

DOI: 10.26693/jmbs04.05.017

УДК 615.832-0042-08-0018

Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Шумейко О. В.,
Клименко О. В., Ходаківська О. В.

СПЕКТР ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ МОНОКЛОНАЛЬНИХ АНТИТІЛ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,
Київ, Україна

gorchakovan@ukr.net

Принципово новий клас препаратів моноклональних антитіл був отриманий завдяки генній інженерії. Моноклональні антитіла – це білкові молекули, що розпізнають свої мішені вибірково та ефективно. За походженням моноклональні антитіла поділяють на мишині, химерні, гуманізовані, людські. Частіше їх поділяють за призначенням. Спектр застосування моноклональних антитіл широкий. Завдяки їх впровадженню підвищилася ефективність лікування захворювань, в тому числі тих, які були невиліковними. Моноклональні антитіла призначають для лікування аутоімунних та запальних захворювань (ревматизм, псоріаз), онкологічних захворювань, в тому числі пухлин та захворювань крові. Розроблені препарати моноклональних антитіл для лікування розсіяного склерозу, хвороби Альцгеймера, остеопорозу, виразкового коліту і хвороби Крона, бронхіальної астми. Моноклональні антитіла рекомендують як антидоти антикоагулянтів та гіполіпідемічні засоби. Серед імуноотропних препаратів (лікування ревматизму, псоріазу) основною групою вважають інгібітори фактору некрозу пухлин альфа, такі як інфліксимаб. При захворюваннях кишківника (виразковий коліт, хвороба Крона) з успіхом призначають антагоністи інтегринів – трансмембранних білків – рецепторів, які експресуються на поверхні багатьох типів клітин, включаючи лімфоцити. Різні альфа та бета субодиниці інтегрину формують сполучення з різними функціями. З цієї групи успішно застосовують ведолізумаб. При лікуванні розсіяного склерозу поряд з інтерфероном рекомендують окрелізумаб, що здатний експресуватися на пре-В-клітинах та зрілих В-клітинах. В онкології виділяють кілька цільових мішеней до моноклональних антитіл. Однією з подібних мішеней є рецептор епідермального фактору росту 2-го типу, експресія якого спостерігається при раку молочної залози. Відомим препаратом для лікування раку молочної залози серед цільових лікарських засобів є трастузумаб (рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло). Для лікування бронхіальної астми признача-

ють омалізумаб (гуманізоване моноклональне антитіло до імуноглобуліну Е). Як антидот антикоагулянту дабігатрану відомий ідаруцизумаб (фрагмент моноклонального антитіла), а як гіполіпідемічний засіб в практичну медицину був впроваджені інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 – еволокумаб та алірокумаб. Продовжується розробка нових препаратів моноклональних антитіл, особливо тих, що можуть бути компонентами радіо- та імунної терапії.

Ключові слова: моноклональні антитіла, походження, механізм, спектр дії, призначення.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Представлена стаття виконана за планом наукової тематики кафедри фармакології НМУ імені О. О. Богомольця «Експериментальне обґрунтування ефективності органопротекторної дії антиоксидантів рослинного та синтетичного походження», № держ. реєстрації 0115U004156.

Вступ. Арсенал лікарських засобів значно розширився у зв'язку з включенням препаратів моноклональних антитіл, механізм дії яких дозволяє застосування цієї групи для лікування широкого спектру хвороб. Моноклональні антитіла – це антитіла, що виробляють імунні клітини, які належать до одного клітинного клону, тобто що походять від однієї плазматичної клітини-попередника, можуть бути вироблені майже проти будь-якого природного антигену, з яким антитіло може зв'язуватися.

Моноклональні антитіла – білкові молекули, що розпізнають свої мішені вибірково та ефективно. Перше повідомлення про терапевтичне застосування антитіл для лікування дифтерії було зроблено лауреатом Нобелівської премії з фізіології та медицини Е. Behring. Перші моноклональні антитіла отримані в 1975 році G. Kohler, C. Milstein. В 1985 році FDA (Food and Drug Administration) затвердило перший препарат моноклональних антитіл Muromonab-CD3, що був імуносупресантом і який рекомендували для пониження гострого відторгнення тканин у пацієнтів з трансплантацією органів [1, 2].

За походженням моноклональні антитіла поділяють на мишині, химерні, гуманізовані і людські антитіла. Мишині антитіла мають помірний ефект стимуляції цитотоксичності, короткий час напівжиття, так як імунна система людини швидко знищує їх, а також у них визначають низьку ефективність та безпечність. Химерні антитіла – це особливий тип терапевтичних антитіл, отриманих як комбінація генетичних інгредієнтів від людей і мишей. В цих антитілах константні домени обох ланцюгів мишей замінені константними доменами імуноглобуліну людини. Гуманізовані антитіла є на 95% людського походження. Тільки гіперваріабельні ділянки, які відповідають за комплементарну взаємодію з антигеном, мають мишаче походження. Повністю людські антитіла були отримані пізніше або з застосуванням трансгенних мишей або методом «фагового дисплею» [3-6].

Частіше моноклональні антитіла поділяють у відповідності до захворювань, які є імунозалежними, що мають багатфакторну етіологію. В терапії моноклональними антитілами застосовують препарати, які синтезовані в лабораторії, а не виробляються імунною системою людини. Як тільки антитіла надходять в організм, вони збуджують інші компоненти імунної системи та знижують активність цільових антигенів, наприклад клітини пухлин [7, 8]. Крім того, моноклональні антитіла призначають при імунозалежних станах, які мають багатфакторну етіологію.

Моноклональні антитіла в ревматології. Завдяки препаратам моноклональних антитіл проводять цілеспрямовану терапію лікування ревматоїдного артриту та інших аутоімунних патологій [9]. Ревматоїдний артрит характеризується персистуючим синовіітом, руйнуванням суглобів та периартикулярних тканин. У таких хворих відмічають ураження шкіри, очей, серця. В останні роки в фармакотерапію захворювань суглобів увійшли препарати моноклональних антитіл, які сприяють досягненню ремісії [10]. Однією з основних груп вважають інгібітори фактору некрозу пухлин альфа. Саме фактор некрозу пухлин альфа (ФНП α) є важливим цитокіном, що приймає участь в прогресуванні запалення в синовіальній оболонці суглобу і тому інгібітори ФНП α рекомендують для лікування ревматоїдного артриту, псоріатичного артриту, анкілозуючого спондилоартриту. Фактор некрозу пухлин альфа з одного боку відіграє важливу роль в регуляції нормальної диференціації, росту і метаболізму різних клітин, з другого - виступає в ролі медіаторів запальних процесів при захворюваннях людини [11]. У природних умовах ФНП α виробляється багатьма типами клітин: активованими макрофагами, В-лімфоцитами, Т-лімфоцитами, НК-клітинами,

поліморфноядерними лейкоцитами, опасистими клітинами, а також базофілами, фібробластиами та клітинним ендотелієм судин. ФНП α є дуже важливим плейотропним цитокіном, що регулює багато аспектів розвитку, функціонування і підтримки імунної системи. ФНП α експресується в якості трансмембранного білка з молекулярною масою 26 кДа – 233 амінокислоти [12, 13]. Унаслідок зв'язку TNF α зі специфічними рецепторами масою 55кДа та 75кДа на молекулярному рівні запускаються сигнальні каскади за участю комплексів I, IIa, IIb, IIc, що веде до активації факторів транскрипції, які регулюють активність декількох генів та спроможні кодувати синтез прозапальних цитокінів і інших медіаторів запалення та викликати загибель клітин. Рецептор TNFR1 експресується в усіх клітинах, а TNFR2 – в клітинах імунної системи, сигнальних нервових вузлах [14].

Взаємодія TNF α з рецепторами активує універсальний фактор транскрипції NF-kB, групу мультифункціональних клітинних сигнальних шляхів за участю мітогенактивуємих протеїнкіназ MARKs (complex 1 через TNFR1 та TNFR2) та всієї родини протеїнкіназ. Прозапальні ефекти TNF α забезпечуються за рахунок NF-kB регулюємих білків, таких як інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, інтерлейкін-18, хемокіни, індукційної синтази оксиду азоту, циклооксигенази, ліпоксигенази тобто медіаторів запалення. TNF α індукує експресію себе через активацію NF-kB, тобто підвищення рівня експресії TNF α вогнищі запалення викликає розвиток імунних реакцій [15, 16].

Одним з перших препаратів моноклональних антитіл, що призначався для лікування ревматоїдного артриту став інфліксімаб-гібридне мишино-людське моноклональне антитіло імуноглобуліну G2, яке з високою ефективністю зв'язує розчинні і трансмембранні форми фактору некрозу пухлин альфа, але не здатний нейтралізувати лімфотоксини (фактор некрозу пухлин β). Особлива ефективність інфліксімабу була визначена при його одночасному застосуванні з лефлунамідом або азатиоприном [17]. Інфліксімаб пригнічує патологічні ефекти TNF α завдяки специфічному зв'язку і нейтралізації як вільної, так і трансмембранної TNF, а також лізису TNF-продукуючих клітин. Препарат ефективний в лікуванні серонегативних спондилоартропатій, ювенільного артриту, системного червоного вовчачка та інших [18]. Відомим представником групи блокаторів TNF α є адаліумаб (хуміра) – рекомбінантне повністю людське моноклональне антитіло (IgG), що зв'язується з високим ступенем спорідненості і специфічності з TNF α , а не TNF β . Адаліумаб є головним препаратом лікування як ревматоїдного артриту, так і інших запальних

захворювань. Препарат може блокувати ефекти TNF α на поверхні клітин. Перевагою адаліумабу є можливість амбулаторного призначення і ефективність при багатьох запальних захворюваннях – псоріазі, хворобі Крона та інших [19]. При всіх формах ревматоїдного артриту адаліумаб рекомендують приймати в комбінації з метотрексатом та іншими протизапальними засобами [20].

Етанерцепт займає особливе місце в історії застосування рекомбінантних білків, тому що він є першим генно-інженерним біологічним препаратом. Його головна перевага перед інфліксимабом в тому, що він повністю складається з людського білку і може призначатися в монотерапії [21]. Відомо, що в патогенезі ревматоїдного артриту грає роль як клітинна цитотоксичність за рахунок цитокінів фактору некрозу пухлин, так і гуморальна імунна відповідь за рахунок інтерлейкінів (ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10). ІЛ-6 в розвитку ревматоїдного артриту бере участь в гуморальній та імунній відповіді [22].

Тоциліумаб (Актемра) – гуманізоване моноклональне антитіло до мембранної та розчинної форми інтерлейкіну-6, що блокує обидва сигнальні шляхи. Показана доцільність призначення тоциліумабу в монотерапії та разом з глюкокортикоїдами. Він поступається препаратам, що пригнічують фактори некрозу пухлин альфа при лікуванні анкілозуючого спондиліту та запальних захворювань кишківника. В зв'язку з тим, з метою потенціювання його лікувального ефекту відоме сумісне застосування інфліксимабу з тоциліумабом [23].

Наступною підгрупою моноклональних антитіл є інгібітори інтерлейкіну-2, до яких належать даклізумаб і базиліксимаб. Даклізумаб – імунодепресант, рекомбінантне антитіло ІgG. Препарат специфічно зв'язується з альфа-субодиницею високоафінного рецепторного комплексу ІЛ-2, який експресується на активованих Т-клітинах, пригнічує зв'язок і біологічну активність інтерлейкіну-2 та опосередковану ІЛ-2 активацію лейкоцитів. Існує група препаратів, які впливають на В-клітини, що відіграють ключову роль в розвитку ревматоїдного артриту, псоріазу, запальних захворювань кишечника. Для пригнічення проліферації аутоімунних антитіл, цитокінів, призначають моноклональні антитіла до CD20 та CD22 антигенів, що експресуються на поверхні В-лімфоцитів. До цієї групи належить ритуксимаб, епратузумаб.

Ритуксимаб належить до імуносупресантів, що являє хімерні (мишино-людські) моноклональні антитіла до CD20 антигену, який розташований на поверхні В-клітин. Блокуюча дія ритуксимабу на проліферацію В-клітин відбувається за рахунок кількох механізмів, включаючих комплімент-залежну і антитіло-залежну клітинну цитотоксич-

ність, а також індукцію апоптозу В-лімфоцитів. Сучасно виділяють і інгібітори В-лімфоцитів (BLys) та ліганду індукуючого проліферацію цих клітин (APRIL) – беліумаб, атаціцепт. Є також інгібітори протеосом (бортезоміб).

Моноклональні антитіла при лікуванні псоріазу. Більшість препаратів, які призначають при ревматоїдному артриті, можна рекомендувати для лікування псоріазу. Для лікування псоріатичного артриту та псоріазу призначають Т-клітинні модулятори (алефацепт, ефалізумаб, голіумаб, інфліксимаб, етанерцепт, цертолізумаб), інгібітори інтерлейкіну 12/23 – устекінумаб [24, 25]. При псоріазі порушується функція Т-клітин, з яких найбільшу роль грають Т-хелпери І-20 та 17 типу (Th1, Th17). Активація дозрівання недиференційованих Th-клітин до форм Th1 та Th17 відбувається під впливом інтерлейкінів (ІЛ-12, ІЛ-23), які вивільнюються антигепрезентуючими клітинами (АПК).

Устекінумаб селективно діє на цитокіни ІЛ-12, ІЛ-23. Препарат є імуноглобуліном G1, моноклональні антитіла до людського ІЛ-12p40. Після зв'язку субодиниці Р40, ІЛ-12, ІЛ-23 з устекінумабом блокується їх взаємодія з рецептором ІЛ-12 R-R розташованому на НК-клітинах, Т-лімфоцитах. Цей зв'язок перешкоджає формуванню опосередкованих ІЛ-12 та ІЛ-23 сигналів, а також зв'язане з цим дозрівання та експансія клітин Th1 та Th17 [26]. Устекінумаб понижає індуковану ІЛ-12 та ІЛ-23 експресію клітинних поверхневих маркерів, які відповідають за міграцію, активацію, викид цитокінів, сприяють перериванню аномального цитокінового каскаду, що лежить в основі багатоцентричних клінічних випробувань. Устекінумаб при тривалому застосуванні при псоріазі і псоріатичному артриті виявив не тільки значну ефективність, але і добру переносимість. Більшість побічних реакцій, які виникали під впливом препарату, були помірними та не потребували корекції. При псоріатичному артриті і анкілозуючому спондилоартриті, можна призначати і адаліумаб як препарат першого ряду у хворих з раннім швидкопрогресуючим перебігом хвороби [27].

Моноклональні антитіла в лікуванні остеопорозу. В молекулярних механізмах синтезу моделювання кісток застосовують нові технології. Сигнальний шлях, що запускається лігандами рецепторів до ядерного фактору κ B (RANKL), лежить в основі патогенезу остеопорозу, допомагає створювати новий клас препаратів. Незважаючи на широке застосування вітаміну D3, кальцинату і інших препаратів кальцію та біфосфонатів, ці засоби не завжди володіють достатньою біодоступністю, а також при їх застосуванні відмічаються побічні явища з боку травного каналу. Моноклональні антитіла, що склали елемент таргетної терапії остеопорозу,

були першими представниками таргетних засобів, являючи високо специфічні людські антитіла до імуноглобуліну (IgG2) з високим ступенем афінітету до людського активатора ядерного фактору κВ (RANKL) [28-29]. RANKL-глікопротеїн, що продукується клітинами остеобластного ряду та активується Т-лімфоцитами з суперродини лігандів фактору некрозу пухлини та є головним стимулом дозрівання остеокіназ. Ендогенним розчинним рецептором-патогеном для RANKL є ORC, що може блокувати взаємодію RANKL з особистим рецептором (RANKL), пригнічувати формування зрілих багатоядерних клітин, остеокластів, порушувати процес остеогенезу, понижувати активність резорбції кісткової тканини [30].

Моноклональні антитіла для лікування розсіяного склерозу. Розсіяний склероз – хронічне прогресуюче захворювання центральної нервової системи. Сьогодні не припиняється розробка препаратів, що уповільнюють атрофію головного мозку, запалення, демієлінізацію, частоту загострень, прогресування інвалідності. Препаратом першого ряду залишається бета-інтерферони, в тому числі пегільовані інтерферони, глатирамера ацетат, терифлуномід. Встановлено, що препарати моноклональних антитіл можуть бути ефективними засобами лікування розсіяного склерозу, особливо при агресивному перебігу. Є відомості про успішне застосування препарату моноклональних антитіл до білку СД52, а також Т- та В-лімфоцитів. Певну ефективність має доклізумаб/гуманізоване моноклональне антитіло до альфа-субодиниць ІЛ-2, яке розташоване на лімфоцитах СД-25. Створена комбінація алемтузумабу з інтерфероном бета-1-альфа для підшкірного введення під назвою ребіфер. Надалі було показано, що включення в фармакотерапію моноклонального антитіла даклізумабу понижує частоту загострень розсіяного склерозу. Крім того, при цій патології визначена можливість призначення ритуксимабу [31-32].

При лікуванні розсіяного склерозу не існує методу повного одужання. В механізмі виникнення захворювання головну роль відіграють В-клітини, що можуть впливати на патогенез завдяки антигену, продукції аутоантитіл або секреції цитокінів. Білок СД2 – є антитіло, що перебуває на поверхні пре-В- клітин, зрілих В-клітин, в тому числі В-клітин пам'яті, однак він відсутній на клітинній поверхні ранніх попередників В-клітин та плазмочитів.

Окрелізумаб є гуманізованим моноклональним антитілом, яке вибірково виснажує білки СД20, що експресуються В-клітинами та зберігають здібність до відновлення В-клітин, а також існуючого клітинного імунітету [33]. В дослідженні ORATORIO окрелізумаб після прийому протягом 12-24 тижнів мав

високу ефективність щодо гальмування прогресування інвалідизації. Крім того, при застосуванні, препарат не викликав серйозних небажаних ефектів. Ефективність окрелізумабу при лікуванні прогресуючого розсіяного склерозу підтвердила його ефективність, а також те, що опосередковано В-клітинами запалення, є прямим або опосередкованим фактором нейродегенерації.

Проведено також порівняльне дослідження ефективності впливу окрелізумабу з інтерфероном бета-1α при рецидивуючому розсіяному склерозу, в зв'язку з тим, що при призначенні інтерферону спостерігали клінічну та субклінічну активність захворювання з підвищенням проявів неврологічної дисфункції. Беручи до уваги те, що В-клітини мають значення в патогенезі розсіяного склерозу за рахунок презентації антигенів, був обраний окрелізумаб, що здатний експресуватися на пре-В-клітинах, зрілих В-клітинах пам'яті, а не на лімфоїдних стовбурових клітинах та пластинчатих клітинах. Окрелізумаб зв'язується з великою позаклітинною петлею СД-20 з високою афінністю та вибірково зменшував кількість СД20 експресуючих В-клітин, зберігаючи здібність до відновлення В-клітин та гуморального імунітету. Зниження кількості В-клітин досягалося за рахунок клітинних механізмів, в тому числі антитілонезалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності, комплементзалежної цитотоксичності та індукції апоптозу. У пацієнтів з рецидивуючим розсіяним склерозом призначення окрелізумабу було асоційовано з більш низькочастотною активністю прогресування захворювання порівняно з інтерфероном бета-1α протягом 96 тижнів [34].

Досліджена ефективність, нешкідливість і переносимість наталізумабу у хворих з розсіяним склерозом. Наталізумаб (Тизабри) належить до групи рекомбінантних гуманізованих моноклональних антитіл до молекул адгезії. Механізм дії наталізумабу спрямований проти α-4 ланцюга-β1 та α-4-β7 інтегринів, запобігаючи зв'язку запальних клітин (Th-лімфоцитів) з ендотеліальними клітинами та їх проникненню в паренхіму головного мозку. Крім того, одним з можливих механізмів дій наталізумабу вважають пригнічення активності ТН-1 лімфоцитів у вогнищі демієлінізації, що понижує можливість повторного запалення в них [35]. Проведена оцінка впливу наталізумабу при призначенні хворим з рецидивуючим та вторинно-прогресуючим розсіяним склерозом. Доведена його ефективність у негативних до вірусу пацієнтів, який модифікує агресивну течію розсіяного склерозу. Препарат зменшив частоту рецидивів та загострень при рецидивуючому перебігу захворювання, викликав стійкий терапевтичний ефект протягом року [36].

Ефективність моноклональних антитіл при хворобі Альцгеймера. Однією з патогенетичних теорій хвороби Альцгеймера є акумуляція амілоїду- β пептиду, що веде до синаптичної дисфункції, нейродегенерації та відповідної симптоматики. Сучасні теорії щодо лікування хвороби Альцгеймера пов'язують дію препаратів саме на вміст амілоїду- β альфа, в тому числі на активність утворюючих його ензимів – гама-секретази, бета-секретази. Існує тактика лікування хвороби Альцгеймера з застосуванням імунотерапії, а саме введення вакцини та пасивна імунізація за рахунок призначення антитіл.

Ефективність імунотерапії пов'язана з тим, що після короткотривалого введення препарату імунна відповідь може бути короткочасною або непостійною, особливо у осіб похилого віку. Вплив на перебіг захворювання в останні роки пов'язаний з амілоїдом альфа, бета та включенням інгібіторів ферментів – гама-секретази та бета-секретази, а також інгібіторів амілоїду бета агрегації. Зараз проводиться комплексний вплив на амілоїд бета, що включає активну стимуляцію імунної системи вакцинами, а також пасивну імунізацію завдяки введенню екзогенних антитіл. Перевагою активної імунотерапії є тривала наявність антитіл після короткочасного введення препарату. Імунна відповідь може бути непостійною, особливо у людей похилого віку, можливе виникнення побічних реакцій, пов'язаних з впливом на імунну систему. Дані реакції можуть бути тривалими – у 6% пацієнтів розвився менінгоенцефаліт, що пов'язаний з впливом на Т-клітини. Вакцини 2 покоління менше генерують антитіла, мають менший вплив, але у них не спостерігається дія на Т-клітини. На відміну від активної вакцинації, пасивна імунізація веде до постійного титру антитіл, дозволяючи контролювати побічні ефекти, не перериваючи лікування. Головним недоліком моноклональних антитіл є необхідність повторного введення та висока вартість. Не зважаючи на дані фактори та не завжди успішні результати мало застосування моноклональних антитіл, саме тому вони обмежено знаходять застосування в психіатрії та неврологічній клініці [37]. Не дивлячись на помилки в дослідженні впливу антитіл при хворобі Альцгеймера в зв'язку з відсутністю інших засобів для лікування, результати дослідження можна вважати надійними і запропонувати кілька препаратів моноклональних антитіл для застосування в клініці.

Бапінецумаб – гуманізований імуноглобулін, G1, антитіло протимілоїду- β , що зв'язується з 5-N-терміналями замінників і очищує як фібрилярну, так і розчинну форму амілоїду- β . В експериментах на трансгенних мишах було встановлено надхо-

дження бапінецумабу в мозкову тканину, накопичення його в мембранах клітин, викликаючи зв'язаний з рецептором фагоцитоз в глії осаду альфа-амілоїду. Препарат при застосуванні був безпечний, добре сприймався хворими [38]. Соланезумаб – гуманізоване IgG антитіло зв'язувався з середнім доменом бета-амілоїду і збільшував очищення мономерів [39]. Препарат нешкідливий, легко засвоюється. Гантенедфумаб є повністю людським антитілом, зв'язується та конформує амілоїд- β [40]. Кренезумаб був створений на IgG4 спинного хребта, щоб мінімізувати активацію Fc гама-рецепторів в мікроглії, реалізувати протизапальну дію, блокуючи фактор некрозу пухлин альфа. Кренезумаб взаємодіє з середнім доменом β -амілоїду [41]. Попезумаб, гуманізоване антитіло IgG2, сигналом якого є C-терміналі амілоїду – бета-40. Порівняно з IgG1, IgG2 антитіла мають меншу схильність викликати функціонування імунного ефекту [42]. BAN2401 – гуманізований IgG2, моноклональне антитіло, яке селективно зв'язує та очищує розчинні протофібрили амілоїду бета [43].

Адуканумаб – повністю людське IgG1 моноклональне антитіло, селективно реагує з агрегатами амілоїду β , включаючи розчинні олігомери та нерозчинні фібрили. Препарат зв'язується з N-групами залишків і змінює порядок мономерів β -амілоїду [44]. Дослідження відмічають ефективність препаратів моноклональних антитіл, хоча вплив цих засобів пов'язаний з індивідуальними особливостями хворих. Але у дії всіх моноклональних антитіл було відмічено пониження рівня мозкового фібрилярного амілоїду бета, особливо на ранніх стадіях хвороби Альцгеймера [45].

Моноклональні антитіла при лікуванні виразкового коліту та хвороби Крона. В світі відома поширеність хворих з виразковим колітом та хворобою Крона. Для лікування виразкового коліту легкого ступеня використовують стандартні схеми лікування, застосовуючи похідні 5-аміносаліцилової кислоти, сульфосалазин або месалазин і при середньому та тяжкому перебігу – кортикостероїди та будесонід. На пізніх стадіях захворювання пропонують застосовувати в комплексній терапії моноклональні антитіла до фактору некрозу пухлин альфа [46].

Хворим з виразковим колітом обох статей з перебігом середньої важкості, які перед цим отримували або не отримували базову терапію, призначали інфліксімаб в дозі 5 мг/кг протягом 6 тижнів. Клініко-ендоскопічна ремісія близько 80% спостерігалася у всіх хворих. Встановлено, що після призначення інфліксімабу спостерігався найбільш тривалий термін ремісії, що свідчить про доцільність застосування анти-фактору некрозу пухлин хворим

з середньоважким перебігом захворювання. Крім того, було проведено порівняння ефективності лікування інфліксимабом та будесонідом у хворих з неспецифічним виразковим колітом. Встановлено, що при лікуванні неспецифічного виразкового коліту середнього ступеня важкості ефективність інфліксимабу виявилась вищою, ніж у будесоніду [47].

Незважаючи на певні успіхи у лікуванні виразкового коліту та хвороби Крона при застосуванні антагоністів фактору некрозу пухлин альфа, відмітили, що більше ніж у 60% пацієнтів не було можливості індукувати або підтримати ремісію [48]. В зв'язку з цим стали перевіряти ефективність моноклональних антитіл, які впливають на інтегриньовані рецептори.

Інтегрини складаються з двох типів субодиниць: альфа і бета та пересуваються на певних В і Т-лімфоцитах. При блокуванні рецепторів відбувається інгібування міграції лімфоцитів в слизову оболонку травного каналу при запальних процесах.

Ведозулімаб (Ентівіо) являє гуманізоване моноклональне антитіло, що проявляє селективний антагонізм до інтегриньованих рецепторів $\alpha 4\beta 7$ в травному каналі. Вважають доцільним включати ведолізумаб в комплексну фармакотерапію хворих з виразковим колітом та хворобою Крона на більш ранніх стадіях хвороби. Можливе також його застосування в комбінації з іншими видами терапії [49].

Застосування препаратів моноклональних антитіл в офтальмології та оториноларингології. За сучасними даними, фактору некрозу пухлин альфа належить важлива роль в патогенезі увеїтів. Дослідники встановили підвищений вміст ФНП-альфа в крові та передньокамерній рідині у пацієнтів з увеїтами [50]. При лікуванні увеїту адалімумабом (повністю гуманізоване моноклональне антитіло до ФНП-альфа) встановлений позитивний вплив на якість життя хворих з увеїтом та ювенільним артритом, підвищення фізичної активності, емоційного стану [51].

Призначення моноклональних антитіл при хронічних риносинуситах з назальним поліпозом. З цією метою в фармакотерапію риносинуситів був включений омазулізумаб. У процесі лікування встановили вплив препарату на IgE, ІЛ 4, 5, 13. Встановлена доцільність включення препарату в схеми лікування [52].

Моноклональні антитіла в онкології. З початку ХХІ сторіччя значно збільшився об'єм знань в галузі онкології. Успішні відкриття окремих механізмів канцерогенезу методами молекулярної онкології, дозволяє онкологам використовувати новий напрям терапії – таргетний. До сучасного часу в традиційній медицині головним чином застосовува-

ли синтетичні препарати, які як правило діяли на клітинному рівні, маючи низьку специфічність до певних білкових структур.

Одним з останніх напрямків в фармакології є створення біофармацевтичних агентів, отриманих в живих організмах, які здійснюють свій вплив на регуляцію системи переважно позаклітинно. Вплив цих агентів специфічний по відношенню до певних мішеней, тому механізм дії подібних препаратів має назву «таргетний» (від англ. target – мішень). За хімічною будовою таргетні засоби поділяють: на антитіла та «малі молекули». «Малі молекули» - імунізація тварин, зазвичай мишей. Отримана нова клітина, що від В-лімфоциту взяла специфічність по відношенню до конкретної антигенної детермінанти, а від мієлоїдної – безсмертя та здатність продукувати імуноглобуліни одного класу, називається гібридом. Її можна вміщувати в організм миші, де вона перетворюється на пухлину, що продукує моноклональні антитіла, які накопичуються в асцитній рідині, або тримати в умовах культури клітин *in vitro*, напрацьовуючи потрібну кількість моноклональних антитіл. В подальшому такі моноклональні антитіла підлягають очищенню різними методами і їх застосовують або як діагностичний інструмент, або у вигляді фармпрепарату.

В останні роки досягнутий успіх у лікуванні пацієнтів зі злоякісними пухлинами завдяки розробці препаратів цілеспрямованої дії. Вважається, що мішенями таргетної терапії є молекули, які відіграють важливу роль в трансформації клітин та визначають властивість і ступінь злоякісності пухлин. Однією з подібних мішеней є рецептор епідермального фактору росту 2-го типу, експресія якого спостерігається при раку молочної залози, кишечника, стравоходу, сечового міхура [53].

Людські епідермальні рецептори зазначають аббревіатурою HER (Human Epidermal Receptor). Вони розташовані на мембранах клітин нормальних тканин і пухлин. Кількість HER-рецепторів в пухлинах перевищує їх кількість в нормальних тканинах. HER-рецептори (рецептори росткових факторів) регулюють постійну активацію сигнальних шляхів, що сприяє пухлинним клітинам вступу в нові мітотичні цикли, підвищуючи стійкість до різних впливів.

Лікувальна стратегія таргетної терапії представлена в декількох варіантах. Вона може бути спрямована на інгібування позаклітинного домена, наприклад, препаратом трастузумаб (герцептин), який являє рекомбінантні гуманізовані моноклональні антитіла (*anti_HER-2-monoclonal antibodies*), що з високою вибірковістю зв'язуються з позаклітинним доменом рецептору (HER-2). Вказані антитіла отримують методом генної інженерії завдяки

переносу ділянок мишиного anti_HER-2-monoclonal antibodies у фрагмент людського IgG.

Найбільш відомим препаратом для лікування раку молочної залози серед таргетних лікарських засобів вважають трастузумаб в зв'язку з високою частотою експресії HER-2 в клітинах залози. При цьому його дію зв'язують з декількома механізмами. Отримані дані на клітинних лініях свідчать про пригнічення HER-2-залежного сигнального каскаду після зв'язування рецептору. Дія трастузумаба спрямована на позаклітинну частину рецептору HER-2. Трастузумаб запобігає гідролізу рецептуромішені та утворенню його гіперактивного фрагменту, який має назву p95HER2. Терапевтичним ефектом вважають стимуляцію антитілозалежної клітинної цитотоксичності [54–56]. При проведенні клінічних випробувань встановлено, що підключення введення трансзуумабу за показниками фармакокінетики та ефективності не поступається стандартному введенню. Визначений також профіль токсичного впливу трансзуумабу. Незважаючи на те, що терапія метастазуючого раку молочної залози трастузумабом в комплексі з іншими хімотерапевтичними засобами підвищила ефективність лікування, розроблюються нові терапевтичні стратегії, дію яких зв'язують з іншим фрагментом позаклітинного домену HER (субдоменом 2).

Іншим варіантом позаклітинного домену є протидія димералізації HER-рецептору, головним чином HER-3(HER-dimerization inhibitor). Цей механізм – основа таргетного впливу препарату пертузумаб – гуманізованих моноклональних антитіл, які пригнічують зв'язок HER-2-рецепторів з іншими рецепторами HER-сім'ї. Пертузумаб також стимулює антитіло-залежну клітинну цитотоксичність. Зараз розроблені нові препарати цетуксимаб і пайтумумаб, які призначають в комбінації з традиційною хімотерапією для лікування метастатичного колоректального раку [57, 58].

Тривалий час клітинам пухлини надавали повну самостійність. Думали, що трансформований клон проліферує сам по собі, а всі останні елементи пухлини (строма, судини, фібробласти) є лише пасивними допоміжними компонентами. Американський вчений хірург-онколог Yudan Folkman припустив та експериментально довів, що клітини пухлини можуть сформувати клінічно розпізнаване утворення лише тоді, коли вони продукують фактори неоангіогенезу. Таким чином, формування судинної сітки пухлини відбувається не саме по собі, а за рахунок активних керуємих трансформованими клітинами біологічних процесів. Сучасно ідентифіковано десятки факторів, що провають або інгібують ангіогенез. Розробка ангіогенних препаратів вважається одним з самих перспективних напрямків в онкології.

Одним з найбільш серйозних онкологічних захворювань є рак яєчників, що пов'язують з високою продукцією клітинами яєчників фактору росту ендотелію судин (VEGF). Саме пониження експресії VEGF асоціюють зі зменшенням тривалості життя і тому в комплексну терапію раку яєчника включають бевацизумаб, що собою являє рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до VEGF, зв'язує і нейтралізує біологічно активну лізоформу фактору росту ендотелію. Препарат показав позитивний вплив при включенні в комплексну фармакотерапію пацієнтів з поганим прогнозом в різних клінічних ситуаціях [59–62]. Встановлена ефективність бевацизумабу при лікуванні прогресуючого метастатичного раку товстого кишечника при метастатичному колоректальному раці. Застосування бевацизумабу пов'язане з розвитком напрямку застосування препаратів, які блокують неоангіогенез в пухлинах.

Саме в регуляції переходу анаваскулярної фази росту пухлин в васкулярну велике значення має фактор росту ендотелію судин (VEGF), який також підвищує проникність стінки капілярів та сприяє розповсюдженню пухлини через кровеносні та лімфатичні судини. Особливо ефективно застосування бевацизумабу зі стандартним режимом хімотерапії – оксиплатин [63]. Був встановлений позитивний ефект сполучення бевацизумабу з різними режимами хімотерапії, які призначали при лікуванні хворих раком яєчників, недрібноклітинним раком легень, прогресуючим колоректальним раком [53].

В таргетній терапії також можливий безпосередній вплив на внутрішньоклітинний тирозинкіназний домен рецептору HER-2 завдяки застосуванню препарату лапатиніб (тайверб). Цей пероральний препарат - подвійний інгібітор тирозинкіназних рецепторів HER1/HER2. Він блокує активацію рецептору, перериваючи передачу сигналів всередину клітини. Попередження активації обох рецепторів дає можливість ефективного застосування препарату при HER-2 пухлинах, резистентних до трастузумабу (герпентину). Більш повними препаратами є інгібітори PARP-білку, що бере участь в процесах відновлення пошкодженої ДНК і є дуже активним в пухлинних клітинах. Блокада PARP-білку запускає так звану запрограмовану смерть клітин (апоптоз). Препарати даної групи (ініпариб, олапариб, веліпариб) необхідно призначати у випадках, коли внаслідок змін (мутації генів BRCA-1, BRCA-2) пухлина молочної залози не має всіх трьох видів головних рецепторів (HER-2, ER, PR).

Призначення молекулярно-генетичного тестування відкриває новий етап. Не так давно з'явилась унікальна технологія – повногеномне сканування. Воно дозволяє виявити аномалії, що

містить пухлина. Такі тести проводять в рамках дослідження. Однак планується, що повногеномне сканування ввійде в практику через 3–5 років. Це значною мірою допоможе лікарям підбирати індивідуальне лікування кожного пацієнта. Коли в пухлинній товстій кишці є нестандартна мутація, то в процесі лікування цей хворий отримує нестандартне лікування, в залежності від типу мутації, а не від органу, який уражений раком.

Вважають, що подібний підхід буде проривом десятиріччя, як у свій час відбулася розробка таргетних препаратів. Лімфома Ходжкіна є однією з злоякісних утворень, що вважають курабельним. Особливу увагу звертають на препарати, які посилюють через сигнальні шляхи вплив на фактор некрозу пухлин альфа. РД-1 є рецептором, що бере участь в негативній регуляції імунної відповіді шляхом пригнічення активації Т-лімфоцитів. Цей рецептор експресується Т і В-лімфоцитами. Ніवलумаб та рембролізумаб – моноклональні антитіла, що зв'язуються за РД-1 рецепторами на Т-клітинах і переривають негативний сигнал, індукований РД1-лігандами, РД1/РЮ1,2 для відновлення пропульсивної активності клітин.

В практиці широко застосовують комбінації з брентуксимабом. Відомі комбінації з інгібіторами В-клітинного рецептора ібрутиніб та інші комбінації – лепалідомід, інтилілумаб [64].

На сьогодні прогрес в лікуванні раку підтверджують цифри статистики, адже 30% захворювань виліковують повністю. Значно поліпшилися результати лікування хворих з розповсюдженням пухлинним процесом. За останні 20 років тривалість життя хворих з метастатичним раком товстої кишки збільшилася в середньому в 4 рази. Подібні тенденції спостерігаються для цілого ряду новоутворень. У результаті кожен другий хворий раком встигає дожити до другої «природної» смерті. Онкологічні захворювання, навіть коли не лікуються повністю, можуть стати хронічними, такі як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, тобто ті, які не потрібно контролювати, але з якими можна жити. З розвитком молекулярної онкології принципово змінився підхід до розробки нових засобів протипухлинної терапії. В якості мішеней виділили молекули, які є специфічними для клітин пухлин та які беруть участь в процесі підтримки злоякісного режиму. Розробка інгібіторів цих мішеней прийняла цілеспрямований, загальноприйнятний характер.

Завдяки інтенсивному дослідженні за останні 15 років в клінічну практику були впроваджені більше двох десятків специфічних молекулярних інгібіторів. Ще більше сотні таргетних препаратів сучасно проходять різні стадії клінічних випробувань,

продовжується розробка нових препаратів моноклональних антитіл. В експериментах доказана ефективність препаратів моноклональних антитіл проти збудників мікозів, паракондіомікозів.

Розробляються нові препарати моноклональних антитіл. Цікавим вважається створення препаратів для лікування на підставі моноклональних тіл до кальцитокіну. В експерименті на щурах встановлена ефективність комбінації моноклональних антитіл до конексину-43, темозинаміду в сполученні з гама-опроміненням при гліомі. Відмічено гальмування росту пухлин різної локалізації та збільшення виживаності тварин [65-68].

Моноклональні антитіла в якості антидотів до нових пероральних антикоагулянтів. У зв'язку з широким впровадженням нових антикоагулянтів, таких як дабігатран, ривароксабан, апіксабан, едоксабан, в післяопераційному періоді хворим з венозною тромбоемболією, фібриляцією передсердь, а також можливістю розвитку кровотеч, з'явилася необхідність у застосуванні антидотів до цих лікарських засобів [69].

Одним з перших був досліджений специфічний антидот до прямого інгібітору тромбіну дабігатрану під назвою ідаруцизумаб. Ідаруцизумаб є фрагменти моноклонального антитіла (Fab), що зв'язує дабігатрин в 350 разів сильніше, ніж дабігатран зв'язується з тромбіном. При цьому антидот зв'язується з вільним та тромбін-зв'язаним дабігатраном. Ідаруцизумаб незворотно зв'язує метаболіти дабігатрану – глюкуромід, ідаруцизумаб. Ідаруцизумаб не має тромбіноподібної дії, не зв'язується V, VII, XIII факторами згортання, фібриногеном, фактором фон Вілебранту, протеїном С та протеаз-активувемим рецептором. Він не впливає на згортання крові і функцію тромбоцитів [70–73]. Сучасно ідаруцизумаб схвалений для застосування в клінічній практиці США і ЄС як специфічний препарат, який нейтралізує антикоагулянтну дію дабігатрану. При передозуванні прямих інгібіторів Х-а фактору (фондапаринуксу та низькомолекулярних гепаринів) призначають андексанет альфа (аннекса), що являє собою неактивний модифікований людський Х-а фактор і безпосередньо блокує дію прямих коагулянтів. Андексат альфа також блокує здібність непрямих інгібіторів Х-а фактору зв'язуватися з антитромбіном III і нівелює їх антикоагулянтний ефект. Механізм антидотної дії андексанету альфа пов'язаний з тим, що молекула андексанету альфа являє молекулу каталітично неактивного модифікованого людського рекомбінантного Х-а фактору, в якому в каталітичному центрі амінокислота серії замінена на аланін і тому втрачає здібність розщеплювати протромбін: крім того, у андексанету альфа видалена ділянка, що містить GLA-домени, без

яких модифікований X-а фактор не може зв'язатися, вбудовуватися в протромбіновий комплекс та мати прокоагулянтну дію. Білок також додатково може бути модифікований для пониження імуногенності. Андексанет альфа також блокує активність інгібітору тканьового активатора фібриногену і підвищує рівень протромбіну 1,2, комплексу тромбін-антитромбін, Д-димеру [74].

Моноклональні антитіла в нефрологічній практиці. В нефрології стали застосовувати перше химерне моноклональне антитіло проти CD20 при вовчаночному нефриті з 2010 року. Найкращі показники лікування відмічені у хворих зі зниженим мембрано-проліферативним вовчаночним нефритом, що свідчить про можливість застосування препарату при важких рефрактерних випадках вовчаночного нефриту [76]. Ритуксимаб також застосовували при мембранозній нефропатії, що вело до зменшення протеїнурії і поліпшенню імунопатологічних змін.

Саме мембранозна нефропатія є провідною причиною нефротичного синдрому та характеризується відкладанням імунних комплексів в субепітеліальному просторі клубочків, що веде до потовщення їх базальної мембрани. При виникненні нефротичного синдрому лікування ратуксимабом було успішним [77]. Ритуксимаб також був ефективним у значній частині пацієнтів з стероїдорезистентним та стероїдозалежним нефрологічним синдромом [78].

Ритуксимаб також призначають при трансплантації нирок для зниження анти АВО або антитіл до HLA (Human leucocyte antigen) і запобігання гострого опосередкованого антитілами відторгнення та після-трансплантаційного лімфопроліферативного захворювання [79].

Ритуксимаб був першим моноклональним антитілом проти CD20. Рецептор CD20 визначений на поверхні В-клітин та на стадії пре-В-клітин, не експресується в інших тканинах та не визначається на В-клітинах після їх диференціювання. CD20 грає роль в переносі Ca²⁺ через плазматичну мембрану, підтримуючи внутрішньоклітинну концентрацію Ca²⁺, що веде до активації В-клітин. Тому механізм дії ритуксимабу пояснюють його взаємодією з рецептором CD20 та елімінацією В-клітин. Це може реалізуватися за рахунок комплементозалежної та антитіло залежної клітинної токсичності, а також індукції апоптозу [80-82].

Буросумаб, що являє людське моноклональне антитіло, призначається для лікування генетичного захворювання X-зв'язаної гіпофосфатемії (XLH). У пацієнтів з XLH є мутація гену PHEX, який являє фосфатрегулюючий ген з гомологією до ендопептидази на X-хромосомі. У цих пацієнтів змінена сис-

тема контролю за фосфатом, що веде до підвищення екскреції фосфатів та хронічного виснаження фосфату нирки, гіпофосфатемії та дефекту кісткової мінералізації, яка проявляється як рахіт, остеомалія. Моноклональні антитіла препарату буросумаб впливають на фактор росту фібробластів 23 (FGF-23), що знижує рівень фосфатів в нирці шляхом ниркової екскреції. Інгібування надмірної активності FGF23 сприяє збільшенню тубулярної реабсорбції фосфатів та підвищенню концентрації 1,25-гідроксिवітаміну Д в сироватці. При захворюваннях нирок, які виникають у хворих з ревматоїдним артритом, що пов'язані з вторинним амліодозом, гломерулонефритом, васкулітом ниркових судин або ускладненнями лікарської терапії, призначають антагоністи фактору некрозу пухлин альфа (TNF α).

Адаліумаб (Хуміра) являє повністю людські моноклональні тіла та інфліксімаб (ремікейд) – химерні моноклональні антитіла, володіють ефективністю при гломерулонефриті у хворих з ревматоїдним артритом. Препарати стабілізують функцію нирок, зменшують протеїнурію у хворих з стероїдним фокально-сегментарним гломерулосклерозом [83]. Хворим з гломерулонефритом призначають препарат абатацепт (оренція), що є розчинним білком людини, який складається з позаклітинного домену CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte Ag4), який пов'язаний з модифікованим Fe-фрагментом людського IgI. Абатацепт блокує кстимуляцію Т-клітин шляхом зв'язку з CD80/CD86, інгібує наступні імунні ефекторні механізми (прозапальні цитокіни, аутоантитіла). Селективна інгібіція Т-лімфоцитів веде до блоку синтезу прозапальних цитокінів, які здатні до імуногенезу результати призначення абатацепт при фокально-сегментарному гломерулосклерозі [84].

Фрезоліумаб (людські моноклональні антитіла) призначають для лікування фокально-сегментарного гломерулосклерозу, раку (рак нирки, меланома), ідіопатично легеневого фіброзу. Препарат нейтралізує з ізоформи трансформуючого фактору росту бета (TGF- β), а самі TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, які модулюють проліферацію, диференціацію, апоптоз, адгезію та міграцію різних типів клітин. Вважають, що застосування фрезоліумабу має захисний вплив при фокально-сегментарному гломерулосклерозі на функцію нирок [85]. Епратуумаб (гуманізоване моноклональне антитіло), спрямоване проти CD22, як присутні на материнських В-клітинах. Препарат веде до значного пониження кількості В-клітин. Ці антитіла застосовують при системному червоному вовчаку, коли пошкоджуються нирки, що пов'язано з акумуляцією гломерулярних імунних комплексів, які уражають гломерули та нирковий тубулоінтерстиціум.

Застосування препарату зупиняє хронічне рубцювання паренхіми нирки [86].

Екулізумаб являє собою гуманізоване моноклональне антитіло Ig2/4 каналу. Механізм дії цього засобу пов'язують з інгібуванням розщеплення C5 до C5a та C5b, утворюючи комплекс термінального комплементу C5b-9, що веде до блокування комплементозалежного клітинного лізису. Препарат застосовують для лікування атипічного уремичного синдрому, який є однією з тромботичних мікроангіопатій, пов'язаних з генетичними дефектами, невірною регуляцією системи комплементу [87].

Моноклональні антитіла як гіполіпідемічні засоби. Незважаючи на широке призначення гіполіпідемічних засобів групи статинів останніх поколінь для поліпшення рівня холестерину ЛПНЩ та профілактика серцево-судинних захворювань, ці хвороби залишаються провідною причиною смерті в усіх країнах світу. Розробка інноваційних біотехнологічних препаратів на основі гуманізованих антитіл відкрило нову еру лікування атеросклерозу і застосування гіполіпідемічної терапії [88]. Відомо, що однією з перспективних мішеней для впливу на холестерин ліпопротеїдів низької щільності може служити протеїнова конвертаза субтилізину-кексінового типу 9 (PCSK9). Цей фермент синтезується в печінці, нирках, тонкому кишківнику та відіграє значну роль в деградації рецептора ліпопротеїдів низької щільності в печінці. Висока специфічність антитіл дозволила прогнозувати їх ефекти. Були отримані повністю гуманізовані людські антитіла специфічні до PCSK9. Гіполіпідемічний ефект цих засобів (пониження рівня ХСЛПНЩ на 60% від висхідного рівня) здійснювався через утворення імунного комплексу з циркулюючого в плазмі молекулою PCSK9, що запобігає утворенню комплексу з рецептором ЛПНЩ.

Роль протеїнквертази субтилізину кексину 9 типу була стверджена кількома відкриттями. Першим було встановлення того, що гетерозиготні форми специфічних місенс-мутацій PCSK9 викликають аутосомно-домінантну гіперхолестеринемію. Надалі показали, що надмірна експресія PCSK9 у лінії мишей викликає аутосомно-домінантну гіперхолестеринемію з клітинами гепатоми людини приводила до пониження вмісту рецепторів до ЛПНЩ. Надлишок PCSK9 не впливав на синтез рецепторів до ЛПНЩ, але викликав різке зменшення деградації зрілих рецепторів до ЛПНЩ та попереднику рецептору до ЛПНЩ. Крім того, встановлено, що рекомбінантний PCSK9 людини, що був введений внутрішньовенно мишам або експресований в печінці мишей, знижує рівень рецепторів до кількох позапечінкових тканин, в тому числі кісткової тканини, нирок, найбільше легенів [89].

Призначення препарату вело до наступного підвищення кількості функціонуючих рецепторів ЛПНЩ. Завдяки більш благоїдному профілю безпечності препарат на основі повністю гуманізованих моноклональних антитіл (еволюкумаб та алірокумаб) впроваджено в клінічну практику. Еволюкумаб був ефективний у хворих з гомо- та гетерозиготною формами гіперхолестеринемії, його прийом призводить до регресії атеросклеротичної бляшки. Прийом еволюкумабу встановив, що тривалий гіполіпідемічний ефект препарату не став слабшим, не асоціювався з ризиком розвитку ускладнень, не порушував нейрокогнітивну функцію [90-91]. Гіполіпідемічний ефект алірокумабу був співставлений з ефектом евалокумабу. Алірокумаб приймають зі статинами та езетимібом. Алірокумаб стійко на 61% знижує рівень холестерину ЛПНЩ, ризик серцево-судинних ускладнень на 48% [92, 93]. Більш новим препаратом є евінакумаб, який ще досліджується. Призначення алірокумабу в дозі 150 мг/гр. на добу пацієнтам з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією або без неї з рівнем холестерину ЛПНЩ більше 100 мг/мл на фоні монотерапії статинами або в комбінації з езетимібом в дозі 150 мг 1 раз на 2 тижні привело до пониження рівня холестерину ЛПНЩ на 69,6% через 12 тижнів, порівняно з групою плацебо (5,7%) [94].

Моноклональні антитіла при біологічній терапії бронхіальної астми. При тяжкій бронхіальній астмі рекомендована комбінована фармакотерапія, в тому числі з включенням біологічних препаратів, зокрема гуманізованих моноклональних антитіл до імуноглобуліну Е (омалізумаб) і гуманізованих моноклональних антитіл до інтерлейкіну 5 (менолізумаб і реслізумаб). Омалізумаб був першим біологічним препаратом, рекомендованим для лікування тяжкої алергічної бронхіальної астми, обумовленої дією імуноглобуліну Е. Це гуманізоване моноклональне антитіло до FeeRI-зв'язуючого домену людських IgE. Селективно зв'язуючись з вільними молекулами IgE, омалізумаб перешкоджає їх об'єднанню зі специфічними рецепторами, передусім високо афінними рецепторами (FeeRI) на тучних клітинах, базофілах, лейкоцитах. Це веде до пригнічення експресії вказаних рецепторів на клітинах і зрештою до зниження експресії медіаторів алергічного запалення та його редукції [95]. Меполізумаб – препарат гуманізованих моноклональних антитіл до інтерлейкіну-5, який селективно інгібує еозинофільне запалення, редукує кількість еозинофілів, як у мокротинні, так і в крові, зв'язуючись з ІЛ-5, меполізумаб перешкоджає його взаємодії з рецептором ІЛ-5R, тим самим блокуючи ефекти ІЛ-5, незважаючи на зменшення еозинофілів в мокротинні і крові, не було виявлено

значущого ефекту препарату на перебіг бронхіальної астми. Але у подальшому дослідженні встановили позитивний ефект меполізумабу на перебіг бронхіальної астми, оцінивши стероїд-спаринговий ефект меполізумабу у хворих з підвищеним рівнем еозинофілів у мокротинні, незважаючи на лікування преднізолоном та інгаляційними кортикостероїдами.

Реслізумаб також препарат моноклональних гуманізованих антитіл до ІЛ-5-індукованої активації еозинофілів. Порівняно з групою плацебо реалізумаб значно покращував функцію легенів та викликав тенденцію до покращення контролю бронхіальної астми. Ці ефекти більш виражені у хворих бронхіальною астмою з назальними поліпами, при яких еозинофільне запалення більш значуще.

Бепралізумаб – гуманізоване моноклональне антитіло проти рецептору ІЛ-5R α , тобто його специфічного α -ланцюга. Клінічне дослідження показало значуще зниження рівня еозинофілів у мокротинні та слизовій оболонці дихальних шляхів, кістковому мозку й периферичній крові.

Лебрикізумаб – гуманізоване моноклональне тіло класу IgG4 до ІЛ-13. Цей інтерлейкін впливає на різні клітини, в тому числі епітеліальні, сприяючи секреції ними матриксних протеїнів, одним з яких є періостин. Він стимулює епітеліальні клітини і фіброласти, знижує еластичність бронхіального епітелію, сприяє ремоделюванню дихальних шляхів.

Тралокінумаб – препарати моноклональних антитіл до ІЛ-13, що належить до IgG4, які здатні пригнічувати еозинофілію дихальних шляхів, покращувати функцію легенів.

Дупілумаб – препарат повністю людських моноклональних антитіл до α -субодиниці ІЛ-4 рецептора, здатних блокувати активність ІЛ-4, ІЛ-13. Незважаючи на застосування інгаляційних глікокортикоїдів та бета-адреноблокаторів у хворих з підвищеним рівнем еозинофілів в крові і мокротинні завдяки застосуванню дупілумабу виявлено виражене зниження частоти загострень та сприятливий профіль безпечності препарату.

Заключення. Таким чином, завдяки досягненню генної інженерії був отриманий новий клас препаратів моноклональних антитіл. Ці препарати сприяли розробці схем лікування аутоімунних, онкологічних захворювань. Моноклональні антитіла стали застосовувати при розсіяному склерозі, хворобі Альцгеймера, в кардіологічній, гастроентерологічній клініках, що підвищило ефективність лікування. Продовжується розробка нових препаратів моноклональних антитіл, особливо тих, що можна призначати як елемент радіо- та імунотерапії [96].

Перспективи подальших досліджень. Збір відомостей про препарати антитіл з протимікробним, протигрибковим, протипротозойним ефектом.

References

1. Nelson AL, Dhimolea E, Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nature reviews drug discovery*. 2010; 9(10): 767-74. PMID: 20811384. DOI:10.1038/nrd3229
2. Mel'nik AA. Primenenie immunobiologicheskikh lekarstvennykh preparatov na osnove monoklona'nykh antitel v nefrologicheskoy praktike. *Pochki*. 2018; 7(3): 224-36. [Russian]
3. Bernett MJ, Karki S, Moore GL, Leung IW, Chen H, Pong E, Desjarlais JR. Engineering fully human monoclonal antibodies from murine variable regions. *Journal of molecular biology*. 2010; 396(5): 1474-90. PMID: 20045416. DOI: 10.1016/j.jmb.2009.12.046
4. Lin W, Kurosawa K, Murayama A, Kagaya E, Ohta K. B-cell display-based one-step method to generate chimeric human IgG monoclonal antibodies. *Nucleic acids research*. 2010; 39(3): e14. PMID: 21062829. PMCID: PMC3035438. DOI: 10.1093/nar/gkq1122
5. Harding FA, Stickler MM, Razo J, DuBridgе R. The immunogenicity of humanized and fully human antibodies: residual immunogenicity resides in the CDR regions. *MAbs*. 2010; 2(3): 256-65. PMID: 20400861. PMCID: PMC2881252. DOI: 10.4161/mabs.2.3.11641
6. Steinitz M. Production of human monoclonal antibodies by the Epstein-Barr virus method. *Human MAbs*. 2014; 1060: 111-22. PMID: 24037838. DOI: 10.1007/978-1-62703-586-6_6
7. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, Clark, E. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014; 366(2): 109-19. PMID: 22149875. PMCID: PMC5705202. DOI: 10.1056/NEJMoa1113216
8. Rolfo C, Sortino G, Smits E, Passiglia F, Bronte G, Castiglia M, Raez L. Immunotherapy: is a minor god yet in the pantheon of treatments for lung cancer?. *Expert review of anticancer therapy*. 2014; 14(10): 1173-87. PMID: 25148289. DOI: 10.1586/14737140.2014.952287
9. Gorchakova NA, Savchenko NV, Shumejko EV, Shumejko IV. *Preparaty monoklona'nykh antitel v medicinskoj praktike: spektr primenenija. Farmakologija i farmakoterapija: itogi i perspektivy*. Monografija. 2014: 13-29. [Russian]
10. Kovalenko VN, Golovach IJu, Bortkevich OP. Sovremennye misheni dlja celevoj terapii revmatoidnogo artrita: ot monoklona'nykh antitel do blokatorov signal'nyh molekul. *Ukrainskij revmatologicheskij zhurnal*. 2012; 49(3): 5-14. [Russian]
11. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016; 12(1): 49. MID: 26656660. PMCID: PMC4809675. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.169

12. Voronina EV, Lobanova NV, Jahin IR, Romanova NA, Seregin JuA. Rol' faktora nekroza opuholej-al'fa v immunopatogeneze zabojevanij razlichnoj jetiologii i ego znachimost' v razvitii anticitokinovoj terapii monoklonal'nymi antitelami. *Medicinskaja immunologija*. 2018; 20(6): 797-806. [Russian] doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-797-806
13. Karateev DE, Luchihina EL. Sovremennye principy lechenija revmatoidnogo artrita: akcent na rannjuju agressivnuju terapiju. *Jeffektivnaja farmakoterapija*. 2011; 37: 12-7. [Russian]
14. Baranovskij AJu, Marchenko NV, Mitel'glik UA, Rajhel'son KL. Rol' faktora nekroza opuholi al'fa v razvitii autoimmunnoj patologii pečeni: nereshennaja problema. *Praktičeskaja medicina*. 2014; 1(77): 15-9. [Russian]
15. Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. *International immunology*. 2014; 27(1): 55-62. PMID: 25411043. PMCID: PMC4279876. DOI: 10.1093/intimm/dxu102
16. Smolen JS, Emery P. Infliximab: 12 years of experience. *Arthritis research & therapy*. 2011; 13(1): S1-2. PMID: 21624181. PMCID: PMC3123963. DOI: 10.1186/1478-6354-13-S1-S2
17. Perdriger A, Mariette X, Kuntz JL, Brocq O, Kara-Terki R, Le Loet X, Combe B. Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. *The Journal of rheumatology*. 2006; 33(5): 865-9. PMID: 16652418
18. Katsicas MM, Russo R. Biologic agents in juvenile spondyloarthropathies. *Pediatric Rheumatology*. 2016; 14(1): 1-8. doi: 10.1186/s12969-016-0076-6
19. Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, Chu DS, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375(10): 932-43. PMID: 27602665. DOI: 10.1056/NEJMoa1509852
20. Nasonov EL. Perspektivy primenenija polnost'ju chelovečeskich monoklonal'nyh antitel k faktoru nekroza opuholi (adalimumaba) pri revmatoidnom artrite. *Kliničeskaja farmakologija i terapija*. 2007; 16(1): 71-4. [Russian] doi: 10.14412/1995-4484-2008-701
21. Jagudina RI, Zinchuk IJu, Kulikov AJu. Farmakoeconomičeskij analiz primenenija genno-inzhenernyh biologičeskich preparatov pri juvenil'nom revmatoidnom artrite. *Farmakoeconomika. Sovremennaja farmakoeconomika i farmakojepidemiologija*. 2011; 4(1): 18-23. [Russian]
22. Shuba NM, Voronova TD, Sugak OI. Opyt primenenija monoterapii tocilizumabom i metilprednizolonom u bol'nyh revmatoidnym artritom (kliničeskie sluchai). *Ukraїns'kij revmatologičnij zhurnal*. 2015; 3: 25-30. [Russian]
23. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, Bernasconi C, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Annals of the rheumatic diseases*. 2013; 72(1): 43-50. PMID: 22562983. PMCID: PMC3551223. DOI:10.1136/annrheumdis-2011-201282
24. Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *British journal of pharmacology*. 2010; 160(4): 810-20. PMID: 20590580. PMCID: PMC2935988. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00702.x
25. Korsakova JuL. Perspektivy primenenija novogo preparata ustekinumaba v terapii psoriaza i psoriatičeskogo artrita. *Doktor. Ru*. 2013; 6: 62-9. [Russian]
26. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, Kavanaugh A. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *The Lancet*. 2009; 373(9664): 633-40. PMID: 19217154. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60140-9
27. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *The Lancet*. 2008; 371(9625): 1665-74. PMID: 18486739. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4
28. Golovach IJu. Novaja cel' targetnoj terapii osteoporoza—ingibitor RANKL denosumab. *Ukraїns'kij revmatologičnij zhurnal*. 2013; 1: 12-20. [Russian]
29. Skripnikova IA, Kosmatova OV, Oganov RG. Innovacionnye metody lechenija osteoporoza: inhibitory RANKL. *Profilatičeskaja medicina*. 2011; 14(2): 23-30. [Russian] doi: 10.14341/osteo2011223-26
30. Sagalovski S, Kunce P, Shenert M. Rol' citokinovoj sistemy RANKL-RANK-OPG i katepsina K v patogeneze osteoporoza: dostizhenija i perspektivy v lechenii zabojevanija. *Klinicist*. 2012; 2: 9-16. [Russian]
31. Stoljarov ID, Petrov AM, Gorohova TV. Teriflunomid v terapii remittirujushhego rassejannogo skleroza: jeffektivnost' i bezopasnost'. *Nevrologičeskij zhurnal*. 2013; 18(2): 48-51. [Russian]
32. Shmidt TE. Novye dannye po jepidemiologii, patogenezu i klinike rassejannogo skleroza (po materialam 28-go kongressa ECTRIMS—Evropejskogo komiteta po issledovaniju i lecheniju rassejannogo skleroza, Lion, 2012). *Nevrologičeskij zhurnal*. 2013; 18(1): 48-55. [Russian]
33. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Lublin F, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017; 376(3): 209-20. PMID: 28002688. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468
34. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Traboulsee A, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017; 376(3): 221-34. PMID: 28002679. DOI: 10.1056/NEJMoa1601277

35. Stüve O, Gold R, Chan A, Mix E, Zettl U, Kieseier BC. α 4-Integrin antagonism with natalizumab. *Journal of neurology*. 2008; 255(6): 58-65. doi: 10.1007/s00415-008-6011-0
36. Vorob'eva A, Simaniv T, Zaharova M, Zavalishin I, Peresedova AV. Opyt primenenija natalizumaba (Tizabri) v Nauchnom centre nevrologii. *Jeftektivnaja farmakoterapija*. 2014; 52: 4-11. [Russian]
37. Van Dyck CH. Anti-amyloid- β monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: pitfalls and promise. *Biological psychiatry*. 2018; 83(4): 311-9. PMID: 28967385. PMCID: PMC5767539. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.08.010
38. Black RS, Sperling RA, Safirstein B, Motter RN, Pallay A, Nichols A, et al. A single ascending dose study of bapineuzumab in patients with Alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders*, 2010; 24(2): 198-203. PMID: 20505438. PMCID: PMC3715117. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181c53b00
39. Siemers ER, Sundell KL, Carlson C, Case M, Sethuraman G, Liu-Seifert H, et al. Phase 3 solanezumab trials: secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's & Dementia*. 2016; 12(2): 110-20. doi: 10.1016/j.jalz.2015.06.1893
40. Bohrmann B, Baumann K, Benz J, Gerber F, Huber W, Knoflach F, et al. Gantenerumab: a novel human anti-A β antibody demonstrates sustained cerebral amyloid- β binding and elicits cell-mediated removal of human amyloid- β . *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012; 28(1): 49-69. PMID: 21955818. DOI: 10.3233/JAD-2011-110977
41. Adolfsson O, Pihlgren M, Toni N, Varisco Y, Buccarello AL, Antoniello K, et al. An effector-reduced anti- β -amyloid (A β) antibody with unique a β binding properties promotes neuroprotection and glial engulfment of A β . *Journal of Neuroscience*. 2012; 32(28): 9677-89. PMID: 22787053. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4742-11.2012
42. Burstein AH, Zhao Q, Ross J, Styren S, Landen JW, Ma WW, et al. Safety and pharmacology of ponezumab (PF-04360365) after a single 10-minute intravenous infusion in subjects with mild to moderate Alzheimer disease. *Clinical neuropharmacology*. 2013; 36(1): 8-13. PMID: 23334069. DOI: 10.1097/WNF.0b013e318279bcfa
43. Lannfelt L, Möller C, Basun H, Osswald G, Sehlin D, Satlin A, et al. Perspectives on future Alzheimer therapies: amyloid- β protofibrils—a new target for immunotherapy with BAN2401 in Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*. 2014; 6(2): 16-8. PMID: 25031633. PMCID: PMC4054967. DOI: 10.1186/alzrt246
44. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016; 537(7618): 50-6. PMID: 27582220. DOI: 10.1038/nature19323
45. Penninkilampi R, Brothers HM, Eslick GD. Safety and efficacy of anti-amyloid- β immunotherapy in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2017; 12(1): 194-203. PMID: 28025724. DOI: 10.1007/s11481-016-9722-5
46. Prymak OS. Efektyvnist' zastosuvannya infliksymabu u khvorykh iz serednjotyazhkym vyrazkovym kolitom bez poperednjogo pryznachennya bazovoy terapiyi. *Suchasna gastroenterologiya*. 2016; 5: 84-7. [Ukrainian]
47. Niroda AI, Bratasyuk AM, Chubirko KI, Varvaryecz' AV. Porivnyannya efektyvnosti likuvannya infliksymbom ta budesonidom u khvorykh nespecyfichnym vyrazkovym kolitom. *Semejnaya medycyna*. 2016; 5: 111-3. [Ukrainian]
48. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007; 132(1): 52-65. PMID: 17241859. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.041
49. Cherry LN, Yunker NS, Lambert ER, Vaughan D, Lowe DK. Vedolizumab: an α 4 β 7 integrin antagonist for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2015; 6(5): 224-33. PMID: 26336591. PMCID: PMC4549690. DOI: 10.1177/2040622315586970
50. Panchenko NV, Samofalova MN, Bumsova LJu. Provospalitelnye citokiny u bolnyh s uchentami, oslozhnennymi nevrptom zritel'nogo nerva. *Tavr med-biol vestnik*. 2011; 14(4): 398-9. [Russian]
51. Panchenko NV, Hramova TA, Litvishenko AJu, Sarkisjan GS, Samofalova MN, Gonchar EN, et al. Dinamika izmenenij bazisa steklovidnogo tela pri uveite, lechennom adalimumabom. *Oftalmologicheskij zhurnal*. 2015; 6: 64-7. [Russian] doi: 10.31288/oftalmolzh201566467
52. Tsetsos N, Goudakos JK, Daskalakis D, Konstantinidis I, Markou K. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology*. 2018; 56(1): 11-21. PMID: 29396960. DOI: 10.4193/Rhin17.156
53. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso, ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2011; 22(6): 12-24. PMID: 21908498. DOI: 10.1093/annonc/mdr371
54. Avnuhova L, Salamatina LV, Urvanceva IA, Kudrjavceva OV, Rudenko AV, Morgunov DP. Kardiomiopatiya, inducirovannaja trastuzumabom. *Kardiologija*. 2014; 54(1): 92-4. [Russian]
55. Zhukova LG. Sovremennye vozmozhnosti i perspektivy targetnoj terapii pri rake molochnoj zhelezy. *Prakticheskaja onkologija*. 2010; 11(3): 182-91. [Russian]
56. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2012; 23(7): 11-9. PMID: 22997442. DOI: 10.1093/annonc/mds232
57. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366(2): 109-19. doi: 10.1056/NEJMoa1113216

58. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2–positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *Journal of clinical oncology*. 2010; 28(7): 1138-44. PMID: 20124182. PMCID: PMC4979216. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.2024
59. Penson RT, Dizon DS, Cannistra SA, Roche MR, Krasner CN, Berli ST, et al. Phase II study of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab with maintenance bevacizumab as first-line chemotherapy for advanced Müllerian tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(1): 154-9. PMID: 19917843. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.7900
60. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365(26): 2484-96. DOI: 10.1056/NEJMoa1103799
61. Rosati G, Cordio S, April G. Bevacizumab i Folfiri (maksimum 12 ciklov) v 1-j linii lechenija pri metastaticeskom kolorektalnom rake: retrospektivnoe issledovanie. *Onkologija*. 2012; 14(3): 221-3. [Russian]
62. Galfrascio E, Piva S, Cinquini M, Rossi A, La Verde N, Bramati A, et al. Sootnoshenie toksichnosti i preimushhestv ispolzovaniya bevacizumaba pri metastaticeskom rake tolstoj kishki: metaanaliz randomizirovannyh klinicheskikh ispytaniy. *Onkologija*. 2012; 14(2): 131-8. [Russian]
63. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, Cummins MM, Zannino D, Van Hazel GA, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(19): 3191-8. PMID: 20516443. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.7723
64. Krjachok IA. Immunoterapija limfomy Hodzhkina: novaja strategija lechenija. *Klinicheskaja onkologija*. 2018; 8(2): 86-90. [Russian]
65. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, et al. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet Neurology*. 2014; 13(9): 885-92. PMID: 25127173. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70128-0
66. Falcone M, Concia E, Iori I, Cascio GL, Mazzone A, Pea F, et al. Identification and management of invasive mycoses in internal medicine: a road-map for physicians. *Internal and emergency medicine*. 2014; 9(5): 501-11. DOI:10.1007/s11739-014-1077-4
67. Rolfo C, Sortino G, Smits E, Passiglia F, Bronte G, Castiglia M, et al. Immunotherapy: is a minor god yet in the pantheon of treatments for lung cancer? *Expert review of anticancer therapy*. 2014; 14(10): 1173-87. PMID: 25148289. DOI: 10.1586/14737140.2014.952287
68. Yusubaliev GM, Baklaushev VP, Gurina OI, Zorkina YA, Gubskii IL, Kobayakov GL, et al. Treatment of poorly differentiated glioma using a combination of monoclonal antibodies to extracellular connexin-43 fragment, temozolomide, and radiotherapy. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2014; 157(4): 510-5. doi: 10.1007/s10517-014-2603-0
69. Shahmatova OO. Specificheskie antidoty k novym peroralnym antikoagulantam. *Aterotromboz*. 2016; 1: 81-94. [Russian] doi: 10.21518/2307-1109-2016-1-81-94
70. Glund S, Stangier J., Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *The Lancet*. 2015; 386(9994): 680-90. PMID: 26088268. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60732-2
71. Schiele F, van Ryn J, Newsome C, Sepulveda E, Park J, Nar H, Litzenburger T. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013; 121(18): 3554-62. PMID: 23476049. DOI: 10.1182/blood-2012-11-468207
72. Becker RC. The biochemistry, enzymology and pharmacology of non-vitamin K anticoagulant drug reversal agents and antidotes. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016; 41(2): 273-78. PMID: 26476930. DOI: 10.1007/s11239-015-1286-3
73. Škulj M, Pezdirec D, Gaser D, Kreft M, Zorec R. Reduction in C-terminal amidated species of recombinant monoclonal antibodies by genetic modification of CHO cells. *BMC biotechnology*. 2014; 14(1): 76-8. doi: 10.1186/1472-6750-14-76
74. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nature medicine*. 2013; 19(4): 446-51. PMID: 23455714. DOI: 10.1038/nm.3102
75. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Luan P, Abe K, Siu G, et al. Reversal of low molecular weight heparin and fondaparinux by a recombinant antidote (r-antidote, PRT064445). *Circulation*. 2010; 122: A12420. PMID: 23455714. DOI: 10.1038/nm.3102
76. Li J, Zhu Z. Research and development of next generation of antibody-based therapeutics. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2010; 31(9): 1198-207. PMID: 20694021. PMCID: PMC4002304. DOI: 10.1038/aps.2010.120
77. Cravedi P, Sghirlanzoni MC, Marasà M, Salerno A, Remuzzi G, Ruggenenti P. Efficacy and safety of rituximab second-line therapy for membranous nephropathy: a prospective, matched-cohort study. *American journal of nephrology*. 2011; 33(5): 461-68. PMID: 21508634. DOI: 10.1159/000327611

78. van Husen M, Kemper MJ. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2011; 26(6): 881-92. PMID: 21229269. DOI: 10.1007/s00467-010-1717-5
79. Fuchinoue S, Ishii Y, Sawada T, Murakami T, Iwadoh K, Sannomiya A, et al. The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with rituximab induction. *Transplantation*. 2011; 91(8): 853-7. PMID: 21297552. DOI: 10.1097/TP.0b013e31820f08e8
80. Kado R, Sanders G, McCune WJ. Suppression of normal immune responses after treatment with rituximab. *Current opinion in rheumatology*. 2016; 28(3): 251-8. doi: 10.1097/BOR.0000000000000272
81. Seyfizadeh N, Hasenkamp J, Huerta-Yepez S. A molecular perspective on rituximab: a monoclonal antibody for B cell non-Hodgkin lymphoma and other affections. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2016; 97: 275-90. PMID: 26443686. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.09.001
82. Ramanath V, Nistala R, Chaudhary K. Update on the role of rituximab in kidney diseases and transplant. *Expert opinion on biological therapy*. 2012; 12(2): 223-33. PMID: 22188359. DOI: 10.1517/14712598.2012.646984
83. Kobak S. Efficacy and safety of adalimumab in a patient with ankylosing spondylitis on peritoneal dialysis. *Rheumatology international*. 2012; 32(6): 1785-7. PMID: 20340019. DOI: 10.1007/s00296-010-1457-7
84. Yu CC, Fornoni A, Weins A, Hakrrouch S, Maiguel D, Sageshima J, et al. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369(25): 2416-23. PMID: 24206430. PMCID: PMC3951406. DOI: 10.1056/NEJMoa1304572
85. Vincenti F, Fervenza FC, Campbell KN, Diaz M, Gesualdo L, Nelson P, et al. A phase 2, double-blind, placebo-controlled, randomized study of fresolimumab in patients with steroid-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney international reports*. 2017; 2(5): 800-10. PMID: 29270487. PMCID: PMC5733825. DOI:10.1016/j.ekir.2017.03.011
86. Dörner T, Shock A, Smith KG. CD22 and autoimmune disease. *International reviews of immunology*. 2012; 31(5): 363-78. PMID: 23083346. DOI: 10.3109/08830185.2012.709890
87. Lapeyraque AL, Frémeaux-Bacchi V, Robitaille P. Efficacy of eculizumab in a patient with factor-H-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatric nephrology*. 2011; 26(4): 621-4. PMID: 21161283. DOI: 10.1007/s00467-010-1719-3
88. Afanas'eva OI, Ezhov MV, Pokrovskij SN. Antismyslovye oligonukleotidy i terapevticheskie monoklonal'nye antitelakak osnova dlja sozdaniya novyh pokolenij biologicheskikh lipidsnizhajushhih preparatov. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2018; 23(8): 99-109. [Russian]
89. Astrakova KS, Ragino Jul, Shahtshnejder EV, Voevoda MI. Proproteinovaja konvertaza subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9)-novye vozmozhnosti gipolipidemicheskoj terapii. *Kardiologija*. 2016; 56(9): 84-91. [Russian]
90. Ecker DM, Jones SD, Levine HL. The therapeutic monoclonal antibody market. *MABs*. 2015; 7(1): 9-14. PMID: 25529996. PMCID: PMC4622599. DOI: 10.4161/19420862.2015.989042
91. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 316(22): 2373-84. PMID: 27846344. DOI: 10.1001/jama.2016.16951
92. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, et al. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 69(5): 471-82. PMID: 28153102. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.037
93. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, Duell PB, Hohenstein B, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *European heart journal*. 2016; 37(48): 3588-95. PMID: 27572070. PMCID: PMC5233802. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw388
94. Koren MJ, Scott R, Kim JB, Knusel B, Liu T, Lei L, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *The Lancet*. 2013; 380(9858): 1995-2006. PMID: 23141812. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61771-1
95. Syrov VV. Analiz mezhdunarodnogo opyta primenenija anti-IgE-terapii pri bronhial'noj astme i soputstvujushhih sostojanijah. *Allergologija i Immunologija v Pediatрії*. 2014; 4(39): 39-45. [Russian]
96. Chernov VI, Bragina OD, Sinilkin IG, Medvedeva AA, Zel'chan RV. Radioimmunoterapija: sovremennoe sostojanie problemy. *Voprosy onkologii*. 2016; 62(1): 24-30. [Russian]

УДК 615.832-0042-08-0018

СПЕКТР ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Зайченко А. В., Горчакова Н. А., Шумейко Е. В., Клименко Е. В., Ходаковская О. В.

Резюме. Принципиально новый класс препаратов моноклональных антител был получен благодаря генной инженерии. Моноклональные антитела – это белковые молекулы, которые распознают свои мишени избирательно и эффективно. По происхождению моноклональные антитела разделяют на мышечные, химерные, гуманизованные, человеческие. Чаще их разделяют по назначению. Спектр применения моноклональных антител широкий. Благодаря их внедрению повысилась эффективность лечения заболеваний, в том числе тех, которые были неизлечимыми. Моноклональные антитела назначают для

лечения аутоимунных и воспалительных заболеваний (ревматизм, псориаз), онкологических заболеваний, в том числе опухолей и заболеваний крови.

Разработанные препараты моноклональных антител для лечения рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, остеопороза, язвенного колита и болезни Крона, бронхиальной астмы. Моноклональные антитела рекомендуют как антитоксические антикоагулянтов и гиполипидемические средства. Среди иммуно-тропных препаратов (лечение ревматизма, псориаза) основных групп считают ингибиторы фактора некроза опухолей альфа, такие как инфликсимаб. При заболеваниях кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) с успехом назначают антагонисты интегрин – трансмембранных белков рецепторов, которые выражаются на поверхности многих типов клеток, включая лимфоциты. Разные альфа и бета субъединицы интегрин формируют соединения с разными функциями. Из этой группы успешно применяют ведолизумаб. При лечении рассеянного склероза рядом с интерфероном рекомендуют окрелизумаб, который способен экспрессироваться на пре-В-клетках и зрелых В-клетках. В онкологии выделяют несколько таргетных мишеней к моноклональным антителам. Одной из подобных мишеней является рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа, экспрессия которого наблюдается при раке молочной железы. Известным препаратом для лечения рака молочной железы среди таргетных лекарственных средств является трастузумаб (рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело). Для лечения бронхиальной астмы назначают омализумаб (гуманизованное моноклональное антитело к иммуноглобулину E). Как антитоксический антикоагулянт дабигатрама известен идацирузумаб (фрагмент моноклонального антитела), а как гиполипидемическое средство в практической медицине был внедрен ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 – алирокумаб. Продолжается разработка новых препаратов моноклональных антител, особенно тех, которые могут быть компонентами радио- и иммунотерапии.

Ключевые слова: моноклональные антитела, происхождение, механизм, спектр действия, назначение.

UDC 615.832-0042-08-0018

Spectrum of Pharmacological Activity of Monoclonal Antibodies

Zaychenko A. V., Gorchakova N. A., Shumeiko O. V., Klymenko O. V., Khodakivska O. V.

Abstract. The principal new class of monoclonal antibodies was obtained thanks to gene engineering. The monoclonal antibodies are the proteins molecules that find their target separately and effectively. By the origin the monoclonal antibodies are divided into mice, chimer, humanize and human. More often they are divided into prescriptions. Spector of the monoclonal antibodies is wide. Thanks to their inculcation the treatment of incurable diseases has been improved effectively. The monoclonal antibodies are prescribed for the autoimmune and inflammatory diseases treatment (rheumatism, psoriasis), neoplastic diseases, including tumors and the blood diseases. The drugs for treating multiple sclerosis, Alzheimer disease, osteoporoses, ulcerative colitis, the Crohn disease, and bronchial asthma were inoculated.

The monoclonal antibodies are recommended as anticoagulants antibodies, hypolipidemic drugs. Among the drugs for rheumatism and prostatic treatment one of the main groups is the inhibitors of the tumor necrosis factor alpha, such as infliximab. In the diseases of intestines (ulcerative colitis, the Crohn disease) the integrines antagonists are successfully prescribed. The integrines are the transmembrane proteins receptors that are expressed on the antigens surfaces of many cells types including lymphocytes. Different alpha and beta submits of integrines form compounds with the different functions. From this group vedozulimab is used successfully.

In the multiple sclerosis treatment together with interferons ocrelizumab is recommended because it has properties for expression on the pre-B-cells and mature B-cells. In the oncology the monoclonal antibodies are produced. The receptor of epidermal factor of growth of the 2-nd typr is such type, expression of which is observed in the breast tumor. Trastuzumab is the famous drug for the breast cancer treatment. It is the recombinant humanize monoclonal antibody. Omalizumab is prescribed for the bronchial asthma treatment (humanize monoclonal antibody to immunoglobuline E). It is known that idaciruzumab (a fragment of the monoclonal antibody) is an anticoagulant dabigatran antidote. The inhibitor of convertase subtylisine-xexine type 9 alirocumab was inoculated as a hypolipidemic drug. The elaloratina of the new drugs of the monoclonal antibodies is continued especially of those that may be component of radio- and immune therapy.

Keywords: monoclonal antibodies, origin, mechanism, spectrum of action, prescription.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 10.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування