

ВНУТРИВЕННЫЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ: МЕХАНИЗМЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ

Лазанович В.А., Просекова Е.В.

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Владивосток, Россия

Резюме. Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) представляют собой наиболее широко используемые в настоящее время, иммунобиологические лекарства, получаемые из донорской крови. Они содержат антитела, в подавляющем большинстве класса IgG, полученные из пулов плазмы от 3 000 до 15000 доноров (не менее от 1000 доноров, согласно международным требованиям и руководствам) и уже более 40 лет используются при терапии различных заболеваний. Первое время их применение носило сугубо иммунозаместительный характер при первичных иммунодефицитных состояниях, но в последние годы клинические и экспериментальные данные, показывают эффективность ВВИГ при системных и аутоиммунных заболеваниях, при иммунологическом бесплодии и невынашивании беременности, в трансплантологии, гематологии и других областях медицины. Их эффективность связывают с иммуномодулирующими эффектами. Растет количество публикаций посвященной этой теме, понимание механизмов терапевтических эффектов ВВИГ, которые базируются на последних фундаментальных и клинических научных открытиях в этой области. В тоже время много остается не ясным, противоречивым, а некоторые данные носят и вовсе взаимоисключающий характер. Все это обуславливает интерес к данной группе лекарственных средств. Цель данной статьи — обобщить основные известные механизмы лечебных эффектов, результаты последних исследований в данной области, и возможные перспективные направления использования ВВИГ в будущем.

Ключевые слова: внутривенные иммуноглобулины, терапия, механизм

История терапии иммуноглобулинами берет начало в 1944 — 1945 годах, когда Ordman С. и Stokes J., у детей, а затем и у американских солдат, впервые внутримышечно применили препараты нормального сывороточного гамма - глобулина для лечения, профилактики кори, инфекционного гепатита [51, 64]. Есть данные еще более раннего использования иммуноглобулинов уже с середины 30-х годов [33, 63]. В 1952 г. американский педиатр О. Брутон впервые ввел внутримышечно иммуноглобулины (так называемую фракцию Кона II), мальчику, страдающему рецидивирующей пневмококковой инфекцией, у которого были диагностированы низкие по-

казатели сывороточного иммуноглобулина IgG [16]. Во время первого доклада, сначала мало кто оценил последствие его семейных наблюдений. В дальнейшем, его коллеги доктора Janeway С.А., и Gitlin D., ввели использование иммуноглобулинов в стандарт терапии пациентам с иммунодефицитом антител, страдающих хроническими заболеваниями легких — пневмонией и другими синопульмональными инфекциями [11]. А с 1956 г. и в Великобритании, введение внутримышечного иммуноглобулина становится обязательным при гипогаммаглобулинемиях.

Иммуноглобулины для в/в ведения появились в 70-х годах прошлого столетия. Они имели ма-

Авторы:

Лазанович В.А. — к.м.н., ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Владивосток, Россия

Просекова Е.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Владивосток, Россия

Адрес для переписки:

Лазанович Владимир Анатольевич
к.м.н., ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики,
общей и клинической иммунологии ГБОУ ВПО «Тихоокеанский
государственный медицинский университет» Минздрава России
690062, Россия, г. Владивосток, пр. 100-я Владивостока, 14-49.
Тел.: 8 (914) 703-45-09.
E-mail: immuno2003@mail.ru

Поступила 21.02.2014

Принята к печати 26.03.2014

© Лазанович В.А., Просекова Е.В., 2014

лую степень очистки, проходили обработку алкилированием, теряя при этом функциональную активность, обладали слабым иммуномодулирующим действием и массой побочных эффектов, вызывая озноб, лихорадку, шок, ДВС-синдром. В связи с чем, рамки применения первых ВВИГ ограничивались только иммунозаместительной терапией у пациентов с первичными иммунодефицитами. С появлением в начале 80-х препаратов ВВИГ второго поколения ситуация изменилась. Их отличительной особенностью было наличие интактных молекул иммуноглобулина IgG с полноценными в функциональном отношении Fc-фрагментами. В качестве стабилизатора они содержали сахара, а впоследствии аминокислоты, в итоге имели гораздо меньше нежелательных побочных эффектов.

В 1981 г. P. Imbach и соавт., впервые описали положительный эффект на введение ВВИГ у детей с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Они отмечали, что доза 400 мг/кг 5 дней подряд способствовала быстрому восстановлению тромбоцитов [35]. По сути именно с этого времени можно говорить о начале эры широкого использования ВВИГ.

В клинической практике используются ВВИГ трех принципиальных видов. «Стандартные», содержащие в основном IgG, «специфические» (гипериммунные), с более высоким содержанием антител (например, против цитомегаловируса или вируса гепатита В) и «обогащенные», в которых помимо антител класса IgG, присутствуют IgM, и IgA, против вирусных и бактериальных патогенов. Гипериммунные и обогащенные имеют строго очерченные показания, тогда как стандартные ВВИГ применяют при различных заболеваниях, а их лечебные эффекты обусловлены широким иммуномодулирующим потенциалом. Основные механизмы терапевтических эффектов донорских антител класса IgG, а также иных молекул, содержащихся в стандартных ВВИГ, мы рассмотрим подробнее.

Специфические иммуноглобулины — антитела IgG занимают одно из центральных мест в адаптивном иммунном ответе. W.A. Sewell и соавт., предложили подход к пониманию терапевтического потенциала ВВИГ основанный на бифункциональном строении этих уникальных молекул. С одной стороны, они специфически взаимодействуют с антигеном, а с другой, способны запускать эффекторные механизмы по уничтожению, с вовлечением клеток иммунной системы и факторов неспецифической защиты

[60]. Выделяют эффекты IgG связанные с фрагментами F(ab) с гипервариабельными участками, для взаимодействия с антигеном, Fc областью, через которую реализуются эффекторные функции, путем связывания с рецепторами FcγR на клетках иммунной системы, белками системы комплемента и иммунорегуляторными молекулами, содержащимися в препаратах ВВИГ.

Эффекты, обусловленные F(ab) вариабельной областью специфично взаимодействующей непосредственно с антигеном.

Препараты иммуноглобулина содержат широкий спектр антител и оказывают прямое действие (агглютинация, опсонизация, нейтрализация) против основных бактериальных агентов (*Haemophilus influenzae*, *pneumococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella*, *Pseudomonas* и др.), что обуславливает их высокую клиническую эффективность. Долгое время иммунозаместительная терапия была основным показанием для назначения данных иммунобиологических препаратов, у больных с врожденными и приобретенными иммунодефицитами (ожоговая болезнь, онкологические заболевания, тяжелые энтеропатии, тяжелый сепсис и септический шок) с выраженной недостаточностью гуморального звена иммунитета. Данные заболевания остаются одними из основных показаний их использования и в настоящее время. Однако необходимо учесть, что содержание уровня специфических антител против тех или иных инфекционных агентов могут отличаться не только в разных коммерческих препаратах, но и между партиями одного и того же производителя [45]. Это связано с различиями в технологии производства, заготовкой плазмы доноров проживающих в разных регионах и климатических поясах.

ВВИГ содержат антитела и против суперантигенов, которые способны связывать молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС II) и фрагмент Vβ-клеточного TCR-рецептора на поверхности Т-клеток. В результате чего происходит неспецифическая поликлональная активация CD4 лимфоцитов. К суперантигенам относятся стафилококковый энтеротоксин TSST-1 (toxic shock syndrome toxin-1), который часто является триггером синдрома токсического шока. S. Takei и соавт., было продемонстрировано, что ВВИГ содержат нейтрализующие антистафилококковые антитела против суперантигенов и способны подавлять неспецифическую активацию Т-клеток [65]. Подобный механизм

лежит в основе терапевтической эффективности ВВИГ при болезни Кавасаки.

ВВИГ способны подавлять антиген специфическую пролиферацию Т-лимфоцитов, у пациентов с рассеянным склерозом, без активации апоптоза клеток, через рецептор CD95 (Fas/APO-1) [1]. В другом исследовании напротив, Viard I. и соавт., было показано, что ВВИГ содержат FAS-блокирующие антитела и могут подавлять апоптоз кератиноцитов при токсическом эпидермальном некролизе (TEN) [71].

Спектр иммуномодулирующих эффектов ВВИГ связан далеко не только с содержанием широкого спектра антител против патогенных микроорганизмов. Выявлено, что данные препараты содержат антитела к аминокислотной последовательности Arg-Gly-Asp (RGD) межклеточного матрикса и белков системы комплемента, которые являются лигандами для $\beta 1$, $\beta 3$ и $\beta 5$ интегринов, могут влиять на межклеточные взаимодействия, снижая адгезию клеток, в частности тромбоцитов, и активированных В-лимфоцитов [70]. Так, например, M. Jerzak и соавт., было установлено, что у женщин с привычным невынашиванием, введение ВВИГ снижает адгезию Т-лимфоцитов к межклеточному матриксу, что способствует успешному течению беременности [36]. У пациентов с тяжелым атопическим дерматитом, ВВИГ понижают уровень экспрессии молекул межклеточной адгезии ICAM-1, ELAM-1 и эозинофильного катионного протеина (ECP), по сравнению с пациентами получавших традиционную терапию кортикостероидами [34]. Блокирующие действие антител в конечном итоге, препятствует рециркуляции/миграции активированных иммунных клеток, подавляет воспалительную реакцию.

ВВИГ получают, в том числе из донорской плазмы рожавших женщин, считают, что во многом именно за счет этого они содержат большое количество антиидиотипических антител к антигенам человека. Наличие таких антител является еще одним важным механизмом иммуномодулирующего действия ВВИГ осуществляемым путем регуляции сетевых взаимодействий идиотип-антиидиотип при аутоиммунных заболеваниях. F. Rossi и соавт., впервые было показано в тестах *in vitro*, что антиидиотипические антитела могут связывать патогенные аутоантитела, предполагают, что они способны предотвращать связывание аутоантигенов и в естественных условиях [57, 67, 58]. Антиидиотипические аутоантитела могут также связываться с переменными областями ре-

цепторов антигенов, что делает В и Т-клеточную активацию аутоантигенами невозможной [48]. Данные антитела в конечном итоге ингибируют аллоиммунизацию к HLA-I класса, что особенно перспективно у высоко HLA-сенситизированных пациентов в трансплантологии, акушерстве [59, 39]. Так, например, в трансплантологии, с целью десенсибилизации у пациентов с высоким уровнем анти-HLA антител и риском отторжения, все чаще используют ВВИГ и Ритуксимаб (химерные анти-CD20 моноклональные антитела). Показаны хорошие результаты данной комбинации при трансплантации почек, сердца, тонкого кишечника [32, 40, 41, 72]. Все больше данных за эффективность трехкомпонентного протокола десенсибилизации, который включает предтрансплантационный плазмаферез, введение низких доз внутривенного иммуноглобулина (100 мг / кг) и ритуксимаба [18, 37, 66].

Эффекты, связанные с взаимодействием антител Fc-рецепторами (Fc γ R) на эффекторных клетках.

Существуют несколько типов рецепторов на поверхности клеток для IgG [28, 55]. Рецептор Fc γ RI (CD64) обладает высоким аффинитетом (сродством) и может активироваться единственной молекулой IgG (в виде мономера), присутствует в основном на макрофагах/моноцитах. Fc γ RII (CD32), экспрессируется многими клетками и характеризуется низким сродством к IgG, связывается только в составе иммунных комплексов или в качестве опсонина. Fc γ RIII (CD16) с низким аффинитетом экспрессируется макрофагами, Т-клетками и в большей мере НК-клетками. Результатом связывания Fc фрагмента молекулы иммуноглобулина IgG в виде мономера или иммунных комплексов с соответствующими рецепторами на клетках, является ингибирование (Fc γ RIIb) или активации (Fc γ RI и Fc γ RIII) последних [25, 62].

Конкурентное связывание антител содержащихся в ВВИГ с FcR на макрофагах ретикулоэндотелиальной системы значительно снижает экспрессию Fc γ RIII на моноцитах, предотвращая аутоиммунную тромбоцитопению при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (ИТП) [26, 27]. Взаимодействие экзогенных антител с рецептором Fc γ RIIb на В-лимфоцитах ведет к ингибированию активационных сигналов посредством цитоплазматической части рецептора ITIM (Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif).

Ингибирующий сигнал, опосредованный через Fc γ RIIb связан с процессом блокирования

поступлении Ca^{2+} в клетку, тормозя дегрануляцию тучных клеток, фагоцитоз, антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) [22, 74]. Механизм супрессии через данный тип рецептора является ключевым в контроле над аутореактивными клетками.

Коэкспрессия активирующих и ингибирующих сигналов на клетке опосредованных через Fc-рецепторы определяет порог ее активации [50]. Потеря сбалансированности адаптивного иммунного ответа в эффекторной стадии может приводить к неконтролируемым реакциям, активации В-лимфоцитов и дендритных клеток (ДК), способствовать развитию в частности, аутоиммунных заболеваний. Считают, что взаимодействие антител IgG с данным типом рецепторов, которые представлены на различных иммунокомпетентных клетках обуславливает основной иммуномодулирующий эффект ВВИГ при различных заболеваниях.

Введение ВВИГ может оказывать влияние на уровень собственных антител через неонатальный рецептор FcRn [54]. Данный рецептор, осуществляет функцию переноса через эпителиальные клетки, путем эндоцитоза IgG, позволяя плоду и новорожденному усваивать материнские иммуноглобулины из крови или грудного молока, в постнатальном периоде и оказывает регулирующее влияние на гомеостаз IgG в организме [56]. FcRn структурно связан с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I и обнаруживается на клетках эндотелия, эпителиальных клетках молочной железы, печени, кишечника, почек, а также на антигенпрезентирующих клетках, моноцитах, макрофагах и дендритных клетках [30, 31]. Связывание IgG с FcRn, pH-зависимый процесс, происходит в кислой среде на эндосомах, это защищает от переноса молекулы иммуноглобулина к поверхности клетки и высвобождению их в щелочную среду крови, в которой они быстро диссоциируют. Введение экзогенных антител, приводит к «захвату» неонатальных FcRn, нарушая утилизацию и способствуя усилению катаболизма собственных аутоантител при патологических процессах [60]. Кроме того, последние данные К. Baker и соавт., показывают центральную роль FcRn в кросс-презентации антигена ДК с фенотипом CD8-CD11b^+ из IgG-содержащих иммунных комплексов CD8^+ лимфоцитам. Это делает неонатальный FcRn потенциальной терапевтической мишенью, с целью модуляции Т-клеточного ответа, например при аутоиммунной патологии [5, 6].

Появились исследования, которые показывают, что ВВИГ индуцируют увеличение и функциональную активность Т-клеток $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{FoxP3}^+$ (Tregs) усиливая их супрессивное влияние. Это может быть полезным при терапии аутоиммунных заболеваний, в трансплантологии [47]. В частности, Т. Tha-In и соавт., отмечают, что введение ВВИГ подавляет аллогенный Т-клеточный ответ, вызывая прямую активацию Tregs при пересадке кожи у мышей, способствуя приживлению аллотрансплантата [68]. Однако молекулярные механизмы модулирующего влияния ВВИГ, на данный тип иммунорегуляторных клеток до недавнего времени, были не до конца понятными. De Groot A.S. и соавт., недавно обнаружили новый эпитоп - «Tregitopes», содержащийся в высоко консервативных каркасных областях Fab и Fc (CH1 и CH2 доменов) молекулы иммуноглобулина G [23, 20]. Он обладает высоким сродством к молекулам МНС II класса и может вызывать увеличение Tregs, продукцию ими цитокинов, модуляцию иммунного ответа путем влияния на ДК. Данный пептид может, по мнению авторов, объяснить индукции иммунологической толерантности через стимулирование Tregs и противовоспалительный эффект ВВИГ при различных заболеваниях. Похожие «Tregitopes» пептиды обнаружены и на других, помимо IgG, аутологических белках. Все это в дальнейшем, по мнению исследователей, может привести к смене парадигмы в лечении аутоиммунных заболеваний [19].

Эффекты, связанные с ослаблением комплемент - опосредованного повреждения органов и тканей.

В тестах *in vitro*, с сенсibilизированными эритроцитами морских свинок, была показана способность экзогенных антител связывать активные компоненты системы комплемента C3b, C4b и C1q, тем самым предотвращая их доступ к опсонизированным клеткам-мишеням, активацию C5b-9 мембраноатакующего комплекса, отложением на таргетной поверхности, с последующим комплемент - опосредованным повреждением тканей [7, 49]. Кроме того, донорские иммуноглобулины могут снижать активацию комплемента, способствуя физиологическому расщеплению C3b в иммунных комплексах. Было показано, что защита C3b-IgG комплексов от инактивации факторами Н и I, подавляется высокими дозами IgG [46]. Данные терапевтические эффекты ВВИГ, наиболее значимы в лечении больных с комплемент опосредованным механизмом воспаления, тяжелым дерматомитозом, предотвращая комплементзависимую

микроангиопатию, а также при синдроме Гийена-Барре и миастении [73].

ВВИГ содержат фракции натуральных антигенов к целому ряду иммунорегуляторных молекул, интерлейкину-1 α (IL-1 α) и фактору некроза опухоли - α (TNF α) [4, 12]. Отмечено, что введение ВВИГ стимулирует индукцию растворимых рецепторов IL-1ra и TNFRs, влияя на цитокиновую сеть, оказывая модулирующее влияние и терапевтические эффекты. Показано, в исследованиях *in vitro*, что антитела к интерферону - гамма (IFN γ) содержащиеся в ВВИГ не только подавляют продукцию данного цитокина, но и пролиферацию Т-лимфоцитов. Наибольший уровень таких антител и данные эффекты отмечены у специфических ВВИГ против ЦМВ и гепатита В [24]. Кроме того ВВИГ могут содержать растворимые рецепторы к CD4, CD8 и HLA молекулам, оказывая ингибирующее влияние на иммунный ответ [14].

Еще одним из механизмов терапевтического эффекта ВВИГ при аутоиммунных болезнях, трансплантации органов и системных воспалительных процессах, является их способность подавлять дифференцировку и пролиферацию ДК. ВВИГ ингибируют экспрессию костимулирующих молекул CD40, ICAM-1, CD80/CD86 на поверхности ДК. Модулируют секрецию ими цитокинов, снижая продукцию IL-12, необходимого дифференцировочного сигнала для наивных CD4 Т-клеток в направлении Th1 фенотипа, и одновременно повышая секрецию IL-10 данными клетками, что в свою очередь приводит к торможению ауто и алло - реактивной активации и пролиферации Т-клеток [8, 9].

На сегодняшний день это далеко не полный перечень иммуномодулирующих эффектов, которые оказывают ВВИГ, что делает их чрезвычайно ценным и перспективным средством терапии [44]. В последнее время все чаще их используют за пределами официальных показаний (*off-label*), опираясь на положительные клинические эффекты при тех или иных заболеваниях и результаты последних исследований в данной области (табл. 1) [38, 43].

Необходимо отметить, что эффективность при многих заболеваниях не подтверждена мультицентровыми контролируемыми исследованиями. Это связано с одной стороны, редкостью тех или иных заболеваний и не возможностью проведения больших рандомизированных клинических исследований.

С другой, уровень титров антител против тех или иных патогенов в коммерческих ВВИГ не только отличный друг от друга, но и не поддается сравнению, так как нет единых международных стандартов, тестов применяемых для определения данного показателя. Препараты различных производителей отличаются по технологии производства, способах, стадиям инактивации вирусов, по составу стабилизаторов (например, мальтозы сахарозы, маннита), что влияет на их осмолярность, переносимость и прочее. В конечном итоге это может изменять терапевтические эффекты препаратов. Другими словами, они не поддаются стандартизации, не могут рассматриваться как эквивалентные и тем более не являются дженериками.

Перспективные направления исследований, которые расширяют понимание о механизмах действия и возможно позволят создать принципиально новые препараты ВВИГ в будущем.

Принято считать, что противовоспалительные эффекты при большинстве аутоиммунных расстройствах, можно достичь, используя так называемую «высокодозовую» терапию до 2г/кг стандартными ВВИГ. Целый ряд исследований, показывают, что за данный эффект отвечают не все, а лишь некоторые фракции IgG. Так была продемонстрирована высокая эффективность природных антиидиотипических антител, выделенных из общего пула иммуноглобулинов, в эксперименте на мышинной модели при миастении, антифосфолипидном синдроме, артрите и аутоиммунном энцефаломиелите у крыс [13, 15, 29].

Мы упоминали ингибирующий эффект ВВИГ опосредованный через Fc γ R рецепторы на презентацию антигена АПК при воспалении. . Aubin и соавт., показали, что иммуноглобулины способны подавлять аутоиммунное воспаление снижая активацию CD4⁺ клеток, Fc γ R - независимым способом [3]. Данный механизм осуществляется на внутриклеточном уровне, путем интернализации IgG, внутрь на эндосомы антигенпрезентирующих клеток и конкурировании их с антигенными пептидами для загрузки на молекулы МНС II. Это приводит к снижению специфического Т-клеточного иммунного ответа. Отмечено, что данный противовоспалительный эффект наиболее выражен у катионных IgG, которые присутствуют лишь в небольшом количестве в коммерческих ВВИГ. Механизм данного феномена заключается в том, что мембрана клетки содержит большое количество отрицательно

ТАБЛИЦА 1. ПЕРЕЧЕНЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРИ КОТОРЫХ ОТМЕЧЕНЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВВИГ (ПО JOLLES S 2005., С ДОПОЛНЕНИЯМИ)

Неврология	Гематология	Иммунология	Дерматология	Нефрология, ревматология, офтальмология и др.
Синдром Гийена Барре*	Иммунная тромбоцитопения*		Болезнь Кавасаки*	Васкулиты с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами
Мультифокусная нейропатия	Аллогенная трансплантация костного мозга*	Первичные иммунодефициты*: Х-сцепленная агаммаглобулинемия, общий переменный иммунодефицит, Гипер-IgM-синдром, Синдром Вискота-Олдриджа и др., ВИЧ у детей*,	Дерматомиозит	Системная красная волчанка
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	В-клеточный хронический лимфолейкоз*		Токсический эпидермальный некролиз	Аутоиммунная хориоретинопатия
Дерматомиозит и воспалительные миопатии	Связанная с В19-парвовирусом эритроплазия		Атопический дерматит, Буллезный пемфигоид	Аутоиммунный увеит
Миастения	Иммунная нейтропения	Вторичные иммунодефицитные состояния	Аутоиммунная крапивница	Пемфигоид
Синдром Ламберта-Итона	Иммунная гемолитическая анемия	Хронический лимфолейкоз, миеломная болезнь и др.	Склеромикседема Гангренозная пиодермия эритродермия	Ревматоидный артрит
Синдром «жесткого человека»	Аутоиммунные синдромы с антителами к VIII фактору свертывания крови			Болезнь Крона
				Антифосфолипидный синдром
				Повторные спонтанные аборты

* утверждены в официальных показаниях FDA (Агентство по контролю над лекарствами и пищевыми продуктами США) и в странах Европы.

заряженных гликопротеинов и это облегчает адсорбцию, а затем эндоцитоз катионных белков внутрь клетки. Поликлональные IgG, обладают высокой изменчивостью аминокислотных последовательностей, особенно CDR (Complimentarity Determining Region) области. Положительно заряженные аминокислоты цепи полипептида IgG, обладают большей адсорбционной способностью, следовательно, лучше взаимодействуют в частности с АПК. Фракция катионных иммуноглобулинов обладает большей ингибирующей активностью в отношении презентации антигена АПК и В-клетками, снижая активацию Т-клеток, что было успешно продемонстрировано в эксперименте на модели мышей иммунизированных овальбумином [52, 69]. Это позволяет предположить более значительный противовоспалительный эффект катионных иммуноглобулинов при аутоиммунных заболеваниях.

Известно, что определенные пулы антител, содержат большее количество сиаловой кислоты в Fc фрагментах молекулы иммуноглобулина. Данная кислота, при физиологическом pH, имеет суммарный отрицательный заряд, и может менять трехмерную структуру молекул в области CH2 домена. Связывание с лигандами, в первую очередь FcγRI, FcγRIIb, FcγRIIIa, FcRn на эффекторных клетках, влияет на антителзависимую клеточную цитотоксичность, активацию макрофагов/моноцитов, avidность и период полувыведения антител. В настоящее время, существуют технологии, например, подвергая специальной обработке молекулы иммуноглобулина лектинами, можно повысить концентрацию сиалилированных олигосахаридов в Fc-домене. Недавние исследования показывают, что такие сиалилированные фракции иммуноглобулина обладают большим, в десятки раз, противовоспалительным эффектом, чем нативные антитела. Это открыва-

ет новые перспективы для получения рекомбинантных сialiрированных Fc фрагментов молекул иммуноглобулина [2, 42].

Полученные данные показывают, что модификация физико-химических свойств молекул иммуноглобулина, методами фракционирования, не затрагивая специфичность, может усилить противовоспалительный эффект, повысить лечебные свойства ВВИГ. Возможно, это позволит в будущем использовать меньшие дозы ВВИГ для достижения потенциальных эффектов, соответственно снизит количество необходимой донорской плазмы, для производства ВВИГ, дефицит которой, в последние годы, все более очевиден.

Другим относительно недавним наблюдением является пересмотр роли димерной фракции иммуноглобулина в ВВИГ. Ранее именно с ней была связана плохая переносимость данных препаратов. В настоящее время появляется все больше работ, в которых указывается, что идиотип / антиидиотипические антитела IgG виде димеров обладают, иной, большей антигенной специфичностью в отличие от мономеров и могут быть более полезными при лечении аутоиммунных заболеваний.

Еще одной областью пристального внимания исследователей является изучение терапевтического потенциала естественных антиидиотипических антител иммуноглобулинов класса IgM и IgA и возможность их более широкого использования, через идиотип/антиидиотип взаимодействие. Естественные IgM продуцируемые В1 лимфоцитами, содержащиеся в некотором количестве и в ВВИГ, способны реагировать с аутореактивными IgG, другими словами они учувствуют в так называемых гомеостатических механизмах регуляции системы иммунитета, предотвращая развитие аутоиммунной патологии, например, после инфекционного повреждения тканей [61]. В некоторых моделях воспалительных заболеваний показаны противовоспалительные эффекты мономерной фракции IgA реализуемые через Fc α RI (CD89) посредством ингибирования сигнальной последовательности ITAM (Immunoreceptor tyrosine-based activation motif), предотвращая IgG-индуцированной фагоцитоз при гломеруло-

нефрите и IgE-опосредованное воспаление при бронхиальной астме [10, 53].

Заключение

Исторически сложилось, что терапия ВВИГ всегда носила эмпирический и инновационный характер. Исследования по изучению терапевтических эффектов зачастую шли параллельно, вместе с положительным клиническими эффектами, которые наблюдали исследователи. Надо признать, что остается она таковой и в наши дни. Положительные эффекты ВВИГ, которые наблюдают при различной патологии, складываются из целого ряда уже известных механизмов и в большей степени тех, которые только предстоит понять. Очевидно, что стандартные иммуноглобулины, которые применяют с целью иммуномодулирующей терапии, являются далеко не «стандартными». Производственный процесс влияет на состав, свойства, переносимость различных ВВИГ и конечном итоге может изменять терапевтические эффекты препаратов. Клинические исследования, анализ эффективности, с точки зрения доказательной медицины, основанные на стандартных подходах, не всегда применимы к данной группе препаратов и вызывают много споров.

Расширение областей применения, на фоне понимания все новых и новых механизмов, вскоре может качественно изменить наши представления об этих природных препаратах. Возможно, скоро появятся принципиально новые, узко «специализированные», более эффективные препараты, для лечения тех или иных заболеваний и прежде всего аутоиммунной природы, в трансплантологии, неврологии, и других областях. Результаты последних фундаментальных и клинических исследований, открывают новые перспективы для терапии заболеваний воспалительной, аутоиммунной природы, способствуют более осмысленному использованию ВВИГ. Несомненно, что применение данных препаратов должно подразумевать рациональный подход с учетом выбора доз, особенностей той или иной группы препаратов, знания и опыт медицинского персонала.

Список литературы / References

1. Aktas O., Waiczies S., Grieger U., Wendling U., Zschenderlein R., Zipp F. Polyspecific immunoglobulins (IVIg) suppress proliferation of human (auto) antigen-specific T cells without inducing apoptosis. *J. Neuroimmunol.*, 2001, Vol. 114, no. 1, pp. 160-167.

2. Anthony R.M., Nimmerjahn F., Ashline D.J., Reinhold V.N., Paulson J.C., Ravetch J.V. Recapitulation of IVIG anti-inflammatory activity with a recombinant IgG Fc. *Science*, 2008, Vol. 320, no. 5874, pp. 373-376.
3. Aubin E., Proulx D.P., Trépanier P., Lemieux R., Bazin R. Prevention of T cell activation by interference of internalized intravenous immunoglobulin (IVIg) with MHC II-dependent native antigen presentation. *Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 141, no. 3, pp. 273-283.
4. Aukrust P., Frøland S.S., Liabakk N.B. Release of cytokines, soluble cytokine receptors, and interleukin-1 receptor antagonist after intravenous immunoglobulin administration *in vivo*. *Blood*, 1994, Vol. 84, no. 7, pp. 2136-2143.
5. Baker K., Qiao S.W., Kuo T.T., Aveson V.G., Platzer B., Andersen J.T., Sandlie I., Chen Z., de Haar C., Lencer W.I., Fiebiger E., Blumberg R.S. Neonatal Fc receptor for IgG (FcRn) regulates cross-presentation of IgG immune complexes by CD8⁺CD11b⁺ dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, Vol. 108, pp. 9927-9932.
6. Baker K., Rath T., Lencer W.I. Cross-presentation of IgG-containing immune complexes. *Cell Mol. Life. Sci.*, 2013, Vol. 70, no. 8, pp. 1319-1334.
7. Basta M., Fries L.F., Frank M.M. High-dose intravenous immunoglobulin inhibits *in vitro* uptake of C4 fragments onto sensitized erythrocytes. *Blood*, 1991, Vol. 77, no. 2, pp. 376-380.
8. Bayry J., Lacroix-Desmazes S., Delignat S. Intravenous immunoglobulin abrogates dendritic cell differentiation induced by interferon-alpha present in serum from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2003, Vol. 48, no. 12, pp. 3497-3502.
9. Bayry J., Lacroix-Desmazes S., Carbonneil C. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood*, 2003, Vol. 101, no. 2, pp. 758-765.
10. Ben Mkaddem S., Rossato E., Heming N. Anti-inflammatory role of the IgA Fc receptor (CD89): from autoimmunity to therapeutic perspectives. *Autoimmun. Rev.*, 2013, Vol. 12, no. 6, pp. 666-669.
11. Berger M. Short analytical review: subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin. Immunol.* 2004, Vol. 112, no. 1, pp. 1-7.
12. Bhol K.C., Desai A., Kumari S. Pemphigus vulgaris: the role of IL-1 and IL-1 receptor antagonist in pathogenesis and effects of intravenous immunoglobulin on their production. *Clin. Immunol.*, 2001, Vol. 100, no. 2, pp. 172-180.
13. Blank M., Anafi L., Zandman-Goddard G. The efficacy of specific IVIG anti-idiotypic antibodies in antiphospholipid syndrome (APS): trophoblast invasiveness and APS animal model. *J. Int. Immunol.*, 2007, Vol. 19, no. 7, pp. 857-865.
14. Blasczyk R., Westhoff U., Grosse-Wilde H. Soluble CD4, CD8, and HLA molecules in commercial immunoglobulin preparations. *Lancet*, 1993, Vol. 341, pp. 789-790.
15. Bruley-Rosset M., Mouthon L., Chanseaud Y., Dhainaut F., Lirochon J., Bourel D. Polyreactive autoantibodies purified from human intravenous immunoglobulins prevent the development of experimental autoimmune diseases. *Lab. Invest.*, 2003, Vol. 83, no. 7, pp. 1013-1023.
16. Bruton O. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*, 1952, Vol. 9, pp. 722-728.
17. Blank M., Anafi L., Zandman-Goddard G., Krause I., Goldman S., Shalev E., Cervera R., Font J., Fridkin M., Thiesen H.J., Shoenfeld Y. The efficacy of specific IVIG anti-idiotypic antibodies in antiphospholipid syndrome (APS): trophoblast invasiveness and APS animal model. *J. Int. Immunol.*, 2007, Vol. 19, no. 7, pp. 857-865.
18. Böhmig G.A., Wahrman M., Bartel G. Transplantation of the broadly sensitized patient: what are the options? *Curr. Opin. Organ Transplant.*, 2011, Vol. 16, no. 6, pp. 588-593.
19. Cousens L.P., Najafian N., Mingozzi F., Elyaman W., Mazer B., Moise L., Messitt T.J., Su Y., Sayegh M., High K., Khoury S.J., Scott D.W., De Groot A.S. *In vitro* and *in vivo* studies of IgG-derived Treg epitopes (Tregitopes): a promising new tool for tolerance induction and treatment of autoimmunity. *J. Clin. Immunol.* 2013, Vol. 33, no. 1, pp. 43-49.
20. Cousens L.P., Tassone R., Mazer B.D. Tregitope update: mechanism of action parallels IVIg. *Autoimmun. Rev.* 2013, Vol. 12, no. 3, pp. 436-443.
21. Cousens L.P., Su Y., McClaine E., Li X., Terry F., Smith R., Lee J., Martin W., Scott D.W., De Groot A.S. Application of IgG – derived natural treg epitopes (IgG Tregitopes) to antigen-specific tolerance induction in a murine model of type 1 diabetes. *J. Diabetes Res.*, 2013, Vol. 621693, pp. 1-17.
22. Daëron M. Negative regulation of mast cell activation by receptors for IgG. *Int. Arch Allergy Immunol.*, 1997, Vol. 113, no. 3, pp. 138-141.

23. De Groot A.S., Moise L., McMurry J.A. Wambre E., Van Overtvelt L., Moingeon P., Scott D.W., Martin W. Activation of natural regulatory T cells by IgG Fc-derived peptide "Tregitopes". *Blood*, 2008, Vol. 112, no. 8, pp. 3303-3311.
24. Denys C., Toungouz M., Dupont E. Increased *in vitro* immunosuppressive action of anti-CMV and anti-HBs intravenous immunoglobulins due to higher amounts of interferon-gamma specific neutralizing antibodies. *Vox Sang.*, 1997, Vol. 72, no. 4, pp. 247-250.
25. Edberg J.C., Redecha P.B., Salmon J.E. Human FcγRIII (CD16). Isoforms with distinct allelic expression, extracellular domains, and membrane linkages on polymorphonuclear and natural killer cell. *J. Immunol.*, 1989, Vol. 143, no. 5, pp. 1642-1649.
26. Ericson S.G., Coleman K.D., Wardwell K., Baker S., Fanger M.W., Guyre P.M., Ely P. Monoclonal antibody 197 (anti-FcγRI) infusion in a patient with immune thrombocytopenia purpura (ITP) results in down-modulation of Fc gamma RI on circulating monocytes. *Br. J. Haematol.*, 1996, Vol. 92, no. 3, pp. 718-724.
27. Fehr J., Hofmann V., Kappeler. Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gamma globulin. *Engl. J. Med.* 1982, Vol. 306, no. 21, pp. 1254-1258.
28. Fridman W.H. Fc receptors and immunoglobulin binding factors. *FASEB J.*, 1991, Vol. 5, no. 12, pp. 2684-2690.
29. Fuchs S., Feferman T., Zhu K.Y. Suppression of experimental autoimmune myasthenia gravis by intravenous immunoglobulin and isolation of a disease-specific IgG fraction. *J. Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2007, Vol. 1110, pp. 550-558.
30. Ghetie V., Ward E.S. Multiple roles for the major histocompatibility complex class I-related receptor FcRn. *Annu. Rev. Immunol.*, 2000, Vol. 18, pp. 739-766.
31. Goebel N.A., Babbey C.M., Datta-Mannan A., Witcher D.R., Wroblewski V.J., Dunn K.W. Neonatal Fc receptor mediates internalization of Fc in transfected human endothelial cells. *Mol. Biol. Cell.*, 2008, Vol. 19, no. 12, pp. 5490-5505.
32. Gondolesi G., Blondeau B., Maurette R., Hoppenhauer L., Rodriguez-Laiz G., Schiano T., Boros P., Bromberg J., Akalin E., Sauter B. Pretransplant immunomodulation of highly sensitized small bowel transplant candidates with intravenous immunoglobulin. *Transplantation*, 2006, Vol. 81, no. 12, pp. 1743-1746.
33. Greenberg M., Frant S., Rutstein D. «Gammaglobulin» and «placental globulin»; comparison of their effectiveness in prevention and modification of measles. *JAMA*, 1944, Vol. 126, no. 15, pp. 944-947.
34. Huang J.L., Lee W.Y., Chen L.C. Changes of serum levels of interleukin-2, intercellular adhesion molecule-1, endothelial leukocyte adhesion molecule-1 and Th1 and Th2 cell in severe atopic dermatitis after intravenous immunoglobulin therapy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2000, Vol. 84, no. 3, pp. 345-352.
35. Imbach P., Barandun S., d'Apuzzo V. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*, 1981, pp. 1228-1231.
36. Jerzak M., Rechberger T., Górski A. Intravenous immunoglobulin therapy influences T cell adhesion to extracellular matrix in women with a history of recurrent spontaneous abortions. *Am. J. Reprod Immunol.*, 2000, Vol. 44, no. 6, pp. 3336-3341.
37. Jin M.K., Cho J.H., Kwon O., Hong K.D., Choi J.Y., Yoon S.H., Park S.H., Kim Y.L., Kim C.D. Successful kidney transplantation after desensitization using plasmapheresis, low-dose intravenous immunoglobulin, and rituximab in highly sensitized patients: a single-center experience. *Transplant Proc.*, 2012, Vol. 44, no. 1, pp. 200-203.
38. Jolles S., Sewell W. A., Misbah S.A. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin. Exp. Immunol.* 2005, Vol. 142, no. 1, pp. 1-11.
39. Jordan S.C., Vo A.A., Peng A. Intravenous gammaglobulin (IVIg): a novel approach to improve transplant rates and outcomes in highly HLA-sensitized patients. *Am. J. Transplant.*, 2006, Vol. 6, no. 3, pp. 459-466.
40. Jordan S.C., Pescovitz M.D. Presensitization: the problem and its management. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006, Vol. 1, no. 3, pp. 421-432.
41. Jordan S.C., Toyoda M., Vo A.A. Regulation of immunity and inflammation by intravenous immunoglobulin: relevance to solid organ transplantation. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 7, no. 3, pp. 341-348.
42. Kaneko Y., Nimmerjahn F., Ravetch J.V. Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science*, 2006, Vol. 313, no. 5787, pp. 670-673.

43. Katz U., Shoenfeld Y., Zandman-Goddard G. Update on intravenous immunoglobulins (IVIg) mechanisms of action and off-label use in autoimmune diseases. *Curr. Pharm. Des.*, 2011, Vol. 17, no. 29, pp. 3166-3175.
44. Kotlan B., Stroncek D.F., Marincola F.M. Intravenous immunoglobulin-based immunotherapy: an arsenal of possibilities for patients and science. *Immunotherapy*, 2009, Vol. 1, no. 6, pp. 995-1015.
45. Lamari F., Anastassiou E.D., Tseggenidis T., Dimitracopoulos G., Karamanos N.K. An enzyme immunoassay to determine the levels of specific antibodies toward bacterial surface antigens in human immunoglobulin preparations and blood serum. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 1999, Vol. 20, no. 6, pp. 913-920.
46. Lutz H.U., Stämmler P., Jelezarova E., Nater M. High doses of immunoglobulin G attenuate immune aggregate-mediated complement activation by enhancing physiologic cleavage of C3b in C3bn-IgG complexes. *Blood*, 1996, Vol. 88, no. 1, pp. 184-193.
47. Maddur M.S., Othy S., Hegde P., Vani J., Lacroix-Desmazes S., Bayry J., Kaveri S.V. Immunomodulation by intravenous immunoglobulin: role of regulatory T cells. *J. Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 30, no. 1, pp. 4-8.
48. Marchalonis J.J., Kaymaz H., Dedeoglu F. Immune modulatory effects of immunoglobulins on cell-mediated immune responses *in vitro*. *Scand J. Immunol.*, 1993, Vol. 38, pp. 477-484.
49. Mollnes T.E., Høgåsen K., Hoaas B.F. Inhibition of complement-mediated red cell lysis by immunoglobulins is dependent on the IgG isotype and its C1 binding properties. *Scand J. Immunol.*, 1995, Vol. 41, no. 5, pp. 449-456.
50. Nimmerjahn F., Ravetch J.V. Fc-receptors as regulators of immunity. *Advances Immunology*, 2007, Vol. 96, pp. 179-204.
51. Ordman C.W., Jennings J.R., Janeway C.A. Chemical, Clinical and Immunological studies on the products of human plasma fractionation. XII. The Use of Concentrated Normal Human Serum Gamma Globulin (Human Immune Serum Globulin) in the Prevention and Attenuation of Measles. *J. Clin. Invest.* 1944, Vol. 23, no. 4, pp. 541-549.
52. Paquin Proulx D., Aubin E., Lemieux R., Bazin R. Inhibition of B cell-mediated antigen presentation by intravenous immunoglobulins (IVIg). *Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 135, no. 3, pp. 422-429.
53. Pasquier B., Launay P., Kanamaru Y. Identification of Fc alphaRI as an inhibitory receptor that controls inflammation: dual role of FcRgamma ITAM. *Immunity*, 2005, Vol. 22, no. 1, pp. 31-42.
54. Rath T., Kuo T.T., Baker K., Qiao S.W., Kobayashi K., Yoshida M., Roopenian D., Fiebigier E., Lencer W.I., Blumberg R.S. The immunologic functions of the neonatal Fc receptor for IgG. *J. Clin. Immunol.*, 2013, Vol. 33, no. 1, pp. 9-17.
55. Ravetch J.V., Kinet J.P. Fc receptors. *Annu Rev. Immunol.*, 1991, no. 9, pp. 457-492.
56. Roopenian D.C., Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, Vol. 7, no. 9, pp. 715-725.
57. Rossi F., Kazatchkine M.D. Anti-idiotypes against autoantibodies in pooled normal human polyspecific Ig. *J. Immunol.*, 1989, Vol. 143, no. 12, pp. 4104-4109.
58. Rossi F., Jayne D.R., Lockwood C.M. Anti-idiotypes against anti-neutrophil cytoplasmic antigen autoantibodies in normal human polyspecific IgG for therapeutic use and in the remission sera of patients with systemic vasculitis. *Clin. Exp. Immunol.*, 1991, Vol. 83, no. 2, pp. 298-303.
59. Semple J.W., Kim M., Lazarus A.H., Freedman J. Gamma-globulins prepared from sera of multiparous women bind anti-HLA antibodies and inhibit an established *in vivo* human alloimmune response. *Blood*, 2002, Vol. 100, no. 3, pp. 1055-1059.
60. Sewell W.A., Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology*, 2002, Vol. 107, no. 4, pp. 387-393.
61. Silverman G.J., Vas J., Grönwall C. Protective autoantibodies in the rheumatic diseases: lessons for therapy. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2013, Vol. 9, no. 5, pp. 291-300.
62. Smith K.G., Clatworthy M.R. FcγRIIB in autoimmunity and infection: evolutionary and therapeutic implications. *Nature Reviews Immunology*, 2010, Vol. 674, no. 10, pp. 328-343.
63. Stokes J., Maris E.P., Gellis S.S. 1944 Chemical, Clinical, and Immunological studies on the products of human fractionation. XI. The use of concentrated normal human serum gamma globulin (Human Immune Serum Globulin) in the prophylaxis and treatment of measles. *JAMA*, 1944, Vol. 23, no. 4, pp. 531-540.
64. Stokes J., Neefe Jr. The prevention and attenuation of infectious hepatitis by gamma globulin. Preliminary note. *JAMA*, 1945, Vol. 127, no. 3, pp. 144-145.
65. Takei S., Arora Y.K., Walker S. M. Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory to activation of T cells by staphylococcal toxin superantigens. *J. Clin. Invest.*, 1993, Vol. 91, no. 2, pp. 602-607.

66. Tanimine N., Ide K., Yamashita M., Tanaka Y., Igarashi Y., Banshodani M., Tazawa H., Basnet N.B., Daskali M., Onoe T., Tashiro H., Ohdan H. Kinetics of cellular and humoral immunity in a successful case of positive crossmatch kidney transplantation: a case report. *Transplant. Proc.*, 2011, Vol. 43, no. 6, pp. 2411-2414.
67. Terness P., Opelz G. Natural anti-immunoglobulin autoantibodies: Irrelevant by-products or immunoregulatory molecules? *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1998, Vol. 115, no. 4, pp. 270-277.
68. Tha-In T., Metselaar H.J., Bushell A.R., Kwekkeboom J., Wood K. J. Intravenous immunoglobulins promote skin allograft acceptance by triggering functional activation of CD4⁺FoxP3⁺ T cells. *Transplantation*, 2010, Vol. 89, no. 12, pp. 1446-1455.
69. Trepanier P., Aubin E., Bazin R. IVIg-mediated inhibition of antigen presentation: predominant role of naturally occurring cationic Ig. *Clin. Immunol.*, 2012, Vol. 142, no. 3, pp. 383-389.
70. Vassilev T.L., Kazatchkine M.D., Duong Van Huyen J.P. Inhibition of cell adhesion by antibodies to Arg-Gly-Asp (RGD) in normal immunoglobulin for therapeutic use (intravenous immunoglobulin, IVIg). *Blood*, 1999, Vol. 93, no. 11, pp. 3624-3631.
71. Viard I., Wehrli P., Bullani R., Schneider P., Holler N., Salomon D., Hunziker T., Saurat J.H., Tschopp J., French L.E. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*, 1998, Vol. 282, pp. 490-493.
72. Vo A.A., Lukovsky M., Toyoda M., Wang J., Reinsmoen N.L., Lai C.H., Peng A., Villicana R., Jordan S.C. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 2008, Vol. 359, no. 3, pp. 242-251.
73. Wada J., Shintani N., Kikutani K., Nakae T., Yamauchi T., Takechi K. Intravenous immunoglobulin prevents experimental autoimmune myositis in SJL mice by reducing anti-myosin antibody and by blocking complement deposition. *Clin. Exp. Immunol.* 2001, Vol. 124, no. 2, pp. 282-289.
74. Young J.D., Ko S.S., Cohn Z.A. The increase in intracellular free calcium associated with IgG gamma 2 β / γ 1 Fc receptor – ligand interactions: role in phagocytosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, Vol. 81, no. 17, pp. 5430-5434.

Meditinskaya Immunologiya/ Medical Immunology
2014, Vol. 16, No 4, pp. 311-322

REVIEWS

INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS: MECHANISMS OF THERAPEUTIC EFFECTS

Lazanovich V.A., Prosekova E.V.

Pacific State Medical University of Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. Intravenous immunoglobulins (IVIg) are currently the most widely used immunobiological drug derived from donor blood. The IVIg preparations contain antibodies, mostly, of IgG class, obtained from plasma pools of 3,000 to 15,000 donors (over 1000 donors per lot, according to international standards and guidelines), being used for treatment of various diseases over four last decades. Initially, IVIg application was aimed for immune support only in primary immunodeficiency states. However, recent clinical and experimental data show effectiveness of the IVIg in systemic and autoimmune diseases, immune-associated infertility and miscarriage. As well as in transplantology, hematology and other fields of medicine. Their efficiency is associated with immunomodulatory effects. There is a growing number of publications bearing on this subject and elucidating possible mechanisms of therapeutic effects of IVIg, which are based on the latest basic and clinical research findings in this area. At the same time, much issues remain unclear and contradictory, and some data are mutually exclusive, thus prompting further studies and trials of IVIg preparations. The aim of this article is to summarize the known basic mechanisms of therapeutic effects, main results of recent research in this area, and potential clinical applications of IVIg in future. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 4, pp 311-322)

Keywords: intravenous immunoglobulin, therapy, mechanism

Authors:

Lazanovich V.A., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, General and Clinical Immunology, Pacific State Medical University, Russian Ministry of Health Care, Vladivostok, Russian Federation

Prosekova E.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, General and Clinical Immunology, Pacific State Medical University, Russian Ministry of Health Care, Vladivostok, Russian Federation

Address for correspondence:

Lazanovich Vladimir A.

PhD, Assistant Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, General and Clinical Immunology, Pacific State Medical University, Russian Ministry of Health Care

690062, Vladivostok, Russian Federation, Stoletiya Prospekt, 14, apt 49.

Phone: 7 (914) 703-45-09.

E-mail: immuno2003@mail.ru

Received 21.02.2014

Accepted 26.03.2014