

УДК 615.277.3

О.А. Судакова, М.А. Демидова, М.Н. Кудряшова

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Кафедра управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии,  
фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической химии  
ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет Минздрава России*

**В статье представлены данные современной литературы о структуре, классификации, механизмах действия и побочных эффектах моноклональных антител.**

**Ключевые слова:** моноклональное антитело, генная инженерия, противоопухолевые лекарственные препараты.

## THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES: LITERATURE REVIEW

O.A. Sudakova, M.A. Demidova, M.N. Kudryashova

*Tver State Medical University*

**The article presents data from modern literature on the structure, classification, mechanisms of action and side effects of monoclonal antibodies.**

**Key words:** monoclonal antibody, genetic engineering, anticancer drugs

Современные достижения в сфере биотехнологии оказывают большое влияние на медицину и фармацию. В последние несколько десятилетий на мировом фармацевтическом рынке стремительно растет объем биофармацевтических препаратов, клеточных продуктов, новых медицинских биоматериалов, появляются искусственные органы и ткани, биологические протезы. Ученые прогнозируют, что в будущем будет возможна диагностика и лечение онкологических, аутоиммунных, аллергических и инфекционных заболеваний, имеющих на сегодняшний день статус «неизлечимых», с использованием биомедицинских продуктов. В настоящее время около 20% рынка лекарственных препаратов занимают биофармацевтические лекарства, вакцины, рекомбинантные препараты, клеточные продукты. Генно-инженерными методами получают факторы свертывания крови (VIII, VII, IX), цитокины (эритропоэтины, интерфероны, интерлейкины, фактор некроза опухоли  $\alpha$ ), гормоны (инсулин, соматотропин, половые гормоны (ФСГ, ХГЧ, ЛГ)), ферменты, антибиотики (джозамицин, тобрамицин) и бактериофаги, вакцины (против вируса гепатита В, COVID-19), моноклональные антитела. Рекомбинантные лекарственные препараты по своей структуре аналогичны природным биологически активным веществам, не содержат посторонних примесей, отличаются более высокой эффективностью, безопасностью (отсутствие аллергических реакций, низкая токсичность) и качеством.

Одним из перспективных и активно развивающихся направлений в терапии многих заболеваний является использование лекарственных препаратов на основе моноклональных антител (МАТ). Они близки по своей структуре к человеческим иммуноглобулинам и способны распознавать и связы-

вать антигены. Препараты на основе МАТ применяются преимущественно в терапии онкологических и аутоиммунных заболеваний, а также – в диагностических целях (иммуносцинтиграфия, иммуногистохимическое исследование при онкодиагностике, иммуноферментный анализ, проточная цитофлуориметрия, типирование групп крови и тканей).

Получение МАТ стало возможным благодаря разработке гибридной технологии Ж. Келлера и С. Мильштейна (1975), которая заключается в слиянии нормальной антителообразующей клетки (В-лимфоцит) организма животного и опухолевой клетки [1, 2]. Результатом слияния является гибридома, способная к неограниченному количеству делений и синтезу антител, одинаковых по своим свойствам. Антитела, продуцируемые линией гибридных клеток, называются моноклональными. Гибридомы прививают мышам и получают необходимое количество специфичных антител. Получение гибридом позволило ученым находить антигены, специфичные для опухолей различных тканей, и использовать антитела к этим антигенам для типирования, диагностики и терапии злокачественных заболеваний. При соединении гибридом между собой получают квадromы, которые способны синтезировать биспецифические антитела, связывающие сразу два разных антигена [2, 3].

Лекарственные препараты на основе МАТ открыли новые возможности в лечении многих заболеваний, однако их разработка имела ряд трудностей. Введение антител животных (мышей, крыс, хомяков) в организм человека приводило к выработке собственных аутоантител, специфичных к антителам животного, да и сама по себе гибридная технология требовала значительных временных затрат. Развитие генной инженерии позволило начать со-

здание иммуноглобулинов, приближенных по своей структуре к структуре человеческих антител: химерных, гуманизированных, в которых часть фрагмента мышиного антитела заменена человеческим, а также полностью человеческих антител [1].

В настоящее время для получения МАТ используют дисплейные методы, которые позволяют создавать рекомбинантные антитела – полноразмерные или их фрагменты (Fab-, Fc-гибридные белки или белки слияния) с заданными свойствами и низкой иммуногенностью [1, 4–5].

Получение МАТ дисплейными методами позволило отказаться от применения в клинической практике мышиных антител, которые приводили к серьезным побочным эффектам, связанным с введением в организм человека чужеродных белков, в их числе системные воспалительные реакции, анафилактический шок. Однако мышиные МАТ продолжают использовать в радиоиммунодиагностике и терапии опухолей, т. к. известно, что они имеют короткий период жизни (до 4 суток) и быстро выводятся из организма [2, 5–6].

В-лимфоциты секретируют преимущественно IgG, которые в отличие от других классов иммуноглобулинов (IgM, IgD, IgA, IgE) имеют более простое строение, а также проникают через плаценту и внесосудистые пространства, секретируются с материнским молоком. Выделяют четыре подкласса IgG в зависимости от структуры, массы, периода полужизни и других факторов. Для создания терапевтических МАТ наиболее подходящими являются IgG первого класса (IgG1), так как обладают наилучшей цитолитической активностью и имеют продолжительный период полувыведения – до трех недель [7–8].

Антитело состоит из двух легких цепей (Light) и двух тяжелых цепей (Heavy). Легкая цепь поделена на константную (Constant Light) и переменную (Variable Light) области (домены). Тяжелая цепь включает три константных домена (CH1, CH2, CH3) и один переменный домен (VH). Соединенные между собой дисульфидной связью переменный

участок и константный участок одной цепи образуют Fab-фрагмент. Фрагмент антитела, который взаимодействует с антигеном, расположен на свободном конце переменного домена легкой и тяжелой цепи и называется паратопом. Каждый переменный домен (VH и VL) в составе паратопа имеет три рецептора (CDR), которые распознают по принципу комплементарности соответствующий участок антигена – эпитоп. Строение антитела и паратопа представлено на рис. 1 [9].

Таким образом, в структуре иммуноглобулина выделяют переменную часть (V), оканчивающуюся CDR-участком (Fab-сегмент), ответственным за комплементарное связывание с антигеном, и константную часть (Fc), образованную тяжелыми цепями, которая определяет тип антитела и активирует иммунные клетки, запуская иммунный ответ. В химерном МАТ константная часть (Fc) представлена человеческим фрагментом, а в гуманизированном – обе части антитела человеческие за исключением антигенсвязывающего участка (CDR). Период жизни гуманизированного антитела, в отличие от мышиного, составляет до 15 суток. Первым химерным антителом, используемым в клинической практике с 1997 года для лечения злокачественных гематологических заболеваний, стал препарат ритуксимаб (ритуксан/мабтера, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария), который по-прежнему является одним из наиболее эффективных МАТ [10–11]. Ритуксимаб дал начало новому классу противоопухолевых средств. В настоящее время на рынке присутствуют биоаналоги ритуксимаба, в том числе и отечественного производства – ацеллбия (ЗАО «Биокад»). Первым гуманизированным антителом для лечения рассеянного склероза является даклизумаб [10].

В 2002 году в США одобрено первое полностью человеческое антитело, полученное с помощью технологии фагового дисплея, – иммунодепрессант, антагонист фактора некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ) – адалимумаб (хумира, AbbVie Inc., США). Адалимумаб используют для лечения ревматоидного и псориа-

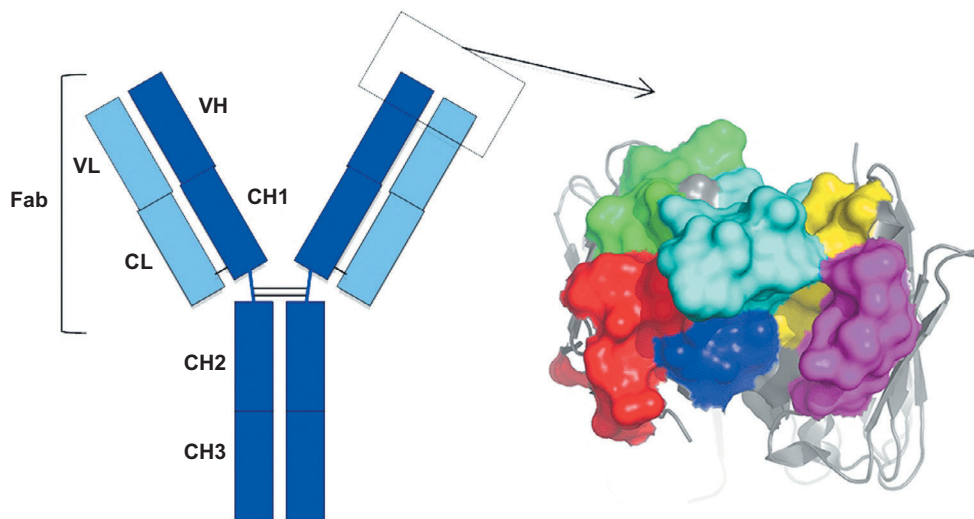


Рис. Строение антитела и паратопа [9]

тического артрита, анкилозирующего спондилита, болезни Крона. Объем продаж препарата в 2018 году составил около 20 миллиардов долларов и сегодня он является мировым лидером продаж среди МАТ. В России компанией «Биокад» зарегистрирован биоаналог адалимумаба – далибра [10].

Известно, что полноразмерные МАТ связываются с рецепторами на поверхности злокачественной клетки, так как их размеры и масса (150 кДа) не позволяют им проникать внутрь. Усиление противоопухолевого эффекта удалось достичь путем синтеза конъюгатов моноклональных антител, которые состоят из собственно МАТ и противоопухолевого средства, уничтожающего злокачественную клетку изнутри. В качестве противоопухолевого агента используют радиоактивные изотопы, цитостатики, токсины, ферменты и иммунолипосомы. Конъюгаты МАТ используют не только в терапии, но также и в радионуклидной диагностике патологии человека.

Таким образом, среди лекарственных препаратов МАТ с учетом их происхождения выделяют следующие группы.

1. Человеческие: адалимумаб (хумира), авелумаб (бавенцио), алемтузумаб (лемтрада), базиликсимаб (симулект), гуселькумаб (тремфея), даратумумаб (дарзалекс), дурвалумаб (имфинзи), изатуксимаб (сарклиза), ипилимумаб (ервой), канакинумаб (иларис), левелиумаб (илсира), нетакимаб (эфлейра), ниволумаб (опдиво), панитумумаб (вектибикс), пролголимаб (фортека), рамуцирумаб (цирамза), сарилумаб (кевзара), устекинумаб (стелара).

2. Гуманизированные: алемтузумаб (лемтрада), атезолизумаб (тецентрик), бевацизумаб (авастин, авегра), даклизумаб (зенапакс), иксекизумаб (талс), инотузумаб озогамин (биспонса), натализумаб (тизабри), обинтузумаб (газива), олакизумаб (артлегия), пертузумаб (перьета), ранибизумаб (луцентис), рисанкизумаб, тоцилизумаб (актебра), трастузумаб (герцептин, гертикад, трастузумаб (тразимера), элтузумаб (эмплисити).

3. Химерные: брентуксимаб ведотин (адцетрис), цетуксимаб (цетуксимаб, эрбитукс).

4. Модифицированные:

- биспецифические: блинатумомаб (блинцито), катумаксумаб (ремоваб), эмицизумаб (гемлибра);
- укороченные (на основе Fab-фрагмента, распознающего антиген): абциксимаб (РеоПро), ранибизумаб (луцентис), цертолизумаб;
- «слитые белки»: этанерцепт (энбрел).

5. Конъюгированные:

- с противоопухолевыми средствами: брентуксимаб ведотин (адцетрис), инотузумаб озогамин (биспонса), трастузумаб эмтанзин;
- с изотопами: Y90 ибритумомаб (зевалин), I131 tositumomab (бексар).

Как видно из классификации, международные непатентованные наименования (МНН) антител формируются из общей основы – «маб», а также вспомогательной основы, которая позволяет определить

источник получения МАТ: «у» – человеческое МАТ; «а» – крысиное МАТ; «о» – мышьеное МАТ; «е» – МАТ от грызуна; «и» – МАТ от примата; «кси» – химерное МАТ; «зу» – гуманизированное МАТ [12].

В настоящее время в клинической практике используют преимущественно человеческие МАТ (51%), гуманизированные составляют 34,7%, химерные – 12,5%, а мышьиные – 2,8% [10].

Взаимодействие антитела с антигеном злокачественной клетки является пусковым моментом для начала специфических цитотоксических реакций, опосредованных Fc-фрагментом антитела, таких как антителозависимая цитотоксичность (ADCC), антителозависимый фагоцитоз (ADCP) и комплементзависимая цитотоксичность (CDC) [6–7]. Известно, что Fc-фрагмент МАТ после связывания с антигеном активируется и связывает рецептор Fcγ эффекторных иммунных клеток (натуральные киллеры – NK, макрофаги, нейтрофилы). Клетки-киллеры способны продуцировать и выделять цитотоксические гранулы (перфорины и гранзимы), разрушающие опухолевые клетки, а также провоспалительные вещества – фактор некроза опухоли α, цитокины, которые привлекают в очаг воспаления другие иммунные клетки. Так проявляется антителозависимая цитотоксичность. В основе антителозависимого фагоцитоза лежит взаимодействие Fc-фрагмента с Fcγ-рецептором макрофага, который способен фагоцитировать комплекс антиген-антитело и с помощью лизосомальных ферментов уничтожить его. Комплементзависимая цитотоксичность проявляется при участии белка C1q системы комплемента, который взаимодействует с Fc-фрагментом МАТ и запускает каскад реакций, приводящих к формированию мембран-атакующего комплекса (МАК) на поверхности опухолевой клетки. МАК разрушает мембрану злокачественной клетки за счет формирования в ней трансмембранных каналов. К гибели клетки-мишени приводит нарушение осмотического давления [6–7].

В настоящее время большой интерес представляет группа МАТ – ингибиторы контрольных точек иммунитета или чекпойнт-ингибиторы, которая имеет иные механизмы противоопухолевого действия. Такие МАТ препятствуют взаимодействию лиганда PD-L1 с мембранным PD1-рецептором Т-лимфоцита, и тем самым предотвращают апоптоз цитотоксических Т-лимфоцитов и ускользание опухоли от иммунной защиты (пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб и др.) или же блокируют мембранный CTLA4-рецептор Т-лимфоцита, стимуляция которого сигнальными молекулами опухоли также приводит к гибели лимфоцита и остановке иммунного ответа (ипилиумаб) [13].

Несмотря на доказанную эффективность действия МАТ в терапии многих заболеваний, препараты имеют широкий спектр побочных эффектов, хотя переносятся пациентами лучше, чем традиционные химиотерапевтические средства.

Истощение пулов Т- и В-лимфоцитов, нарушение их функций приводит к снижению защитных барье-

ров иммунной системы и, как следствие, к развитию острых и активации оппортунистических инфекций. Со стороны сердечно-сосудистой системы наиболее часто отмечают повышение артериального давления, ишемические атаки, сердечную и венозную недостаточность, тромбоэмболические осложнения. Также возможны неблагоприятные последствия для почек, желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, нервной системы. Воздействие МАТ на механизмы, лежащие в основе работы иммунной системы, может приводить к системным воспалительным реакциям, вторичным аутоиммунным нарушениям (псориаз, демиелинизирующие заболевания).

Как правило, побочные эффекты связаны с механизмом действия МАТ. Аллергические реакции на введение МАТ чаще возникают в течение 0,5–2 часов после введения препарата и обычно проявляются при первых инъекциях в виде бронхоспазма, крапивницы, гипотонии. При подкожном введении возможно развитие эритемы, зуда, сыпи, боли, покраснения, отека [8].

Известно, что МАТ в отличие от химиотерапевтических препаратов являются высокоспецифичными лекарствами, так как направлены на одну мишень, один антиген или фрагмент антигена (эпитоп) и не затрагивают здоровые клетки организма. В то же время опухолевые клетки подвержены постоянным мутациям, в результате которых они часто теряют специфический антиген и постепенно ускользают от действия препарата. Терапия моноклональным антителом становится неэффективна. В такой ситуации могут помочь биспецифические антитела.

В отличие от обычных человеческих антител (моноспецифичных), имеющих Y-образную форму и способных связываться с одним типом антигена, биспецифические антитела, получаемые синтетическим путем, состоят из фрагментов двух антител и поэтому могут связывать два разных антигена. Биспецифические антитела представлены двумя видами структур: полноразмерной Y-образной формы, состоящей из Fc-константного фрагмента и двух переменных фрагментов (F<sub>v</sub>) для связывания антигенов разных видов, как, например, у катумаксомаба и эмицизумаба, и укороченной структуры, состоящей только из двух переменных фрагментов антител (F<sub>v</sub>), скрепленных лигандом, как у блинатумомаба. Наличие константного фрагмента (Fc) в составе полноценного антитела придает ему дополнительные свойства, т. к. позволяет активировать белок комплемента и притягивать другие иммунокомпетентные клетки [2, 14].

Первым одобренным в Европе в 2009 году биспецифическим МАТ был катумаксомаб (ремоваб), который выполнял сразу три функции: во-первых, связывался с опухолевой клеткой, несущей молекулы адгезии эпителия (EPCAM), во-вторых, активировал Т-лимфоциты, связывая рецептор CD-3, и в-третьих, притягивал другие иммунные клетки (фагоциты), используя рецептор Fcγ [10]. При неэффективности стандартной терапии карциноматозного асциты его применяли как препарат второй линии. Однако

в 2017 году по коммерческим причинам он был снят с рынка ЕС [3, 15].

Блинатумомаб (Блинцито, Амджен) успешно применяют в терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), так как он связывает одновременно рецепторы, расположенные на поверхности опухолевой и нормальной В-клетки (CD-19) и на цитотоксическом Т-лимфоците (CD-3). Образовавшаяся конструкция запускает каскад реакций в Т-клетке по освобождению протеолитических веществ для лизиса клеток-мишеней. При этом активированные Т-клетки не подвергаются разрушению в этом процессе и могут перемещаться от одной злокачественной клетки к другой в режиме непрерывного поиска и уничтожения. Препарат одобрен в 2014 году FDA для лечения пре-В-клеточного отрицательного по филадельфийской хромосоме рецидивирующего или рефрактерного ОЛЛ [16–18].

Эмицизумаб (гемлибра, Roche, Швейцария) применяют у больных с гемофилией А (наследственный дефицит фактора VIII), так как антитело преодолевает недостаток фактора VIII за счет связывания факторов IX и X для восстановления гемостаза. Препарат вводят подкожно один раз в неделю [19–20].

Полноразмерные антитела имеют ряд недостатков, обусловленных крупным размером и большой массой: плохо проникают внутрь тканей и медленно передвигаются, не проходят через гематоэнцефалический барьер, не выводятся почками, имеют низкую стабильность в ЖКТ. Данные свойства определяют лекарственную форму МАТ – это преимущественно парентеральные формы. Некоторые препараты вводят интравитреально, внутривенно и внутривенно. При этом длительный период полувыведения МАТ позволяет вводить их с интервалом в одну, две, четыре или восемь недель [2, 4, 14].

Укороченная молекула антитела, полученная с помощью генной инженерии, является более мобильной и поэтому лишена некоторых недостатков полноразмерных антител.

Примерами укороченных препаратов МАТ на основе Fab-фрагмента являются антиагрегант абциксимаб (Рео Про, монафрам), назначаемый при проведении коронарной ангиопластики, и ранибизумаб (луцентис, Genentech, Inc., США), предназначенный для лечения возрастной макулодистрофии и пролиферативной диабетической ретинопатии. Мишенью абциксимаба является рецептор интегрин αIIbβ3 тромбоцитов и мегакариоцитов, необходимый для нормальной агрегации клеток. Пациенты, клетки которых лишены подобных рецепторов, страдают наследственной аутосомно-рецессивной тромбастенией Гланцмана, характеризующейся многочисленными кровоизлияниями на коже и слизистых оболочках, причиной которых является нарушение системы свертывания крови [21–22]. Ранибизумаб получен из бевацизумаба и является первым антагонистом фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), одобренным для лечения диабетической ретинопатии. Препарат вводят интравитреально [23].

В структуру гибридных (слитых) белков МАТ входят Fc-фрагмент антитела и белок, который имеет специфические свойства. Первым препаратом этого класса стал этанерцепт (энбрел) – конъюгат рецептора фактора некроза опухоли (TNF) и Fc-фрагмента человеческого иммуноглобулина. Препарат имеет высокое сродство с TNF, его структура позволяет связывать сразу две молекулы фактора некроза опухоли. С 2000 года МАТ с успехом используется для лечения различных аутоиммунных заболеваний, в частности, ревматоидного артрита, псориаза, псориазического артрита и спондилита. Лекарство вводится подкожно. В ряде клинических исследований отмечена его низкая иммуногенность. В настоящее время в Европе и США зарегистрированы биоаналоги этанерцепта [24–25].

### Заключение

Мировой рынок терапевтических МАТ является одним из наиболее растущих фармацевтических промышленных рынков. Ожидается, что он принесет доход в размере 300 миллиардов долларов к 2025 году. По состоянию на декабрь 2019 года FDA США были одобрены 79 терапевтических МАТ. На фармацевтическом рынке доминируют семь компаний: Genentech (30,8%), Abbvie (20%), Johnson & Johnson (13,6%), Bristol-Myers Squibb (6,5%), Merck Sharp & Dohme (5,6%), Novartis (5,5%), Amgen (4,9%), доля остальных составляет 13%. В России лидером по производству противоопухолевых МАТ является компания ЗАО Биокад. В десятку самых продаваемых препаратов МАТ в 2018 году вошли адалимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, трастузумаб, бевацизумаб, ритуксимаб, инфликсимаб, устекинумаб, экулизумаб, омализумаб. Большинство МАТ все чаще используются для терапии широкого круга заболеваний, в том числе в онкологии, иммунологии, гематологии и др. На сегодняшний день в клинических испытаниях участвуют более 85 биспецифических антител, около 86% из которых проходят оценку в качестве противоопухолевых средств [26–27]. Таким образом, рост производства препаратов МАТ в ближайшие годы будет стимулировать рынок продаж биофармацевтических продуктов.

### Литература/References

1. *Альтшулер, Е.П.* Получение рекомбинантных антител и способы увеличения их аффинности / Е.П. Альтшулер, Д.В. Серебряная, А.Г. Катруха. – Текст: непосредственный // Успехи биологической химии. – 2010. – Т. 50. – С. 203–258.
2. *Альтшулер, Е.П.* Poluchenie rekombinantnykh antitel i sposoby uvelichenija ih affinnosti / E.P. Al'tshuler, D.V. Se-rebrjanaja, A.G. Katruha. – Текст: непосредственный // Успехи биологической химии. – 2010. – Т. 50. – С. 203–258.
3. *Деев, С.М.* Современные технологии создания неприродных антител для клинического применения / С.М. Деев, Е.Н. Лебедеенко. – Текст: непосредственный // Acta naturae. – 2009. – № 1. – С. 32–50.
4. *Деев, С.М.* Sovremennye tehnologii sozdanija neprirodnih antitel dlja klinicheskogo primenenija / S.M. Deev,

5. *E.N. Lebedenko.* – Текст: непосредственный // Acta naturae. – 2009. – № 1. – С. 32–50.
6. *Захарова, М.Н.* Моноклональные антитела в неврологии: реалии и перспективы / М.Н. Захарова. – Текст: непосредственный // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – № 12. – С. 99–104.
7. *Zaharova, M.N.* Monoklona'l'nye antitela v nevrologii: realii i perspektivy / M.N. Zaharova. – Текст: непосредственный // Annaly klinicheskoi i jeksperimental'noj nevrologii. – 2018. – № 12. – С. 99–104.
8. *Фаговый дисплей в конструировании антител с заданными свойствами / Д.О. Дормешкин, Е.А. Бричко, А.А. Гилеп, С.А. Усанов.* – Текст: непосредственный // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия химических наук. – 2017. – № 2. – С. 93–110.
9. *Fagovyj displej v konstruirovanii antitel s zadannymi svojstvami / D.O. Dormeshkin, E.A. Brichko, A.A. Gilep, S.A. Usanov.* – Текст: непосредственный // Izvestija Nacional'noj akademii nauk Belarusi. Serija himicheskikh nauk. – 2017. – № 2. – С. 93–110.
10. *Yamashita, M.* Recent advances in the generation of human monoclonal antibody / M. Yamashita, Y. Katakura, S. Shirahata. – Text: visual // Cytotechnology. – 2007. – Vol. 55. – № 2–3. – P. 55–60.
11. *Противоопухолевые моноклональные антитела / Ж.И. Авдеева, А.А. Солдатов, М.В. Киселевский, Н.В. Медуницын.* – Текст: непосредственный // Иммунология. – 2017. – Т. 38. – № 5. – С. 256–270.
12. *Protivoopuholevye monoklona'l'nye antitela / Zh.I. Avdeeva, A.A. Soldatov, M.V. Kiselevskij, N.V. Medunicyn.* – Текст: непосредственный // Immunologija. – 2017. – Т. 38. – № 5. – С. 256–270.
13. *Роль углеводных остатков в функционировании иммуноглобулина G человека и терапевтических моноклональных антител / Ю.Л. Дорохов, Е.В. Шешукова, Е.Н. Кособокова [и др.].* – Текст: непосредственный // Биохимия. – 2016. – Т. 81. – № 8. – С. 1069–1090.
14. *Rol' uglevodnyh ostatkov v funkcionirovanii immunoglobulina G cheloveka i terapevticheskikh monoklona'l'nyh antitel / Ju.L. Dorohov, E.V. Sheshukova, E.N. Kosobokova [i dr.].* – Текст: непосредственный // Biohimija. – 2016. – Т. 81. – № 8. – С. 1069–1090.
15. *Bejan-Angoulvant, Th.* Mécanismes d'action et toxicités potentielles des anticorps monoclonaux / Th. Bejan-Angoulvant, J. Alexandre. – Text: electronic // Med Sci (Paris). – 2019. – Vol. 35. – № 12. – P. 1114–1120. – URL: [https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2019/12/msc190044/msc190044.html](https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2019/12/msc190044/msc190044.html) (дата обращения: 18.06.2021).
16. *Абелев, Г.И.* / Моноклональные антитела / Г.И. Абелев, Ж. Олиферова. – Текст: электронный // Биомолекула: сетевой журнал. – 2012. – URL: <https://biomolecula.ru/articles/monoklona'l'nye-antitela> (дата обращения: 06.04.2021).
17. *Abelev, G.I.* Monoklona'l'nye antitela / G.I. Abelev, Zh. Oliferova. – Текст: jelektronnyj // Biomolekula: setevoj zhurnal. – 2012. – URL: <https://biomolecula.ru/articles/monoklona'l'nye-antitela> (data obrashhenija: 06.04.2021).
18. *Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases / R.M. Lu., Y.C. Hwang, I.J. Liu [et al.].* – Text: electronic // J Biomed Sci. – 2020. – Vol. 27. – № 1. – P. 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6939334/> (accessed: 19.03.2021).
19. *Freeman, C.L.* A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab / C.L. Freeman, L.H. Sehn. – Text: visual // British Journal of Haematology. – 2018. – Vol. 182. – № 1. – P. 29–45.
20. *О Правилах составления группировочных наименований лекарственных препаратов: Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии № 13*

от 23 апреля 2019 года. – Текст: электронный. – URL: <https://docs.eaeunion.org> (дата обращения: 16.04.2021).

Pravilah sostavlenija gruppirovocnyh naimenovanij lekarstvennyh preparatov: Rekomendacija Kollegii Evrazijskoj jekonomicheskoj komissii № 13 ot 23 aprelja 2019 goda. – Текст: электронный. – URL: <https://docs.eaeunion.org> (data obrashhenija: 16.04.2021).

13. Румянцев, А.А. Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в лечении солидных опухолей / А.А. Румянцев, С.А. Тюляндин. – Текст: непосредственный // Практическая онкология. – 2016. – Т. 17. – № 2. – С. 74–89.

*Rumjancev, A.A. Jeffektivnost» ingibitorov kontrol'nyh toček immunnogo otveta v lechenii solidnyh opuholej / A.A. Rumjancev, S.A. Tjuljandin. – Текст: neposredstvennyj // Praktičeskaja onkologija. – 2016. – Т. 17. – № 2. – S. 74–89.*

14. Castelli, M.S. The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies / M.S. Castelli, P. Mc.Gonigle, P.J. Hornby. – Text: electronic // Pharmacol Res Perspect. – 2019. – Vol. 7. – № 6. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6923804/> (accessed: 18.03.2021).

15. Linke, R. Catumaxomab: clinical development and future directions / R. Linke, A. Klein, D. Seimetz. – Text: visual // MAbs. – 2010. – Vol. 2. – № 2. – P. 129–136.

16. Blinatumomab for Acute Lymphoblastic Leukemia: The First Bispecific T-Cell Engager Antibody to Be Approved by the EMA for Minimal Residual Disease / S. Ali, A. Moreau, D. Melchiorri [et al.]. – Text: electronic // Oncologist. – 2020. – Vol. 25. – № 4. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7160312/> (accessed: 18.03.2021).

17. Burt, R. Blinatumomab, a bispecific B-cell and T-cell engaging antibody, in the treatment of B-cell malignancies / R. Burt, D. Warcel, A.K. Fielding. – Text: visual // Hum Vaccin Immunother. – 2019. – Vol. 15. – № 3. – P. 594–602.

18. Блинадумомаб в терапии острого лимфобластного лейкоза: Российское многоцентровое исследование. / С.Н. Бондаренко, Е.Н. Паровичникова, А.А. Масчан [и др.]. – Текст: непосредственный // Клиническая онкогематология. – 2019. – Т. 12. – № 2. – С. 145–153.

19. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors / J. Mahlangu, J. Oldenburg, Ido Paz-Priel [et al.]. – Text: visual // The New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 379. – № 9. – P. 811–822.

20. Emicizumab for the treatment of haemophilia A: a narrative review / M. Franchini, G. Marano, I. Pati [et al.]. – Text: visual // Blood Transfus. – 2019. – Vol. 17. – № 3. – P. 223–228.

21. Cryo-Electron Microscopy Structure of the  $\alpha$ IIb $\beta$ 3-Abciximab Complex / D. Nešić, Y. Zhang, A. Spasic [et al.]. – Text: visual // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2020. – Vol. 40. – № 3. – P. 624–637.

22. Platelet integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3: signal transduction, regulation, and its therapeutic targeting / J. Huang, X. Li, X. Shi [et al.]. – Text: electronic // J Hematol Oncol. – 2019. – Vol. 12. – № 1. – P. 26. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6407232/> (accessed: 18.03.2021).

23. Ranibizumab in the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Review of the Current Status, Unmet Needs, and Emerging Challenges / N. Dervenis, A.M. Mikropoulou, P. Tranos, P. Dervenis – Text: visual // Adv Ther. – 2017. – Vol. 34. – № 6. – P. 1270–1282.

24. Review of Biosimilar Trials and Data on Etanercept in Rheumatoid Arthritis / L. Chadwick, S. Zhao, E. Mysler, R.J. Moots – Text: electronic // Curr Rheumatol Rep. – 2018. – Vol. 20. – № 12. – P. 84. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6244902/> (accessed: 18.03.2021).

25. Manufacturing history of etanercept (Enbrel®): Consistency of product quality through major process revisions / B. Hassett, E. Singh, E. Mahgoub [et al.]. – Text: visual // MAbs. – 2018. – Vol. 10. – № 1. – P. 159–165.

26. Antibodies to watch in 2020 / H. Kaplon, M. Muralidharan, Z. Schneider, J.M. Reichert. – Text: electronic // MAbs. – 2020. – Vol. 12. – № 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6973335/> (accessed: 18.03.2021).

27. Ecker, D.M. The therapeutic monoclonal antibody market / D.M. Ecker, S.D. Jones., H.L. Levine. – Text: visual // MAbs. – 2015. – Vol. 7. – № 1. – P. 9–14.

*Судакова Оксана Анатольевна (контактное лицо) – старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8-910-648-73-79; e-mail: sudakova.oxana@gmail.com.*