

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ РИТУКСИМАБА

Г. Н. Гильдеева¹, Д. А. Кудлай², С. В. Лукьянов²

Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело, включающее каппа (κ)-константные регионы Fc-фрагмента иммуноглобулина IgG1 человека и переменные фрагменты иммуноглобулина IgG1 мыши. Такая модифицированная структура иммуноглобулина наделяет ритуксимаб способностью специфически распознавать антиген CD20, экспонируемый, главным образом, на В-лимфоцитах. В обзоре обсуждаются 4 основных механизма действия ритуксимаба, приводящие к снижению популяции В-лимфоцитов у пациентов с лимфопролиферативными процессами. Относительный вклад приведенных механизмов действия в клинический эффект ритуксимаба до конца не определен.

Ключевые слова: ритуксимаб; доклинические исследования; эксперименты *in vitro*

ВВЕДЕНИЕ

Ритуксимаб – иммуноглобулин (Ig) G-1κ химерный или химерное анти-CD20 моноклональное антитело, которое, подобно натуральному IgG и другим антителам человека, представлено 2 легкими (каппа) и 2 тяжелыми (гамма) полипептидными цепями, соединенными между собой дисульфидными мостиками [4, 23, 16]. Переменные регионы (первичные аминокислотные последовательности) легких и тяжелых цепей получены из IgG мышей, константные регионы – из IgG человека. Анти-CD20 антитело ритуксимаб получают методом генной инженерии. Ключевыми показаниями к применению ритуксимаба (торговые наименования Rituxan[®], MabThera[®], Zytux[®], Ацеллбия[®]) являются: В-клеточные неходжкинские лимфомы (НХЛ) (рецидивирующие или химиоустойчивые с низкой степенью злокачественности или фолликулярные) у взрослых пациентов, ревматоидный артрит, а также тяжелые формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопического полиангиита (комбинированная терапия с глюкокортикоидными).

Ритуксимаб специфически связывается с трансмембранным белком – В-лимфоцитарным антигеном CD20, представленным преимущественно на поверхности пре-В-лимфоцитов и зрелых В-лимфоцитов. После связывания ритуксимаба с CD20 инициируются иммунологические реакции, включающие, в частности, механизмы комплемент-зависимой цитотоксичности, антителозависимой клеточной цитотоксичности и апоптоза, опосредующие, в конечном итоге, лизис В-клеток и тотальное продолжительное снижение их пула. Кроме того, ритуксимаб *in vitro* повышает чувст-

вительность клеток В-лимфом человека к некоторым химиотерапевтическим препаратам, в частности этопозиду, винкристину, цисплатину, что было экспериментально показано на клеточных моделях с использованием линий Raji, RL и SUDHL-4 [20].

Накоплен внушительный объем экспериментальных исследований фармакологических эффектов ритуксимаба *in vitro* и *in vivo* на моделях с ксенотрансплантатами различных типов лимфом человека.

Исследованы механизмы действия ритуксимаба на 4 клеточных линиях фолликулярной лимфомы, 1 линии клеток лимфомы Беркитта, 3 образцах фолликулярной лимфомы пациентов и нормальных В-клетках *in vitro*. Так, ритуксимаб эффективно блокировал пролиферацию нормальных В-лимфоцитов, но не клеток лимфомы. Исследователи не зафиксировали значимых изменений апоптоза клеток в культурах в ответ на обработку ритуксимабом. При этом клетки всех патологических линий были мишенями антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ), индуцированной ритуксимабом. С другой стороны, интенсивность комплемент-индуцированного лизиса существенно отличалась в зависимости от типа клеточных линий, варьируя от 100 % до полной резистентности. Была проведена оценка эффектов рецепторов-ингибиторов комплемента CD35, CD46, CD55 и CD59, которая позволила заключить, что CD55 и, в меньшей степени, CD59 являются важными регуляторами комплементзависимой цитотоксичности (КЗЦ) в отношении клеток различных линий фолликулярной лимфомы, а также клеток, изолированных из клинических образцов фолликулярной лимфомы. Исследователи пришли к выводу, что КЗЦ и АЗКЦ являются принципиальными механизмами действия ритуксимаба на В-клеточные лимфомы, а гетерогенная восприимчивость клеток различных линий лимфом к комплементу может быть отчасти причиной гетерогенности ответов у пациентов на ритуксимаб. Кроме того, впервые показано, что относительные уровни представленности маркеров CD55 и CD59 на поверхности В-клеток могут служить

¹ Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Россия, 119991, Москва, Малая Трубецкая ул., д. 8, стр. 1.

² ООО “Международный биотехнологический центр “Генериум”, Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Владимирская, 14.

индикаторами клинического ответа на лечение ритуксимабом [10].

Позднее, в другом исследовании ритуксимаб продемонстрировал способность к активации КЗЦ и АЗКЦ в отношении CD20-позитивных клеточных линий неходжскинской лимфомы (НХЛ) на фоне приобретенного иммунодефицита человека с увеличением лизиса опухолевых клеток на 60 – 98 % и 20 %, соответственно. Эти данные, полученные *in vitro*, также указывают на рациональность терапевтического применения ритуксимаба в лечении пациентов с CD20-позитивной НХЛ на фоне СПИД [12].

В проведенном исследовании *in vitro* на клеточных моделях лимфом была показана высокая чувствительность выбранных клеточных линий к ритуксимаб-индуцированной АЗКЦ, фагоцитозу и апоптозу, однако следует отметить, что уровень чувствительности к КЗЦ был различным. Исследователи установили, что и содержание CD20, и экспрессия опухолевыми клетками регуляторных протеинов комплемента являются предикторами чувствительности к КЗЦ ритуксимаба *in vitro*. Так, ритуксимаб-индуцированная КЗЦ вызывала лизис клеток фолликулярной лимфомы, в то время как линии лимфомы из клеток мантии и диффузной В-крупноклеточной лимфомы были более устойчивы, а мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома проявила максимальную рефрактерность к терапии [17].

Сходные результаты получены авторами [2], использовавшими для оценки эффектов ритуксимаба биоптаты опухолевых тканей пациентов с хронической лейкоцитарной лимфомой (ХЛЛ) ($n = 33$), лимфомы из клеток мантии ($n = 16$), фолликулярной лимфомы ($n = 4$) и волосатоклеточного лейкоза ($n = 2$) [2]. В ходе проведенных экспериментов были получены данные о сигнальных каскадах, вовлеченных в процессы КЗЦ, и рассмотрены механизмы участия индивидуальных компонентов системы комплемента.

Ритуксимаб и комплемент-зависимая цитотоксичность (КЗЦ)

Функциональный каскад системы комплемента реализуется посредством последовательной активации ряда зимогенов, при участии компонентов-ингибиторов (наиболее изученными являются CD35, CD55 и CD59). Пара Fc-фрагментов антител, локализованных пространственно в непосредственной близости, запускает классический путь данного каскада, посредством активации C1-фрагмента, который, в свою очередь, является активатором для C4 и C2 компонентов. Данные реакции с высокой точностью контролируются свободным C1-ингибитором. Образовавшийся комплекс C1, C4, C2, известный как C3-конвертаза, инициирует функционирование C3-компонента и отделение C3b-фрагмента, релокализуемого на клеточную мембрану. Данный фрагмент (C3b), связанный с клеточной мембраной, трансформируется в C5-конвертазу. Примечательно, что именно функциональная ак-

тивность мембранных белков CD35 (CR1) и CD55 (MAC, DAF) ингибирует обе вышеупомянутые конвертазы. Последовательно ассоциирующиеся друг с другом C5b, C6, C7, C8 и C9 фрагменты образуют мембрано-атакующий комплекс (MAC). Специфическая активность данного звена ингибируется другим мембранным ингибитором (CD59). Таким же образом активация системы комплемента, инициируемая Fc-фрагментом ритуксимаба, обуславливает лизис CD20-экспрессирующих клеток через КЗЦ, являющуюся одним из основных механизмов действия данного препарата. Так, принципиальная роль КЗЦ в реализации ритуксимабом цитотоксических эффектов в отношении различных линий лимфом была подтверждена во многих других исследованиях на клеточных моделях *in vitro* [7, 13, 15, 8, 21, 24]. Ряд факторов, например тип и цитологические характеристики опухолевых клеток, могут оказывать существенно различающееся воздействие на то, как реализуются ритуксимаб-индуцированная КЗЦ и АЗКЦ. Тем не менее широко распространено мнение о том, что данные механизмы действия синергично влияют на опухолевые клетки посредством способности системы комплемента к усилению воспаления и изменения состояния активации внутренних эффекторных молекул [9].

Потенциальная эффективность КЗЦ при терапии ритуксимабом частично коррелирует с уровнем представленности CD20 на мембране В-клеток НХЛ [2, 11]. Чем выше данный уровень, тем больше единиц MAC может быть собрано, соответственно быстрее произойдет прямой лизис данной популяции клеток в организме. В экспериментах *in vitro* на изолированных В-клетках от пациентов с НХЛ показано, что средний уровень экспонирования $CD20 \geq 50 \cdot 10^3$ молекул/клетку является необходимым для осуществления процесса лизиса клеток лимфомы по КЗЦ-механизму [2]. Линейная корреляция между уровнями экспрессии CD20 и киллинг-эффектом ритуксимаба также подтверждает ключевую роль КЗЦ в противоопухолевой активности данного препарата [2, 25, 11]. Другими исследованиями показано, что эффективность КЗЦ компонента при терапии ритуксимабом может быть предопределена как уровнем представленности CD20, так и уровнем экспонирования мембран-ассоциированных ингибиторных компонентов системы комплемента (CD55 и особенно CD59) [17], но не каждым из вышеупомянутых показателей индивидуально [22, 29].

Ритуксимаб и антитело-зависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ)

Наряду с КЗЦ, АЗКЦ также играет важную роль в противоопухолевой активности молекулы ритуксимаба. Данный механизм является пусковым для уничтожения раковых клеток через взаимодействие Fc-фрагмента препарата с клеточными Fcγ-рецепторами, в частности с FcγRI и FcγRIII, что приводит к дальнейшей

активации рецепторов, представленных на эффекторных иммунных клетках, в том числе моноцитах/макрофагах, гранулоцитах/нейтрофилах, НК-клетках. Ритуксимаб, действуя на активированные эффекторные клетки, инициирует функционирование ряда сигнальных путей, которые предшествуют высвобождению воспалительных и/или цитотоксических иммуномодулирующих молекул, в частности цитокинов, хемокинов, протеаз и активных форм кислорода [31]. Активированные популяции моноцитов/макрофагов, а также гранулоциты/нейтрофилы способны осуществлять фагоцитоз опухолевых клеток, в то время как активированные НК-клетки выполняют элиминацию последних посредством гранзм-перфориновой системы. Прочие типы эффекторных клеток, у которых наблюдается доминантная экспрессия FcγRIIB, остаются нефункциональными, без дополнительной активации. Показано, что FcγRIIB, являясь значимым регулятором АЗКЦ *in vivo*, осуществляет модуляцию функционирования FcγRIII у различных типов эффекторных клеток [6]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* установлено, что активация НК-клеток является важным условием контроля уровня патологических В-лимфоцитов на фоне ХЛЛ, и что активация НК-клеток синергетически увеличивает эффекты ритуксимаба на численность этих клеток [26]. Роль АЗКЦ в механизме действия ритуксимаба продемонстрирована также в других экспериментальных исследованиях *in vitro* [3, 7, 14, 18, 27]. Приведенные данные позволяют утверждать, что АЗКЦ также несомненно является одним из ключевых механизмов уничтожения опухолевых клеток препаратом ритуксимаб.

Ритуксимаб и апоптоз В-лимфоцитов

В одном из исследований использовали для оценки эффектов ритуксимаба биоптаты опухоли пациентов с ХЛЛ ($n = 33$), лимфомы из клеток мантии ($n = 16$), фолликулярной лимфомы ($n = 4$) и волосатоклеточного лейкоза ($n = 2$). На фоне инкубирования биоптатов с ингибитором каспаз широкого спектра действия ритуксимаб продемонстрировал способность индуцировать апоптоз клеток посредством каспаза-независимого механизма, но с участием свободнорадикальных форм кислорода [2].

Целью экспериментов [30] являлось исследование эффектов некоторых анти-CD20 моноклональных антител на индукцию апоптоза злокачественных В-клеток *in vitro* и выяснение его механизма. Эксперименты проводились на культурах клеток лимфомы Беркитта линий Daudi, Namalwa, Raji и Ramos. Уровень апоптоза оценивали методом проточной цитометрии. Экспрессию протеина bcl-2 в клетках экспериментальных линий после инкубирования с ритуксимабом в дозе 20 мкг/мл в течение 24 ч анализировали методом Western blot. Так, в ходе исследования было установлено, что ритуксимаб в качестве монокомпонента лишь незначи-

тельно индуцировал апоптоз клеток всех 4 линий. Экспрессия протеина bcl-2 снижалась в клетках линий Namalwa и Raji после 24 ч инкубирования с ритуксимабом. Исследователи заключили, что мономеры анти-CD20 антител слабо дозо- и время-независимо индуцируют апоптоз клеток всех 4 тестируемых линий. Снижение экспрессии bcl-2 может быть одним из механизмов увеличения цитотоксичности химиотерапевтических агентов в случае их комбинирования с моноклональными антителами [30].

Целью другого исследования являлось сравнение эффектов *in vitro* различных типов сыворотки на жизнеспособность трансформированных клеток ХЛЛ в условиях спонтанного или ритуксимаб-индуцированного апоптоза. В ходе исследования применялись фетальная сыворотка телят (ФСТ), аутологическая сыворотка (АС) пациентов и АВ-сыворотка крови (АВС), использованных по одной или в комбинациях 1:1 (v:v) для изучения ритуксимаб-зависимой цитотоксичности, апоптоза, количества активных форм каспаз 3, 9 и 8, а также мембранного потенциала митохондриальной мембраны методом проточной цитометрии. Ритуксимаб применяли в концентрации 10 мкг/мл. Уровень спонтанного апоптоза измеряли в культуре клеток в отсутствие ритуксимаба. Так, АС оказывала протективное действие на клетки ХЛЛ. При этом сыворотка *in vitro* в культуре одна или в комбинации с ФСТ вызывала увеличение цитотоксического действия ритуксимаба в отношении клеток ХЛЛ. Кроме того, АС + ФСТ вызывали активацию ритуксимаб-индуцированного апоптоза посредством участия каспаз 3, 9 и 8 и изменения мембранного потенциала митохондриальной мембраны ($\Delta\Psi_m$). Показатели ритуксимаб-индуцированного апоптоза составили 6,02 и 0,34 КУ на фоне комбинации ФСТ + АС, а также на фоне внесения исключительно ФСТ, соответственно ($p < 0,01$). Ритуксимаб-зависимый цитотоксический эффект уменьшался на фоне комбинаций ФСТ + АС или ФСТ + АВС по сравнению с этим эффектом в случае АС. Цитотоксическое действие ритуксимаба не зависело от его концентрации, но зависело от типа сыворотки. Таким образом, увеличение цитотоксичности ритуксимаба в присутствии аутологической сыворотки указывает на то, что ритуксимаб действует на клетки ХЛЛ посредством реализации АЗКЦ, а также каспаз-зависимого апоптозного пути и, возможно, посредством влияния на другие экстраклеточные факторы, присутствующие в сыворотке крови пациентов [32].

Потенциал-активируемые калиевые каналы плазматических мембран, в частности Kv1.3, играют важную роль в контроле пролиферации и апоптоза лимфоцитов. В исследовании *in vitro* подтверждена гипотеза о том, что ритуксимаб индуцирует апоптоз злокачественных В-лимфоцитов посредством стимуляции рецептора FcγRIIB на их поверхности и ингибирования каналов Kv1.3. Кроме того, подтверждены ранее полу-

ченные результаты о принципиальном участии в реализации эффектов ритуксимаба механизмов КЗЦ [28].

Так, Alas S. предложил гипотезу, согласно которой ритуксимаб повышает чувствительность клеток НХЛ к цитотоксическим и апоптотическим эффектам химиотерапевтических агентов (в частности к флударабину, винбластину и адриамицину) частично посредством модифицирования продукции цитокинов опухолевыми клетками. В исследовании *in vitro* на клетках НХЛ линии 2F7 было показано, что ритуксимаб приводит к угнетению антиапоптотических ИЛ-2-зависимых аутокринных/паракринных механизмов и продукции антиапоптотического белка Bcl-2 [1].

Проведено исследование *in vitro* с целью изучения эффектов ритуксимаба на активность химиотерапевтических агентов, применяемых в терапии пациентов с НХЛ (доксорубин, митоксантрон, кладрибин и бендамустина). Использовали клеточные линии лимфом D0NH-2, WSU-NHL и Raji, а также *ex vivo* клетки биоптатов опухоли пациентов с ХЛЛ ($n = 17$) и лейкоцитарной В-клеточной лимфомой ($n = 9$). Дополнительно проводилась оценка эффектов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-13, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и TNF- β на экспрессию CD20 клетками и интенсивность ФНО- α на фоне ритуксимаба. Так, ритуксимаб индуцировал лишь незначительно апоптоз клеток в сравнении с его комбинациями с различными цитостатиками, что требовало снижения ингибиторных концентраций последних ($IC_{30} - IC_{50}$), необходимых для индукции апоптоза независимо от комплемента. Это указывает на то, что ритуксимаб вызывает сенситизацию неопластических лимфоцитов к цитотоксическим агентам. Этот эффект не зависел от содержания молекул CD20 в клетках лимфомы. Методом иммуноблоттинга при инкубировании клеточных линий с ингибиторами каспаз было установлено, что каспаза-7 и каспаза-8, вероятно, являются принципиальными эффекторами ритуксимаб-сенситизированного апоптоза. Предварительная инкубация клеток с цитокинами не ассоциировалась с изменениями экспрессии CD20; ИЛ-2 и ИЛ-4 при этом снижали уровень апоптоза В-клеток. Таким образом, видно, что ритуксимаб индуцирует апоптоз и повышает чувствительность клеток лимфомы к цитотоксическим веществам, используемым для терапии пациентов с В-клеточными НХЛ, и этот эффект не зависит от комплемента, а каспазы 7 и 8 могут быть главными эффекторами химиосенситизации [5].

Ритуксимаб и пролиферация В-лимфоцитов

Выше упоминалось о работе [30], целью которой являлось исследование эффектов терапевтических анти-CD20 антител *in vitro* в культурах клеток лимфомы Беркитта линий Daudi, Namalwa, Raji и Ramos. В ходе исследования было установлено, что ритуксимаб оказывает слабый антипролиферативный эффект на клет-

ки линий Daudi, Namalwa, Raji и не оказывает влияния на клетки Ramos. Корреляции между интенсивностью ответов и концентрацией ритуксимаба не прослеживалось. Степень ингибирования пролиферации клеток варьировала в диапазоне 3 – 10 %.

В исследовании на 2 типах культур клеток фолликулярной лимфомы, отличающихся стадией созревания, установили, что ритуксимаб оказывает различное влияние на клетки фолликулярной лимфомы (HF-1 и HF-4b) в зависимости от степени их зрелости. Линия HF-1 представляет собой центроциты герминального центра лимфомы, а HF-4b – центробласты. Обе клеточные линии отвечали на инкубирование с ритуксимабом активацией апоптоза. Однако клетки линии HF-1 были более чувствительны к действию антитела. Главное различие в действии ритуксимаба на эти популяции опухолевых клеток заключалось в пролиферативном ответе, ритуксимаб вызывал ингибирование пролиферации только в культуре HF-1. В присутствии нормальной сыворотки крови человека ритуксимаб полностью ингибировал синтез ДНК и индуцировал некроз клеток обеих линий посредством комплемент-зависимой цитотоксичности. Сделан вывод о том, что CD20-позитивные клетки фолликулярной лимфомы HF-1 и HF-4b реагируют на ритуксимаб-индуцированный апоптоз и ингибирование пролиферации по-разному, но одинаково чувствительны к воздействию по механизму КЗЦ. Увеличение чувствительности клеток HF-1 к апоптозу и ингибирование пролиферации может отражать тенденцию центроцитов фолликулярной лимфомы к CD20-негативной селекции и значение CD20 в этом процессе, что может явиться предпосылкой для развития резистентности [19].

Несмотря на то, что уже при однократном введении ритуксимаба происходит практически полное подавление популяции CD20-положительных В-лимфоцитов из периферической крови, тем не менее во вторичных лимфоидных органах/тканях остается некоторая популяция клеток данного типа. Проведено исследование *in vitro* с целью анализа эффектов ритуксимаба на пролиферацию, активацию и дифференцировку CD19-положительных В-клеток с использованием метода проточной цитометрии. Так, ритуксимаб ингибировал пролиферацию CD27-негативных наивных, но не CD27-положительных В-клеток памяти. При этом на фоне анти-CD40 моноклонального антитела, ИЛ-21 и ритуксимаба отмечалось увеличение популяции В-клеток, которые подвергались 1 – 2-клеточным делениям и демонстрировали интактный фенотип CD27(-)IgD(+)CD38(-/+). Способность предварительно стимулированных В-лимфоцитов (анти-CD40 антителом и ИЛ-21) индуцировать пролиферацию Т-клеток увеличивалась на фоне обработки В-лимфоцитов ритуксимабом. При этом пролиферирующие Т-клетки более очевидно демонстрировали Th2-подобный фе-

нотип. Таким образом, показано, что ритуксимаб может изменять не только пролиферацию В-клеток, но и их фенотип, а также их функции, приводя впоследствии к изменению межклеточных иммунных взаимодействий В- и Т-лимфоцитов [14].

В экспериментах [8] продемонстрировано, что гомодимеры ритуксимаба ответственны за его ингибиторное действие на клеточный рост *in vitro*. Гомодимеры, но не мономеры ритуксимаба индуцируют апоптоз и некроз клеток различных линий В-клеточной лимфомы *in vitro*. Ингибирование клеточного роста при этом не зависит от присутствия или отсутствия Fc-фрагмента ритуксимаба и плотности CD20 на поверхности опухолевых клеток. Гомодимеры ритуксимаба в сравнении с мономерами также увеличивают чувствительность к химиотерапии резистентных к ней CD20-положительных клеток лимфомы и синергитически взаимодействуют с анти-CD22-иммунотоксином *in vitro* [8].

Известно, что у пациентов, получавших путем внутривенной (в/в) инфузии однократные дозы ритуксимаба 10, 50, 100, 250 или 500 мг/м², сывороточные уровни и T_{1/2} ритуксимаба возрастали пропорционально дозе. У 14 пациентов при в/в инфузии в дозе 375 мг/м², получавших терапию в течение 4 недель, после первой инфузии средний T_{1/2} составил 76,3 ч (в диапазоне 31,5 – 152,6 ч), после четвертой инфузии — 205,8 ч (в диапазоне 83,9 – 407,0 ч). Широкий диапазон периода полувыведения может отражать вариабельность опухолевой массы у разных пациентов и изменения в популяции CD20-позитивных (нормальные и малигнизированные) В-клеток после повторных введений. При введении ритуксимаба в дозе 375 мг/м² в виде в/в инфузии с недельным интервалом 203 пациентам среднее значение C_{max} после четвертого введения составляло 486 мкг/мл (в диапазоне 77,5 – 996,6 мкг/мл). Сывороточные уровни ритуксимаба отрицательно коррелировали с величиной опухолевой нагрузки. Медиана сывороточного уровня в равновесном состоянии была выше у респондеров по сравнению с нонреспондерами, однако не найдено различий в скорости элиминации (измерение сывороточного T_{1/2}). Ритуксимаб способен к кумуляции, обнаруживается в организме в течение 3 – 6 мес после окончания применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье рассмотрены основные механизмы действия ритуксимаба, приводящие к снижению популяции CD20-положительных В-лимфоцитов, а также методы исследования этих механизмов в системах *in vitro*. Вероятно, что описанные механизмы являются активными и в клинических условиях, о чем свидетельствуют результаты доклинических исследований. Однако их относительный вклад в терапевтический эффект ритуксимаба различен и до конца не опреде-

лен. Дальнейшее развитие современных методов исследований *in vitro* позволит дать ответы на существующие вопросы, а также обеспечит условия для создания новых эффективных противоопухолевых препаратов. Очевидно, что точное понимание данных механизмов обусловит предпосылки для выбора оптимальных схем терапии лимфопролиферативных заболеваний, а также адекватного прогнозирования эффективности препаратов на основе моноклональных антител для лечения НХЛ. Особое значение данное направление исследований приобретает в аспекте разработки персонализированных терапевтических подходов к лечению злокачественных новообразований, базирующихся на идентификации специфических прогностических маркеров, и уточнения показаний к применению при иммунодефицитных состояниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. S. Alas, C. Emanouilides, B. Bonavida, *Clin. Cancer Res.*, **7**(3), 709 – 723 (2001).
2. B. Bellosilo, N. Villamo, A. Lypez-Guillermo, et al., *Blood*, **98**(9), 2771 – 2777 (2001).
3. P. V. Beum, M. A. Lindorfer, P. R. Taylor, *J. Immunol.*, **181**(4), 2916 – 2924 (2008).
4. J. Boye, T. Elter, A. Engert, *Ann. Oncol.*, **14**, 520 – 535 (2003).
5. K. U. Chow, W. D. Sommerlad, S. Boehrer, et al., *Haematologica*, **87**(1), 33 – 43 (2002).
6. R. A. Clynes, T. L. Towers, L. G. Presta, et al., *Nature Med.*, **6**, 443 – 446 (2000).
7. D. Flieger, S. Renoth, I. Beier, et al., *Cell Immunol.*, **204**(1), 55 – 63 (2000).
8. M. A. Ghetie, H. Bright, E. S. Vitetta, *Blood*, **97**(5), 1392 – 1398 (2001).
9. M. J. Glennie, R. R. French, M. S. Cragget, et al., *Molec. Immunol.*, **44**, 3823 – 3837 (2007).
10. J. Golay, L. Zaffaroni, T. Vaccari, et al., *Blood*, **95**(12), 3900 – 3908 (2000).
11. J. Golay, M. Lazzari, V. Facchinetti, et al., *Blood*, **98**, 3383 – 3389 (2001).
12. J. Golay, R. Gramigna, V. Facchinetti, et al., *Brit. J. Haematol.*, **119**(4), 923 – 929 (2002).
13. P. Johnson, M. Glennie, *Seminars Oncol.*, **30**(1), 3 – 8 (2003).
14. E. G. Kamburova, H. J. Koenen, L. Boon, et al., *Am. J. Transplantat.*, **12**(2), 341 – 350 (2012).
15. D. Kennedy, M. D. Solga, T. A. Schuman, et al., *Blood*, **101**(3), 1071 – 1079 (2003).
16. Y. Lu, R. I. Mahato, *Pharmaceutical Perspectives of Cancer Therapeutics*, Springer, Dordrecht, Chicago (2009).
17. O. Manches, G. Lui, L. Chaperot, et al., *Blood*, **101**(3), 949 – 954 (2003).
18. L. Markasz, B. Vanherberghen, E. Flaberg, et al., *Biomed. Pharmacother.*, **63**(6), 413 – 420 (2009).
19. M. Mattila, S. Meri, *Scandinav. J. Immunol.*, **68**(2), 159 – 168 (2008).
20. S. H. Olejniczak, F. J. Hernandez-Ilizaliturri, J. L. Clements, M. S. Czuczman, *Clin. Cancer Res.*, **14**(5), 1550 – 1560 (2008).
21. W. Peng, X. Zhang, N. Mohamed, et al., *Cancer Immunol. Immunother.*, **54**(12), 1172 – 1179 (2005).
22. J. Perz, J. Topaly, S. Fruehauf, et al., *Leukemia & Lymphoma*, **43**, 49 – 151 (2002).
23. M. E. Reff, K. Carner, K. S. Chambers, et al., *Blood*, **83**, 435 – 445 (1994).

24. S. P. Treon, C. Mitsiades, N. Mitsiades, et al., *J. Immunother.*, **24**(3), 263 – 271 (2001).
25. T. van Meerten, R. S. van Rijn, S. Hol, et al., *Clin. Cancer Res.*, **12**, 4027 – 4035 (2006).
26. C. Veuillen, T. Aurran-Schleinitz, R. Castellano, et al., *J. Clin. Immunol.*, **32**(3), 632 – 646 (2012).
27. Y. Vugmeyster, K. Howell, *Int. Immunopharmacol.*, **4**(8), 1117 – 1124 (2004).
28. L. H. Wang, N. Wang, X. Y. Lu, et al., *Biochim. Biophys. Acta*, **1823**(2), 505 – 513 (2012).
29. W. K. Weng, R. Levy, *Blood*, **98**, 1352 – 1357 (2001).
30. H. Y. Zhang, H. T. Chen, Z. Z. Guan, et al., *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, **17**(4), 883 – 887 (2009).
31. X. Zhou, W. Hub, X. Qin, *Oncologist*, **13**(9), 954 – 966 (2008).
32. E. Ziyikowska, I. Franiak-Pietryga, B. Cebula-Obrzut, et al., *Postepy Higieny Med. Doświadczalnej*, **66**, 730 – 738 (2012).

Поступила 21.12.15

THE MECHANISMS OF ACTION OF RITUXIMAB

G. N. Gil'deeva¹, D. A. Kudlaï², and S. V. Luk'yanov²

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, ul. Trubetskaya 8, Moscow, 119991 Russia

² Generium International Biotechnology Center, Volginsky bld. 17, Petushinsk region, Vladimir oblast, 601125 Russia

Rituximab is a chimeric monoclonal antibody containing constant kappa-regions of the Fc fragment of IgG1 human immunoglobulin and variable fragments of IgG murine immunoglobulin. This modified immunoglobulin structure makes rituximab capable of specifically recognizing CD20 antigen that is mainly expressed on B-lymphocytes. The review considers four main mechanisms of rituximab action leading to reduction of the population of B-lymphocytes in patients with lymphoproliferative processes. All these mechanisms are probably operative under clinical conditions, however, their relative contributions to the clinical effect of rituximab can vary and are yet not defined in full.

Keywords: rituximab, preclinical investigation, experiments *in vitro*.