянова³ , С.В. Шереметьев¹ , Д.В. Лоншаков¹

¹ ООО «Фирн М», ул. Дзержинского, д. 4а, вн. тер. г. пос. Кокошкино, д.п. Кокошкино, Москва, 108804, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», М. Казенный пер., д. 5а, Москва, 105063, Российская Федерация

³ ООО «ФАРМАКОГЕН», ул. Быкова, д. 84б, с. Павлово, Всеволожский р-н, Ленинградская область, 188680, Российская Федерация

✉ Панькова Надежда Владимировна; nadezhda.pankova.nnov@gmail.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Актуальность разработки новых высокодозных интерферон-содержащих лекарственных препаратов (ЛП) в виде капель для ингаляций обусловлена необходимостью создания эффективных средств для этиотропной терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), гриппа и COVID-19, сочетающих прямое действие на слизистую оболочку, мощный иммунный ответ и благоприятный профиль безопасности. В 2021 г. был разработан новый ЛП на основе интерферона альфа-2b в виде капель для ингаляций, предназначенный для лечения гриппа и ОРВИ различной этиологии.

ЦЕЛЬ. Доклиническое исследование эффективности, субхронической токсичности и токсикокинетики нового лекарственного препарата на основе интерферона альфа-2b при ингаляционном пути введения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. ЛП создан на основе человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b. Исследование эффективности ЛП было проведено на самках мышей BALB/c. Животным проводили ингаляцию 3 мл исследуемого ЛП в течение 10 мин ежедневно 2 раза/сут в течение 8 сут. Заражение вирусом гриппа А/Калифорния/04/2009 (A(H1N1)pdm2009) проводили на 2 сут ингаляций. Оценивали динамику массы тела и смертности животных, а также титр вируса гриппа в тканях легких мышей через 4 сут после заражения. Токсичность ЛП исследовали на белых нелинейных крысах обоих полов. ЛП вводили с помощью ингалятора 1 раз/сут в течение 7 нед. в дозах, превышающих в 5,3 и 53 раза терапевтическую дозу для человека. Патоморфологическое и патогистологическое исследования проводили на 29 и 43 сут от начала введения ЛП. Исследования гематологических и биохимических показателей крови, частоты сердечных сокращений и поведенческих функций проводили до введения ЛП, во время введения (4-я нед.) и после окончания введения ЛП через 2 нед. Изучение токсикокинетики проводили на сателлитных группах самцов крыс; схема введения ЛП животным была аналогичной схеме исследования токсичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В экспериментах установлено, что ингаляционное введение (923 000 МЕ/кг/сут, 2 раза/сут в течение 8 сут) исследуемого ЛП приводило к ингибированию размножения вируса гриппа А/Калифорния/04/2009 (A(H1N1)pdm2009) в легких мышей, достоверно

© Н.В. Панькова, И.А. Ленёва, И.Н. Фалынскова, А.В. Иванина, Е.С. Коровкина, О.Э. Хуттунен, А.С. Кирьянова, С.В. Шереметьев, Д.В. Лоншаков, 2025

снижало смертность и потерю веса животных, увеличивало продолжительность жизни в 1,35–1,50 раза. Введение ЛП животным в изученных дозах не сопровождалось выраженным токсическим, местно-раздражающим и системным действием.

ВЫВОДЫ. В доклинических исследованиях доказана эффективность и безопасность исследуемого ЛП при ингаляционном введении грызунам.

Ключевые слова: интерферон; интерферон альфа-2б; пневмония; грипп; человек; ингаляция; доклиническое исследование; эффективность; токсикокинетика; мыши; крысы; животные; небулайзер; IFN- α -2b

Для цитирования: Панькова Н.В., Ленёва И.А., Фалынскова И.Н., Иванина А.В., Коровкина Е.С., Хуттунен О.Э., Кирьянова А.С., Шереметьев С.В., Лоншаков Д.В. Противовирусный препарат на основе интерферона альфа-2б для ингаляций: исследование эффективности, субхронической токсичности и токсикокинетики на грызунах. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2025;25(4):448–460. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-448-460>

Финансирование. Работа была выполнена на средства ООО «Фирн М».

Потенциальный конфликт интересов. Панькова Н.В., Шереметьев С.В., Лоншаков Д.В. являются сотрудниками ООО «Фирн М», фирмы-разработчика лекарственного препарата «Гриппферон® форте, капли для ингаляций 10 млн МЕ/мл». Однако при написании рукописи авторы руководствовались соображениями научной ценности полученного материала и заявляют о беспристрастности оценки полученных данных.

Antiviral inhalation medicinal product based on interferon alpha-2b: A study of efficacy, subchronic toxicity, and toxicokinetics in rodents

Nadezda V. Pankova^{1,✉} , Irina A. Leneva² , Irina N. Falynskova² , Anna V. Ivanina² , Elena S. Korovkina² , Olga E. Khuttunen³ , Anna S. Kiryanova³ , Sergey V. Sheremetev¹ , Dmitry V. Lonshakov¹ 

¹ Fирн М, LLC, 4A Дзержинский St., the inner-city territory of the settlement of Kokoshino, the suburban settlement of Kokoshino, Moscow 108804, Russian Federation

² I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 5A M. Kazenny Ln., Moscow 105063, Russian Federation

³ PHARMACOGEN, LLC, 84B Bykov St., Pavlovo village, Vsevolozhsk district, Leningrad region 188680, Russian Federation

✉ Nadezda V. Pankova; nadezhda.pankova.nnov@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. Developing high-dose interferon-based medicinal products (MPs) is particularly relevant for effective causal treatment of acute respiratory viral infections, influenza, and COVID-19 coronavirus infection. Inhalation drops both act directly on mucous membranes and stimulate powerful immune response and increased safety profile. In 2021, a new medicinal product, interferon alpha-2b-based inhalation drops, was developed to treat influenza and acute respiratory viral infections of various aetiologies.

AIM. This study aimed to assess preclinical efficacy, subchronic toxicity, and toxicokinetics of a new MP based on interferon alpha-2b and administered by inhalation.

MATERIALS AND METHODS. The new MP is based on human recombinant interferon alpha-2b. Its efficacy was studied on female BALB/c mice. The animals inhaled 3 mL of the investigational product for 10 minutes twice a day for 8 days. Animals were infected with A(H1N1)pdm2009 on Day 2 of inhalation. The dynamics of body weight and mortality, as well as influenza titre in the murine lung tissues, were evaluated 4 days after infection. MP toxicity was studied on white non-linear rats of both sexes. MP was administered using an inhaler once a day for 7 weeks at

doses exceeding human therapeutic dose by 5.3 and 53 times. Pathomorphological and histopathological examination was performed on Days 29 and 43 of administration. Haematological and biochemical blood parameters, heart rate, and behavioural functions were measured prior to administration, 4 weeks into administration, and 2 weeks after the last administration. Toxicokinetics was studied on satellite groups of male rats; administration scheme was similar to toxicity studies.

RESULTS. Experiments showed that inhalation of investigational product at 923,000 IU/kg/day twice a day for 8 days inhibited A(H1N1)pdm2009 replication in the murine lungs, significantly reduced animal mortality and weight loss, and increased animal life expectancy 1.35–1.5-fold. The study doses showed no pronounced toxic, local irritant or systemic effect.

CONCLUSIONS. The inhalation investigational product has shown its efficacy and safety in preclinical studies on rodents.

Keywords: interferons; interferon alpha-2b; pneumonia; influenza; human; inhalation; preclinical study; efficacy; toxicokinetics; mice; rats; animals; nebuliser; IFN α -2b

For citation: Pankova N.V., Leneva I.A., Falynskova I.N., Ivanina A.V., Korovkina E.S., Khuttunen O.E., Kiryanova A.S., Sheremetev S.V., Lonshakov D.V. Antiviral inhalation medicinal product based on interferon alpha-2b: A study of efficacy, subchronic toxicity, and toxicokinetics in rodents. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2025;25(4):448–460. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-448-460>

Funding. The study was funded by Firn M, LLC.

Disclosure. Pankova N.V., Sheremetev S.V., Lonshakov D.V. are employees of Firn M, LLC, the developer of Grippferon® forte, drops for inhalation 10 million ME/mL. However, when writing the manuscript, the authors were guided by considerations of scientific value of the material obtained and declare impartiality in their data assessment.

ВВЕДЕНИЕ

Респираторные вирусы являются основной причиной инфекционных заболеваний у людей. Более 90% вирусов, поражающих дыхательные пути, такие как вирус гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, аденоизиров и коронавирус, могут вызывать тяжелые заболевания [1, 2]. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) поражают носоглотку, ротоглотку, горло, трахею, легкие, уши. Респираторные вирусы попадают в организм через дыхательные пути и в основном передаются от человека к человеку путем выдыхания респираторных капель или аэрозолей, выделяемых при кашле и чихании. Нос и рот являются основными местами проникновения вируса. Инкубационный период ОРВИ составляет от 1 до 4 сут в зависимости от конкретного патогена [3]. В настоящее время существующее лечение острой инфекции верхних дыхательных путей является по сути симптоматическим. Осельтамивир – наиболее широко известный противовирусный препарат, однако он специфичен только в отношении вируса гриппа типа А [4].

Интерферон альфа-2б (ИФН α -2б) является биологическим препаратом с иммуномодулирующими свойствами и действует в отношении ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Интерферон участвует в иммунном ответе первой линии защиты организма для предотвращения и ис-

коренения инфекций, вызванных любым из известных респираторных вирусов. Интерферон, связываясь со специфическим рецептором на поверхности клеточной мембранны, запускает внутриклеточные сигнальные каскады, главным образом канонический каскад Jak-STAT [5]. Активация каскада приводит к индукции экспрессии генов, содержащих интерферон-стимулированные элементы (interferon-sensitive response element, ISRE), посредством транскрипционного фактора ISGF3 [6]. Синтезированные интерферон-стимулированные белковые факторы нацелены на ингибирование репликации вирусов на разных стадиях их жизненного цикла [7] и активацию иммунитета [8, 9] и участвуют в формировании противовирусной защиты клеток еще до контакта с вирусом.

Применение ИФН α -2б в виде аэрозолей и спреев для лечения и профилактики вирусных инфекций в носоглотке и верхних дыхательных путях имеет такие преимущества, как прямое действие на слизистую оболочку, высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности [10]. Такие способы введения интерферона в организм приводят к немедленной и мощной активации иммунной системы, которая не зависит от концентрации интерферона в крови и вызывает минимальные побочные эффекты [11]. Широкий опыт клинического применения препаратов на основе ИФН α -2б и их эффективность позволили рассмотреть

высокодозные формы в качестве перспективного средства этиотропной терапии гриппа и ОРВИ, в том числе COVID-19. Новая лекарственная форма «капли для ингаляций, 10 млн МЕ/мл» позволит расширить возможности лечения тяжелых форм респираторных вирусных инфекций.

Цель работы – доклиническое исследование эффективности, субхронической токсичности и токсикокинетики нового лекарственного препарата на основе ИФН α -2b при ингаляционном пути введения.

Задачи исследования – изучение эффективности лекарственного препарата на модели гриппозной пневмонии мышей, субхронической токсичности (с периодом отсроченного наблюдения), безопасности, местной переносимости и токсикокинетики на крысах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили в соответствии с российскими и международными требованиями, а также в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice)¹.

Материалы

В исследовании использовали экспериментальный лекарственный препарат (ЛП) «Гриппферон® форте, капли для ингаляций 10 млн МЕ/мл» (ООО «Фирн М», Россия). Действующим веществом ЛП является человеческий рекомбинантный ИФН α -2b. В качестве плацебо в исследованиях токсичности и токсикокинетики использовали раствор входящих в состав ЛП вспомогательных веществ, то есть без добавления рекомбинантного ИФН α -2b.

Лабораторные животные содержались в стандартных условиях при температуре 18–26 °C и относительной влажности воздуха 30–70% с 12-часовым световым циклом. Корм и воду обеспечивали *ad libitum*. Все процедуры были проведены в соответствии с Директивой Европейского союза 2010/63/EU и Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986).

В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» изучали эффективность ЛП. При моделировании гриппозной инфекции была про-

ведена адаптация штамма вируса гриппа А/Калифорния/04/2009 (A(H1N1)pdm2009) на самках мышей линии BALB/c. Данная модель позволяет оценить симптомы пневмонии, в том числе поражение легочной ткани. Животных получали из биопитомника ООО «СМК СТЕЗАР».

Изучение токсичности и токсикокинетики ЛП проводили на самцах и самках беспородных белых крыс возрастом 6–8 нед. в ООО «ФАРМАКОГЕН». Животные были получены из НИЦ «Курчатовский институт» – ПЛЖ «Раполово».

Методы

Изучение эффективности лекарственного препарата

Схема изучения эффективности ЛП представлена в таблице S1 (опубликована на сайте журнала²). Мыши были распределены на 5 групп по 15 животных в каждой. При формировании выборок животных руководствовались рекомендациями Организации экономического сотрудничества и развития³. В группы для оценки выживаемости были включены ≥10 особей. Препараты вводили животным 2 раза/сут. Животные в группах № 1, 3 и 4 подвергались ингаляционному введению веществ в течение 8 сут с помощью небулайзера. Пять животных из каждой группы помещали в ингаляционную камеру и проводили ингаляцию ЛП в течение 10 мин (объем 3 мл). Животным из групп № 1 и 5 исследуемые препараты вводили внутрижелудочно в течение 5 сут.

Ингаляционную терапию проводили с помощью небулайзера «OMRON C25 компрессорный медицинский» (Omron, Италия) при следующих установках: выход аэрозоля – не менее 0,3 мл/мин (0,9% натрия хлорид); подача аэрозоля – от 0,2 до 0,3 мл (2 мл, 1% натрия фторид); скорость подачи аэрозоля – от 0,05 до 0,08 мл/мин (2 мл, 1% натрия фторид). В рабочую камеру небулайзера вносили 3 мл 0,9% раствора натрия хлорида, нагретого до температуры 28–30 °C, и добавляли лечебную дозу препарата до конечной концентрации 923 000 или 451 000 МЕ/кг. При работе небулайзера ЛП переходил в состояние мелкодисперсного аэрозоля; при контакте с дефлектором крупные частицы разбивались на более мелкие с аэродинамическим диаметром от 2,50 до 2,75 мкм. Согласно методическим рекомендациям⁴ был выбран способ

¹ Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

² <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-448-460-table-s1>

³ Organization for Economic Co-operation and Development, OECD.

⁴ Подходы к проведению хронических ингаляционных экспериментов с наноразмерными аэрозолями на мелких лабораторных животных. Методические рекомендации 1.2.0151-19. М.: Роспотребнадзор; 2019.

воздействия «все тело», предполагающий использование камеры для проведения ингаляционной терапии. Ингаляционная камера представляла собой пластиковый контейнер размером 35×20×15 см (длина×ширина×высота) с отверстиями в крышке контейнера, закрытыми фильтровальной бумагой. Камера соединялась с небулайзером посредством силиконовой трубы напрямую без использования вкладышей и насадок. Для терапевтического воздействия в ингаляционную камеру помещали по 5 животных одной группы и проводили ингаляцию различных доз ЛП в объеме 3 мл в течение 10 мин.

На вторые сутки от начала эксперимента мышей интраназально инфицировали вирусом гриппа А/Калифорния/04/2009 (A/H1N1)pdm2009) в дозе $10^{4.5}$ ТЦИД₅₀/0,1мл, адаптированного к мышам; ТЦИД₅₀ – тканевая цитопатическая инфекционная доза, вызывающая гибель 50% клеток. Наблюдение за животными осуществляли в течение 16 сут – оценивали динамику массы тела животных, продолжительность жизни и выживаемость. Эвтаназию животных проводили на 16 сут после заражения путем дислокации шейных позвонков.

Через 4 сут после заражения в каждой группе подвергали эвтаназии 5 мышей. В стерильных условиях извлекали легкие, гомогенизировали и ресуспендировали в 1 мл холодного стерильного 10 мМ фосфатно-солевого буфера pH 7,2 (кат. № B-60201, «Эко-Сервис», Россия). Суспензию осветляли от клеточного дебриса путем центрифугирования при 2000 г в течение 10 мин. Полученный супернатант (проба вируса) использовали для заражения. Для определения инфекционного титра вируса использовали неразведенную пробу вируса и пробы в разведениях до 1×10^{-8} и клетки MDCK⁵ со средней плотностью 30 000–35 000 клеток на лунку. После фиксирования и инкубирования измеряли оптическую плотность (ОП) при длине волны 570 нм на мультимодальном планшетном ридере Varioskan™ (Thermo Scientific, США). Образцы в лунках считали положительными, если значения ОП в них были меньше на 20% по сравнению с контролем. Инфекционный титр вируса определяли по методу Рида и Менча при измерениях каждой пробы в 4-кратной повторности и выражали в \log_{10} ТЦИД₅₀/0,1 мл. Затем рассчитывали среднее значение титра для пяти одинаковых проб [12].

Изучение субхронической токсичности лекарственного препарата

Исследование субхронической токсичности ЛП проводили на беспородных белых

крысах обоих полов. Небулайзер компрессионный LD-211 С (Little Doctor International (S) Pte. Ltd., Сингапур) и ингаляционный распылитель LD-N001 тип А (Little Doctor International (S) Pte. Ltd., Сингапур) использовали для проведения ингаляций каждого животного 1 раз/сут в течение 28 сут. Животное помещали в индивидуальный рестрейнер (удерживающее устройство) с конусообразным подвижным фиксатором в области головы и отверстием, что позволяло области носа оставаться свободной. После фиксации головы животного на конус устанавливали небольшую дыхательную маску, подключенную непосредственно к резервуару для ингаляционного раствора небулайзера. В работе использовали распылитель с размером частиц 3,5 мкм (масс-медианный аэродинамический диаметр). После ингаляции животное из рестрейнера помещали в клетку содержания.

Расчет экспериментальных доз основывался на дозах, указанных в проекте инструкции ЛП. Максимальная разовая доза для человека с массой тела 70 кг составляет 5 000 000 МЕ 2 раза/сут или 10 000 000 МЕ/сут. Таким образом, первая экспериментальная доза препарата составляла 880 952 МЕ/кг/сут, или 0,022 мл ЛП, для крысы средней массой 250 г (с учетом межвидового коэффициента переноса для крыс, равного 6,1). Данная доза в 5,3 раза превышала терапевтическую дозу для человека. Вторая экспериментальная доза превышала первую в 10 раз и составила 8 809 520 МЕ/кг/сут, или 0,22 мл ЛП, что в 53 раза превышает терапевтическую дозу для человека. Животные в группах Плацебо и Контроль получали соответствующие объемы веществ. Используя метод простой рандомизации по критерию массы тела, животных распределяли в 5 групп по 12 самцов и 12 самок в каждой группе. Схема эксперимента представлена в таблице 1.

Ежедневное наблюдение за животными осуществляли в течение 4-недельного введения препаратов, а также в течение 2 нед. после отмены препаратов. Клинический осмотр животных проводили ежедневно. Динамику массы и температуры тела, а также динамику суточного потребления корма и воды регистрировали еженедельно. Животных взвешивали на весах EW-12Ki (AND, Япония). Температуру тела измеряли с использованием электрического термометра Oakton 10T (Oakton Instruments, США).

Физиологические (*in vivo*) и лабораторные (*in vitro*) исследования проводили до начала введения препаратов для определения фоновых

⁵ Madin-Darby canine kidney.

Таблица 1. Схема изучения субхронической токсичности на основе интерферона альфа-2б
Table 1. Study design of subchronic toxicity of interferon alpha-2b-based medicinal product

| Номер группы <i>Group No.</i> | Название группы <i>Group name</i> | Вводимый препарат <i>Medicinal product</i> | Способ введения препарата <i>Route of administration</i> | Количество животных <i>Number of animals</i> | Эвтаназия, количество животных, дни эксперимента <i>Euthanasia: number of animals, days of experiment</i> |
|----------------------------------|---|---|--|---|--|
| 1 | Контроль <i>Control</i> | Физиологический раствор <i>Saline</i> | Ингаляционно, 0,22 мл/крыса/сут ежедневно в течение 28 сут <i>Inhalation, 0.22 mL/rat/day daily for 28 days</i> | 24 (12 ♀+12 ♂) | 6 ♀ + 6 ♂, 29 и 43 сут 6 ♀ + 6 ♂, Days 29 and 43 |
| 2 | Плацебо 0,022 <i>Placebo 0.022</i> | Плацебо <i>Placebo</i> | Ингаляционно, 0,022 мл/крыса/сут ежедневно в течение 28 сут <i>Inhalation, 0.022 mL/rat/day daily for 28 days</i> | 24 (12 ♀+12 ♂) | 6 ♀ + 6 ♂, 29 и 43 сут 6 ♀ + 6 ♂, Days 29 and 43 |
| 3 | Плацебо 0,22 <i>Placebo 0.22</i> | Плацебо <i>Placebo</i> | Ингаляционно, 0,22 мл/крыса/сут ежедневно в течение 28 сут <i>Inhalation, 0.22 mL/rat/day daily for 28 days</i> | 24 (12 ♀+12 ♂) | 6 ♀ + 6 ♂, 29 и 43 сут 6 ♀ + 6 ♂, Days 29 and 43 |
| 4 | ИФНα-2б 0,022 <i>IFNα-2b 0.022</i> | Гриппферон® форте <i>Grippferon® forte</i> | Ингаляционно, 0,022 мл/крыса/сут (880 952 МЕ/кг/сут) ежедневно в течение 28 сут <i>Inhalation, 0.022 mL/rat/day (880 952 IU/kg/day) daily for 28 days</i> | 24 (12 ♀+12 ♂) | 6 ♀ + 6 ♂, 29 и 43 сут 6 ♀ + 6 ♂, Days 29 and 43 |
| 5 | ИФНα-2б 0,22 <i>IFNα-2b 0.22</i> | Гриппферон® форте <i>Grippferon® forte</i> | Ингаляционно, 0,22 мл/крыса/сут (8 809 520 МЕ/кг/сут) ежедневно в течение 28 сут <i>Inhalation, 0.22 mL/rat/day (8 809 520 IU/kg/day) daily for 28 days</i> | 24 (12 ♀+12 ♂) | 6 ♀ + 6 ♂, 29 и 43 сут 6 ♀ + 6 ♂, Days 29 and 43 |

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. МЕ – международные единицы; ИФНα-2б – интерферон альфа-2б.

Note. IU, international units; IFN α -2b, interferon-alpha 2b.

значений показателей и на 4-й и 6-й нед. после начала введения препаратов. Для оценки поведения животных проводили тест «Открытое поле» на арене ООО «НПК Открытая наука» (Россия). Систолическое артериальное давление у бодрствующих животных измеряли с помощью системы неинвазивного измерения кровяного давления у грызунов «Систола» (ООО «Нейроботикс», Россия). Электрокардиографию у ненаркотизированных крыс выполняли с помощью электрокардиографа «Поли-Спектр-8В» (ООО «Нейрософт», Россия). Электрокардиограммы анализировали при помощи пакета программ (ООО «Нейрософт», Россия) во втором стандартном отведении: измеряли величину зубцов P, R, S, T и продолжительность интервалов PQ и QT. Частоту дыхательных движений у ненаркотизированных крыс определяли с помощью комплекса оценки кардиореспираторной системы мелких лабораторных животных КОКС-2 (ООО «МКС», Россия).

Гематологический (общий) анализ образцов крови проводили на ветеринарном анализаторе URIT-3020 Vet Plus (URIT Medical Electronic Co., Ltd, Китай). Образцы крови отбирали из хвостовой вены животного в пробирки с K2 ЭДТА Impromini (Guangzhou Improve Medical Instruments

Co., Ltd, Китай). Образцы крови для проведения биохимического анализа собирали в пробирки Improvacuter (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd, Китай), содержащие активатор свертывания, после чего центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин на центрифуге медицинской СМ-6 МТ (ELMI, Латвия) и отбирали фракцию сыворотки крови. Биохимические параметры крови (АЛТ, АСТ, общий белок, альбумин, общий билирубин, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевина, триглицериды, холестерин и глюкоза) измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе RX Daytona (Randox Laboratories Ltd, Великобритания) с помощью специализированных ветеринарных наборов (АО «Диакон-ДС», Россия). Анализ образцов мочи проводили на ветеринарном экспресс-анализаторе мочи URIT-50 Vet (URIT Medical Electronic Co., Ltd., Китай) с помощью индикаторных полосок URIT 11 Vet. Анализ мочи включал оценку следующих параметров: объем мочи, цвет, прозрачность, удельная плотность, pH; количество лейкоцитов, эритроцитов и кетоновых тел; нитриты, уробилиноген, билирубин, общий белок, глюкоза и аскорбиновая кислота.

Половина животных (12 особей) из группы в равном соотношении полов была подвергнута

эвтаназии на 29 сут эксперимента. Вторая половина животных была подвергнута эвтаназии на 43 сут, после дополнительного наблюдения в течение 2 нед. Для патоморфологического и патогистологического исследования отбирали образцы ткани головного мозга, тимуса, щитовидной железы с трахеей, легких с бронхами, сердца, печени, желудка, поджелудочной железы, кишечника, почек, надпочечников, селезенки, семенников, яичников и мочевого пузыря. Препараты, зафиксированные и окрашенные гематоксилином и эозином (ООО «Биовитрум», Россия), анализировали на ротационном микроскопе AxioLab (Zeiss, Германия).

Оценка местно-раздражающего действия ЛП была проведена в рамках патоморфологического и патогистологического исследования тканей в месте введения (слизистые оболочки носовой полости).

Изучение токсикокинетики лекарственного препарата

Нелинейные белые самцы крыс массой 160–190 г были использованы для изучения токсикокинетики ЛП. Препараты вводили с помощью ингалятора компрессорного типа LD-211C при помощи ингаляционного распылителя LD-N001 тип А ежедневно 1 раз/сут в течение 4 нед. Животных распределяли в 5 групп по 5 особей в каждой; препараты вводили животным аналогично схеме исследования субхронической токсичности. На 1 и 28 сут эксперимента у животных забирали кровь из латеральной хвостовой вены до введения препарата и через 30 мин, 2, 6 и 24 ч после введения препарата. Образцы крови центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин на центрифуге медицинской СМ-6 МТ (ELMI, Латвия). Образцы сыворотки крови замораживали при минус 20 °C до проведения анализа.

Определение концентрации ИФН α -2b проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора реагентов «Альфа ИНТЕРФЕРОН-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия). Наборы предварительно валидировали с использованием фармацевтической субстанции ИФН α -2b (ООО «Фирн М», Россия) согласно требованиям к валидации биоаналитических методик⁶. Оптическую плотность образцов измеряли с помощью иммуноферментного анализатора Infinite F-50 (Tecan Austria GmbH, Австрия) при длине волны 450 нм.

⁶ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85 (ред. от 12.04.2024) «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2. EMA; 2011.

⁷ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-448-460-fig-s1>

Статистическая обработка данных

Данные, полученные в исследованиях эффективности и токсичности ЛП, анализировали с помощью статистических пакетов GraphPad Prism 9 (GraphPad Software Inc., США) и Statistica 8.0 (Statistica Inc., США). Статистический анализ данных проводили по группам животных одного пола. Нормальность распределения данных проверяли с помощью теста Шапиро – Уилка. Наличие выбросов в выборке оценивали по методу ROUT [13]. Данные представлены в виде «среднее значение ± стандартное отклонение». Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. Сравнение выживаемости животных проводили с помощью критерия χ^2 -квадрат. Достоверность изменения массы тела устанавливали с помощью теста Вилкоксона. В исследовании токсичности статистический анализ показателей проводили при помощи дисперсионного анализа с последующим тестом Тьюки для нормально распределенных данных. Тест Краскела – Уоллиса использовали при анализе непараметрических данных в выборках. Статистическую обработку фармакокинетических данных проводили в программе OriginPro (OriginLab Corporation, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность лекарственного препарата на модели гриппозной пневмонии мышей

Эффективность ингаляционного применения ЛП на основе интерферона исследовали после заражения животных вирусом гриппа A/Калифорния/04/2009 (A(H1N1)pdm2009). В эксперименте были сформированы две группы вирусного контроля. Животным в первой группе вирусного контроля (Контроль в/ж) перорально вводили физиологический раствор. На 12 сут эксперимента погибли все животные. Средняя продолжительность жизни животных в группе Контроль в/ж после заражения составляла 7,1 сут, при этом на 12 сут животные теряли >25% массы тела (табл. 2; рис. S1, опубликован на сайте журнала⁷).

Животные во второй группе вирусного контроля (Контроль инг) получали ингаляции физиологического раствора до и через 8 ч после заражения, и далее по 2 ингаляции в сутки в течение 7 сут. В группе Контроль инг к концу эксперимента погибли все животные. Средняя продолжительность жизни мышей после заражения составила 6,8 сут. Максимальное

Таблица 2. Исследование эффективности применения препарата на основе интерферона альфа-2б на модели гриппозной пневмонии мышей

Table 2. Treatment efficacy assessment of interferon alpha-2b-based drug in a murine model of influenza pneumonia

| Группа <i>Group</i> | Выживаемость / <i>Survival</i> | | Средняя продолжительность жизни, сут <i>Average life expectancy, days</i> | Титр вируса в легких на 4 сут, \log_{10} ТЦИД ₅₀ /0,1 мл <i>Virus titre in the lungs on Day 4, \log_{10}TCID₅₀/0.1 mL</i> |
|---|---------------------------------------|--------------------------------------|--|--|
| | Живые / Всего <i>Alive / Total</i> | Смертность, % <i>Mortality, %</i> | | |
| Контроль инг <i>Control, inhalation</i> | 0/10 | 100 | 7,1 | >6,0 |
| Контроль в/ж <i>Control, intragastric</i> | 0/10 | 100 | 6,8 | >6,0 |
| ИФН α -2б, 1 доза ^a <i>IFNα-2b, 1 dose^a</i> | 4/10 ^b | 60 | 9,6 | 4,60±0,22 ^c |
| ИФН α -2б, ½ доза <i>IFNα-2b, ½ dose</i> | 4/10 ^b | 60 | 10,2 | 4,25±0,50 ^c |
| Контроль + <i>Control +</i> | 6/9 ^b | 34 | 12,5 | 2,20±1,35 ^c |

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. ТЦИД₅₀ – тканевая цитопатическая инфекционная доза, вызывающая гибель 50% клеток; ИНФ α -2б – введение интерферона альфа-2б.

^a 1 доза соответствует 923 000 МЕ/кг/сут лекарственного препарата; «Контроль +» – внутрижелудочное введение 10 мг/кг осельтамивира.

^b достоверное различие ($p<0,05$, критерий χ^2 -квадрат) по сравнению с группами «Контроль инг» (ингаляционное введение) и «Контроль в/ж» (внутрижелудочное введение).

^c достоверное различие ($p<0,05$, критерий Краскела – Уоллиса).

Note. TCID₅₀ 50% tissue culture infectious dose. IFN α -2b, interferon alpha-2b administration.

^a 1 dose corresponds to 923,000 IU/kg/day of a medicinal product; “Control+”, intragastric oseltamivir administration, 10 mg/kg.

^b significant difference ($p<0.05$, Chi-square criterion) compared with “Control inh” (inhalation administration) and “Control i/g” (intragastric administration) groups.

^c significant difference ($p<0.05$, Kruskal–Wallis test).

снижение массы тела животных (23%) наблюдалось на 10 сут (день полной гибели животных).

В обеих группах вирусного контроля титр вируса в ткани легких животных на 4 сут после заражения превышал $6 \times \log_{10}$ ТЦИД₅₀/0,1 мл (табл. 2), что и обусловливало гибель животных от вирусной пневмонии.

Введение ЛП животным в обеих изучаемых дозах приводило к достоверному снижению смертности (χ^2 -критерий) на 60% в группах ИФН α -2б 1 доза и ИФН α -2б ½ доза, 100% – в контрольных группах. Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению потери массы тела животных по сравнению с группой вирусного контроля, в которой животные получали физиологический раствор перорально. Средняя продолжительность жизни животных из групп, получающих ИФН α -2б, была выше в 1,35–1,50 раза по сравнению с группами вирусного контроля. Полученные клинические показатели тяжести инфекции совпадали с вирусологическими данными. При введении животным ИФН α -2б в обеих дозах наблюдалось статистически значимое снижение титра вируса в легких более чем на $2 \times \log_{10}$ ТЦИД₅₀/0,1 мл по сравнению с группами вирусного контроля. Введение животным препарата сравнения (осельтамивир) 2 раза/сут в дозе 10 мг/кг предотвращало

смерть у 66% животных, уменьшало потерю массы тела, увеличивало среднюю продолжительность жизни в 1,7 раза и подавляло размножение вируса в легких животных примерно на $3,8 \times \log_{10}$ ТЦИД₅₀/0,1 мл.

Изучение субхронической токсичности лекарственного препарата

Ежедневный **клинический осмотр** не выявил каких-либо симптомов интоксикации у животных во всех экспериментальных группах. Смертельных исходов не наблюдали. Динамика массы тела (рис. 1), температуры тела и потребления корма животными была одинакова во всех группах. Введение ЛП не оказывало существенного влияния на показатели анализа мочи животных.

Значимых различий в **поведенческой активности животных** (тест «Открытое поле») не обнаружено. У некоторых животных в различных группах наблюдалась тенденция к снижению поведенческой активности относительно фоновых значений. Такая тенденция характерна для животных, повторно попадающих в арену открытого поля и связана с угасанием ориентировочного рефлекса.

Исследование сердечно-сосудистой системы. На 4 нед. ежедневного введения препаратов артериальное давление, частота дыхательных

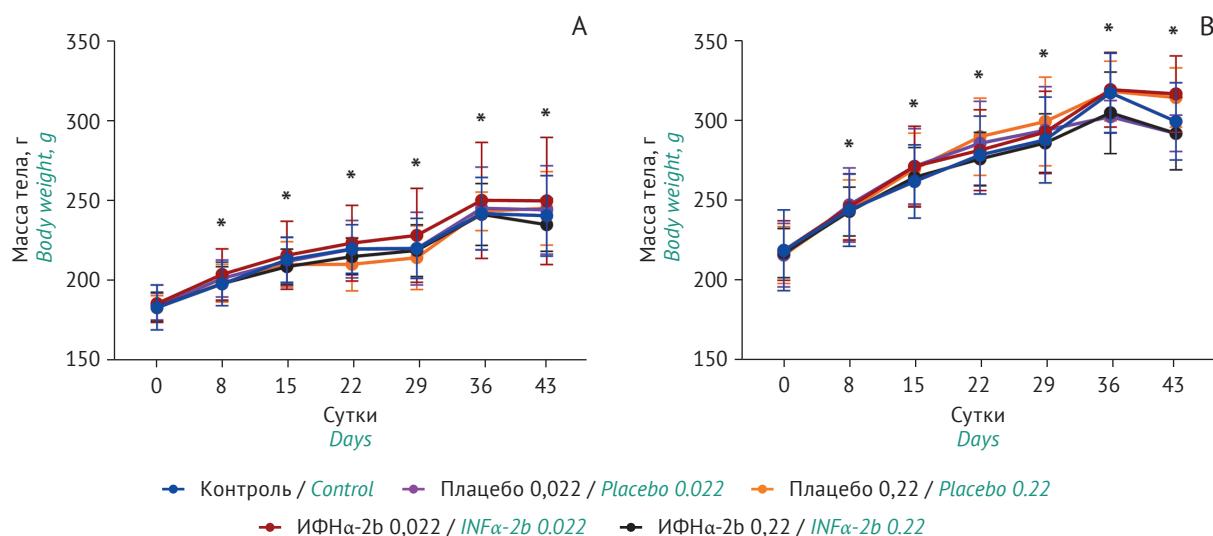


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Изучение динамики массы тела крыс при оценке субхронической токсичности лекарственного препарата на основе интерферона альфа-2б: А – самки, В – самцы. Плацебо 0,022 и Плацебо 0,22 – группы животных, получавших 0,022 и 0,22 мл/крыса/сут плацебо ингаляционно ежедневно в течение 28 сут соответственно; ИФНα-2б 0,022 и ИФНα-2б 0,22 – группы животных, получавших ингаляционно 0,022 и 0,22 мл/крыса/сут лекарственного препарата на основе интерферона альфа-2б ежедневно в течение 28 сут соответственно; Контроль – группа животных, получавших ингаляционно 0,22 мл/крыса/сут физиологического раствора ежедневно в течение 28 сут. * – достоверное различие с днем первого введения препарата (День 0), ($p<0,05$, тест Вилкоксона).

Fig. 1. Dynamics of rat body weight in the assessment of subchronic toxicity of interferon alpha-2b-based product: A, female rats; B, male rats. Placebo 0.022 and Placebo 0.22, groups of animals receiving placebo 0.022 and 0.22 mL/rat/day by inhalation daily for 28 days, respectively; INFα-2b 0.022 and INFα-2b 0.22, groups of animals receiving 0.022 and 0.22 mL/rat/day interferon alpha-2b-based product by inhalation daily for 28 days, respectively; control group, animals receiving 0.22 mL/rat/day saline solution by inhalation daily for 28 days. *, significant difference with Day 0 ($p<0.05$, Wilcoxon test).

движений и параметры электрокардиограммы, кроме частоты сердечных сокращений, между группами не различались (рис. 2). У самок группы ИФНα-2б 0,22 частота сердечных сокращений была достоверно ниже по сравнению с группой ИФНα-2б 0,022 – 481 ± 24 и 530 ± 24 уд/мин соответственно ($p<0,05$). Однако группы животных, получавших ЛП, не отличались от группы Контроль или групп Плацебо; отсутствовали различия в группах самцов. Это может свидетельствовать об отсутствии связи наблюдаемого эффекта с введением ЛП. Таким образом, субхроническое введение ЛП не повлияло на результаты физиологического состояния крыс.

Гематологический и биохимический анализ крови. Выраженных различий показателей гематологического (рис. S2, опубликован на сайте журнала⁸) и биохимического (рис. S3, опубликован на сайте журнала⁹) анализа крови на 4 нед. введения ЛП не выявлено у животных в исследуемых группах. В ряде случаев, в основном у самок крыс, наблюдались умеренные, но статистически значимые различия показателей между

группами, не зависящие от вводимых доз и не выходящие за пределы физиологической нормы, которые, по всей видимости, отражали индивидуальные особенности животных. Количество лейкоцитов и лимфоцитов в крови самок группы Плацебо 0,022 было достоверно ($p<0,05$) ниже, чем в группах Контроль, Плацебо 0,22 и ИФНα-2б 0,22. Самки в группе Контроль имели меньшее ($p<0,05$) количество тромбоцитов в крови по сравнению с самками из группы Плацебо 0,022 – $(305\pm72)\times10^9$ и $(409\pm35)\times10^9/\text{л}$ соответственно. При этом количество тромбоцитов в крови крыс во всех остальных группах достоверно не отличалось между собой. Аналогичные различия наблюдались по тромбокриту, причем значение этого показателя в группе Контроль было заметно ниже, чем в остальных группах. Данные различия отсутствовали у самцов. Статистически значимые различия показателей у самок можно объяснить изначально более низким тромбокритом и количеством тромбоцитов в группе Контроль (рис. S2, опубликован на сайте журнала¹⁰). Кроме того,

⁸ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-448-460-fig-s2>

⁹ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-448-460-fig-s3>

¹⁰ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-448-460-fig-s2>

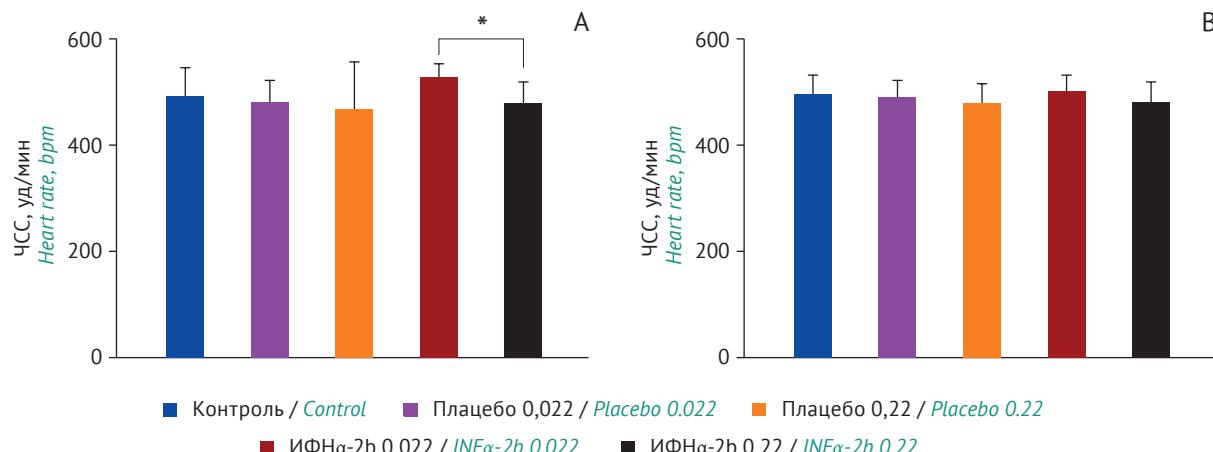


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Изучение частоты сердечных сокращений (ЧСС) крыс на 4 неделе ежедневного введения лекарственного препарата на основе интерферона альфа-2б: А – самки, В – самцы. Плацебо 0,022 и Плацебо 0,22 – группы животных, получавших 0,022 и 0,22 мл/крыса/сут плацебо ингаляционно ежедневно в течение 28 сут соответственно; ИФНα-2б 0,022 и ИФНα-2б 0,22 – группы животных, получавших ингаляционно 0,022 и 0,22 мл/крыса/сут лекарственного препарата на основе интерферона альфа-2б ежедневно в течение 28 сут соответственно; контроль – группа животных, получавших ингаляционно 0,22 мл/крыса/сут физиологического раствора ежедневно в течение 28 сут. * – достоверное различие ($p<0,05$, дисперсионный анализ с попарным сравнением с использованием теста Тьюки).

Fig. 2. Study of the heart rate of rats at Week 4 of daily administration of the interferon alpha-2b-based drug: A, female rats; B, male rats. Placebo 0.022 and Placebo 0.22 are groups of animals receiving 0.022 and 0.22 mL/rat/day placebo by inhalation daily for 28 days, respectively; INFα-2b 0.022 and INFα-2b 0.22, groups of animals receiving 0.022 and 0.22 mL/rat/day interferon alpha-2b-based drug by inhalation daily for 28 days, respectively; the control group consisted of animals receiving 0.22 mL/rat/day saline solution by inhalation daily for 28 days. *, significant difference ($p<0.05$, one-way ANOVA, Tukey's multiple comparisons test).

в образцах крови крыс в группе Плацебо 0,022 были обнаружены более низкие уровни глюкозы по сравнению с остальными группами; выявлены достоверные различия ($p<0,05$) показателей с группами Контроль и ИФНα-2б 0,022. Из данных биохимического анализа крови на 4 нед. следует, что уровень билирубина крови самцов в группе Контроль ($6,85\pm1,20$ мкмоль/л) достоверно различался с таковым ($5,75\pm0,64$ мкмоль/л) в группе Плацебо 0,22. Не обнаружено достоверных различий уровней билирубина крови самцов в группе Контроль и животных, получавших ЛП (рис. S3, опубликован на сайте журнала¹¹).

Концентрация мочевины в крови самок крыс, получавших исследуемый ЛП, была выше, чем у животных, получавших плацебо. Разница концентрации мочевины в группах с введением ЛП животным в дозе 0,022 и 0,22 мл/крыса/сут была выше на 30 и 14% к уровню показателя в группах Плацебо соответственно. При этом концентрация мочевины в крови животных в группе ИФНα-2б 0,22 была на 12% ниже ($p<0,05$), чем в группе ИФНα-2б 0,022. Дозозависимость эффекта не наблюдалась. Достоверные различия между животными, которые получали ЛП,

и животными в группе Контроль отсутствовали. В крови самок крыс, получавших плацебо, концентрация мочевины была снижена ($p<0,05$). Значения концентрации этого показателя в крови самцов крыс в разных группах не различались (рис. S3, опубликован на сайте журнала¹²). Таким образом, введение ЛП не приводило к значительным патологическим изменениям биохимических показателей крови животных.

Патоморфологическая картина внутренних органов животных в разных группах не различалась и соответствовала норме. В редких случаях наблюдались умеренные различия массовых коэффициентов органов (отношение массы органа к массе тела) между группами. Так, относительная масса сердца самок в группе ИФНα-2б 0,022 была ниже, чем в группе Плацебо 0,022, $0,037\pm0,003$ и $0,044\pm0,001$ г/кг соответственно. Различий между остальными группами, в том числе группой Контроль и группами животных, получавшими большую дозу ЛП, не установлено. Гистологическая картина сердечной мышцы животных во всех группах соответствовала норме: сосуды были умеренно полнокровны; миофибриллы сохраняли поперечную исчерченность; изменений ядер

¹¹ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-448-460-fig-s3>

¹² Там же.

и кардиомиоцитов не выявлено; структура аорты соответствовала норме. Данные различия не повторялись в группах самцов крыс. Относительная масса головного мозга, тимуса, легких, печени, почек, надпочечников, селезенки, семенников и яичников не отличалась у животных в разных группах. Гистологическая картина данных органов, а также поджелудочной и щитовидной желез, кишечника и мочевого пузыря соответствовала норме, различия у животных в разных группах отсутствовали.

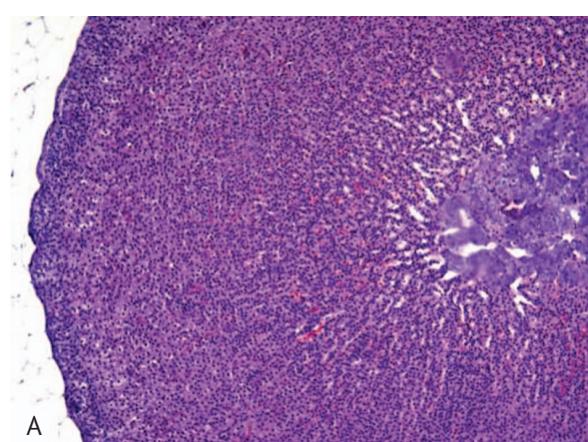
Несмотря на то что сосуды коры и мозгового вещества надпочечников были умеренно полнокровные, а клубочковая, сетчатая и пучковая зоны отчетливо выражены, во всех экспериментальных группах у 1 из 6 самцов крыс наблюдалась умеренная вакуольная дистрофия клеток коры надпочечников (рис. 3).

Для изучения местной переносимости были проведены патоморфологическое и патогистологическое исследования, которые не выявили местно-раздражающего действия ЛП. Слизистая оболочка гортани, трахеи и крупных бронхов была гладкая, блестящая, беловатого цвета. В просвете гортани и трахеи отсутствовало содержимое. Кольца трахеи и хрящи гортани были целостны, эластичны. Легкие были равномерно бледно-розового цвета, умеренно воздушные, эластичные, без уплотнений и новообразований. Эпителий трахеи нормальный, не измененный, ядра четкие. Слизистая оболочка, подслизистая основа и фиброзно-хрящевая оболочка были без изменений. Строение легких соответствовало норме. Кровенаполнение было умеренное, стенки сосудов без изменений. Воздушность

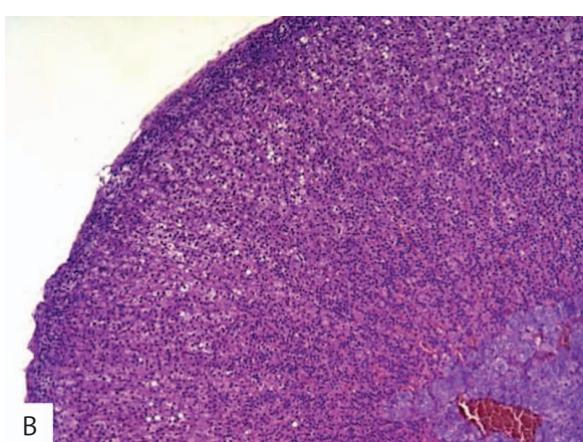
легочной ткани была сохранена. В бронхах отсутствовали признаки склероза. На основании приведенных результатов можно сделать вывод о том, что исследуемый ЛП при многократном ингаляционном введении грызунам не обладает местно-раздражающим действием.

В *исследовании токсикокинетики* сравнивали аналитические сигналы ИФНа-2b в образцах сыворотки крови животных с минимальными значимыми сигналами градиуровочных графиков в соответствующих аналитических циклах (планшеты для ИФА). Анализ полученных данных показал, что сигналы всех испытуемых образцов, взятых в разных временных точках (все группы животных), не являются статистически достоверными. С помощью выборочного контрольного анализа испытуемых образцов сыворотки крови подтверждена правильность результатов первичного контроля образцов. ИФНа-2b в образцах сыворотки крови не определяется методом ИФА, что делает невозможным построение фармакокинетических кривых и расчет фармакокинетических параметров. ИФА считается общепринятым рекомендуемым методом для надежного контроля ИФНа-2b в образцах крови и, как было подтверждено валидацией, характеризуется достаточной чувствительностью. На основе полученных данных можно заключить, что системное действие ЛП при ингаляционном введении животным в изученной дозе отсутствует.

В доступной литературе авторы не обнаружили сведений о доклинических исследованиях интерферон-содержащих ЛП для ингаляций. Однако с началом пандемии COVID-19 китайские



A



B

Фотография сделана авторами по собственным данным / The photograph was taken by the authors using their own data

Рис. 3. Надпочечник самца крысы (окраска среза ткани гематоксилином и эозином): А – норма, В – умеренная вакуольная дистрофия клеток коры надпочечников ($\times 100$). Дистрофия наблюдалась у 1 из 6 самцов во всех экспериментальных группах спустя 28 сут приема препарата на основе интерферона альфа-2b.

Fig. 3. Rat adrenal gland (haematoxylin and eosin staining): A, normal; B, moderate vacuole dystrophy of adrenal cortex cells ($\times 100$). Dystrophy was observed in 1 out of 6 males in all experimental groups after 28 days of administration of interferon alpha-2b-based product.

исследователи активно применяли ингаляционное введение интерферона пациентам в инфекционных госпиталях. В работах Q. Zhou с соавт. [14] и R. Jiang с соавт. [15] были изложены результаты исследований безопасности, лечебной и профилактической эффективности разных доз интерферона при лечении легких и среднетяжелых форм COVID-19. В марте 2020 г. Национальной комиссией здравоохранения (National Health Commission) и Национальным управлением традиционной китайской медицины (National State Administration of Traditional Chinese Medicine) был введен в действие «Протокол диагностики и лечения коронавирусной пневмонии»¹³, в соответствии с которым в госпиталях может применяться ингаляционное введение ИФН α -2b для лечения пациентов с COVID-19.

Учитывая опыт авторов в создании препаратов на основе интерферонов в форме спреев и аэрозолей, был разработан ЛП для ингаляций и начат полный цикл доклинических и клинических исследований. Исходя из данных доклинических исследований Министерство здравоохранения Российской Федерации выдало разрешение № 456 от 23.08.2022 на проведение клинического исследования ЛП (фаза I) на здоровых добровольцах.

ВЫВОДЫ

1. Ингаляционное введение лекарственного препарата (ЛП) эффективно в лечении гриппозной

пневмонии у мышей, что следует из достоверного ингибирования размножения вируса в ткани легких животных на 4 сут после инфицирования ($2 \times \log_{10}$ ТЦИД₅₀/0,1мл), увеличения средней продолжительности жизни в 1,35–1,5 раза, снижения потери веса животных, защиты от смертности 40% животных.

2. Анализ данных токсикологических исследований показывает, что применение 10 000 000 МЕ/мл ЛП в максимальной суточной дозе не оказывает выраженного токсического и местно-раздражающего действия у крыс при ежедневном введении ЛП в течение 4 нед. Используемая доза в 53 раза превышала максимальную рекомендуемую терапевтическую дозу для человека.
3. Анализ данных, собранных в ходе токсикологических исследований (в том числе биохимический и гематологический анализ крови, физиологические исследования) на животных через 2 нед. после последнего введения ЛП, указал на отсутствие каких-либо патологических изменений, связанных с введением ЛП.
4. По данным иммуноферментного анализа, в образцах крови крыс, взятых после ингаляционного введения ЛП в дозах 0,022 и 0,22 мл/крыса/сут или плацебо или физиологического раствора, не выявлен ИФН α -2b. Это указывает на отсутствие системного действия ЛП в дозах до 8 809 520 МЕ/кг/сут, которые превышают в 53 раза терапевтическую дозу для человека.

Литература/References

1. Gattarello S, Rello J. Severe viral pneumonia in adults: what is important for the ICU physician? *Hosp Pract.* 2017;45(4):131–4.
<https://doi.org/10.1080/21548331.2017.1345280>
2. Yun KW, Wallihan R, Juergensen A, et al. Community-acquired pneumonia in children: Myths and facts. *Am J Perinatol.* 2019;36(S 02):S54–7.
<https://doi.org/10.1055/s-0039-1691801>
3. Wang Z, Ma W, Zheng X, et al. Household transmission of SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020;81(1):179–82.
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.040>
4. Li XG, Chen J, Wang W, et al. Oseltamivir treatment for influenza during the flu season of 2018–2019: A longitudinal study. *Front Microbiol.* 2022;13:865001.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.865001>
5. Hu X, Li J, Fu M, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):402.
<https://doi.org/10.1038/s41392-021-00791-1>
6. Haque SJ, Williams BR. Identification and characterization of an interferon (IFN)-stimulated response element-IFN-stimulated gene factor 3-independent signaling pathway for IFN- α . *J Biol Chem.* 1994;269(30):19523–9. PMID: 8034722
7. Smart A, Gilmer O, Caliskan N. Translation inhibition mediated by interferon-stimulated genes during viral infection. *Viruses.* 2024;16(7):1097.
<https://doi.org/10.3390/v16071097>
8. Fu B, Wang D, Shen X, et al. Immunomodulation induced during interferon- α therapy impairs the anti-HBV immune response through CD24 $^{+}$ CD38 $^{\text{hi}}$ B cells. *Front Immunol.* 2020;11:591269.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.591269>
9. Schuhenn J, Meister TL, Todt D, et al. Differential interferon- α subtype induced immune signatures are associated with suppression of SARS-CoV-2 infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2022;119(8):e2111600119.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2111600119>
10. Mulder K, Patel AA, Kong WT, et al. Cross-tissue single-cell landscape of human monocytes and macrophages in health and disease. *Immunity.* 2021;54(8):1883–900.e5.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.07.007>
11. Brice D, Figgins E, Yu F, et al. Type I interferon and interferon-stimulated gene expression in oral epithelial cells. *Mol Oral Microbiol.* 2019;34(6):245–53.
<https://doi.org/10.1111/omi.12270>
12. Ленева ИА, Леонова ЕИ, Махмудова НР и др. Разработка экспериментальной модели сочетанной вирусно-бактериальной пневмонии. *Вопросы вирусологии.* 2015; 60(5):27–31. Leneva IA, Leonova EI, Makhmudova NR, et al.

¹³ http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/protocol_V7.pdf

- Experimental model of secondary bacterial pneumonia after influenza. *Problems of Virology*. 2015;60(5):27–31 (In Russ.). EDN: UKSIAN
13. Motulsky HJ, Brown RE. Detecting outliers when fitting data with nonlinear regression – a new method based on robust nonlinear regression and the false discovery rate. *BMC Bioinformatics*. 2006;7:123. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-7-123>
14. Zhou Q, Chen Y, Shannon CP, et al. Interferon- α 2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:1061. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>
15. Jiang R, Han B, Song M, et al. Efficacy and safety of aerosol inhalation of recombinant human interferon α 1b (IFNa1b) injection for noninfluenza viral pneumonia, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Inflamm*. 2020;17:19. <https://doi.org/10.1186/s12950-020-00249-1>

Дополнительная информация. На сайте журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» размещены таблица S1 и рисунки S1–S3.

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-448-460-table-s1>

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-448-460-fig-s1>

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-448-460-fig-s2> <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-448-460-fig-s3>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **Н.В. Панькова** – концепция работы, написание текста рукописи, статистическая обработка, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; **И.А. Ленёва, И.Н. Фалынскова, А.В. Иванина** – проведение эксперимента по изучению эффективности препарата; **Е.С. Коровкина** – редактирование текста рукописи, построение графиков, статистическая обработка данных, участие в формулировании выводов; **О.Э. Хуттунен, А.С. Кирьянова** – проведение эксперимента по изучению токсичности; **С.В. Шереметьев, Д.В. Лоншаков** – проведение токсикокинетического исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено на заседании комиссии по биоэтике ООО «ФАРМАКОГЕН», протокол заседания № 5/20 от 13.04.2020.

Additional information. Table S1 and Figures S1–S3 are published on the website of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-448-460-table-s1>

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-448-460-fig-s1> <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-448-460-fig-s2> <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-448-460-fig-s3>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **N.V. Pankova** conceptualised, drafted and performed the statistical analysis, and approved of the final version of the manuscript for publication. **I.A. Leneva, I.N. Falynskova, A.V. Ivanina** conducted the experiments to study effectiveness. **E.S. Korovkina** edited the manuscript, performed plotting and statistical analysis, and formulated the conclusions. **O.E. Khuttunen, A.S. Kiryanova** conducted the experiments to study toxicity. **S.V. Sheremetev, D.V. Lonshakov** performed a toxicokinetic research.

Ethics approval. The Bioethics Committee at OOO PHARMACOGEN approved the study under meeting minutes No. 5/20 of 13 April 2020.

Об авторах / Authors

Панькова Надежда Владимировна, канд. биол. наук / **Nadezda V. Pankova**, Ph.D. in Biology
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7474-3665>

Ленёва Ирина Анатольевна, д-р биол. наук, проф. / **Irina A. Leneva**, Dr. Sci. (Biol.), Prof.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-2714>

Фалынскова Ирина Николаевна / **Irina N. Falynskova**
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9836-9620>

Иванина Анна Валерьевна, канд. биол. наук / **Anna V. Ivanina**, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7289-693X>

Коровкина Елена Сергеевна, канд. мед. наук/ **Elena S. Korovkina**, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8896-5808>

Хуттунен Ольга Эрнестовна / **Olga E. Khuttunen**
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0355-9438>

Кирьянова Анна Сергеевна / **Anna S. Kiryanova**
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0763-2735>

Шереметьев Сергей Викторович, канд. хим. наук / **Sergey V. Sheremetev**, Cand. Sci. (Chem.)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1065-0758>

Лоншаков Дмитрий Владимирович, канд. хим. наук / **Dmitry V. Lonshakov**, Cand. Sci. (Chem.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1866-760X>

Поступила 26.08.2024

После доработки 20.09.2025

Принята к публикации 12.12.2025

Received 26 August 2024

Revised 20 September 2025

Accepted 12 December 2025

УДК 571.27:578.7

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-645>

Обзор | Review



Вакцины против ветряной оспы и опоясывающего герпеса: от живых аттенуированных вакцин к генно-инженерным препаратам

А.В. Зотова^{1,*} О.А. Свитич^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Малый Казенный пер., д. 5а, стр. 2, Москва, 105064, Российской Федерации

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Трубецкая улица, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российской Федерации

* Зотова Анна Вячеславовна; zotova@instmech.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Вирус ветряной оспы (ВВО) остается серьезной угрозой для здоровья населения и представляет собой значительное бремя для системы здравоохранения, связанное с затратами на лечение. Охват населения вакцинацией против ветряной оспы (ВО) и опоясывающего герпеса (ОГ) остается низким по ряду причин, включая отсутствие достаточного количества вакцин. Совершенствование качества существующих и создание новых генно-инженерных, эффективных препаратов с высоким профилем безопасности, а также усовершенствование протоколов их оценки с включением в алгоритмы параметров клеточного иммунного ответа являются необходимым условием развития вакцино-профилактики заболеваний, вызываемых ВВО. Систематизация данных о текущем статусе вакцин против ВО и ОГ поможет разработчикам в планировании дизайна доклинических и клинических исследований.

ЦЕЛЬ. Анализ опыта разработки и внедрения в клиническую практику современных вакцин для профилактики заболеваний, вызываемых вирусом ветряной оспы, а также оценка путей дальнейших разработок профилактических вакцин.

ОБСУЖДЕНИЕ. Для профилактики ВО и ОГ рекомендуют применять живые вакцины, поскольку они имитируют естественный иммунный ответ организма на контакт с вирусным агентом и активируют как гуморальный, так и клеточный иммунитет. В настоящее время в мире зарегистрировано семь живых вакцин для профилактики ВО и две живые вакцины для профилактики ОГ. Однако при сниженном иммунитете ввиду различных состояний живые вакцины не рекомендованы из-за возможного развития вакциноассоциированных заболеваний. Рекомбинантная вакцина на основе вирусного гликопroteина Е с системой адьювантов показана для профилактики ОГ для лиц старше 50 лет с возможностью назначения иммунокомпрометированным пациентам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Наиболее перспективными являются исследования в области разработок вакцин на основе рекомбинантных, РНК-, ДНК-технологий. Поскольку безопасность данных вакцин по ряду параметров превосходит живые вакцины, применение их возможно у лиц с ослабленным иммунитетом. В России также ведется работа по созданию вакцин против ВВО-ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: вирус ветряной оспы; живая вакцина; рекомбинантная вакцина; опоясывающий герпес; ветряная оспа; иммуногенность; безопасность; поствакцинальные осложнения; гликопротеин Е

© А.В. Зотова, О.А. Свитич, 2025

Для цитирования: Зотова А.В., Свитич О.А. Вакцины против ветряной оспы и опоясывающего герпеса: от живых аттенуированных вакцин к генно-инженерным препаратам. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2025;25(4):461–474. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-645>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Varicella and Herpes zoster vaccines: from live attenuated vaccines to genetically engineered products

Anna V. Zotova^{1,✉}, , Oxana A. Svitich^{1,2}, 

¹ I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 5A/2 Maly Kazenny Ln., Moscow 105064, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Anna V. Zotova; zotova@instmech.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Varicella zoster virus remains a serious threat to public health and is a significant burden on the health system due to treatment costs. Vaccination coverage against varicella zoster (VZ) and herpes zoster (HZ) remains low for a number of reasons, including lack of sufficient vaccines. Improving the existing vaccines, creating new genetically engineered, effective products with a high safety profile, and updating their assessment protocols (including cellular immune response parameters in the algorithms) is a prerequisite for further vaccine prevention of diseases caused by high-risk factors. Systematising status of VZ and HZ vaccines will help developers enhance preclinical and clinical research protocols.

AIM. This study aimed to analyse the experience of developing and introducing modern vaccines to prevent diseases caused by varicella virus, as well as assessing the ways of further developments of preventive vaccines.

DISCUSSION. Live vaccines are recommended for prevention of VZ and HZ, as they mimic the body's natural immune response to a viral agent and activate both humoral and cellular immune responses. To date, seven live vaccines for VZ prevention and two live vaccines for HZ prevention are registered worldwide. However, under conditions of reduced immunity, live vaccines are not recommended due to high risk of vaccine-associated diseases. A recombinant glycoprotein E (gpE)-based vaccine with adjuvant system is indicated for HZ prevention in people over 50 years and allowed in immunocompromised patients.

CONCLUSIONS. Research of vaccine development based on recombinant, RNA and DNA technologies shows the best prospects, since their safety is superior to live vaccines in a number of parameters and they can be used in immunocompromised patients. Both live attenuated and recombinant vaccines against diseases associated with the varicella virus are under development in Russia.

Keywords: varicella zoster virus; live vaccine; recombinant vaccine; herpes zoster; chickenpox; immunogenicity; safety; post-vaccinal complications; glycoprotein E

For citation: Zotova A.V., Svitich O.A. Varicella and Herpes zoster vaccines: from live attenuated vaccines to genetically engineered products. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2025;25(4):461–474. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-645>

Funding. The study was conducted without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Вирус ветряной оспы (ВВО) – антропонозный высококонтагиозный нейротропный α-герпес-вирус. Большинство людей первично инфицируются в детском возрасте, что приводит к развитию заболевания ветряной оспой (ВО). Вирус остается латентным в чувствительных нервных ганглиях и впоследствии из-за ослабления клеточного иммунитета или иммунодепрессивных состояний может реактивироваться, вызывая опоясывающий герпес (ОГ). Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно регистрируется порядка 4200 смертельных случаев по причине осложненного течения ВО; до 4,2 млн случаев тяжелых форм ВО ежегодно приводят к госпитализации. В структуре возрастной заболеваемости наиболее высокий уровень ВО среди детей 3–6 лет, несколько реже у детей 1–2 и 7–14 лет, а наименьшие показатели заболеваемости отмечаются среди детей младше 1 года¹. На территории Российской Федерации в 2023 г. заболевание ВО заняло 3-е место по величине экономического ущерба от инфекционной патологии, который составил более 36,7 млрд рублей². По данным фармакоэкономического исследования, проведенного ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», «средние затраты одного случая заболевания ВО в Российской Федерации составили 43 139 руб./пациента, из которых 8,5% – прямые медицинские затраты» [1].

Вирус ВО распространяется аэрозольным путем, проникает в организм через слизистые оболочки верхних дыхательных путей и проходит первую фазу репликации в региональных лимфатических узлах. Во время первичной клеточно-ассоциированной виремии вирус заражает мононуклеарные клетки периферической крови, во время вторичной виремии вирус распространяется в эпителиальные клетки кожи, что проявляется в типичной клинической картине заболевания: лихорадке, респираторных симптомах, везикулярной сыпи, которая является высококонтагиозной [2]. Осложнения заболевания наблюдаются не часто. Однако для лиц с ослабленным иммунным статусом ВО представляет особый риск. Наиболее распространенными являются неврологические и гематологические осложнения, а также вторичные бактериальные инфекции. Во время беременности заболевание ВО связано с высоким риском

материнской пневмонии и трансплацентарной передачей вируса, ведущей к тяжелым последствиям для плода [3]. Пневмония на фоне ВО считается наиболее серьезным осложнением у беременных женщин. При трансплацентарной передаче вируса в течение первых двух триместров заболевание ВО матери может вызвать синдром врожденной ВО. Инфицирование матери также связано со значительным риском неонатальной ВО [4].

У взрослых лиц ВВО является причиной ОГ, который проявляется в виде везикулярной сыпи с типичным дерматомным распределением, сопровождающейся интенсивной болью и зудом. Риск развития ОГ в течение жизни оценивается примерно в 20–30% [5], при этом частота и тяжесть заболевания увеличиваются с возрастом; приблизительно 50% лиц в возрасте ≥85 лет могут иметь эпизод ОГ³. Самым распространенным осложнением ОГ является постгерпетическая невралгия (ПГН), которая развивается у 2,6–67,3% пациентов [6]. Риск возникновения ПГН существенно увеличивается в зависимости от возраста, а также тяжести прудромальных симптомов, боли и сыпи в острой фазе [7]. ПГН связана со сниженной физической активностью, высокой утомляемостью, анорексией, потерей веса, нарушением сна. Лечение ПГН и болевого синдрома представляет собой сложную задачу из-за особенности формирования боли, которая недостаточно купируется обезболивающими средствами [8–10]. Офтальмологические проявления ВВО регистрируются в 10–15% случаев, возникают при реактивации вируса в офтальмологическом отделе тройничного нерва [11]. Примерно у 50% пациентов с офтальмологическим проявлением ВВО развиваются хроническое воспаление глаз, потеря зрения, сопровождающиеся изнурительными постоянными болями [12].

Реактивация вируса может иметь отдаленные побочные эффекты и играть роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт и ишемическую болезнь сердца. В исследовании S.D. Curhan с соавт. было обнаружено, что вирус присутствует в крупных и мелких кровеносных сосудах, приводя со временем к воспалению, а также хроническим сосудистым изменениям [13]. В других работах исследователи также пришли к выводу, что инфекция ВВО является основным фактором риска развития ишемического инсульта, особенно у молодых лиц при отсутствии основного диагноза [14, 15].

¹ Varicella and herpes zoster vaccines. WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014;89(25):265–87.

² О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Роспотребнадзор; 2024.

³ Varicella and herpes zoster vaccines. WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014;89(25):265–87.

Поскольку ВВО является внутриклеточной персистирующей инфекцией с вероятностью периодической реактивации, а этиотропное лечение не всегда приводит к ожидаемому эффекту в связи с усиливающейся устойчивостью вируса к стандартным методам терапии, вакцинопрофилактика является предпочтительным вариантом борьбы с вирусом и последствиями его влияния на организм человека (снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, ПГН), а также позволяет снизить расходы на лечение пациентов [16]. В Российской Федерации существует проблема недостаточного охвата вакцинацией против ВО детей раннего возраста из-за дефицита вакцин, а также ряд трудностей, которые ограничивают использование живых вакцин: случаи диссеминированной инфекции ВО, вызванной вакцинным штаммом у пациентов с ослабленным иммунитетом, случаи реактивирования вируса у здоровых вакцинированных детей [17]. В очень редких случаях вакциненный штамм вируса может передаваться и вызывать инвазивное заболевание у взрослых лиц [18, 19]. В настоящее время для профилактики ОГ в Российской Федерации зарегистрирована одна зарубежная вакцина, но перспективы ее применения пока невысокие из-за ограничения поставок препарата.

Таким образом, особенности жизненного цикла ВВО и существующие проблемы профилактики и этиотропного лечения направляют исследователей к разработке как живых вакцин, так и вакцин на основе различных платформ

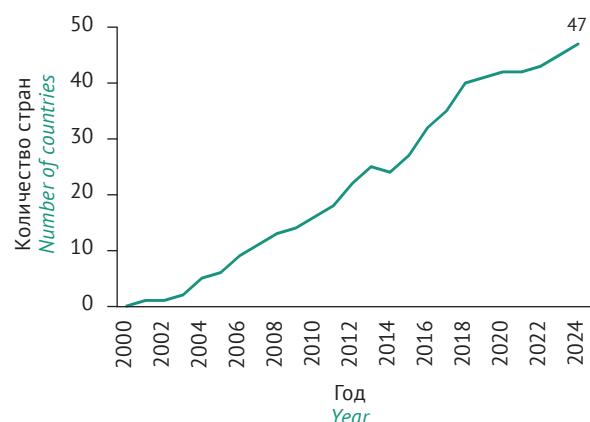


Рисунок подготовлен авторами по данным WHO Immunization Data portal⁴ / The figure was prepared by the authors according to the WHO Immunization Data portal⁵

Рис. 1. Динамика внедрения вакцины против ветряной оспы в Национальные календари профилактических прививок.

Fig. 1. Dynamics of introducing chickenpox vaccine into National vaccination schedules.

и систем доставок для профилактики ВО или ОГ, которые могли бы успешно применяться среди различных категорий населения, в том числе у лиц с ослабленным иммунитетом. В отсутствие отечественных зарегистрированных вакцин в Российской Федерации вопросы их разработки находятся в приоритете, ведется активная работа в данном направлении.

Цель работы – анализ опыта разработки и внедрения в клиническую практику современных вакцин для профилактики заболеваний, вызываемых вирусом ветряной оспы, а также оценка путей дальнейших разработок профилактических вакцин.

Поиск публикаций по доклиническим разработкам, клиническим исследованиям (КИ) и применению препаратов для профилактики заболеваний, вызванных ВВО, был выполнен в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, ClinicalTrials.gov за 2011–2025 гг.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Вакцинация против ветряной оспы и опоясывающего герпеса

Вакцина против ВО была впервые одобрена для плановой вакцинации детей в США в 1995 г. и впоследствии включена в программы иммунизации детей во многих странах [20]. ВОЗ рекомендует включить вакцинацию против ВО в плановые программы иммунизации в странах, где ВО представляет значительную проблему для общественного здравоохранения, а охват вакцинацией должен поддерживаться на уровне >80%. К таким выводам эксперты ВОЗ пришли на основе анализа данных из США, Германии, Канады, Австралии, Тайваня и других стран, в которых произошло значительное снижение количества случаев заболевания после внедрения вакцинации против ВО в Национальные календари профилактических прививок⁶ (НКПП).

По данным ВОЗ, по состоянию на 2024 г. 47 стран включили в свои НКПП вакцинацию против ВО, при этом количество стран увеличивалось с каждым годом (рис. 1). В рамках иммунизации режимы введения вакцин могут различаться. Так, в Германии с 2003 г. внедрена двукратная вакцинация, Южная Корея внедрила вакцинацию против ВО с 2005 г., в рамках которой детям в возрасте 12–15 мес. вводят одну дозу вакцины [21].

В Российской Федерации вакцинация детей против ВО не включена в НКПП и проводится выборочно в рамках региональных программ.

⁴ https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/introduction-of-varicella-vaccine?ISO_3_CODE=&YEAR

⁵ Там же.

⁶ Varicella and herpes zoster vaccines. WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014;89(25):265–87.

Стратегия ВОЗ по включению вакцинации детей первых лет жизни против ВО в НКПП разных стран мира полностью отражается в Стратегии развития здравоохранения Российской Федерации⁷, в которой включение вакцинации детей против ВО в НКПП стоит в приоритете наряду с такими инфекциями, как менингококковая и ротавирусная. Установлено, что «вакцинация 100 000 детей позволит за 10 лет предотвратить 38 551 случай заболевания ВО, причем экономия составит 10,1 тыс. руб. в расчете на одного вакцинированного» [1]. Живая вакцина против ОГ Zostavax® (США) зарегистрирована в более чем в 60 странах. Рекомбинантная вакцина Shingrix® (Европейский союз, ЕС) в настоящее время зарегистрирована в более чем в 30 странах мира [22].

Зарегистрированные вакцины против ветряной оспы и опоясывающего герпеса

Первой вакциной против ВО, зарегистрированной для применения, была живая аттенуированная вакцина на основе штамма Oka/Biken (Япония). Эффективный иммунный ответ против ВВО, который предотвращает заражение при встрече с вирусом, сохраняется в течение нескольких десятилетий. У взрослых лиц защита может быть восстановлена путем усиления клеточно-опосредованного иммунного ответа с помощью двух доз адьювантной рекомбинантной вакцины на основе гликопroteина E (gpE) и направлена на профилактику ОГ [2] (табл. 1).

Живая аттенуированная вакцина Varilrix® содержит живой аттенуированный вирус Varicella zoster (штамм Oka/GSK, США) в дозе ≥1995 БОЕ

Таблица 1. Зарегистрированные в мире вакцины против ветряной оспы и опоясывающего герпеса
Table 1. Varicella and herpes zoster vaccines registered worldwide

| Тип вакцины <i>Vaccine type</i> | Название препарата, страна-производитель <i>Drug name, manufacturing countries</i> | Регистрация в Российской Федерации ^a <i>Registered in the Russian Federation^a</i> | Преквалификация ВОЗ ^b <i>WHO pre-qualification^b</i> |
|---|--|---|--|
| Вакцины против ветряной оспы / <i>Chickenpox vaccines</i> | | | |
| Живая аттенуированная <i>Live attenuated vaccine</i> | OKAVAX, Япония / <i>Japan</i> | Нет / <i>No</i> | Нет / <i>No</i> |
| | Varivax, США / <i>USA</i> | Нет / <i>No</i> | Да / <i>Yes</i> |
| | Varilrix, ЕС / <i>EU</i> | Да / <i>Yes</i> | Нет / <i>No</i> |
| | SKYVaricella, Южная Корея <i>South Korea</i> | Нет / <i>No</i> | Да / <i>Yes</i> |
| | Barycela, Южная Корея <i>South Korea</i> | Нет / <i>No</i> | Да / <i>Yes</i> |
| | Живая аттенуированная вакцина, Китай <i>Varicella Vaccine Live, China</i> | Нет / <i>No</i> | Да / <i>Yes</i> |
| | VARI-L, Китай / <i>China</i> | Нет / <i>No</i> | Нет / <i>No</i> |
| Вакцины против опоясывающего герпеса / <i>Herpes zoster vaccines</i> | | | |
| Рекомбинантная <i>Recombinant vaccine</i> | Shingrix, ЕС / <i>EU</i> | Да / <i>Yes</i> | Нет / <i>No</i> |
| Живая аттенуированная <i>Live attenuated vaccine</i> | SKYZoster, Южная Корея <i>South Korea</i> | Нет / <i>No</i> | Нет / <i>No</i> |
| | Zostavax, США / <i>USA</i> | Нет / <i>No</i> | Нет / <i>No</i> |

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание.

^a согласно данным Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС, <https://grls.minsdrav.gov.ru/>).

^b согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ)⁸.

Note.

^a according to GRLS, State Register of Medicines (<https://grls.minsdrav.gov.ru/>);

^b according to the World Health Organization (WHO) data⁹.

⁷ Указ Президента Российской Федерации от 06.06.2019 № 254 (ред. от 27.03.2023) «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года».

⁸ <https://extranet.who.int/prequal/vaccines/prequalified-vaccines>

⁹ Там же.

(бляшкообразующие единицы). Вакцина Varivax® содержит живой аттенуированный вирус Varicella zoster (штамм Oka/Merck) в дозе ≥ 1350 БОЕ. Как правило, вакцины хорошо переносятся; на месте введения могут возникать болевые ощущения, отек, иногда могут развиваться папулезные или везикулярные поражения. Корейские живые аттенуированные вакцины против ВО – Barycela® (содержит штамм MAV/06 вируса >3800 БОЕ, аттенуированный компанией GC Biopharma) и SKYVaricella® (содержит вакцинный штамм Oka/SK >2400 БОЕ) в КИ доказали и сопоставимую эффективность с референтной вакциной Varivax, получившей преквалификацию ВОЗ, и безопасность. Обе вакцины получили статус преквалификации ВОЗ [21, 23]. Китайская вакцина Varicella Vaccine Live, содержащая штамм Oka в количестве >1995 БОЕ, прошла преквалификацию ВОЗ и поставляется во многие страны, в отличие от вакцины VARI-L, которая содержит >2000 БОЕ и зарегистрирована только в Китае [24].

Различия вариантов штамма ВО, входящего в состав вакцин, обусловлены генетическим полиморфизмом вируса, особенно наличием одноклеточных замен в генах, экспрессирующихся на ранних стадиях репликации. Этот фактор влияет на эффективность вакцин, выработку антител, риск постvakцинальных осложнений, стандартизацию препарата. D.P. Depledge с соавт. провели сравнительный молекулярно-генетический анализ последовательностей нескольких партий вакцин и показали, что >100 одноклеточных полиморфизмов (ОНП) сохраняются во всех партиях вакцин. Поскольку шесть ОНП практически фиксированы, это позволило предположить, что именно они ответственны за аттенуацию. Был идентифицирован вариантный аллель гена гликопroteина В (gB), который способствует ослаблению вакцинного штамма vOka [25]. В другой работе исследовали полиморфизм гена гликопroteина С (gC), поскольку ранее было выявлено, что при поражениях кожи содержание gC увеличивается. Различия в содержании gC, приобретенные путем пассажей тканевой культуры, могут способствовать ослаблению вакцины против ВО. Эти результаты подтверждаются работами с рекомбинантным вирусом ВО, в котором «отключали» экспрессию гена ORF14 [2]. Таким образом, сравнение геномов функционально аннотированных штаммов (на основе базы данных «Генная онтология», gene ontology) и вакцинных штаммов может быть эффективным подходом для определения феноти-

пов последних. Оценка ослабления действия вируса при наработке вакцинных штаммов важна для нивелирования опасений, связанных с введением живых аттенуированных вакцин [26].

На фоне введения живой вакцины описаны случаи горизонтальной трансмиссии вируса штамма Oka, выделяемого из сыпи после вакцинации, особенно если у вакцинированного пациента отмечалась выраженная сыпь. Поскольку данные случаи были характерны только для пациентов с иммуносупрессивным состоянием и не отмечены у здоровых лиц, в инструкции по применению препаратов указывается, что по возможности следует избегать тесного контакта с восприимчивыми к вирусу людьми из группы риска в течение 6 нед. после вакцинации¹⁰. Целесообразно в целях предупреждения заражения аэрозольным путем не вводить вакцину против ВО, если в помещении, где проводится вакцинация, находится человек с ослабленным иммунитетом, беременная женщина или новорожденный [27].

Первая вакцина против ОГ, которая изначально разрабатывалась для профилактики ВО, была на основе живого аттенуированного вакцинного штамма Oka вируса ВО (vOka). Однако после изучения механизмов реактивации ВВО с учетом гипотезы Хоуп–Симпсона вакцину испытывали для оценки профилактической эффективности против ОГ и его осложнений, в частности ПГН. Количество vOka в вакцине против ОГ было увеличено в ≥ 14 раз по сравнению с вакциной против ВО, поскольку у взрослых лиц есть определенное количество антител [28]. В 2006 г. после успешных испытаний вакцина Zostavax® была зарегистрирована в США и рекомендована для применения у лиц возраста 50 лет и старше [29].

Живая аттенуированная вакцина против ОГ NBP608 (SKYZoster®) разработана компанией SK Bioscience (Южная Корея) и производится из штамма вируса Oka с использованием клеточной линии MRC-5. Вакцина была одобрена для применения в Южной Корее в октябре 2017 г. Результаты КИ фазы III показали, что NBP608 безопасна и иммуногенна и не уступает по своим характеристикам вакцине Zostavax® при применении у здоровых людей в возрасте 50 лет и старше [30].

Эффективность живой вакцины против ОГ снижается с течением времени. В обсервационных исследованиях оценивалась продолжительность защитного действия вакцины в течение 11 лет после вакцинации. Установлено, что эффективность живой вакцины против ОГ

¹⁰ <https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-22-varicella.html>

в профилактике заболеваемости ПГН и ОГ снизилась с 66,5 до 35,4% и с 51,3 до 21,1% соответственно. Защитное действие сохранялось в течение 10 лет (распространенность ОГ и заболеваемость ПГН) и 8 лет (заболеваемость ОГ). Кроме того, были отмечены случаи диссеминации vOka на фоне вакцинации, развитие устойчивых штаммов Herpes zoster и развитие ПГН у вакцинированных [31].

В 2017 г. была одобрена первая рекомбинантная субъединичная вакцина Shingrix®, содержащая рекомбинантный gE ВВО и адьювантную систему AS01B. В настоящее время вакцина одобрена для применения у взрослых лиц ≥ 50 лет, а также у взрослых лиц ≥ 18 лет, которые подвергаются или будут подвержены повышенному риску заболевания ОГ. Выбор gE в качестве иммуногена обусловлен тем, что он является наиболее распространенным гликопротеином в вирионах ВВО и инфицированных клетках; необходим для репликации вируса и распространения от клетки к клетке, а также является основной мишенью для специфических CD4⁺ Т-клеток. В вакцинном варианте для получения растворимого секрецируемого белка использовалась транктированная форма gE длиной 546 аминокислотных остатков. Адьювантная система AS01B разработана на основе липосом и содержит два иммуностимулятора. Монофосфорил липид А, агонист Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), индуцирует экспрессию NF-κB, продукцию цитокинов и активирует антигенпрезентирующие клетки. QS-21, природный сапонин, индуцирует CD4⁺ Т-клеточные ответы. Эффективность рекомбинантной вакцины в профилактике заболеваемости ОГ составила 97,2 и 89,8% у взрослых лиц ≥ 50 и ≥ 70 лет соответственно; эффективность вакцинации в отношении предотвращения заболеваемости ПГН составила 88,8% [16, 31].

Иммунизация рекомбинантной вакциной стимулировала более выраженные ВВО-специфические и gE-специфические клеточные и гуморальные ответы по сравнению с введением живой аттенуированной вакцины. Концентрации антител к gE и содержание CD4⁺ Т-клеток, экспрессирующих, по крайней мере, 2 из 4 маркеров активации – интерферон-γ (IFN-γ) / интерлейкин-2 (IL-2) / фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) / лиганд CD40 – сохранялись в течение 6 и 9 лет после вакцинации соответственно по данным обсервационных исследований. Поскольку Т-клеточные иммунные ответы были

неустойчивыми у четверти вакцинированных лиц старшего возраста, разработаны рекомендации по ревакцинации, особенно для пожилых людей. Введение одной бустерной дозы рекомбинантной вакцины достаточно для поддержания иммунного ответа [2]. Рекомбинантная вакцина рекомендована ВИЧ-инфицированным лицам ≥ 50 лет (CD4⁺ Т-лимфоциты ≥ 200 клеток/мкл) при двукратном режиме введения [32].

Для пациентов с аутоиммунными заболеваниями общей рекомендацией является вакцинация перед началом иммunoупрессивной терапии. При введении рекомбинантной вакцины пациентам с аутоиммунными заболеваниями существует теоретический риск того, что адьюванты, такие как AS01B (а именно компонент QS21), могут спровоцировать или усугубить аутоиммунные заболевания. Поэтому вакцинацию предпочтительно проводить в период ремиссии [29, 33].

Опыт вакцинации против ОГ выявил ряд недостатков существующих вакцин. Так, эффективность живых аттенуированных вакцин для профилактики ОГ обычно ниже по сравнению с рекомбинантной и снижается с течением времени. Живую аттенуированную вакцину нельзя использовать у пациентов с иммунодефицитным состоянием. Рекомбинантная вакцина требует двукратного введения с интервалом 2–6 мес., а адьювант AS01B способствует ее большей реактогенности. Описаны случаи синдрома Гийена – Барре (СГБ), связанные с введением вакцины Shingrix®. В связи с этим Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA) потребовало включить предупреждение о СГБ в инструкцию по применению препарата¹¹.

Вакцины против ветряной оспы и опоясывающего герпеса на стадии разработки

Несмотря на длительный период исследований ВВО и коммерческую доступность семи живых аттенуированных вакцин против ВО, двух живых и рекомбинантной вакцин против ОГ, остается неудовлетворенной потребность в эффективных и безопасных вакцинах, а также в их бесперебойных поставках для массовой вакцинации в рамках НКПП и планируемого расширения охвата вакцинацией в рамках реализации стратегии ВОЗ. Основная парадигма разработки профилактических вакцинальных препаратов состоит в использовании наиболее иммуногенных частей вируса, а именно

¹¹ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-warning-about-guillain-barre-syndrome-gbs-be-included-prescribing-information-shingrix>

гликопротеинов оболочки. Рекомбинантные вакцины на основе вирусных гликопротеинов востребованы, безопасны и могут использоваться для иммунизации иммунокомпромитированных лиц. Живые аттенуированные вакцины также находятся на разных стадиях разработки, поскольку для профилактики ВО они наиболее эффективны и показаны к применению у детей. Разработки сплит-вакцин и мРНК-вакцин против ВО и ОГ представляют собой новые направления, поэтому необходимо изучить эффективность и безопасность применения этих препаратов среди детей и взрослых. Страной-лидером в разработке вакцин против ВО и ОГ является Китай (табл. 2). Российские вакцины против ВО и ОГ находятся на ранних стадиях разработки.

Живая вакцина против ВО не предназначена для применения у лиц со сниженным иммунитетом. Для решения данной проблемы были разработаны вакциновые препараты на основе штамма Oka, инактивированного при термической обработке или гамма-излучением. Препараты содержат более низкий начальный титр по сравнению с живой аттенуированной вакциной. Исследования вакцины на реципиентах с трансплантацией гемопоэтических клеток продемонстрировали иммуногенность и эффективность режима введения первой дозы перед трансплантацией и трех последующих

доз ежемесячно. Эта инактивированная вакцина также была иммуногенной у пациентов с-solidными опухолями и онкогематологическими заболеваниями, получающих химиотерапевтические препараты, и у ВИЧ-инфицированных пациентов ($CD4^+ T\text{-лимфоциты } < 200 \text{ клеток}/\text{мкл}$), но не у реципиентов аллогенной трансплантации стволовых клеток [34]. КИ фазы III в сопоставимой группе пациентов с ослабленным иммунитетом, которым вводили инактивированный при помощи гамма-излучения штамм ВВО, продемонстрировало эффективность в профилактике заболеваемости ОГ 63,8% (95% ДИ 48,4–74,6); профилактике осложнений ОГ – 73,5% (95% ДИ 49,8–86,0) и профилактике ПГН – 83,7% (95% ДИ 44,6–95,2). Однако нет данных о длительности этого эффекта. Вакцина не содержит адьюванта, хорошо переносится и может быть показана в качестве первой дозы для усиления других вакцин, которые применяются у пациентов с ослабленным иммунитетом [35].

Китайские ученые разрабатывают аттенуированную вакцину (v7D) против ВО на основе штамма Oka, у которого удален ген *ORF7*. Поскольку белок *ORF7* участвует в процессе слияния клеток и образования синцитиев во время инфицирования, что имеет решающее значение для репликации ВВО в эпителиальных и нервных тканях, нарушение распространения

Таблица 2. Вакцины против ветряной оспы и опоясывающего герпеса в клинических исследованиях
Table 2. Varicella and herpes zoster vaccines in clinical trials

| Тип вакцины <i>Vaccine type</i> | Название вакцины, страна-разработчик <i>Vaccine name, country of origin</i> | Фаза <i>Phase</i> | Механизм действия <i>Mechanism of action</i> | Преимущества и недостатки <i>Advantages and disadvantages</i> | ClinicalTrial.gov ID |
|---|--|----------------------|--|--|-------------------------|
| Вакцины против опоясывающего герпеса / <i>Herpes zoster vaccines</i> | | | | | |
| Рекомбинантная субъединичная <i>Recombinant subunit vaccine</i> | BV211, Китай / <i>China</i> | I | Выработка нейтрализующих антител, блокада уклонения вируса от иммунной системы ^a <i>Production of neutralising antibodies, blocking the virus evasion from the immune system^a</i> | Преимущества: безопасность, отсутствие риска заражения. Недостатки: сниженный иммунный ответ по сравнению с живой аттенуированной вакциной, необходимость ревакцинации <i>Advantages: safety, no risk of infection. Disadvantages: reduced immune response compared to live attenuated vaccine, need for revaccination</i> | NCT05718037 |
| | LZ901, Китай / <i>China</i> | III | | | NCT06088745 |
| | Рекомбинантная вакцина против опоясывающего герпеса, Китай <i>Recombinant herpes zoster vaccine, China</i> | II | | | NCT05856084 |
| | Z-1018 (gE с адьювантом-CpG 1018), США / <i>gE-based vaccine with adjuvant- CpG 1018, USA</i> | I | | | NCT05245838 |
| | REC610, Китай <i>China</i> | I | | | NCT05769049 |
| | CVI-VZV-001 рекомбинантная с gE, Южная Корея / <i>gE-based recombinant vaccine, South Korea</i> | I | | | NCT06137755 |

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

| Тип вакцины <i>Vaccine type</i> | Название вакцины, страна-разработчик <i>Vaccine name, country of origin</i> | Фаза <i>Phase</i> | Механизм действия <i>Mechanism of action</i> | Преимущества и недостатки <i>Advantages and disadvantages</i> | ClinicalTrial.gov ID |
|---|---|----------------------|---|---|-------------------------|
| Рекомбинантная векторная вакцина <i>Recombinant vector vaccine</i> | ChAdOx1-VZV (адено-вирусный вектор), Китай / <i>Adenovirus vector, China</i> | I | Доставка антигенов в составе вектора и индукция иммунных реакций к соответствующему антигену <i>Delivery of antigens in the vector and induced immune reactions to the corresponding antigen</i> | Преимущества: высокая иммуногенность благодаря природным MAMPs переносчикам, индукция клеточно-опосредованного и гуморального иммунного ответа. Недостатки: риск контаминации окружающей среды генетически модифицированными организмами, риск интеграции в геном хозяина, высокая или стойкая репликация <i>Advantages: high immunogenicity due to natural carrier MAMPs, induction of cell-mediated and humoral immune response.</i> <i>Disadvantages: risk of environmental contamination by genetically modified organisms, risk of integration into the host genome, high or persistent replication</i> | NCT05991427 |
| РНК-вакцины <i>RNA vaccines</i> | VZV modRNA, США <i>USA</i> | II | Выработка нейтрализующих антител, повышение активности естественных клеток-киллеров и спленоцитов <i>Production of neutralising antibodies; increased activity of natural killer cells and splenocytes</i> | Преимущества: отсутствие риска заражения, специфический иммунный ответ, стабильность препарата, хорошая переносимость, легко изменяемый состав. Недостатки: нет данных по длительному наблюдению применения у людей, эффективность зависит от системы доставки, высокая стоимость производства <i>Advantages: no infection risk, specific immune response, drug stability, good tolerability, easily changeable composition.</i> <i>Disadvantages: no data on long-term monitoring of human use; effectiveness depends on the delivery system; high production cost</i> | NCT05703607 |
| | mRNA-1468, США <i>USA</i> | II | | | NCT05701800 |
| | JCXH-105, Китай <i>China</i> | I | | | NCT05871541 |
| Вакцины против ветряной оспы и опоясывающего герпеса / <i>Varicella and herpes zoster vaccines</i> | | | | | |
| Рекомбинантная векторная вакцина <i>Recombinant vector vaccine</i> | CRV-101, США / <i>USA</i> | II | Индукция гуморальных и клеточно-опосредованных адаптивных иммунных реакций и врожденного иммунитета, ослабление репликации вируса | Преимущества: более длительный иммунный ответ, профилактическая и терапевтическая эффективность. Недостатки: опасения по поводу безопасности вакцины, нейротропности, передачи или реактивации вируса <i>Advantages: longer immune response, preventive and therapeutic effectiveness.</i> <i>Disadvantages: concerns about safety, neurotropicity, transmission or reactivation</i> | NCT05304351 |
| Живая аттенуированная вакцина <i>Live attenuated vaccine</i> | Живая аттенуированная вакцина, Китай / <i>Live attenuated zoster vaccine, China</i> | III | <i>Induction of humoral and cell-mediated adaptive immune responses and innate immunity, attenuation of viral replication</i> | Недостатки: опасения по поводу безопасности вакцины, нейротропности, передачи или реактивации вируса <i>Advantages: longer immune response, preventive and therapeutic effectiveness.</i> <i>Disadvantages: concerns about safety, neurotropicity, transmission or reactivation</i> | NCT05669625 |
| | Живая аттенуированная, Китай <i>Live attenuated vaccine, China</i> | III | | | NCT04334577 |
| | Живая аттенуированная, Китай <i>Live attenuated vaccine, China</i> | III | | | NCT03314103 |

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. CpG – мотивы (синтетические олигонуклеотиды, содержащие иммуностимулирующие CpG-последовательности); MAMPs – молекулярные паттерны, ассоциированные с микроорганизмами.

^a За счет влияния на формирование Т-клеточного иммунитета к белкам, участвующим в уклонении от иммунной системы.

Note. CpG, motif (synthetic oligonucleotides containing immunostimulating CpG sequences); MAMPs, microbe-associated molecular patterns.

^a Due to effect on formation of T-cell immunity to proteins evading immune system.

вируса может быть связано с уменьшением риска его реактивации и развития ОГ и ПГН [36, 37].

Большинство разрабатываемых вакцин – рекомбинантные вакцины, содержащие gE в качестве антигена. Так, адьювантная субъединичная вакцина CRV-101 (Amezosvatein®) компании Curevo vaccine (США) успешно прошла КИ фазы II, и в 2024 г. запланировано начало КИ фазы III. В состав Amezosvatein®, по аналогии с Shingrix®, включен адьювант, нацеленный на сигнальный путь с участием TLR4 для усиления иммунного ответа на антиген gE¹². В 2023 г. компания Luzhu Biotechnology (Китай) анонсировала успешные результаты КИ фазы II и запустила КИ фазы III рекомбинантной вакцины против ОГ. Вакцину испытывают в Китае, США и планируют регистрацию FDA¹³. Вакцина EG-HZ против ОГ на основе рекомбинантного gE и липосомального адьюванта CIA05 (агонист TLR4) в форме одного шприца успешно прошла КИ фазы I в Австралии; КИ фазы II будут проводиться в Южной Корее¹⁴. Компания BravoVax¹⁵ (Китай) изучает рекомбинантную вакцину против ОГ в КИ фазы I наряду с компанией Recbio¹⁶ (Китай), которая завершила набор пациентов в КИ фазы I в марте 2024 г. Вакцина REC610 содержит новый адьювант BFA01, который способствует выработке высоких уровней gE-специфических антител и CD4⁺ Т-клеток. Компания Dynavax (США) начала набор пациентов в КИ фазы I/II для испытания кандидатной вакцины, преимущества которой, по заявлению разработчиков, заключаются в установленном профиле безопасности и переносимости адьюванта CpG 1018 в ее составе в сочетании со способностью последнего вызывать сильные реакции CD4⁺ Т-клеток¹⁷.

Наряду с рекомбинантными вакцинами против ОГ, используя опыт разработок вакцин против SARS-CoV-2, исследуются вакцины на основе аденоовирусных векторов. В 2023 г. компании Vaccitech (ЕС) и CanSino Biologics (Китай) анонсировали КИ фазы I препарата ChAdOx1-VZVgE (CSB-016; VTP-400), представляющего собой ChAdOx1 (рекомбинантный аденоовirus шимпанзе (ChAd) серотипа Y25 с заменой нативных генов E4 ORF4, ORF6 и ORF6/7 на гены аденоовириуса человека HAdV-C5) с включением гена ORF68, который кодирует белок gE ВВО [38]. Британские ученые

разработали кандидатную двухвалентную вакцину против герпеса и респираторно-синцитиального вируса на основе аденоовирусной платформы ChAdOx2 – родственный аденоовирусный вектор на основе аденоовириуса Chimpanzee 68 (ChAd68), также известного как SAdV-25 и Pan 9 [39]. Предполагается, что вакцина будет не только иммуногенна и безопасна, но и коммерчески доступна и термостабильна. На стадии доклинических исследований (ДКИ) находится кандидатный препарат, который содержит рекомбинантные аденоовириусы rChAd63/gE, экспрессирующие gE ВВО. Вакцина на основе аденоовириуса шимпанзе серотипа 63 (ChAd63) при исследовании на мышах C57BL/6 показала сопоставимые реакции CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток по сравнению с вакциной Shingrix® [40].

Новым направлением, получившим стремительное развитие в период пандемии COVID-19, стало внедрение мРНК-технологий для создания вакцин. Компании Pfizer, Moderna и Immorna Biotherapeutics разрабатывают препараты на основе самореплицирующихся РНК (срРНК), инкапсулированных в липидные наночастицы. В отличие от нереплицирующихся мРНК-вакцин при репликации срРНК в трансфицированных клетках генерируются промежуточные двухцепочечные РНК. Данный процесс стимулирует сильный врожденный иммунный ответ, который затем усиливает адаптивный иммунный ответ для проявления эффекторных функций, в том числе опосредованных Т-клетками, – основной механизм иммунной защиты от ОГ. Так, в исследованиях¹⁸ показано, что после внутримышечного введения кандидатной вакцины JCXH-105 *in vivo* экспрессируется целевой антиген ВВО в течение более длительного периода времени, по сравнению с нереплицирующейся мРНК-вакциной. Это способствует формированию более стойкого иммунного ответа для профилактики ОГ. Вакцина JCXH-105 может быть эффективна в значительно более низкой дозе по сравнению с нереплицирующейся мРНК-вакциной.

На стадии ДКИ находятся продукты компании GreenLight Biosciences Inc (США): кандидатные мРНК-вакцины, инкапсулированные в липопротеин (ЛПН) на основе липида NOF или SM102, нацеленные на усиление иммунного ответа на поверхностный gE. У мышей, получивших разные

¹² <https://curevovaccine.com/amezosvatein-for-shingles/>

¹³ <http://www.luzhubiotech.com/techAndProduct/productInResearch>

¹⁴ <https://eyegene.co.kr/kor/>

¹⁵ <https://www.bravovax.com/?products/1169.html>

¹⁶ <https://www.recbio.cn/en/media/press-release/20240820/>

¹⁷ <https://www.dynavax.com/>

¹⁸ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05871541>

варианты мРНК-ЛПН вакцин, наблюдалась значительно более высокая продукция антигенспецифических цитокинов Т-клетками по сравнению с мышами, получившими вакцину Shingrix®. На основе обнаружения персистирующих gE-специфических долгоживущих плазматических клеток (LLPC) и Т-клеток памяти через четыре месяца после последней иммунизации вакциной мРНК-ЛПН был сделан вывод о долговременном ответе клеточной памяти [41].

Н. Сао с соавт. изучили прототипы мРНК-вакцин, которые кодировали полноразмерный gE, внеклеточный домен gE и gE с несколькими мутациями С-концевого домена, инкапсулированных в липопротеиновую оболочку. Вакцина на основе gE с несколькими мутациями С-концевого домена продемонстрировала стабильные преимущества по всем показателям, включая высокие титры gE-специфических IgG и реакции Т-клеток, и предложена в качестве кандидатного вакцинного препарата против ОГ [42].

На стадии ДКИ находятся ДНК-вакцины. В качестве ДНК-вакцины использовали эукариотическую экспрессионную плазмиду (pcDNA-gE) с вставкой гена, кодирующего gE ВВО, которая индуцировала специфические гуморальные и клеточные иммунные реакции после иммунизации [43]. В свою очередь, компания GeneOne Life Science (Южная Корея), ведущая разработки препаратов на основе нуклеиновых кислот, включая ДНК- и РНК-вакцины, представила ДНК-вакцину GLS-5100 против ВВО, кодирующую антиген, вовлеченный в латентность вируса¹⁹.

Используя технологию получения вирусоподобных частиц и систему экспрессии рекомбинантных белков на основе клеток *Spodoptera frugiperda* (Sf9) и бакуловируса, компания CPL Biologicals (Индия) разрабатывает вакцину против ОГ, которая переходит на стадию ДКИ²⁰.

Наряду с белком gE, белок IE63 (immediate-early 63), экспрессирующийся во время латентности ВВО, может быть потенциальным антигеном. Так, разработаны и испытаны на иммуногенность ДНК-вакцины против ОГ, кодирующие белки gE, IE63, IE63-2A-gE или IE63-линкер-gE с саморасщепляющейся «2А» или линкерной последовательностью соответственно. Титры нейтрализующих антител, образующихся в ответ на введение ДНК-вакцин на основе IE63-2A-gE и gE или живой аттенуированной вакцины, были сопоставимы. Введение ДНК-вакцин IE63-2A-gE, gE или IE63 приводило к значи-

тельному увеличению секреции IFN-γ (IE63) и IL-2 (gE) по сравнению с живой аттенуированной вакциной, что указывает на иммунный ответ по Th1-типу. Кроме того, применение вакцин на основе IE63-2A-gE и gE индуцировало цитотоксическую активность CD8+ Т-клеток [44].

Исследования в области разработки отечественной вакцины против ВВО и ОГ ведутся в ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Были получены холодоадаптированные штаммы ВВО vFiraVax и vZelVax, депонированные в Государственную коллекцию вирусов НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» [45, 46]. Проводится научная работа по изучению влияния полученных штаммов на гуморальный и клеточный иммунные ответы по параметрам экспрессии Toll-подобных рецепторов, TNF-α и др., что важно для дополнения протоколов рутинной оценки эффективности вакцинации; планируется создание прототипов живой и рекомбинантной вакцин для профилактики заболеваний, ассоциированных с ВВО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вакцины против ветряной оспы (ВО) на основе штамма Oka обладают низкой вирулентностью, индуцируют выраженный и стойкий иммунный ответ, обеспечивая защиту от ВО и ее осложнений, и широко применяются в разных странах мира. Актуальна разработка безопасных вакцин следующего поколения с низким патогенным потенциалом или без такового для обеспечения массовой иммунизации и внедрения программы ВОЗ по установлению всемирного коллективного иммунитета против ВО. У лиц со сниженным иммунитетом существует потенциальный риск возникновения побочных эффектов на фоне вакцинации. Тропизм штамма vOka к коже может привести к появлению сыпи после иммунизации, похожей на ВО, поэтому вакцина на основе vOka не рекомендована для применения у лиц из группы риска. Высокий приоритет имеют разработки генно-инженерных вакцинных препаратов, которые не только предотвращают заболевание опоясывающим герпесом (ОГ) и связанные с ним осложнения, но и являются безопасными для лиц пожилого возраста и иммунокомпрометированных пациентов.

Востребованными остаются не только модифицированные варианты живых вакцин, но и рекомбинантные, векторные, а также РНК-, ДНК-вакцины. В целом эффективные вакцины

¹⁹ <https://genels.com/en/sub/technology/vaccine.asp>

²⁰ <https://cplbio.com/technology/>

должны индуцировать гуморальный и CD4⁺ Т-клеточный ответы, а также CD8⁺ Т-клеточный ответ. Необходимым условием совершенствования оценки эффективности генно-инженерных вакцин является внедрение в протоколы исследований анализа параметров не только антильного ответа, но и клеточного – по уровням экспрессии маркерных генов или белков IFN-γ, TNF-α, IL-2 и др. Протоколы оценки антильного ответа можно дополнить определением avidности IgG к очищенному гликопротеину E.

Ожидаемые на фармацевтическом рынке вакцины должны соответствовать следующим критериям: безопасности, что позволит проводить вакцинацию лиц из группы риска; эффективности, которая должна быть выше по сравнению с существующими вакцинами; широкой доступности для населения.

Стратегия обеспечения населения вакцинами против ВО и ОГ включает в себя разработку

российской вакцины, внедрение в практику и масштабирование ее производства или локализацию в России производства импортной вакцины. По последнему пути решили идти несколько российских компаний в надежде локализовать вакцины в самом ближайшем будущем. Более сложный путь – разработка собственной российской вакцины в рамках импортозамещения. Такая программа реализуется в настоящее время в ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», где на этапе научно-исследовательской разработки находится живая вакцина против ВО с собственным запатентованным штаммом ВВО в основе, и рекомбинантная вакцина против ОГ. При успешных результатах дальнейших доклинических и клинических исследований вакцины на основе российских штаммов ВВО будут способствовать увеличению охвата населения вакцинацией.

Литература/References

- Rudakova AB, Xarit SM, Babachenko IV and others. Effectiveness of varicella vaccination in the Russian Federation. *Journal of Infectology*. 2021;13(3):114–9. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-3-114-119>
- Arvin AM, Moffat JF, Abendroth A, Oliver SL. *Varicella-zoster virus. Genetics, pathogenesis and immunity*. Springer Cham; 2023. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-15305-1>
- Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections. *Med Microbiol Immunol*. 2007;196(2):95–102. <https://doi.org/10.1007/s00430-006-0032-z>
- Schmidt-Chanasit J, Sauerbrei A. Evolution and world-wide distribution of varicella-zoster virus clades. *Infect Genet Evol*. 2011;11(1):1–10. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2010.08.014>
- Johnson RW, Wasner G, Saddier P, Baron R. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: optimizing management in the elderly patient. *Drugs Aging*. 2008;25(12):991–1006. <https://doi.org/10.2165/0002512-20082512-00002>
- Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, et al. A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia. *Pain*. 2016;157(1):30–54. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000307>
- Johnson RW, Rice AS. Clinical practice. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1526–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1403062>
- Huerta MÁ, García MM, García-Parra B, et al. Investigational drugs for the treatment of postherpetic neuralgia: Systematic review of randomized controlled trials. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):12987. <https://doi.org/10.3390/ijms241612987>
- Приходченко НГ. Инфекция, вызванная вирусом ветряной оспы: особенности течения, клинические проявления, осложнения и возможности профилактики. *Терапевтический архив*. 2021;93(11):1401–6. Prikhodchenko NG. Varicella-pox virus infection: features of the course, clinical manifestations, complications, and possibilities for prevention. *Therapeutic Archive*. 2021;93(11):1401–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.11.201192>
- Исагулян ЭД, Семенов ДЭ, Томский АА. Нейрохирургическое лечение постгерпетической невралгии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(2):154–7. Isagulyan ED, Semenov DE, Tomskiy AA. Neurosurgical treatment of postherpetic neuralgia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(2):154–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/nevro2024124021154>
- Davis AR, Sheppard J. Herpes zoster ophthalmicus review and prevention. *Eye Contact Lens*. 2019;45(5):286–91. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000591>
- Kedar S, Jayagopal LN, Berger JR. Neurological and ophthalmological manifestations of varicella zoster virus. *J Neuroophthalmol*. 2019;39(2):220–31. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000721>
- Curhan SG, Kawai K, Yawn B, et al. Herpes zoster and long-term risk of cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(23):e027451. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027451>
- Bakradze E, Esenwa CC, Schmid DS, et al. Cross-sectional retrospective study to identify clinical and radiographic features associated with VZV reactivation in cryptogenic stroke patients with CSF testing. *Neurohospitalist*. 2022;12(3):437–43. <https://doi.org/10.1177/19418744221075123>
- Wu H, Li J, Wang R, et al. A case of ischemic stroke secondary to varicella-zoster virus meningoencephalitis. *J Neurovirol*. 2022;28(2):319–21. <https://doi.org/10.1007/s13365-022-01050-x>
- Lecrenier N, Beukelaers P, Colindres R, et al. Development of adjuvanted recombinant zoster vaccine and its implications for shingles prevention. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(7):619–34. <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1495565>

17. Chaves SS, Haber P, Walton K, et al. Safety of varicella vaccine after licensure in the United States: Experience from reports to the vaccine adverse event reporting system, 1995–2005. *J Infect Dis.* 2008;197(Suppl 2):S170–7. Erratum in: *J Infect Dis.* 2014;210(12):2021. <https://doi.org/10.1086/522161>
18. Davidson N, Broom J. Vaccine strain varicella zoster virus transmitted within a family from a child with shingles results in varicella meningitis in an immunocompetent adult. *Intern Med J.* 2019;49(1):132–3. <https://doi.org/10.1111/imj.14178>
19. Tseng HF, Schmid DS, Harpaz R, et al. Herpes zoster caused by vaccine-strain varicella zoster virus in an immunocompetent recipient of zoster vaccine. *Clin Infect Dis.* 2014;58(8):1125–8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu058>
20. Quinlivan M, Breuer J. Clinical and molecular aspects of the live attenuated Oka varicella vaccine. *Rev Med Virol.* 2014;24(4):254–73. <https://doi.org/10.1002/rmv.1789>
21. Choi UY, Kim KH, Lee J, et al. Immunogenicity and safety profiles of a new MAV/06 strain varicella vaccine in healthy children: A multinational, multicenter, randomized, double-blinded, active-controlled phase III study. *Vaccine.* 2021;39(12):1758–64. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.013>
22. Pan CX, Lee MS, Nambudiri VE. Global herpes zoster incidence, burden of disease, and vaccine availability: A narrative review. *Ther Adv Vaccines Immunother.* 2022;10:25151355221084535. <https://doi.org/10.1177/25151355221084535>
23. Choi UY, Kim KH, Cho HK, et al. Immunogenicity and safety of a newly developed live attenuated varicella vaccine in healthy children: A multi-national, randomized, double-blinded, active-controlled, phase 3 study. *Vaccines (Basel).* 2023;11(9):1416. <https://doi.org/10.3390/vaccines11091416>
24. Lee YH, YJ Choe, Lee J, et al. Global varicella vaccination programs. *Clin Exp Pediatr.* 2022;65(12):555–62. <https://doi.org/10.3345/cep.2021.01564>
25. Depledge DP, Yamanishi K, Gomi Y, et al. Deep sequencing of distinct preparations of the live attenuated varicella-zoster virus vaccine reveals a conserved core of attenuating single-nucleotide polymorphisms. *J Virol.* 2016;90(19):8698–704. <https://doi.org/10.1128/JVI.00998-16>
26. Moon JY, Seo J, Lee J, Park D. Assessment of attenuation of varicella-zoster virus vaccines based on genomic comparison. *J Med Virol.* 2023;95(3):e28590. <https://doi.org/10.1002/jmv.28590>
27. Marin M, Leung J, Gershon AA. Transmission of vaccine-strain varicella-zoster virus: A systematic review. *Pediatrics.* 2019;144(3):e20191305. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1305>
28. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2271–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051016>
29. Harbecke R, Cohen JI, Oxman MN. Herpes zoster vaccines. *J Infect Dis.* 2021;224(12 Suppl 2):S429–42. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab387>
30. Choi WS, Choi JH, Jung DS, et al. Immunogenicity and safety of a new live attenuated herpes zoster vaccine (NBP608) compared to Zostavax® in healthy adults aged 50 years and older. *Vaccine.* 2019;37(27):3605–10. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.046>
31. Cunningham AL, Levin MJ. Herpes zoster vaccines. *J Infect Dis.* 2018;218(Suppl 2):S127–33. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy382>
32. Thompson MA, Horberg MA, Agwu AL, et al. Primary care guidance for persons with human immunodeficiency virus: 2020 update by the HIV medicine association of the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e3572–605. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1391>
Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2022;74(10):1893–98. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab801>
Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2022;75(11):2052. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac474>
33. Furér V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):39–52. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215882>
34. Mullane KM, Winston DJ, Wertheim MS, et al. Safety and immunogenicity of heat-treated zoster vaccine (ZVHT) in immunocompromised adults. *J Infect Dis.* 2013;208(9):1375–85. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit344>
35. Winston DJ, Mullane KM, Cornely OA, et al. V212 protocol 001 trial team. Inactivated varicella zoster vaccine in autologous haemopoietic stem-cell transplant recipients: an international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10135):2116–27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30631-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30631-7)
36. Wang W, Pan D, Fu W, et al. Development of a skin- and neuro-attenuated live vaccine for varicella. *Nat Commun.* 2022;13(1):824. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28329-1>
37. Selario A, Cheng T, Tang Q, et al. ORF7 of varicella-zoster virus is a neurotropic factor. *J Virol.* 2012;86(16):8614–24. <https://doi.org/10.1128/JVI.00128-12>
38. Ułaszewska M, Merelie S, Sebastian S, Lambe T. Pre-clinical immunogenicity of an adenovirus-vectorized vaccine for herpes zoster. *Hum Vaccin Immunother.* 2023;19(1):2175558. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2175558>
39. Petherbridge L, Davis C, Robinson A, et al. Pre-clinical development of an adenovirus vector based RSV and shingles vaccine candidate. *Vaccines (Basel).* 2023;11(11):1679. <https://doi.org/10.3390/vaccines1111679>
40. Zheng Y, Huang L, Ding H, et al. Immunogenicity in mice immunized with recombinant adenoviruses expressing varicella-zoster virus envelope glycoprotein E. *Viruses.* 2023;15(12):2288. <https://doi.org/10.3390/v15122288>
41. Bhattacharya A, Jan L, Burlak O, et al. Potent and long-lasting humoral and cellular immunity against varicella zoster virus induced by mRNA-LNP vaccine. *NPJ Vaccines.* 2024;9(1):72. <https://doi.org/10.1038/s41541-024-00865-5>
42. Cao H, Wang Y, Luan N, Lin K, Liu C. Effects of varicella-zoster virus glycoprotein E carboxyl-terminal mutation on mRNA vaccine efficacy. *Vaccines (Basel).* 2021;9(12):1440. <https://doi.org/10.3390/vaccines9121440>
43. Bao L, Wei G, Gan H, et al. Immunogenicity of varicella zoster virus glycoprotein E DNA vaccine. *Exp Ther Med.* 2016;11(5):1788–94. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3086>
44. Liu J, Lin J, Cai L, et al. Immunogenicity of varicella zoster virus DNA vaccines encoding glycoprotein E and immediate early protein 63 in mice. *Viruses.* 2022;14(6):1214. <https://doi.org/10.3390/v14061214>
45. Зверев ВВ, Нагиева ФГ, Баркова ЕП, Осокина ОВ. Штамм «vFiraVax» для получения аттенуированной живой культуральной вакцины для профилактики ветряной оспы. Патент Российской Федерации № 2693440; 2019. Zverev VV, Nagieva FG, Barkova EP, Osokina OV. Strain

“vFiraVax” for producing an attenuated alive culture vaccine for preventing varicella. Patent of the Russian Federation No. 2693440; 2019 (In Russ.).

EDN: [JWECL0](#)

46. Зверев ВВ, Нагиева ФГ, Баркова ЕП и др. Вирусный штамм для получения аттенуированной живой культуральной вакцины для профилактики и лечения опоя-

сывающего герпеса для взрослого населения. Патент Российской Федерации № 2750818; 2020.

Zverev VV, Nagieva FG, Barkova EP, et al. Viral strain for obtaining attenuated live culture vaccine for prevention and treatment of herpes zoster for adult population. Patent of the Russian Federation No. 2750818; 2020 (In Russ.).

EDN: [ACINJO](#)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **A.V. Зотова** – концепция работы, работа с источниками литературы, написание текста рукописи, формулировка выводов; **O.A. Свитич** – участие в формулировке выводов, утверждение окончательной версии статьи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **A.V. Zotova** conceptualised the study, worked with literature sources, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. **O.A. Svitich** participated in formulating the conclusions and approved the final version for publication.

Об авторах / Authors

Зотова Анна Вячеславовна, канд. фарм. наук / **Anna V. Zotova**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5845-7569>

Свитич Оксана Анатольевна, д-р мед. наук, проф., академик РАН / **Oxana A. Svitich**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>

Поступила 28.02.2025

После доработки 21.07.2025

Принята к публикации 12.09.2025

Online first 16.10.2025

Received 28 February 2025

Revised 21 July 2025

Accepted 12 September 2025

Online first 16 October 2025

Уважаемые коллеги!

Публикуем перечень статей журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» 2025 г., которые были отобраны редакцией и редакционной коллегией для дальнейшего продвижения в научном информационном пространстве и соответствовали следующим критериям: актуальность, научная новизна, практическая и клиническая значимость, междисциплинарность и востребованность.



Шмаров М.М., Алексеева С.В., Довженко Н.А., и др. Безопасность, реактогенность и иммуногенность векторной вакцины против гриппа А: открытое клиническое исследование I фазы. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2025;25(1):7–21.

Shmarov M.M., Alekseeva S.V., Dovzhenko N.A., et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a viral vector vaccine against influenza A: Phase I open clinical trial. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2025;25(1):7–21 (In Russ.)

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-7-21>



В исследовании I фазы 36 добровольцам введена векторная вакцина ГамФлюВак (однократно интраназально) в трех дозах: 2.5×10^{10} (группа 1), 1.0×10^{11} (группа 2) или 2.5×10^{11} в.ч. (группа 3).

In a Phase I study, 36 volunteers were administered a single intranasal dose of GamFluVac viral vector vaccine in three doses: 2.5×10^{10} (Group 1), 1.0×10^{11} (Group 2), or 2.5×10^{11} viral particles (Group 3).



Вакцина продемонстрировала благоприятный профиль безопасности и иммуногенность.

The vaccine has demonstrated a favourable safety profile and immunogenicity.



Максимальный иммунный ответ зарегистрирован в группе 3: увеличение титров IgG в 2,8 раза, сероконверсия ≥ 2 раза – 100%, ≥ 4 раза – 41,7%.

The maximum immune response was registered in Group 3: a 2.8-fold increase in IgG antibody titres, with a ≥ 2 -fold seroconversion rate of 100% and a ≥ 4 -fold seroconversion rate of 41.7%.



Мельникова Е.В., Рачинская О.А., Семенова И.С., Меркулов В.А. Программа контроля качества препараторов на основе индуцированных плурипотентных стволовых клеток. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2025;25(2):127–140.

Melnikova E.V., Rachinskaya O.A., Semenova I.S., Merkulov V.A. Quality control programmes for induced pluripotent stem cell-derived medicinal products. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2025;25(2):127–140 (In Russ.)

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-2-127-140>



Программа контроля качества готового соматотерапевтического или тканеинженерного лекарственного препарата, полученного из индуцированных плурипотентных стволовых клеток (ИПСК), основывается на строгой прослеживаемости качества на всех этапах, от исходных клеток до готового продукта.

The quality control program for a finished somatotherapeutic or tissue-engineered medicinal product derived from induced pluripotent stem cells (iPSCs) is based on strict traceability of quality attributes at all stages, from the initial cells to the finished product.



Критические показатели качества ИПСК: чистота, подлинность и активность.

The critical quality attributes for iPSCs are purity, identity, and potency.



Копеин Д.С., Порошин Г.Н., Хамитов Р.А. Реализация концепции Quality by Design для генотерапевтического лекарственного препарата на основе аденоассоциированного вирусного вектора. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2025;25(2):141–155.

Kopein D.S., Poroshin G.N., Khamitov R.A. Implementation of the quality-by-design concept for an adeno-associated viral vector-based gene therapy. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2025;25(2):141–155 (In Russ.)

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-580>



В рамках концепции «качество через дизайн» (QbD) определены критические показатели качества (CQA) генотерапевтического препарата на основе аденоассоциированного вируса (AAB) для лечения миодистрофии Дюшенна.

Within the Quality by Design (QbD) framework, critical quality attributes (CQAs) have been defined for an adeno-associated virus (AAV) vector-based gene therapy for Duchenne muscular dystrophy treatment.



Установлены диапазоны значений для следующих CQA: вирусный и инфекционный титры, наличие репликативно-компетентных AAB, содержание пустых капсидов и остаточных примесей (белки, плазмидная ДНК и остаточная ДНК производителя).

Specifications have been established for the following CQAs: viral and infectious titres, presence of replication-competent AAVs, content of empty capsids, and residual impurities (host-cell proteins, plasmid DNA, and residual host-cell DNA).

ВЫБОР РЕДАКЦИИ / EDITOR'S CHOICE



Тимонова С.С., Кирик И.А., Филатова М.А., и др. Разработка клеточных линий-продуцентов рекомбинантных терапевтических белков на примере деносумаба. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2025;25(3):245–257.

Timonova S.S., Kirik I.A., Filatova M.A., et al. Development of cell lines producing recombinant therapeutic proteins, with denosumab as a case study. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2025;25(3):245–257 (In Russ.)

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-553>



Созданы высокопродуктивные моноклональные линии-производители деносумаба на основе суспензионной культуры клеток CHO.

High-yield monoclonal producer cell lines for denosumab were established using suspension CHO cells.



Линии-производители, полученные из минипулла mp-19, обеспечивают продуктивность до 6,5 г/л на 9 сутки культивирования с подпиткой.

Producer cell lines obtained from the mp-19 mini-pool provide denosumab titres up to 6.5 g/L by day 9 of fed-batch cultivation.



Разработанный подход может быть применен для получения широкого спектра рекомбинантных белков, включая моноклональные антитела, ферменты и факторы свертывания крови.

The developed approach can be applied to produce a broad range of recombinant proteins, including monoclonal antibodies, enzymes, and blood coagulation factors.



Логинова О.П., Шевченко Н.И., Воропаева А.В., Гасич Е.Л. Распространенность и генотипическая характеристика вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска в Гомельской области: результаты скрининга 11382 женщин за 2018–2023 гг. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2025;25(3):332–342.

Lohinava V.P., Shevchenko N.I., Voropayeva A.V., Gasich E.L. Prevalence and genotypic distribution of high-risk human papilloma virus in Gomel region: Screening results of 11,382 women over 2018–2023. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2025;25(3):332–342 (In Russ.)

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-3-332-342>



Наибольшая распространенность вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (18,8%) выявлена у женщин в возрасте 18–24 года.

The highest prevalence of high-risk human papillomavirus (18.8%) was found in women aged 18–24 years.



Мониторинг спектра превалирующих ВПЧ 16, 51, 18, 56 и 31 генотипов важен для оценки эффективности программы вакцинации.

Monitoring the spectrum of prevailing HPV 16, 51, 18, 56 and 31 genotypes is important for assessing the effectiveness of the vaccination program.



Кураlesова А.И., Грошева А.Г., Генкина Е.Н., Есмагамбетов И.Б. Экзосомы, производимые мезенхимальными стromальными клетками, для терапии острого респираторного дистресс-синдрома: обзор доклинических и клинических исследований. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2025;25(3):343–356.

Kuralesova A.I., Grosheva A.G., Genkina E.N., Esmagambetov I.B. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes for acute respiratory distress syndrome treatment: A review of preclinical and clinical trials. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2025;25(3):343–356 (In Russ.)

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-3-343-356>



Терапия на основе экзосом мезенхимальных стромальных клеток (МСК) – перспективная и безопасная альтернатива для лечения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

MSC exosome-based therapy is a promising and safe alternative for the treatment of ARDS.



Экзосомальные препараты восстанавливают поврежденные ткани легких при ОРДС путем модуляции иммунного ответа, снижения апоптоза и прямого регенеративного действия.

Exosomal medicinal products recover ARDS-associated injured lung tissue by modulating the immune response, reducing apoptosis, and exerting direct regenerative effect.

-  Алексеева И.А., Лепихова Д.Н., Борисова О.Ю. и др. Иммунобиологические свойства циркулирующих штаммов *Bordetella pertussis*: кандидатные штаммы для изготовления коклюшных вакцин. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2025;25(4):428–437.
Alekseeva I.A., Lepikhova D.N., Borisova O.Yu., et al. Immunobiological properties of circulating *Bordetella pertussis* strains: Candidate strains for production of pertussis vaccines. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2025;25(4):428–437 (In Russ.)
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-428-437>

 Штаммы 16-16 и 33-18 *B. pertussis* полностью соответствуют требованиям к производственным штаммам для изготовления вакцин.

B. pertussis strains 16-16 and 33-18 fully comply with the requirements for vaccine production strains.

 Выявлены актуальные изоляты с недостаточной защитной активностью, что подчеркивает важность мониторинга и обновления производственных штаммов для поддержания эффективности вакцин.

Relevant isolates with insufficient protective activity have been identified, highlighting the importance of monitoring and updating production strains in order to maintain vaccine efficacy.

-  Бутырский А.Ю., Коровкин А.С., Мовсесянц А.А., Меркулов В.А. Обзор результатов клинических и пострегистрационных исследований препаратов антирабических моноклональных антител для постэкспозиционной профилактики бешенства. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2025;25(4):365–375.
Butyrskiy A.Yu., Korovkin A.S., Movsesyants A.A., Merkulov V.A. Clinical trials and post-marketing studies of anti-rabies monoclonal antibodies for post-exposure prevention: A review. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2025;25(4):365–375 (In Russ.)
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-365-375>

 Препараты антирабических моноклональных антител (МкАТ) являются эффективной и безопасной альтернативой антирабическому иммуноглобулину для постэкспозиционной профилактики бешенства.

Anti-rabies monoclonal antibodies (mAbs) are an effective and safe alternative to rabies immunoglobulin (IG) for post-exposure prophylaxis of rabies.

 В клинических исследованиях МкАТ установлен благоприятный профиль безопасности, отсутствие иммунной интерференции с антирабическими вакцинами, наличие высоких титров вируснейтрализующих антител, а также отсутствие случаев заболевания бешенством.

Clinical trials of anti-rabies mAbs have established a favourable safety profile, no immune interference with rabies vaccines, high titres of virus-neutralising antibodies, and the absence of new rabies cases.

 Внедрение МкАТ в клиническую практику позволяет преодолеть проблему ограниченной доступности препаратов иммуноглобулинов.

The implementation of mAbs into clinical practice addresses limited availability of immunoglobulin preparations.

-  Борисевич С.В., Рубцов В.В., Пистцов М.Н. и др. Защитная эффективность комбинированного препарата моноклональных антител докаравимаба и миromавимаба в отношении классического вируса бешенства: доклиническое исследование на мышах BALB/c. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2025;25(4):376–388.
Borisovich S.V., Rubtsov V.V., Pistsov M.N., et al. Protective efficacy of combined monoclonal antibody docaravimab and miromavimab preparation against classical rabies virus: A preclinical study in BALB/c mice. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2025;25(4):376–388 (In Russ.)
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-376-388>

 В доклиническом исследовании на мышах (линия BALB/c, n=960) установлена высокая защитная эффективность комбинированного препарата докаравимаба и миromавимаба против актуальных штаммов классического вируса бешенства.

High protective efficacy of a combined docaravimab and miromavimab preparation against relevant street rabies virus strains was demonstrated in a preclinical mouse study (BALB/c, n=960).

 Введение препарата через 6 и 24 часа после инфицирования (штаммы 777-М, Россия/Самара/2018, RABV/Russia/SP48SolMak/2020, CVS) обеспечивало защиту от гибели 90–100% животных.

Administration at 6 and 24 hours post-infection (strains 777-M, Russia/Samara/2018, RABV/Russia/SP48SolMak/2020, CVS) provided 90–100% protection from death.

Благодарности рецензентам Acknowledgments to our reviewers

Выражаем искреннюю признательность рецензентам, которые оказали неоценимую помощь при подготовке выпусков журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение». В 2025 г. объективную оценку и рекомендации авторам поступивших в редакцию рукописей дали:

- Абзаева Н.В. (Ставрополь)
Агафонов А.П. (Кольцово, Новосибирская обл.)
Алексеева И.А. (Москва)
Алешкин А.В. (Москва)
Бехтерева М.К. (Санкт-Петербург)
Богданова О.Ю. (Санкт-Петербург)
Бондарев В.П. (Москва)
Борисевич С.В. (Сергиев Посад, Московская обл.)
Ботвинкин А.Д. (Иркутск)
Будanova Е.В. (Москва)
Ваганова О.А. (Москва)
Васин А.В. (Санкт-Петербург)
Винокурова С.В. (Москва)
Волох О.А. (Саратов)
Гайдерова Л.А. (Москва)
Генералов С.В. (Саратов)
Гершович П.М. (Санкт-Петербург)
Гребенникова Т.В. (Москва)
Дмитриев И.П. (Сент-Луис, штат Миссouri, США)
Евлашкина В.Ф. (Москва)
Евсеенко В.А. (Кольцово, Новосибирская обл.)
Жукова О.В. (Нижний Новгород)
Захарова Ю.А. (Москва)
Иванов В.Б. (Москва)
Игнатьев Г.М. (Москва)
Казачинская Е.И. (Кольцово, Новосибирская обл.)
Каратаев Г.И. (Москва)
Карякин А.В. (Москва)
Каюмов А.Р. (Казань)
Кособокова Е.Н. (Москва)
Ковальчук Е.А. (Сергиев Посад, Московская обл.)
Кононова Ю.В. (Новосибирск)
Коровкин А.С. (Москва)
Кривых М.А. (Москва)
Кузнецovский А.В. (Киров)
Курилова А.А. (Ставрополь)
Курегян К.К. (Москва)
Лакота Я. (Братислава, Словакия)
Лопухов П.Д. (Москва)
Лосич М.А. (Москва)
Лыско К.А. (Москва)
Макаревич П.И. (Москва)
- Максимов Н.Л. (Санкт-Петербург)
Мельникова Е.В. (Москва)
Миронов А.Н. (Москва)
Морозова В.В. (Новосибирск)
Мосягин В.Д. (Москва)
Нетесова Н.А. (р.п. Кольцово, Новосибирская обл.)
Никитюк Н.Ф. (Москва)
Носков А.Н. (Москва)
Орлова Н.А. (Москва)
Панкратов С.В. (Санкт-Петербург)
Петров А.А. (Сергиев Посад, Московская обл.)
Погребняк А.В. (Пятигорск)
Поддубиков А.В. (Москва)
Попцов А.Л. (Киров)
Романов Б.К. (Москва)
Радченко Е.А. (Бишкек, Кыргызская Республика)
Рудометов А.П. (Кольцово, Новосибирская обл.)
Рузанова Э.А. (Санкт-Петербург)
Саканян Е.И. (Москва)
Салимова Е.Л. (Санкт-Петербург)
Саркисян К.А. (Москва)
Сergeeva M.B. (Санкт-Петербург)
Скрипченко Е.Ю. (Санкт-Петербург)
Смирнов В.В. (Москва)
Смит Е. (Уолтем, штат Массачусетс, США)
Степаненко В.Н. (Москва)
Суслина С.Н. (Москва)
Суханова С.М. (Москва)
Тиллиб С.В. (Москва)
Тюрина А.В. (Ростов-на-Дону)
Устинникова О.Б. (Москва)
Фаустова Н.М. (Кузьмоловский, Ленинградская обл.)
Федосеенко М.В. (Москва)
Филатов А.В. (Москва)
Хамитов Р.А. (Вольгинский, Владимирская обл.)
Хотин М.Г. (Санкт-Петербург)
Черданцев А.П. (Ульяновск)
Швец С.В. (Москва)
Шевелева М.П. (Пущино, Московская обл.)
Шустов А.В. (Астана, Республика Казахстан)



A dense field of red COVID-19 virus particles, each with a crown-like spike protein on its surface, against a dark background.

ISSN 2221-996X

