

*А.М. Земсков, В.А. Земскова,  
Н.И. Н.И. Бакулева, А.Б. Глаголева, О.Ю. Ширяев*  
**ИММУНОГЛОБУЛИНЫ – НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ  
ИММУНОТЕРАПИИ**

*ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,  
каф. микробиологии, каф. психиатрии с наркологией*

**Резюме.** В современной терапии заболеваний самого широкого спектра по-прежнему стоит вопрос о наиболее эффективных методах лечения. Ученые со всего мира ищут ответ. Значительный успех получили иммунологические исследования, показавшие высокий потенциал лечебного эффекта иммуноглобулинов при различных заболеваниях. Иммуноглобулины – это белки плазмы крови, которые продуцируются В – лимфоцитами и плазмочитами. Иммуноглобулины выполняют ряд функций, основной из которых является защитная, осуществляемая за счет связывания и нейтрализации чужеродных и агрессивных антигенов (бактерий, вирусов, грибов, паразитов и белковых ядов). У среднего человека количество иммуноглобулинов составляет около 25% от общего количества сывороточных белков. Современные исследования позволили, с помощью дальнейшего изучения иммуноглобулинов, создать так называемую адаптивную терапию. Указанный вид терапии основан на переносе активных иммунных факторов к месту иммунного ответа, и имеет признанное настоящее и перспективное будущее. Препараты иммунных глобулинов обладают утилитарным влиянием на микроорганизмы и бактерии, а, также, иммуностропным эффектом. Их практическое применение в клинической медицине трудно переоценить: их действие простирается от иммунодиагностики и пассивной иммунопрофилактики до неспецифической стимуляции прививочного иммунитета, иммунокоррекции ряда инфекционных и соматических заболеваний. Кроме того, иммунные белки регулируют иммунологический гомеостаз, и являются важным звеном в терапии иммуно – ассоциированных процессов. Однако, в определенном количестве случаев возможны и побочные реакции и осложнения указанной терапии. Тем не менее, использование гибридной технологии позволяет, на сегодняшнем уровне развития, получать любые специфические моноклональные антитела, что обеспечивает решение ряда профилактических, диагностических и лечебных вопросов медицины.

**Ключевые слова:** иммунитет, иммуноглобулины, иммунокоррекция, иммунопрофилактика, моноклональные антитела.

На современном уровне развития медицина позволяет судить об иммунотерапии и иммунокоррекции с точки зрения ее эффективности в лечении различных заболеваний. Иммуноглобулины осуществляют ряд функций, не только защитную, но и функцию иммунозамещения недостаточных гуморальных факторов. С одной стороны, иммуноглобулиновые препараты показывают высокую эффективность в борьбе с чужеродными антигенами, что делает их актуальной частью терапии. С другой стороны, дальнейшее развитие гибридных технологий и создания моноклональных антител открывает широкие перспективы для препаратов иммуноглобулинов. Исследования, приведенные в этой статье, показали значимость применения иммунотерапии в виде иммуноглобулинов у пациентов с различными соматическими заболеваниями.

Рассмотрим подробнее разновидности препаратов сыворотки. Все лекарственные вещества, изготовленные из сыворотки, подразделяются на 2 рубрики:

гомологичные – полученные из человеческой крови, и гетерологичные – получаемые из крови животных [14, 15]. Гомологичные сывороточные препараты извлекают из крови крупных животных (чаще всего лошадей), интенсивно иммунизированных различными анатоксинами и вакцинами. Наиболее часто для этого используются антитоксические сыворотки: противостолбнячная, противогангренозная, противодифтерийная, поливалентные противоботулинические и т.п. Гетерологические же препараты сыворотки готовят из смеси плацентарной или донорской крови, взятой от объединенной группы доноров с низким уровнем антител. Их применяют для иммунопрофилактики и лечения вирусного гепатита В и А, кори, ботулизма, столбняка, разнообразных кокковых и других инфекций [16]. Вводятся эти препараты исключительно внутримышечно, подкожно или накожно [6, 7, 8]. Иммуноглобулиновые же препараты, которые вводятся внутривенно, подвергаются дополнительной очистке с целью нейтрализации чужеродных агрегатов. В практической медицине используются два варианта лекарственных средств: чистые антитела – иммуноглобулины, полученные с использованием сорбции на антигенных сорбентах, и антитела, полученные на моноклональных сорбентах – гибридомы [26]. Лекарственно – медицинская промышленность производит следующие средства: антитоксические (противостолбнячные, противоботулинические, противодифтерийные, противогангренозные) и антибактериальные (противо менингококковые, противострептококковые, противопневмококковые) сыворотки; иммуноглобулины – противовирусные (антирабические, противоэнцефалитные, против крымской геморрагической лихорадки и др.) и лечебные специфического действия из крови доноров, привитых различными вакцинами (противостолбнячной, противостафилококковой, антирабической, против ветряной оспы, бешенства, гриппа, гепатита В и т.д.) [17]. Также, производятся и плазма крови и ИГ, взятые от здоровых добровольных доноров, а, также, диагностические сыворотки [19, 21]. При внутривенном введении эффект от сывороточных препаратов появляется уже через несколько минут, при внутримышечном же – лишь через несколько часов. Интересен факт того, что сохраняющаяся ожидаемая продолжительность действия для гомологичных средств составляет около 3 недель, а для гетерологичных – не более 10-12 дней [23, 24]. Пристального внимания заслуживают и диагностические специфические иммунные сыворотки. Они используются для определения родовой, видовой и типовой принадлежности микроорганизмов или их антигенов с помощью реакции с уже известными агглютинирующими, приципитирующими, люминесцентными, антиглобулиновыми, гемолитическими и другими иммунными сыворотками [12, 25]. Обратимся к вопросу о пассивной иммунопрофилактике инфекционных заболеваний. Пассивная иммунопрофилактика представляет собой введение соответствующих препаратов сыворотки до вероятного заражения или сразу после него, пока не проявились симптомы заболевания. Нормальный иммуноглобулин человека, Цитотек, специфические лошадиные сыворотки используются для профилактики вирусного гепатита А, кори, коклюша, менингита, ветряной оспы,

гангрены, столбняка ботулизма, гриппа, цитомегаловирусной и герпетической инфекций. Но, в критических случаях отсутствия необходимого препарата допускается введение любого наличествующего иммуноглобулина, так как в каждом иммуноглобулиновом препарате содержатся около 200 видов полных и одновалентных различных противовирусных и антибактериальных антител, антитоксинов и др. [10, 19]. Противоположностью пассивной иммунопрофилактики является специфическая патогенетическая серологическая терапия инфекций. Указанная терапия способствует элиминации бактерий, нейтрализации белковых токсинов и вирусов, стимулирует противомикробную защиту в случае, если организм человека сам не способен к этому. Зачастую, в таких случаях используют активно – пассивную иммунизацию, когда одновременно вводятся и антиген, и сыворотка с целью быстрого формирования противoinфекционной невосприимчивости [4, 9]. Известно, что в протокол терапии тяжелых острых, хронических резистентных заболеваний включается постинфекционная сывороточная терапия – введение специфических иммуноглобулинов, которые оказывают этиотропный, специфический патогенетический и неспецифический эффект. По данным некоторых ученых, иммунотерапию необходимо назначать как можно раньше от дебюта заболевания в комплексе с другими лекарственными препаратами (антибиотиками, кортикостероидами и т.п.) [1, 2, 5]. Другой важной функцией иммуноглобулинов – это иммунозамещение недостаточных гуморальных факторов защиты [11]. Зачастую, это пожизненное введение донорских иммунных глобулинов при некоторых первичных (общей вариабельной иммунной недостаточности - ОВИН) и вторичных иммунодефицитах. Это необходимо для снижения частоты и тяжести присоединившихся бактериальных инфекций, профилактики необратимых осложнений или жизнеугрожающих инфекций. Чаще всего используют следующие препараты: внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), иммуноглобулин для подкожного введения (ПКИГ), а, также, человеческий нормальный иммуноглобулин из расчета 0,2-0,8 г/кг массы тела, с интервалом введения 1 раз в 2 недели. Также, вводится свежемороженая плазма крови в дозировке 20-80 мл на 1 кг массы тела или цельная кровь. Критерием эффективности терапии является уровень IgG в сыворотке крови: > 10 г/л – хороший результат, 8-10 г/л – удовлетворительный, и < 5 г/л – неудовлетворительный результат, что требует последующего введения поддерживающей профилактической иммунотерапии [11]. По данным ряда исследователей, чаще всего в подобных целях в российских протоколах проведения заместительной терапии применяются следующие стандартные внутривенные иммуноглобулины: Октагам (Octapharma Pharmazeutika Productions GmbH), Австрия; Интраглобин (Biotest Pharma GmbH), Германия; Интратект (Biotest Pharma GmbH), Германия; Габриглобин (Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского), РФ; Гамимун-Н (Bayer Corporation), США; Хумаглобин (Human Serum Production and Medicine Manufacturing Co Ltd), Венгрия; Гамунекс (Talecris

Biotherapeutics Inc), США; Иммуновенин (ФГУП НПО «Микроген» МЗ России) и другие препараты стандартного иммуноглобулина G [18, 19, 20].

Терапия инфекционных заболеваний является лишь одной стороной действия иммуноглобулинов. Однако, существует и другая сторона – иммуноглобулинами можно лечить и неинфекционные заболевания [22]. Таким, образом иммунотропная терапия неинфекционных заболеваний включает в себя улучшение работы либо всех звеньев иммунитета, либо отдельных его частей с помощью иммуноглобулинов. Так, при лечении аллергий используется Гистоглобин (гистоглобулин), который индуцирует выработку разрушающих антител против основного патологического медиатора гистамина. Происходит десенбилизация, возникающая вследствие блокировки воспринимающих рецепторов в органах и тканях в результате действия противоаллергического иммунного глобулина. С другой стороны, при терапии кишечных дисфункций и дисбиоза используют комплексный иммунобиологический препарат для энтерального введения (КИП), который контейнирует 3 основных класса иммуноглобулинов, защищенных от пищеварительных ферментов. Кроме того, при лечении такого тяжелого заболевания как синдром полиорганной недостаточности и дисфункции применяется Габриглобин, содержащий на 95% неразрушенных мономеров Ig G в качестве дополнительной терапии. Также, лицам из группы риска (недоношенным младенцам, младенцам в периоде искусственного вскармливания, пожилым и ослабленным пациентам) показано назначение нормального иммуноглобулина человека. В достаточной степени эффективным является применение Интраглобина и Сандоглобулина у лиц с идиопатической тромбопенической пурпурой и синдромом Кавасаки. Нельзя обойти стороной и иммунную терапию при трансплантациях: важным компонентом протокола ведения пациента является назначение Интраглобина и лошадиного лимфоглобулина, который содержит антилимфоцитарные антитела. С достаточным успехом используется и антилимфоцитарная сыворотка (АЛС) и антилимфоцитарный глобулин (АЛГ) при лечении лимфопролиферативных заболеваний. АЛС и АЛГ получается путем гетерологической иммунизации животных клетками селезенки, лимфоцитами грудного протока, периферической крови и лимфатических узлов. С этой точки зрения представляется важным отметить перспективность и значимость разработки лечебных антисывороток против основных антигенов специфических злокачественных опухолей. Исследования показывают, что новейшие гибридные технологии и разработки сделали возможным создание векторных протеинов для целевой доставки лекарственных средств непосредственно к клеткам – мишеням. Яркими представителями этого способа терапии являются иммунотоксины (комплекс противораковых иммуноглобулинов с токсином ботулизма) и иммуноглобулины, соединенные с радионуклидами и препаратами химиотерапии [1, 3].

Перейдем к дальнейшему описанию функций иммуноглобулинов. Одной из таких функций, как было сказано ранее, является функция регуляции гомеостаза антителами и иммуноглобулинами. Так, в иммунологии известен феномен

селективной супрессии Ig класса G продукции антител, особенно, Ig M. Такая супрессия наблюдается у плода и новорожденного под влиянием материнских антител, что применяется для предотвращения резус-конфликта с помощью анти-Rh IgG сывороток. Существуют и так называемые антиидиотипические антитела – это антитела к идиотипическим детерминантам некоторых антиген - связывающих участков (Fab) молекул иммуноглобулинов. Указанный выше феномен (теория сети Эрне – Рихтера) реализуется за счет того, что вариативная часть каждой молекулы иммуноглобулина уникальна, и зачастую выполняет функцию антигена для запуска продукции антиидиотипических антител с формированием длинных цепей. Это явление реализует механизмы и ограничения, и восстановления антителообразования на причинный эпитоп [3].

Иммунный ответ стимулируется неспецифически накоплением в организме IgA и IgM и одновременным поступлением причинного антигена. С другой стороны, иммуноглобулины класса G способны к торможению выработки специфических антител в таких условиях. Важным представляется отметить, что продукты катаболического распада вышеуказанных белков тоже обладают высокой биологической активностью. Так, F(ab)<sub>2</sub> - фрагменты гомологичного IgG могут неспецифически усиливать иммуногенез. Кроме того, продукты распада Fc- фрагмента иммуноглобулинов различных классов увеличивают миграцию и жизнеспособность полиморфноядерных лейкоцитов, способствуют выработке антигена А-клетками и активации Т-хелперов, усиливают иммунную реакцию на тимусзависимые антигены [3].

В иммунологических исследованиях часто используется иммунотерапевтическое пособие. Иммунотерапевтическое пособие – это одномоментная коррекция изменений показателей иммунного, гематологического, клинического и других статусов пациента. Для иллюстрации этого явления приводятся данные исследований [14, 16]. Так, учеными было проведено исследование более 200 пациентов, страдающих обострением хронического сальпингоофорита (ОХСО) и гнойной инфекцией мягких тканей (ГИМТ). Пациенты были разделены на 8 рандомизационных групп, по 25 человек в каждой группе, и получали базовую терапию соответствующей нозоформы и дополнительную терапию в виде иммуномодуляторов (Полиоксидоний, нуклеинат натрия, Габриглобин) и их комбинация с корректорами [14, 16]. По результатам комплексной терапии (около 20 дней) у пациентов определяли рутинные лабораторные гематологические, иммунологические параметры; делали микробиологические пробы диагностического материала на наличие патогенных стафилококков, кишечных палочек, клебсиелл, протей, сапрофитной микрофлоры. Кроме того, была проведена регистрация количества стерильных проб и клинических симптомов: наличие очагов воспаления, лихорадки, регионального увеличения лимфатических узлов, боли, интоксикации. Оценку показателей осуществляли с помощью формализованных методов с следующей трактовкой изменений: более 66% видов тестов – значительные изменения

1 ранга, 33-66% - средние изменения 2 ранга, менее 33% - незначительные изменения 3 ранга [14]. По результатам исследования следует, что при использовании различных вариантов комплексной терапии с включением иммунокорректоров, габриглобина и их комбинаций, выявлялось изменение клинико – лабораторных показателей. Например, при обострении хронического сальпингоофорита использование габриглобина приводило к наиболее выраженному изменению клинико – лабораторных показателей, при гнойных инфекциях мягких тканей – тех же тестов, а также, гематологических маркеров воспаления. Кроме того, при дополнительном включении в протокол базовой терапии полиоксидония или нуклеината натрия эффективность иммуноглобулинового препарата увеличивалась. По эффективности дифференцированного иммунологического пособия следующие сочетания препаратов оказались наиболее результативными (от более высокой эффективности к более низкой). При обострении хронического сальпингоофорита: Базовая терапия + Габриглобин + Полиоксидоний; Базовая терапия + Полиоксидоний; Базовая терапия + Габриглобин; Базовая терапия. В случае же гнойной инфекции мягких тканей эффективность оказалась следующей: Базовая терапия + Габриглобин + нуклеинат натрия; Базовая терапия + Габриглобин; Базовая терапия + нуклеинат натрия; Базовая терапия. Интересным является факт определения основных параметров действия вариантов терапии согласно формулам мишеней иммунокоррекции. Так, применение габриглобина у пациентов с обострением хронического сальпингоофорита индуцировало ( $\text{NK}\alpha^+ \text{IgM}^+ \text{IL8}^+$ ) преимущественное накопление 3 степени цитотоксичных натуральных киллеров, иммунных глобулинов класса М и провоспалительного интерлейкина 8, у пациентов же с гнойной инфекцией мягких тканей тот же препарат обеспечил ( $\text{F}\alpha^+ \text{HCT}\alpha^+ \text{MCM}^-$ ) интенсивную активацию поглотительной и метаболической способности фагоцитов с снижением уровня иммуноактивных молекул средней массы. Учитывая эти феномены, можно говорить о наличии дифференцированного набора сигнальных мишеней одного модулятора у пациентов с различными патологическими процессами. Кроме того, проводились исследования и других патологических гнойно – воспалительных заболеваний – поражений кожи, мочевыделительного тракта, гнойных деструкций легких, рожи, остеомиелитов, ожоговых поражений, сепсисов. Результаты исследований показали, что при всех этих состояниях, сопровождающихся картиной разнообразных иммунологических расстройств, наблюдается выраженное корригирующее действие препаратов сыворотки (габриглобина, нормального иммуноглобулина человека) на отклоняющиеся от нормы иммунологические параметры [14, 15, 21].

Тем не менее, даже при использовании таких эффективных средств, как сывороточные препараты, в некоторых случаях при введении могут наблюдаться побочные реакции и осложнения. Так, отечественные ученые доказали, что при использовании иммуноглобулинов могут наблюдаться головные боли, головокружения, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, изменения артериального давления, тахикардия, одышка. В крайне редких случаях возможны и гипотония,

коллапс, потеря сознания, гипертермия, озноб, потливость, миалгия, некроз почечных канальцев [13, 14]. Кроме того, так как иммуноглобулин вводится чаще всего с помощью шприца, не исключен и перенос так называемых «шприцевых инфекций» (ВИЧ/СПИД, гепатитов, сифилиса, малярии). К феноменам также относят и временное проявление признаков асептического менингита после через несколько часов после введения иммуноглобулина с их последующим бесследным исчезновением. Также, возможен запуск аллергических реакций, вплоть до анафилактического шока. Для профилактики и предотвращения этого используют так называемый метод Безредко: за 30 минут до внутримышечного или внутривенного введения сывороточного препарата делают внутрикожную пробу путем инъекции 0,1 мл разведенного в пропорции 1:100 средства, и только при полном отсутствии реакции вводят остальную дозу. Примечателен тот факт, что при указанном состоянии эффективность стандартных антигистаминных препаратов в качестве профилактики довольно низка [11, 14, 15]. Особого внимания требует факт того, что введение иммуноглобулинов на протяжении 1,5 – 3 месяцев значительно ослабляет эффективность живых вакцин – против кори, краснухи, эпидемического паротита, полиомиелита, ветряной оспы. Кроме того, описаны случаи, когда введение мальчикам в возрасте до 3 лет больших доз плацентарного гамма-глобулина с высоким содержанием женских половых гормонов послужило триггером значительных эндокринных нарушений, а получение девочками в возрасте до 3 лет больших доз (> 3-6 мл) сывороточных препаратов послужило причиной дальнейшего невынашивания плода во взрослом возрасте [11, 14, 15]. В целом, при введении в организм противостолбнячных, противогриппозных, противодифтерийных, противоботулинических, антирабических, противогангренозных и других сывороток, антилимфоцитарных и других гамма-глобулинов, чужеродных гормонов (инсулина, АКГГ), вакцин, анатоксинов и т.д. может послужить спусковым крючком к началу сывороточной болезни. В основе этого заболевания лежит образование циркулирующих иммунных комплексов и их накопление в эндотелии сосудов, что ведет к активации системы комплемента и соответствующим клиническим симптомам. Рассмотрим более подробно клинические проявления сывороточной болезни. Наиболее частый симптом – полиморфная кожная сыпь – встречается в 90% случаев. Лихорадка, появляющаяся вместе с высыпаниями, является интермиттирующей или субфебрильной. Если лихорадка сохраняется после исчезновения других симптомов, то это указывает на хронизацию сывороточной болезни. Синдром суставной артралгии проявляется резкой болью в суставах, напоминающей суставную ревматическую атаку, отечностью, гиперемией суставов. Поражаются, в основном, коленные, голеностопные, лучезапястные, реже, межпозвоночные суставы. Зачастую артралгии сопровождаются и миалгиями, особенно, по ходу нервных волокон, и полиневритами. Появляется и лимфоаденопатия, вначале региональная, в месте введения сыворотки, затем, при ухудшении течения, и отдаленная. Отмечаются отеки лица и конечностей, часто сопровождающейся гломерулонефритом, васкулиты в различных органах, тканях, коже, мышца. Сердечно

– сосудистая система также может служить мишенью для аллергической реакции: отмечаются нарушения функции сердца, глухость тонов, снижение АД, аритмии, изменения на ЭКГ. Могут возникать даже миокардиты, перикардиты, острые инфаркты миокарда. Поражения нервной системы характеризуются головной болью, психомоторным возбуждением, энцефаломиелитами с развитием парезов и параличей. Лабораторные показатели крови могут широко варьироваться: от лейкоцитоза и лейкопении на высоте процесса до эозинофилии, тромбоцитопении, снижения свертываемости крови и гипогликемии. По тяжести течения сывороточную болезнь принято делить на легкую форму, часто встречающуюся в виде отдельных симптомов, сыпи, лимфаденопатии; среднетяжелую форму – с развернутой клинической картиной, постоянным увеличением лимфоузлов, изменениями в сердечно-сосудистой системе; и тяжелую – с острым началом, генерализованной сыпью, гиперемией, затруднением дыхания, отеками лица, рук, болями в мышцах, суставах в течении 3-5 недель с вероятностью формирования хронических форм [4, 6, 9].

Каковы же принципы назначения пассивной иммунопрофилактики и иммунотерапии? По данным целой плеяды авторов, выделяются несколько основных принципов: сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, беременность и период лактации являются противопоказаниями к назначению иммуноглобулинов. Наличие первичных иммунодефицитов с полной неспособностью к выработке иммуноглобулинов любых классов в анамнезе является абсолютным противопоказанием к этому виду терапии. Лечение иммуноглобулинами пациентов с системными заболеваниями крови, соединительно ткани, гломерулонефритом проводят на фоне базовой терапии. В каждый момент времени терапии необходим учет всех возможных осложнений. Наиболее применима же пассивная иммунотерапия у лиц из группы риска: детей с незрелой иммунной системой, ослабленных больных, пожилых людей. Также, иммунотерапия обладает высокой эффективностью при применении у пациентов с затянувшимися вирусными инфекциями. Традиционная схема применения пассивной иммунотерапии – дробное введение с интервалом 1-5 дней – нежелательна, так как в таком случае вероятен запуск антителообразования против самого вводимого препарата с нивелированием его эффекта. Более предпочтительно введение больших доз препаратов, но небольшое число раз – 2 – 3 раза с интервалом 24 – 48 ч.

**Выводы.** Как показано выше, иммуноглобулиновые препараты обладают широким спектром действия: разрушительным на микроорганизмы, продукты их жизнедеятельности, иммуностропным, клиническим. Практическое же применение препаратов сыворотки заключается в иммунодиагностике, пассивной иммунопрофилактике, неспецифической стимуляции прививочного иммунитета, иммуномодуляции/коррекции, патогенетической серологической терапии инфекционных, соматических, иных, заболеваний, иммунозамещении недостаточности гуморальных защитных факторов при первичных и вторичных иммунодефицитах, иммуностропном лечении неинфекционных заболеваний, лечения,



коррекции аллергических осложнений и заболеваний, регуляции иммунологического гомеостаза, иммунотерпевтического общеклинического пособия при иммунозависимых и иммуно-ассоциированных патологических процессах.

*Литература.*

1. Ermakov EA, Nevinsky GA, Buneva VN. Immunoglobulins with Non-Canonical Functions in Inflammatory and Autoimmune Disease States. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 29;21(15):5392. doi: 10.3390/ijms21155392. PMID: 32751323; PMCID: PMC7432551.
2. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Use of Intravenous Immunoglobulins in Sepsis Therapy-A Clinical View. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 3;21(15):5543. doi: 10.3390/ijms21155543. PMID: 32756325; PMCID: PMC7432410.
3. Maibom-Thomsen SL, Trier NH, Holm BE, Hansen KB, Rasmussen MI, Chailyan A, Marcatili P, Højrup P, Houen G. Immunoglobulin G structure and rheumatoid factor epitopes. *PLoS One.* 2019 Jun 14;14(6):e0217624. doi: 10.1371/journal.pone.0217624. PMID: 31199818; PMCID: PMC6568389.
4. Na IK, Buckland M, Agostini C, Edgar JDM, Friman V, Michallet M, Sánchez-Ramón S, Scheibenbogen C, Quinti I. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. *Eur J Haematol.* 2019 Jun;102(6):447-456. doi: 10.1111/ejh.13223. Epub 2019 Mar 24. PMID: 30801785; PMCID: PMC6849602.
5. Navarro-Triviño FJ, Pérez-López I, Ruíz-Villaverde R. Dermatology and Immunoglobulin Therapy: Who to Treat and How to Administer Immunoglobulins. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2018 May;109(4):323-330. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2017.11.009. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29429551.
6. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, El-Gamal Y, Harville TO, Hossny E, Mazer B, Nelson R, Secord E, Jordan SC, Stiehm ER, Vo AA, Ballow M. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Mar;139(3S):S1-S46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28041678.
7. Pleguezuelo DE, Sánchez-Ramón S. New choices for treatment with subcutaneous immunoglobulins. *Med Clin (Barc).* 2017 Jan 20;148(2):86-90. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2016.09.037. Epub 2016 Dec 2. PMID: 27919413
8. Ramus B, Benbrahim O, Chérin P. Utilisation des immunoglobulines humaines intraveineuses et sous-cutanées [Use of intravenous and subcutaneous human immunoglobulins]. *Soins.* 2019 Mar;64(833):13-18. French. doi: 10.1016/j.soin.2019.01.016. PMID: 30879622.
9. Schofield JR, Chemali KR. How We Treat Autoimmune Small Fiber Polyneuropathy with Immunoglobulin Therapy. *Eur Neurol.* 2018;80(5-6):304-310. doi: 10.1159/000498858. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30889595.
10. Spisak N, Walczak AM, Mora T. Learning the heterogeneous hypermutation landscape of immunoglobulins from high-throughput repertoire data. *Nucleic Acids Res.* 2020 Nov 4;48(19):10702-10712. doi: 10.1093/nar/gkaa825. PMID: 33035336; PMCID: PMC7641750.
11. Sun Y, Huang T, Hammarström L, Zhao Y. The Immunoglobulins: New Insights, Implications, and Applications. *Annu Rev Anim Biosci.* 2020 Feb 15;8:145-169. doi: 10.1146/annurev-animal-021419-083720. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31846352.
12. Waldmann H. Human Monoclonal Antibodies: The Benefits of Humanization. *Methods Mol Biol.* 2019;1904:1-10. doi: 10.1007/978-1-4939-8958-4\_1. PMID: 30539464.
13. Williams SJ, Gupta S. Anaphylaxis to IVIG. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2017 Feb;65(1):11-19. doi: 10.1007/s00005-016-0410-1. Epub 2016 Jul 13. PMID: 27412077.
14. А.М.Земсков, В.М. Земсков, Н.П. Мамчик. Эпидемиология и инфекционная иммунология. Изд – во Феникс, 2021, 317 с.
15. Василев, Ч. Л. Иммуноглобулины человека как иммуномодулирующие препараты / Ч. Л. Василев, О. В. Старкина // Молекулярная биология. – 2019. – Т. 53. – № 5. – С. 860-870. – DOI 10.1134/S002689841905015X.
16. Воробьев А.М. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. МИА, 2008, 720 с.

17. Генералов, С. В. Биоэтические аспекты совершенствования производства антирабического иммуноглобулина в России / С. В. Генералов, Е. Г. Абрамова, Ю. К. Гаврилова // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2020. – Т. 20. – № 2. – С. 89-96. – DOI 10.30895/2221-996X-2020-20-2-89-96.

18. Диагностика образцов ВАСТЕС иммуноглобулинами гипериммунных сывороток мышей, полученных против модифицированных антигенов клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis* / И. В. Козлова, В. Г. Авдиенко, С. С. Бабаян [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 10. – С. 25-30. – DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-10-25-30.

19. Жарникова, И. В. Биотехнологические разработки высокоактивных и специфичных иммуноглобулинов флуоресцирующих диагностических путем применения бифункционального аффинного сорбента / И. В. Жарникова, Т. В. Жарникова, Т. В. Таран // Символ науки: международный научный журнал. – 2016. – № 2-1(14). – С. 31-33.

20. Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов у пациентов с первичными иммунодефицитами в Российской Федерации / А. А. Мухина, И. Н. Абрамова, Н. Б. Кузьменко [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19. – № S4. – С. 18-29. – DOI 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-18-29.

21. Зверев В.В., Хаитов Р.М. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Краткое издание. ГЭОТАР-Медиа, 2014, 836 с.

22. Иммуноглобулин е и его роль в развитии аллергических реакций / И. В. Пронина, В. О. Поносова, А. И. Черемных, И. С. Русских // Международный студенческий научный вестник. – 2020. – № 6. – С. 21.

23. Клиническая иммунология и аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Под редакцией акад. РАН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной, М., 2015, 91 с.

24. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммунология и вакцины нового поколения. – ГЭОТАР-Медиа, 2011, 711 с.

25. Препараты иммуноглобулина человека нормального: эволюция взглядов на показания к применению / Ю. В. Олефир, В. А. Меркулов, В. Д. Мосягин [и др.] // Фарматека. – 2015. – № 20(313). – С. 32-37.

26. Шитикова, М. Г. Иммуноглобулин А (IgA): строение, рецепторы взаимодействия, селективный дефицит / М. Г. Шитикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2019. – № 1. – С. 52-60. – DOI 10.14427/jipai.2019.1.52.

#### **Abstract.**

**A.M. Zemskov, V.A. Zemskova, N.I. Bakuleva, A.B. Glagoleva, O.J. Shiryaev**

### **IMMUNOGLOBULINS – PRESENT AND FUTURE OF IMMUNOTHERAPY: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL EXPERIENCE**

*Voronezh State Medical University after N. N. Burdenko,*

*Dep. of Microbiology, Department of Psychiatry and Addictology*

A therapy of different pathologies still arises a question about the most effective ways of treatment. Scientists all over the world are still looking for an answer. A large measure of success has been achieved by immunological studies, showed a high potential of immunoglobulins in treatment of different pathologies. Immunoglobulins are blood proteins, produced by B – lymphocytes and plasma cells. Immunoglobulins perform a number of functions, the main of which is a protective function, triggered by “binding” and neutralization of foreign antigens (bacteria, viruses, fungi, parasites and protein toxins). For an average person, a number of immunoglobulins is about 25% of blood serum proteins. Actual studies triggered a production of so-called adaptive therapy. This type of treatment, based on transfer of active immunoglobulins to the place of immune response, has an acknowledged importance nowadays and promising future. Immunoglobulins has a destroying influence on microorganisms and bacteria and also immunotropic influence. Its practical application in clinical medicine can't be overestimated: functions of immunoglobulins spread away from immunodiagnostics and immunoprophylaxis to non-specific stimulation of inoculation and immunocorrection of different infections and somatic pathologies. Also, immune proteins regulate an immunologic homeostasis and play a great role in treatment of immunodependent pathologies. However, there might be cases of treatment side effects. Nevertheless, using of hybridoma clones can solve an amount of preventive, diagnostic and therapeutic problems.

**Keywords:** immunity, immunoglobulins, immunocorrection, immunoprophylaxis, monoclonal

antibodies

### References.

1. Ermakov EA, Nevinsky GA, Buneva VN. Immunoglobulins with Non-Canonical Functions in Inflammatory and Autoimmune Disease States. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 29;21(15):5392. doi: 10.3390/ijms21155392. PMID: 32751323; PMCID: PMC7432551.
2. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Use of Intravenous Immunoglobulins in Sepsis Therapy-A Clinical View. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 3;21(15):5543. doi: 10.3390/ijms21155543. PMID: 32756325; PMCID: PMC7432410.
3. Maibom-Thomsen SL, Trier NH, Holm BE, Hansen KB, Rasmussen MI, Chailyan A, Marcatili P, Højrup P, Houen G. Immunoglobulin G structure and rheumatoid factor epitopes. *PLoS One.* 2019 Jun 14;14(6):e0217624. doi: 10.1371/journal.pone.0217624. PMID: 31199818; PMCID: PMC6568389.
4. Na IK, Buckland M, Agostini C, Edgar JDM, Friman V, Michallet M, Sánchez-Ramón S, Scheibenbogen C, Quinti I. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. *Eur J Haematol.* 2019 Jun;102(6):447-456. doi: 10.1111/ejh.13223. Epub 2019 Mar 24. PMID: 30801785; PMCID: PMC6849602.
5. Navarro-Triviño FJ, Pérez-López I, Ruíz-Villaverde R. Dermatology and Immunoglobulin Therapy: Who to Treat and How to Administer Immunoglobulins. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2018 May;109(4):323-330. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2017.11.009. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29429551.
6. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, El-Gamal Y, Harville TO, Hossny E, Mazer B, Nelson R, Secord E, Jordan SC, Stiehm ER, Vo AA, Ballou M. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Mar;139(3S):S1-S46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28041678.
7. Pleguezuelo DE, Sánchez-Ramón S. New choices for treatment with subcutaneous immunoglobulins. *Med Clin (Barc).* 2017 Jan 20;148(2):86-90. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2016.09.037. Epub 2016 Dec 2. PMID: 27919413
8. Ramus B, Benbrahim O, Chérin P. Utilisation des immunoglobulines humaines intraveineuses et sous-cutanées [Use of intravenous and subcutaneous human immunoglobulins]. *Soins.* 2019 Mar;64(833):13-18. French. doi: 10.1016/j.soins.2019.01.016. PMID: 30879622.
9. Schofield JR, Chemali KR. How We Treat Autoimmune Small Fiber Polyneuropathy with Immunoglobulin Therapy. *Eur Neurol.* 2018;80(5-6):304-310. doi: 10.1159/000498858. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30889595.
10. Spisak N, Walczak AM, Mora T. Learning the heterogeneous hypermutation landscape of immunoglobulins from high-throughput repertoire data. *Nucleic Acids Res.* 2020 Nov 4;48(19):10702-10712. doi: 10.1093/nar/gkaa825. PMID: 33035336; PMCID: PMC7641750.
11. Sun Y, Huang T, Hammarström L, Zhao Y. The Immunoglobulins: New Insights, Implications, and Applications. *Annu Rev Anim Biosci.* 2020 Feb 15;8:145-169. doi: 10.1146/annurev-animal-021419-083720. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31846352.
12. Waldmann H. Human Monoclonal Antibodies: The Benefits of Humanization. *Methods Mol Biol.* 2019;1904:1-10. doi: 10.1007/978-1-4939-8958-4\_1. PMID: 30539464.
13. A.M. Zemskov, V.M. Zemskov, N. P. Mamchik. *Epidemiology and immunology of infections.* Fenix Publics, 2021, p. 317
14. Vasilev Ch. L. Human immunoglobulins as immunomodulating drugs / Ch. L. Vasilev, O. V. Starkina // *Molecular biology.* – 2019. – Vol. 53. – № 5. – pp. 860-870. – DOI 10.1134/S002689841905015X.
15. Vorobyev A.M. *Medical microbiology, virology and immunology.* MIA, 2008, p. 720
16. Generalov S.V. Bioethical aspects of updating in rabies vaccine production in Russia / S.V. Generalov, E.G. Abramova, Y. K. Gavrilova // *Biodrugs. Prophylaxis, diagnostics, treatment.* – 2020. – Vol. 20. – № 2. – pp. 89-96. – DOI 10.30895/2221-996X-2020-20-2-89-96.
17. Diagnostics of “BACTEC” using immunoglobulins of hyperreactive serums if mice in aspect of antigens of Mycobacterium tuberculosis / I.V. Kozlova, V.G. Avdienko, S.S. Babayan et al // *Tuberculosis and respiratory tract diseases.* – 2019. – Vol. 97. – № 10. – pp. 25-30. – DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-10-25-30.

18. Zharnikova I.V. Biotechnological production of active and specific luminescent diagnostic immunoglobulins using bifunctional affine sorbent / I.V. Zharnikova, T.V. Zharnikova, T.V. Taran // Symbol of science: international scientific journal. – 2016. – № 2-1(14). – pp. 31-33.

19. Substitution therapy of immunoglobulins in patients with primary immunodeficiency in Russian Federation / A.A. Mukhina, I.N. Abramova, N.B. Kuzmenko et al. // Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics. – 2020. – Vol. 19. – № S4. – pp. 18-29. – DOI 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-18-29.

20. Zverev V.V., Khaitov R.M. Vaccines and vaccination. National manual. Short edition. GEOTAR-Media, 2014, p. 836

21. IgE and its role in dependence of allergic reactions / I.V. Pronina, V.O. Ponosova, A.I. Cheremnykh, I.S. Russkikh // International student scientific Bulletin. – 2020. – № 6. – p. 21.

22. Khaitov R.M., Ataullahanov R.I. Immunotherapy. Clinical manual. / Moscow.: GEOTAR-Media, 2012, p. 669

23. Petrov R.V., Khaitov R.M. Immunology and newly introduced vaccines. – GEOTAR-Media, 2011, p. 711

24. Human Immunoglobulins: evolution of views on evidence of use / Y.V. Olefir, V.A. Merkulov, V.D. Mosyagin et al. // Pharmateca. – 2015. – № 20(313). – pp. 32-37.

25. Shitikova M.G. IgA: a structure, active receptors, selective deficiency / M.G. Shitikova // Immunopathology, allergology, infectology. – 2019. – № 1. – pp. 52-60. – DOI 10.14427/jipai.2019.1.52.

**Сведения об авторах:** Земсков Андрей Михайлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедры микробиологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Земскова Вероника Андреевна – к.м.н., доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Бакулева Надежда Ильинична – аспирант кафедры психиатрии с наркологией ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; врач – психиатр КУЗ ВО ВОКПНД; Глаголева Анна Борисовна – аспирант кафедры психиатрии с наркологией ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; врач – психиатр КУЗ ВО ВОКПНД; Ширяев Олег Юрьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедры психиатрии с наркологией ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.