

**Аллерген-специфическая  
иммуноterapia - АСИТ**

# **Характеристика лечебных аллергенов**

**Доцент кафедры клинической иммунологии с аллергологией  
КГМУ,  
кандидат медицинских наук  
Васильева Алла Александровна**

**АСИТ** - самый перспективный этиопатогенетический метод лечения атопических аллергических болезней в периоде ремиссии

Этот метод известен с 1911 года.

Основоположники АСИТ - англичане Leonard Noon (слева) и John Freeman, которым принадлежат первые публикации в Lancet.



## **Федеральные клинические рекомендации. Аллерген-специфическая иммунотерапия:**

**Для АСИТ отбирают аллергены, элиминация которых невозможна (пыльца растений, клещи домашней пыли, споры грибов, яд насекомых) и которые, несомненно, провоцируют симптомы аллергического заболевания у данного пациента.**



## Виды лечебных аллергенов:

- **водно-солевые экстракты** аллергенов пыльцы деревьев, злаковых трав, сорных трав, домашней пыли, клещей рода *Dermatophagoides* **для подкожной АСИТ**
- **аллергоиды**, полученные путем полимеризации аллергена формальдегидом или карбамилированием
- **аллергены, адсорбированные на суспензии фосфата кальция или гидроокиси алюминия**, для подкожной АСИТ
- **аллергены для сублингвального применения**

## Виды лечебных аллергенов: водно-солевые экстракты



**Аллергенные экстракты** представляют собой лекарственные препараты, которые могут быть использованы для диагностики, профилактики и лечения аллергических болезней.

На протяжении всей истории клинической аллергологии их получали экстракцией водно-солевым раствором активных действующих веществ из различного сырья растительного и животного происхождения, вызывающих аллергические реакции и заболевания.

## Состав и качество аллергенных экстрактов

**Состав аллергенных экстрактов чрезвычайно разнообразен:**

**это и белки, пептиды, гликопротеиды, полисахариды, производные липидов и т.д.**

**Объясняется это тем, что для получения аллергенных экстрактов используются различные источники сырья, методы изготовления и способы очистки.**

**Из-за этого препараты разных фирм-производителей так же отличаются значительной вариабельностью по составу антигенных компонент и биологической активности.**

**Экстракты нативных аллергенов представляют собой сложные белково-полисахаридные комплексы, состоящие из аллергенных и неаллергенных компонентов.**



## **Процесс приготовления экстрактов аллергенов на основе природного сырья включает следующие этапы:**

**измельчение,  
экстракция,  
очистка,  
диализ,  
стерилизация,  
проба на токсичность**



## ***Измельчение –***

**Перед экстракцией проводят дезинтеграцию природного сырья путём разрушения природной матрицы**

**В процессе измельчения предварительно отобранного сырья происходит разрушение клеточных мембран, что приводит к значительному увеличению общей поверхности сырьевого материала.**

**Для проведения измельчения используют специальную аппаратуру (лабораторный миксер, ультразвуковые приборы и др.).**

**Больше всего проблем технологического характера возникает при пробоподготовке таких материалов, как перо, шерсть животных, шелк и т. п.**



## **Экстракция –**

**Для экстракции используют слабощелочную среду с рН 7,5 — 8,5. Для поддержания рН используют буферные растворы: щелочной раствор Кока для приготовления экстрактов из грибов, домашней пыли, пыльцы и др., буферный раствор с NaCl для приготовления экстрактов из овощей, орехов, фруктов, эпидермиса животных и т.д.**

**Обезжиренный материал смешивают с наиболее подходящим раствором, проводят экстрагирование при комнатной температуре в тест-системе от 17 до 24 ч при постоянном встряхивании**



## Однако

**Водно-солевые экстракты, полученные путем экстракции активных действующих начал из природного сырья растительного или животного происхождения водно-солевым раствором, могут содержать как белки, ответственные за развитие заболевания, так и иные компоненты белкового и небелкового происхождения.**

**ВСЭ могут содержать до 40 различных белков, но далеко не все из них имеют клиническое значение. Поэтому лечебные аллергены нуждаются в специальной очистке. За счет очистки аллергена достигается высокая антигенная стандартность, стабильность и активность аллергена на единицу массы, что обеспечивает иммунологическую безопасность**

## Процесс приготовления экстрактов аллергенов на основе природного сырья включает следующие этапы:

**измельчение,**

**экстракция,**

**очистка,**

**диализ,**

**стерилизация,**

**проба на токсичность**



## ***Очистка –***

**Полученные таким образом водно-солевые экстракты содержат, помимо аллергенных, другие компоненты, что влияет на качество препарата.**

**Поэтому аллергенные препараты подвергают специальной очистке, которая может быть проведена следующими методами: осаждением, центрифугированием, фильтрованием либо сочетанием этих методов**

## ***Диализ –***

**в процессе диализа происходит удаление низкомолекулярных веществ и пигментов.**



## ***Стерилизация –***

**Экстракты аллергенов, предназначенные для инъекционного введения, подвергаются стерилизации, наиболее эффективным способом которой является фильтрация через бактериальные фильтры.**

**Данный метод подходит для термолабильных веществ. Контроль стерильности проводится путём посева на питательные среды и обнаружения возможного роста микроорганизмов.**

## ***Проба на токсичность –***

**Испытание на токсичность включает в себя определение рН, а также проведение микробиологического и токсикологического контролей (на здоровых добровольцах\*).**

Игнатов А.А., Раменская Г.В., Смирнов В.В. Современные тенденции в стандартизации препаратов аллергенов, /Фармакокинетика и фармакодинамика, 2015

\* Из доклада проф. Ненашевой Н.М.

## Виды лечебных аллергенов:

### аллергоиды

- Термин «аллергоиды» используется для обозначения природных модифицированных аллергенов.

Аллергоиды теоретически снижают уровень IgE эпитопов при сохранении Т-клеточных эпитопов.

Аллергоиды широко используются для АСИТ в Европе, но не имеют разрешения FDA для использования в США.

Высокая клиническая эффективность при хорошем профиле безопасности показана для нескольких препаратов аллергоидов\*

\* Белан Э.Б. Аллерген-специфическая иммунотерапия  
Как метод лечения аллергических заболеваний, 2018

# Аллергоиды

- **Способы получения аллергоидов:**
- ✓ полимеризации аллергенов формальдегидом и глутаральдегидом:



препараты, произведённые путём полимеризация белков в экстрактах алергенов формальдегидом: Аллергоид из пыльцы амброзии, овсяницы, полыни, тимофеевки, миксталлергоид пыльцевой ежи, овсяницы и тимофеевки, аллергоид из домашней пыли – производитель НПО ФГУП «Микроген» г. Ставрополь (Россия)

- ✓ карбамилирование:



Низкая молекулярная масса. Возможности применения для СЛИТ. Препараты: «Лайс Грасс», «Лайс Дерматофагоидес» Lais® (Италия)



## Виды лечебных аллергенов:

### аллергены для сублингвального применения

- Аллергены для СЛИТ представляют собой пероральные ВСЭ в капельной или таблетированной форме. Главное отличие состоит в получаемой пациентом дозе аллергена, которая может превышать в десятки и сотни раз дозу при традиционном инъекционном введении. Аллергены для СЛИТ представленные на Российском рынке:
- «Сталораль» ®, SUBLIVAC® с глицерином (Голландия), «Севафарма» (Чехия), в виде водно-солевых экстрактов; «Оралейр» в таблетках (Франция) и аллерген D. Farinae – гранулы (Россия) –«Биомед» имени И.И. Мечникова (стадия клинических испытаний)



## Виды лечебных аллергенов:

### аллергены для сублингвального применения

- В России в 2010 г. были зарегистрированы стандартизованные высокодозные лечебные аллергены компании Stallergenes (Франция) для сублингвальной АСИТ: Сталораль “Аллерген клещей”, Сталораль “Аллерген пыльцы березы” и в 2011 г. – Оралейр (аллерген пыльцы луговых трав).



Препараты для сублингвальной терапии компания Лифарма СпА (Италия)



Препараты для сублингвальной терапии компании АО Сталлержен (Франция)



Препараты для сублингвальной терапии компании АЛК-Абелло (Дания)



## **Виды лечебных аллергенов: аллергены, адсорбированные на суспензии фосфата кальция или гидроокиси алюминия, для подкожной АСИТ**

**Экстракты аллергенов, сорбированные на частицах  
гидроокиси алюминия (пыльцевые).**

**В результате чего оказывающие более продолжительное  
действие; используются только для подкожной АСИТ\***

\* Белан Э.Б. Аллерген-специфическая иммунотерапия  
Как метод лечения аллергических заболеваний, 2018



➤ **аллергены**, адсорбированные на суспензии фосфата кальция или гидроокиси алюминия, для подкожной АСИТ

Адсорбированные на суспензии фосфата кальция – «Фосталь» и на суспензии алюминия гидроксида – «Алюсталь» (Франция).

При подкожном введении данные формы лечебных аллергенов всасываются медленнее, чем водные экстракты, поэтому обеспечивают более продолжительный контакт с антигеном.

Кратность применения таких препаратов снижается до 1 раза в неделю, а поддерживающих доз от 2 до 6 нед

# Федеральные клинические рекомендации. Аллерген-специфическая иммунотерапия:

## Лечебные аллергены

Аллергенная активность препарата в первую очередь обусловлена биологической активностью исходного сырья. Известно, что в разных сериях сырья, в зависимости от времени и места сбора, возможна вариабельность композиции и концентрации аллергенов.

Процесс стандартизации позволяет сгладить природные вариации и гарантирует стабильность иммунологической активности препарата, что в свою очередь дает врачу уверенность в реакциях пациента и в эффективности терапии.

# Стандартизация аллергенов.

**Стандартизация аллергенов – комплекс процедур, направленный на оценку активности диагностических и лечебных препаратов аллергенов с целью минимизации различий не только между сериями одного производителя, но и разных производителей.**

## **Аллергенные экстракты. История стандартизации**

**Первая попытка стандартизации была осуществлена Нуном и Фриманом в 1911 году, и единицы, которые они предложили, назывались единицы Нуна.**

**Единица Нуна - количество антигена, который экстрагировали из 1 мкг пыльцы (изначально - тимофеевки).**

**Экстракты других аллергенов уже стандартизовались по экстракту тимофеевки.**

**Однако, невозможно было добиться воспроизводимости от серии к серии.**

***Стандартизация в единицах Нуна сейчас не применяется.***

# Федеральные клинические рекомендации. Аллерген-специфическая иммунотерапия:

## Стандартизация аллергенов

В настоящее время не существует универсальной системы стандартизации. В России органом, осуществляющим стандартизацию, контроль качества и чистоты лечебных аллергенов, является ФГБУ «НЦ экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ.

Выпускаемые в настоящее время отечественными производителями диагностические и лечебные аллергены стандартизуют по содержанию в препарате **единиц белкового азота (PNU)**, а их аллергенную активность устанавливают по результатам кожного тестирования на чувствительных к этому аллергену пациентах, но количественно не оценивают ни в испытаниях *in vitro*, ни на пациентах.

## *Недостатки стандартизации в единицах белкового азота:*

- **PNU учитывает и мажорные алергокомпоненты, и минорные алергокомпоненты, белковые и небелковые примеси неаллергенной природы, т.к. азот есть не только в белке, но и небелковых соединениях, которые могут входить в состав аллергена.**
- **высокая доза PNU не соответствует биологической активности.**

*Большая проблема - гетерогенность состава аллергенов, полученных из разных источников.*

**Если взять аллергены, полученные из разных источников (разные серии), сравнить методом иммуноблотинга, то можно увидеть, что эти аллергены с одинаковой активностью PNU имеют разное содержание главного, мажорного аллергена.**

**Будущее – за рекомбинантными аллергенами. Они могут быть легко стандартизованы.**

## Стандартизация аллергенов. Что имеем сегодня?

До настоящего времени каждый производитель оценивал специфическую активность и концентрацию аллергенов в удобных для него единицах с использованием своих внутренних стандартов — In House Reference Standards (IHRs).

Использование собственных внутренних стандартов делает практически невозможным сравнение качества продукции различных производителей.

Даже если количество главных аллергенов установлено, различия в методиках количественного определения, эталонных экстрактах и используемых антителах могут повлиять на результат.

Игнатов А.А., Раменская Г.В., Смирнов В.В.  
Современные тенденции в стандартизации  
препаратов аллергенов, /Фармакокинетика и  
фармакодинамика, 2015

# Стандартизация аллергенов

## Стратегия стандартизации:

- По суммарной аллергенной активности
- По биологической активности
- По содержанию в препарате главных аллергенов в единице массы

## **Стандартизация аллергенов.**

**Общая всемирная стратегия стандартизации препаратов аллергенов предусматривает определение суммарной аллергенной активности, биологической активности и содержания главных аллергенов в единице массы препарата.**

**Основная проблема стандартизации аллергенных препаратов связана с отсутствием единых протоколов стандартизации для всех производителей.**

**Так, в США регулирующим органом, осуществляющим стандартизацию, контроль за качеством и чистотой лечебных аллергенов, является Центр по биологической оценке и исследованиям (CBER) Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств FDA (Food and Drug Administration).**



## **Стандартизация аллергенов.**

**В Европе оценкой соответствия экстрактов аллергенов всем требованиям Европейской Фармакопеи занимается ЕМА (European Medicines Agency — Европейское агентство по лекарственным средствам).**

**Также в европейских странах действует несколько регулирующих организаций, которые придерживаются единых установленных правил в соответствии с рекомендациями ВОЗ.**

Игнатов А.А., Раменская Г.В., Смирнов В.В.  
Современные тенденции в стандартизации  
препаратов аллергенов, /Фармакокинетика и  
фармакодинамика, 2015

## **Стандартизация аллергенов**

**В России органом, осуществляющим стандартизацию, контроль качества и чистоты лечебных аллергенов, является ФГБУ «НЦ экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ.**

**(на базе ГИСК им.Л.А.Тарасевича)**

# Стандартизация аллергенов

## Системы стандартизации:

- По содержанию в препарате единиц белкового азота (PNU); аллергенная активность устанавливается по результатам кожного тестирования пациентов, чувствительных к данному аллергену.
- AU (Allergy Units - аллергенные единицы) основана на кожной реакции пациента *in vivo*, выраженной суммарным диаметром эритемы в мм, возникающей при внутрикожном титровании аллергена (США)



- **AU (Allergy Units - аллергенные единицы).**
- В качестве стандартного образца активности используют одну из серий аллергенного экстракта (эталонная серия), выпускаемого на предприятии, общую аллергенную активность которого оценивают в биоэквивалентных единицах (bioequivalent allergen units, BAU).
- Терапевтическая эффективность этой серии также должна быть подтверждена. Эталонная серия должна быть охарактеризована либо по общей аллергенной активности, либо по содержанию главных аллергенов (аллергены из пыльцы амброзии, из шерсти или эпителия кошки).
- В аллергенах из яда насекомых проводится оценка ферментативной активности.



- AU (Allergy Units - аллергенные единицы).
- Для оценки активности последующих серий стандартного образца, а также коммерческих серий препаратов, кожное тестирование можно заменить подходящим тестом *in vitro*, который зарегистрирован СВЕР.
- Выбор теста определяется природой аллергена.
- Результаты теста *in vitro* должны коррелировать с методом внутрикожных разведений.



– **BU (Biological Units – биологические единицы)**, система, разработанная и применяемая в Европе, позволяющая измерять дозу аллергена в биоэквивалентных единицах, которые рассчитываются по кожной реакции при **prick-тестировании**.

**1000 BU/мл эквивалентны кожной реакции пациента на раствор гистамина в дозе 10 мг/мл.**

**Одним из примеров стандартизации аллергенов в биологических единицах является использование ИР (индекс реактивности).**

**Подобная система стандартизации применяется французской компанией «Stallergenes» при изготовлении препаратов «Phostal»® «Аллергенпыльцы деревьев», «Staloral»® «Аллерген пыльцы берёзы» и «Staloral»® «Аллерген клещей»**

Современные требования, предъявляемые к препаратам аллергенов в Евросоюзе, изложены в Руководстве Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и в Европейской фармакопее (ЕФ) 9.0.

*В Руководстве EMA содержатся рекомендации, касающиеся:*

аттестации стандартных образцов,

выбора методик, используемых для контроля качества, в том числе анализа постоянства характеристик препарата от серии к серии;

критерии приготовления смеси сывороток, используемой для измерения активности.

*Там же вводится понятие **гомологичных групп аллергенов** (для экстраполяции данных, полученных при изучении свойств одного аллергена, на группу препаратов)*



- **Критерии для включения аллергенов в одну гомологическую группу**
  
- **1. Сопоставимые физико-химические и биологические свойства исходного материала;**
- **2. Перекрестная реактивность/структурная гомология аллергенов;**
- **3. Идентичная лекарственная форма готового препарата;**
- **4. Идентичный процесс производства экстракта аллергена и готового препарата.**



## Концепция гомологичных групп по ЕМА

Критерии отнесения к гомологическим группам	Допускается экстраполяция данных	Гомологические группы по ЕМА <sup>#</sup>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Сопоставимые физико-химические и биологические свойства исходных материалов</li><li>• Кросс-реакция/ Структурная гомология аллергенов</li><li>• Идентичность образования конечного продукта</li><li>• Идентичность процесса производства экстракта аллергена и готового продукта</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Стабильные данные</li><li>• Валидация процесса производства</li><li>• Эффективность</li><li>• Безопасность</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Группа березы</b> (ольха, граб, орешник, дуб, каштан, бук)</li><li>• <b>Группа оливы</b> (олива, ясень, бирючина, сирень)</li><li>• <b>Группа кипарисовых</b> (кедр, кипарис)</li><li>• <b>Луговые травы</b> (душистый колосок, овес, ежа сборная, овсяница луговая, бухарник, ячмень, райграс многолетний, тимофеевка, мятлик луговой, культурная рожь, культурная пшеница)</li><li>• <b>Сорные травы</b> (амброзия, полынь, постенница)</li><li>• <b>Клещи домашней пыли</b> (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides Farinae)</li></ul>

## Гомологичные группы (продолжение):

- В дальнейшем из группы выбирается один репрезентативный аллерген.
- Результаты исследований по качеству, безопасности и эффективности могут частично экстраполироваться с репрезентативного аллергена на остальные аллергены той же гомологичной группы.

- В Евросоюзе каждая фирма-производитель создает собственные внутренние стандартные образцы аллергенов, которым присваивает собственные единицы измерения активности
- И только в странах Северной Европы действует своя система стандартизации, которая предусматривает единые требования к биологической стандартизации.

## Единицы измерения биологической активности аллергенов, используемые европейскими фирмами с применением тестов *in vivo*

Фирма-изготовитель	Единицы аллергенной активности	Тест <i>in vivo</i>
«Севафарма», Чехия	JSK (jednotek standardních kvality — единицы стандартного качества)	Прик-тест (20 пациентов)
«Сталлержен», Франция	IR (index of reactivity) — индекс реактивности	Прик-тест с тремя серийными разведениями, контроль — 9 % кодеина фосфат (30 пациентов) 100 IR соответствует дозе аллергена, вызывавшего развитие кожной реакции диаметром 7 мм
«Аллербио», Франция	IR (index of reactivity) — индекс реактивности	Прик-тест с тремя серийными разведениями, контроль — 9 % кодеина фосфат
Страны северной Европы	BU (biological units) — биологические единицы	Накожные пробы (30 пациентов) 100 BU соответствует дозе аллергена, вызывавшего развитие кожной реакции диаметром 70 мм
«Лофарма С.п. А.», Италия	AU (allergen units) — аллергенные единицы	Назальные пробы
«Hall Allergy», Голландия	– AU(allergen units) — аллергенные единицы; – BAU — (bioequivalent allergy units) — биоэквивалентные биологические единицы	Внутрикожные пробы (15 сенсibilизированных пациентов)
«АЛК-Абелло А/С», Дания	– BU; – SQ-U (standartised qulaity units) — стандартизированная единица качества; – STU (standard treatment units) — стандартные лечебные единицы; – HEP (histamine equivalent prick/potency) — гистамин-эквивалентная активность	Накожные пробы (30 пациентов), контроль — раствор гистамина в концентрации 10 мг/мл HEP соответствует дозе аллергена, вызывающей развитие кожной реакции, эквивалентной реакции на раствор гистамина в концентрации 10 мг/мл
«Аллергофарима», Германия	SBU (standard biological units) — стандартные биологические единицы	Прик-тест, контроль — раствор гистамина в концентрации 0,1 %
«Leti», Италия	HEP <sub>L</sub> (histamine-equivalent prick/potency (Leti)) — гистамин-эквивалентная активность («Лети»);	Двойной прик-тест (20 пациентов), контроль — раствор гистамина в концентрации 10 мг/мл
«Allergy Therapeutics», Великобритания	– DU/TU (diagnostic/therapeutic units) — диагностические/терапевтические единицы; – SU (standard units) — стандартные единицы	Прик-тест (15 пациентов)
«IPI-ASAC», Испания	UBE (unidades biologicas equivalentes — единицы биологических эквивалентов)	Двойной прик-тест с тремя серийными разведениями (30 пациентов), контроль — раствор гистамина в концентрации 0,1 мг/мл

Международный опыт стандартизации препаратов аллергенов. Л.В.Невская, Е.И.Лавренчик, М.Ю.Жданова и соавт./ БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017.Т.17. №4.

## Требования к стандартным препаратам

- **Стандартный препарат (IHRS)** должен быть охарактеризован по **содержанию белка** (спектрофотометрия), **профилю белка** (изоэлектрофокусирование, ПААГ-электрофорез, иммуноэлектрофорез, капиллярный электрофорез, хроматография или масс-спектрометрия), **аллергенным компонентам** (главные и второстепенные АГ) методом иммуноблотинга.
- Во всех возможных случаях устанавливают количественное содержание отдельных АГ-ых компонентов.

## Зарегистрированные в РФ препараты аллергенов, производимые и стандартизованные на территории Евросоюза

Производитель, страна	Перечень препаратов
«Севафарма», а.о., Чехия	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Н-АЛ лечебный «Весенняя смесь ранняя» (Капли для приема внутрь);</li> <li>2. Д-АЛ прик-тест диагностический «Весенняя смесь ранняя» (Раствор для проведения прик-теста);</li> <li>3. Н-АЛ лечебный «Смесь клещей» (Капли для приема внутрь);</li> <li>4. Д-АЛ прик-тест диагностический «Смесь клещей» (Раствор для проведения прик-теста);</li> <li>5. Н-АЛ лечебный «Осенняя смесь пыльцевая» (Капли для приема внутрь);</li> <li>6. Д-АЛ прик-тест диагностический «Осенняя смесь пыльцевая» (Раствор для проведения прик-теста);</li> <li>7. Н-АЛ лечебный «Смесь трав I» (Капли для приема внутрь);</li> <li>8. Д-АЛ прик-тест диагностический «Смесь трав I» (Раствор для проведения прик-теста);</li> <li>9. Н-АЛ лечебный «Смесь плесеней наружных» (Капли для приема внутрь);</li> <li>10. Д-АЛ прик-тест диагностический «Смесь плесеней наружных» (Раствор для проведения прик-теста);</li> <li>11. Н-АЛ лечебный «Смесь плесеней домашних» (Капли для приема внутрь);</li> <li>12. Д-АЛ прик-тест диагностический «Смесь плесеней домашних» (Раствор для проведения прик-теста)</li> </ol>
АО «Сталлержен», Франция	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев» (Суспензия для подкожного введения);</li> <li>2. Сталораль «Аллерген клещей» (Капли подъязычные);</li> <li>3. Сталораль «Аллерген пыльцы березы» (Капли подъязычные);</li> <li>4. Алюсталь «Аллерген клещей» (Суспензия для подкожного введения);</li> <li>5. Алюсталь «Аллерген луговых трав» (Суспензия для подкожного введения);</li> <li>6. Оралеир (Таблетки подъязычные)</li> </ol>
«Лофарма С.п. А.», Италия	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Лайс Грасс (Таблетки для рассасывания);</li> <li>2. Лайс Дерматофагоидес (Таблетки для рассасывания)</li> </ol>
«АЛК-Абелло А/С», Дания	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Гразакс (Таблетки-лиофилизат)</li> <li>2. Рагвизакс (Таблетки-лиофилизат)</li> </ol>

Международный опыт стандартизации препаратов аллергенов. Л.В.Невская, Е.И.Лавренчик, М.Ю.Жданова и соавт./ БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017.Т.17. №4.

## Препараты, стандартизированные в единицах биологической активности (ИР, IR), доступные в России

Аллергены, стандартизированные в Индексах Реактивности	Сублингвальная терапия
Аллергены деревьев	Сталораль® берёза
Аллергены луговых трав	Оралэйр®
Аллергены клещей домашней пыли	Сталораль® клещи

При применении препаратов, стандартизованных в единицах биологической активности, легче прогнозировать реакцию пациента и быть уверенным в эффективности терапии.

## Современные требования к стандартизации аллергенов

США	Европа*	Российская Федерация
Биологическая стандартизация относительно стандарта FDA, охарактеризованного по методу внутрикожных разведений ID <sub>50</sub> EAL	Биологическая стандартизация относительно стандарта фирмы (in house reference standard, IHRS), охарактеризованного частными методиками <i>in vivo</i> (внутрикожные, накожные, назальные пробы)	Стандартизация в PNU относительно стандартного образца белкового азота [42]  или  Биологическая стандартизация относительно стандартного образца, охарактеризованного <i>in vivo</i> (кожные пробы/прик-тест)
Общая аллергенная активность <i>in vitro</i> .  Оценка отдельных аллергенных компонентов в препаратах не обязательна	Общая аллергенная активность <i>in vitro</i> .  Оценка отдельных аллергенных компонентов в препаратах рекомендована	Специфическая активность методом кожных проб  или  аллергенная активность <i>in vitro</i> .  Оценка общих аллергенных компонентов в препаратах рекомендована [43]

\* ЕС и страны Северной Европы.

## В перспективе:

- Использование рекомбинантных аллергенов (генно-инженерные продукты)
- Единый общемировой стандарт (единая единица измерения биологической активности)
- Учет содержания мажорного аллергокомпонента
- Повышение уровня безопасности (высокая иммуногенность и низкая аллергенная активность)

- **Будущее – за рекомбинантными аллергенами.**
- **Они могут быть легко стандартизованы.**

# **Федеральные клинические рекомендации.**

## **Стандартизация аллергенов**

**Новые технологии клонирования белковых молекул уже сейчас позволили получить многие важные аллергены (аллергены пыльцы растений, клеща домашней пыли, эпидермиса некоторых животных, насекомых, ядов перепончатокрылых и др.) в виде индивидуальных рекомбинантных белков, имеющих сравнимую аллергенную активность с соответствующими природными белковыми аллергенами.**

**Такая новая технология облегчит стандартизацию аллергенных препаратов, позволив количественно определять главные аллергены в производственных сериях лекарственных форм.**

- **В России впервые разработаны собственные стандартные образцы для лечебных и диагностических пыльцевых аллергенов**
- Компания «НПО «Микроген» (входит в «Нацимбио» Госкорпорации Ростех) создала первую в России линейку стандартных образцов для лечебных и диагностических лекарственных препаратов пыльцевых аллергенов.
- Разработка позволит осуществить в России переход на современную стандартизацию и контроль качества лекарственных препаратов аллергенов и повысит их конкурентоспособность перед зарубежными аналогами.
- Источник: <https://pharmmedprom.ru/news/v-rossii-vpervie-razrabotani-sobstvennie-standartnie-obraztsi-dlya-lechebnih-i-diagnosticheskikh-piltsovih-allergenov/> Любое использование материалов допускается только при наличии гиперссылки на © [www.pharmmedprom.ru](http://www.pharmmedprom.ru)

**БЛАГОДАРЮ ЗА  
ВНИМАНИЕ**