

РОЛЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ-АЛЬФА В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ И ЕГО ЗНАЧИМОСТЬ В РАЗВИТИИ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ

Воронина Е.В.¹, Лобанова Н.В.¹, Яхин И.Р.², Романова Н.А.²,
Серегин Ю.А.¹

¹ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов Национального исследовательского центра „Курчатовский институт“, Москва, Россия

² ООО «ФАРМАПАРК», Москва, Россия

Резюме. Фактор некроза опухоли-α (ранее известный как кахектин) был отмечен как феномен в момент его открытия и до сих пор сохраняет свои позиции в качестве одной из наиболее интенсивно исследуемых молекул в области биомедицины. TNFα рассматривается как прототип семейства молекул, с одной стороны, играющих важную роль в регуляции нормальной дифференцировки, роста и метаболизма различных клеток, а с другой — выступающих в роли медиаторов воспалительных процессов при различных заболеваниях человека. Интенсивные междисциплинарные исследования биологической роли и терапевтического применения TNFα привели к пониманию его полифункциональности и установлению его ведущей роли в иммунопатогенезе целого ряда заболеваний, что явилось основанием для разработки «антицитокиновой» терапии моноклональными антителами с высокой специфичностью.

Цель — осуществить поиск литературы в области изучения структуры и свойств TNFα, а также его роли в норме, патологии и терапии

Материалы и методы: поиск литературы через научные поисковые системы и базы данных.

Рассмотрена роль фактора некроза опухоли-α (TNFα) в организме человека в норме и в условиях развития патологий. Описаны возможные TNF-индуцируемые сигнальные пути, а также существующие ингибиторы на основе моноклональных антител для лечения ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний.

Несмотря на колоссальные знания, накопленные в области изучения биологических функций TNFα в норме и патологии, интенсивные междисциплинарные исследования этого феномена в организме человека являются актуальными и до сих пор.

Несомненные успехи в понимании многозначности TNFα как участника в регуляции различных физиологических и патологических процессов в организме человека послужили причиной внедре-

Адрес для переписки:

Воронина Екатерина Владимировна
ФГБУ «Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов Национального исследовательского центра „Курчатовский институт“»
117545, Россия, Москва, 1-й Дорожный проезд, 1.
Тел.: 8 (495) 411-85-94 (доб. 2261).
Факс: 8 (495) 644-37-97.
E-mail: voronina-ek@bk.ru

Address for correspondence:

Voronina Ekaterina V.
State Research Institute of Genetics and Selection of Industrial Microorganisms, National Research Center "Kurchatov Institute"
117545, Russian Federation, Moscow, 1st Dorozhniy pr., 1.
Phone: 7 (495) 411-85-94 (add. 2261).
Fax: 7 (495) 644-37-97.
E-mail: voronina-ek@bk.ru

Образец цитирования:

Е.В. Воронина, Н.В. Лобанова, И.Р. Яхин, Н.А. Романова, Ю.А. Серегин «Роль фактора некроза опухолей-альфа в иммунопатогенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 6. С. 797-806.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-797-806
© Воронина Е.В. и соавт., 2018

For citation:

E.V. Voronina, N.V. Lobanova, I.R. Yakhin, N.A. Romanova, Yu.A. Seregin "Role of tumor necrosis factor alpha in immune pathogenesis of different diseases and its significance for evolving anticytokine therapy with monoclonal antibodies", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2018, Vol. 20, no. 6, pp. 797-806.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-797-806
DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-797-806

ния биологических препаратов-антагонистов фактора некроза опухолей на основе моноклональных антител, которые оказались высокоэффективными при ревматоидном артрите и являются действенными безопасными лекарственными средствами.

Ключевые слова: фактор некроза опухоли- α , моноклональные антитела, инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб

ROLE OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA IN IMMUNE PATHOGENESIS OF DIFFERENT DISEASES AND ITS SIGNIFICANCE FOR EVOLVING ANTICYTOKINE THERAPY WITH MONOCLONAL ANTIBODIES

Voronina E.V.^a, Lobanova N.V.^a, Yakhin I.R.^b, Romanova N.A.^b, Seregin Yu.A.^a

^a State Research Institute of Genetics and Selection of Industrial Microorganisms, National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russian Federation

^b PHARMAPARK LLC, Moscow, Russian Federation

Abstract. Tumor necrosis factor alpha (generally known as cachectin) was noted as a hallmark since the time of its discovery and still retains its position as one of the most intensely studied molecules in the field of biomedicine. TNF α is considered a prototype molecule of the family which, on the one hand, plays an important role in regulating normal differentiation, growth and metabolism of various cells, and on the other hand, acts as mediator of inflammatory processes in various human diseases. Intensive interdisciplinary studies of TNF α biological role and therapeutic use have led to understanding of its polyfunctional effects and establishment of its leading role in immune pathogenesis of diseases, which was the basis for the development of "anticytokine" therapy with highly specific monoclonal antibodies. We aimed for a search of literature in the field of studying TNF α structure and properties, its role under normal conditions, in different diseases and therapy. The literature studies were performed using scientific searching systems and databases. The results are as follows: the role of tumor necrosis factor- α (TNF α) in human body in normal and pathological state was considered. Possible TNF-inducible signaling pathways, as well as existing inhibitors based on monoclonal antibodies for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases are described. In conclusion, intensive interdisciplinary studies of TNF α biological functions in normal state and diseases are still relevant today, despite huge knowledge gained on this subject.

Undisputable progress in understanding the functional multiplicity of TNF α as a participant in regulation of various physiological and pathological processes in the human body has promoted development of biological agents, i.e., the tumor necrosis factor inhibitors based on monoclonal antibodies, which proved to be highly effective drugs for treatment of rheumatoid arthritis and other diseases, thus being effective and safe biopharmaceuticals.

Keywords: tumor necrosis factor alpha, monoclonal antibodies, infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, cerolizumab

Введение

В настоящем обзоре рассмотрена роль фактора некроза опухолей- α (TNF α) в организме человека в норме и в условиях развития патологий. Описаны возможные TNF-индуцируемые сигнальные пути, а также существующие ингибиторы на основе моноклональных антител для лечения ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний.

Фактор некроза опухоли- α (ранее известный как кахектин) был отмечен как феномен в мо-

мент его открытия и до сих пор сохраняет свои позиции в качестве одной из наиболее интенсивно исследуемых молекул в области биомедицины [25, 48, 52, 60].

Первоначально TNF α идентифицировали как фактор, способный вызывать *in vivo* геморрагический некроз некоторых опухолевых клеток в условиях введения токсина на основе бактерий *Streptococcus pyogenes* и *Serratia marcescens*. Данный токсин был разработан Уильямом Коли после установления взаимосвязи между перенесенными инфекциями, вызванными указанными

выше бактериями, и регрессией раковых опухолей у пациентов [34, 60].

Интенсивные междисциплинарные исследования биологической роли и терапевтического применения TNF α привели к пониманию его полифункциональности. Установление ведущей роли TNF α в иммунопатогенезе целого ряда заболеваний явилось основанием для разработки «антицитокиновой» терапии моноклональными антителами (мАТ) с высокой специфичностью. Это позволило существенно снизить риск генерализованной иммуносупрессии, которая характерна для многих лекарственных средств, в первую очередь глюкокортикоидов и цитотоксиков [13]. Наконец, изучение клинических и иммунологических эффектов «антицитокиновых» мАТ предоставило возможность получить принципиально новые факты о роли тех или иных воспалительных медиаторов в патогенезе заболеваний.

Структура и функции фактора некроза опухоли- α

TNF α рассматривается как прототип семейства молекул, с одной стороны, играющих важную роль в регуляции нормальной дифференцировки, роста и метаболизма различных клеток, а с другой — выступающих в роли медиаторов воспалительных процессов при различных заболеваниях человека [13, 14, 32, 48]. В естественных условиях TNF α вырабатывается многими типами клеток: активированными макрофагами, В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами, NK-клетками, полиморфноядерными лейкоцитами, тучными клетками и базофилами, фибробластами, клетками эндотелия сосудов и др. [14, 48] и является важнейшим плейотропным цитокином, регулирующим множество аспектов развития, функционирования и поддержания иммунной системы.

TNF α экспрессируется в качестве трансмембранного белка с молекулярной массой 26 кДа (233 аминокислоты) [32, 44, 48, 52]. Под действием специфического TNF-конвертирующего фермента ADAM17 (известного также как TACE) мембраносвязанный фрагмент отщепляется, и образуется растворимый TNF α с молекулярной массой 17 кДа (157 аминокислот) [44].

В результате связывания TNF α со специфическими мембранными рецепторами массой 55 кДа (типа I, или CD120a, TNFRSF1A, TNFR1) и 75 кДа (типа II, или CD120b, TNFRSF1B, TNFR2) на молекулярном уровне запускаются сигнальные каскады с участием внутриклеточных комплексов I, IIa, IIb, IIc [2], что приводит к активации факторов транскрипции, которые, в свою очередь, регулируют активность нескольких генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления,

а также вызывают программируемую гибель клеток [2, 48]. Рецептор TNFR1, который содержит DD (death domain), разнороден и экспрессируется на всех изученных типах клеток организма, что, в зависимости от этого, предполагает огромное разнообразие его функций в организме человека. В противоположность этому показано, что экспрессия TNFR2 ограничена клетками иммунной системы, эндотелиальными и нервными клетками [2].

Взаимодействие TNF α с рецепторами активирует универсальный фактор транскрипции NF- κ B, группу мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей с участием митоген-активируемых протеинкиназ MAPKs (complex I через TNFR1 и TNFR2) и семейство протеинкиназ В человека АКТ, контролирующих экспрессию генов иммунного ответа, апоптоз, пролиферацию, регуляцию клеточного цикла, ангиогенез и другие процессы [48]. Когда TNF α связывается непосредственно с TNFR1 на поверхности клетки-мишени, он мобилизует TNFR-ассоциированный белок домена смерти (TRADD) [26, 39, 48]. В дальнейшем сигнал передается на Fas-ассоциированный белок с доменом смерти (FADD), который последовательно активирует каспазу-8 и каспазу-3 и вызывает апоптоз (complex IIa и IIb) [2, 39, 48]. Кроме того, TNF α активирует псевдокиназу MLKL (complex IIc через TNFR1), играющую важную роль в развитии некроптоза [48].

Таким образом, установлено, что TNF α , являясь ключевым цитокином иммунной системы, в норме выполняет гомеостатическую функцию и регулирует множество биологических процессов, включая пролиферацию, дифференцировку, апоптоз различных клеток, формирование структуры различных органов и тканей, включая вторичные лимфоидные органы, ремиелинизацию нейронов, ремоделирование сердца, регенерацию хрящевой ткани, а также толеризацию (десенсибилизацию) макрофагов и ингибирование онкогенеза [2, 14, 48]. Его провоспалительные эффекты обеспечиваются за счет NF- κ B регулируемых белков, таких как интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8), интерлейкин-18 (IL-18), хемокины, индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), циклооксигеназы-2 (COX-2) и 5-липоксигеназы (5-LOX) — всех основных медиаторов воспаления. Более того, TNF α может индуцировать экспрессию самого себя через активацию NF- κ B [2, 26].

Значительное повышение уровня экспрессии TNF α в очаге воспаления, а в ряде случаев и во всем организме, приводит к развитию аутоиммунных реакций [15, 39, 40, 48, 55, 69, 70]. Это происходит при таких заболеваниях, как ревма-

тоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит и болезнь Крона [15, 25, 69, 70]. Изучение этиологии данных состояний позволяет говорить об имеющихся сходствах в патогенетических механизмах их развития, главную роль в которых играет TNF α .

Кроме того, отмечают важную роль TNF α в современной нейроэндокринной теории развития сердечно-сосудистых заболеваний [16, 30, 43, 54, 59, 62, 73, 74]. Было отмечено, что повышение уровня этого цитокина зарегистрировано у всех больных с сердечной недостаточностью и коррелирует с тяжестью заболевания [16, 43, 48, 62]. Особенно большой интерес представляют данные о том, что патологическое действие TNF α может быть связано с его локальной экспрессией в миокарде. Однако механизмы, лежащие в основе TNF-индуцируемой патологии миокарда, весьма многообразны [16, 30]. Например, в исследованиях *in vivo* у крыс, которым в течение двух недель вводили низкие дозы TNF α (сопоставимые с уровнем TNF α в сыворотках больных с сердечной недостаточностью), развиваются прогрессирующее ослабление сократимости миокарда и ремоделирование сердечной мышцы, проявляющееся в дегенерации фибриллярного коллагена, гипертрофии кардиомиоцитов, дилатации и уменьшении толщины левого желудочка [30].

В исследованиях, опубликованных в 2013 году, была выявлена гиперэкспрессия TNF α в узлах контрактуры при развитии и прогрессировании болезни Дюпюитрена (ладонного фиброматоза), в результате которого происходит избыточное развитие соединительной ткани в области сухожилий сгибателей одного или нескольких пальцев, что приводит к рубцовому перерождению и стойкому нарушению функции кисти [48, 71]. Доказательство участия TNF в развитии болезни Дюпюитрена предполагает, что его нейтрализация при местном применении ингибиторов может стать надеждой на успешное устранение этого заболевания.

TNF также представляет интерес в качестве мишени для фармакологического воздействия в случае таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера, Паркинсона и рассеянный склероз [22, 48, 56, 63]. В последнее время все больший интерес вызывает роль TNF α в развитии и формировании центральной нервной системы, в синаптической передаче и нейрогенезе. Повышение уровня TNF α в плазме крови и ликворе у больных рассеянным склерозом считают важным патогенетическим феноменом процессов аутоиммунного воспаления и нейродегенерации в ЦНС [48].

Вместе с тем среди большого количества медиаторов воспаления отмечают особую роль TNF α в дисфункциях сосудистого эндотелия. Показано, что цитокин способствует повышению проницаемости эндотелия, накоплению нейтрофилов и макрофагов в тканях, усилению прокоагулянтных и ослаблению антикоагулянтных свойств эндотелия. TNF α может запускать сигнальные каскады, ведущие к апоптозу эндотелиальных клеток *in vitro*, что, предположительно, может усиливать прокоагулянтные свойства сосудов и усиление их проницаемости *in vivo* [12, 29].

В то же время TNF α в течение многих лет привлекает внимание исследователей, фармакологов, клиницистов в связи с его избирательной способностью тормозить рост и вызывать лизис злокачественных клеток, геморрагический некроз опухолей, активировать иммунный противоопухолевый ответ, оказывая повреждающее действие на сосуды [29, 34, 37, 45, 75].

Согласно последним данным, удалось установить немаловажную роль комплекса LUBAC (linear ubiquitin assembly complex) в формировании основных сигнальных путей, индуцируемых TNF α , оценить значение комплекса Икк, RIPK3 (рецептора протеинкиназы 3) и псевдокиназы MLKL в развитии некроптоза, индуцируемого TNF при ревматоидном артрите, выявить способность TNF вызывать эпигенетические изменения, открыть ранее неизвестные механизмы TNF-индуцируемых факторов транскрипции в рамках хронического воспаления и улучшить понимание гомеостатической функции TNF α [48].

Моноклональные антитела к TNF α в лечении аутоиммунных заболеваний

Установление роли TNF α в регуляции ряда физиологических процессов в организме человека и иммунопатогенезе заболеваний послужило основанием для разработки «антицитокиновой» терапии, а именно создания группы препаратов на основе моноклональных антител.

В настоящее время на основании множества данных подтверждено, что ингибиторы фактора некроза опухолей на основе моноклональных антител являются высокоэффективными и безопасными препаратами для терапии ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний. С внедрением в протоколы лечения биологических препаратов-антагонистов TNF появилась новая надежда для пациентов с РА, у которых ранее нельзя было контролировать воспаление, предотвратить разрушение сустава или прогрессирование инвалидности.

В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке существует 5 основных блокаторов

TNF α на основе МАТ: инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб пэггол [31, 36].

Моноклональное антитело инфликсимаб является первым препаратом из группы ингибиторов TNF α . В связи с тем, что его коммерческое применение началось в 1998 г., на настоящий момент имеется огромный опыт использования этого МАТ в лечении ревматоидного артрита и других заболеваний [53]. Было показано, что инфликсимаб подавляет патологические эффекты TNF α посредством специфического связывания и нейтрализации как свободного, так и трансмембранного TNF, а также лизиса TNF-продуцирующих клеток. В России с 2001 г. инфликсимаб первоначально был зарегистрирован для лечения болезни Крона и ревматоидного артрита [9, 17]. В последующем спектр его показаний был расширен, и в настоящее время его эффективность показана в лечении серонегативных спондилоартропатий (болезни Бехтерева и псориатической артропатии) [28, 51], системных васкулитах [72], ювенильном артрите [49], системной красной волчанке [57] и дермато- и полимиозите [42, 68], в лечении вторичного амилоидоза [61].

Этанерцепт занимает особое место в истории применения рекомбинатных белков в клинической практике, поскольку он является первым генно-инженерным биологическим препаратом, полностью состоящим из человеческого белка [1, 6, 7, 18, 20, 21, 22, 23]. Этот факт служит его главным преимуществом перед применением инфликсимаба, который на 25% состоит из мышинной аминокислотной последовательности. Кроме того, комбинированная конструкция из человеческого рецептора фактора некроза опухоли и Fc-фрагмента (CH2 и CH3 области) человеческого IgG1 в 5-8 раз увеличивает период полувыведения данного препарата [1]. Следует также заметить, что этанерцепт может применяться в качестве монотерапии, а инфликсимаб — исключительно в сочетании с метотрексатом [7, 18].

Сегодня этанерцепт эффективно применяется при лечении умеренного и тяжелого активного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита у пациентов в возрасте 2 лет и старше, для уменьшения симптомов и замедления прогрессирования структурных повреждений при активном артрите и улучшения функции у пациентов с псориатическим, активным анкилозирующим спондилитом, а также для лечения взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше с хроническим умеренным или тяжелым псориазом с наличием бляшек, которым показана системная терапия или фототерапия [69].

Другим представителем группы блокаторов TNF α служит МАТ адалимумаб как основной

биологический препарат для лечения РА и других наиболее распространенных воспалительных артропатий в настоящее время [11]. Адалимумаб разрешен для применения в США (2002 г.), странах Западной Европы (2003 г.) и в России (2006 г.) [8]. Основное показание для его применения, как и других ингибиторов TNF α — тяжелый или умеренно тяжелый РА, при котором недостаточно эффективны один или более базисные противовоспалительные препараты [8, 11, 18].

Адалимумаб характеризуется следующими чертами, отличающими его от предыдущих блокаторов TNF α [11]. Это полностью человеческое антитело к TNF α , что обуславливает его сниженную иммуногенность. Преимущество этого МАТ заключается в возможности его самостоятельного применения больными в амбулаторных условиях — метод введения и режим дозирования удобны для большинства пациентов, а также в его широком спектре применения против воспалительных заболеваний разной природы, таких как ревматоидный артрит [33], псориаз [35], болезнь Крона [67] и др. Важно отметить, что в 2016 г. адалимумаб получил свое десятое назначение для лечения неинфекционных увеитов [47]. Допустимо применение адалимумаба как в комбинации с метотрексатом и другими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), так и в монотерапии [11]. Для адалимумаба характерна стабильность эффекта при многолетнем применении. В мире имеется большой положительный опыт применения адалимумаба для лечения воспалительных ревматических заболеваний, включая результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований, при этом эффективность и безопасность лечения этим препаратом как минимум не уступает таковой для других блокаторов TNF [11, 17, 53, 69]. При его раннем назначении в комбинации с метотрексатом больные РА в два раза чаще достигают ремиссии или низкой активности заболевания, чем при раннем назначении монотерапии. Своевременное применение такой комбинации способствует длительному — не менее 10 лет — контролю заболевания [69]. Важно отметить, что в 2007 г. компании Abbott была присуждена Премия Галена (Galen Prize) за препарат Хумира как за лучший биотехнологический продукт года [11].

В доказательство эффективности МАТ адалимумаб перед другими блокаторами TNF α в 2013 г. впервые были проведены исследования, посвященные структурному анализу взаимодействия МАТ с рецепторами TNF. Было показано, что адалимумаб демонстрирует относительно более высокую аффинность наряду с инфликсимабом и этанерцептом с K_D в пределах от $7,05 \times 10^{-11}$ М

до $1,0 \times 10^{-10}$ М [46, 50], что определяет его более выраженную конкурентную биологическую активность.

Несмотря на вышеуказанное, на настоящий момент нет строгих доказательств того, что какой-либо блокатор TNF α эффективнее других препаратов этой группы и должен использоваться первым. Анализ результатов многочисленных клинических исследований свидетельствует об одинаково высокой эффективности инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба при лечении взрослых больных с ревматоидным артритом и детей с ювенильным ревматоидным артритом [58, 65, 69]. Они включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и рекомендуются в качестве вариантов лечения у пациентов в случае неэффективности или непереносимости других БПВП, в том числе хотя бы одного из ингибиторов TNF α , что позволяет за короткий период времени значительно уменьшить выраженность клинико-лабораторных проявлений заболевания и замедлить костную деструкцию и прогрессирование инвалидности.

Следует отметить, что, согласно Распоряжению Правительства РФ от 28.12.2016 № 2885-р, в перечень ЖНВЛП для медицинского применения на 2017 год были включены два новых МАТ для нейтрализации TNF α , один из которых — не цельная молекула гуманизированного антитела к этому цитокину, а ее Fab-фрагменты, соединенные с полиэтиленгликолем — цертолизумаб пэгол [10, 19, 38, 41, 66], другой — голимумаб — полностью человеческое МАТ класса IgG1 [4, 27, 64, 76]. Обе терапевтические молекулы в ходе клинических испытаний сумели доказать свою эффективность в лечении артритов различной этиологии, а также язвенного колита [3, 24], на-

ряду с другими ингибиторами, однако являются сравнительно новыми в сфере антицитокиновой терапии на основе моноклональных антител и достаточно дорогостоящими, что ограничивает их широкое применение для лечения аутоиммунных заболеваний.

Заключение

Несмотря на колоссальные знания, накопленные в области изучения биологических функций TNF α в норме и патологии, интенсивные междисциплинарные исследования этого феномена в организме человека являются актуальными до сих пор. Определены важные направления будущих фундаментальных исследований, которые включают более глубокое понимание молекулярных механизмов TNF-индуцируемых сигнальных путей в клетке. Интригующим направлением является изучение влияния TNF на экспрессию некодирующих РНК. Кроме того, стремительное развитие современных методов секвенирования позволит прогнозировать клинический ответ и механизмы, связанные с резистентностью к анти-TNF терапии с целью повышения эффективности лечения, а возможно, и разработки альтернативных подходов.

Несомненные успехи в понимании многозначности TNF α как участника в регуляции различных физиологических и патологических процессов в организме человека послужили причиной внедрения биологических препаратов-антагонистов фактора некроза опухолей на основе моноклональных антител, которые оказались высокоэффективными при ревматоидном артрите и являются действенными безопасными лекарственными средствами.

Список литературы / References

1. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Денисова Р.В., Бзарова Т.М. Перспективы применения растворимых рецепторов к ФНО-альфа в терапии ювенильных артритов // Вопросы современной педиатрии, 2008. Т. 7, № 5. С. 51-56. [Alekseeva E.I., Valieva S.I., Denisova R.V., Bzarova T.M. Aspects of treatment of juvenile arthritis with soluble receptors to TNF α . *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*, 2008, Vol. 7, no. 5, pp. 51-56. (In Russ.)]
2. Барановский А.Ю., Марченко Н.В., Мительглик У.А., Райхельсон К.Л. Роль фактора некроза опухоли альфа в развитии аутоиммунной патологии печени: нерешенная проблема // Гастроэнтерология. Практическая медицина, 2014. Т. 1, № 77. С. 15-19. [Baranovsky A.Yu., Marchenko N.V., Mitelglik U.A., Raykhelson K.L. The role of alpha tumor necrosis factor in the development of autoimmune liver disease: recurring problem. *Gastroenterologiya. Prakticheskaya meditsina = Gastroenterology. Practical Medicine*, 2014, Vol. 1, no. 77, pp. 15-19. (In Russ.)]
3. Бектур К.Р., Гуляев А.Е., Шулгау З.Т., Еремекбаева Б.А., Абуова Г.Т., Нургожин Т.С. Сравнение препаратов ингибиторов фактора некроза опухолей в лечении ревматоидного артрита по фармакоэкономическим параметрам в системе здравоохранения республики Казахстан // Medicine, 2014. № 7. С. 97-102. [Bektur K.R., Gulyaev A.E., Shulgau Z.T., Ermekbaeva B.A., Abuova G.T., Nurgozhin T.S. Comparison of inhibitors to tumor necrosis factor within the framework of rheumatoid arthritis treatment according to pharmacoeconomic parameters in the Kazakhstan health care system. *Medicine*, 2014, no. 7, pp. 97-102. (In Russ.)]

4. Денисова Р.В., Алексеева Е.И. Новый блокатор ФНО-альфа – голимумаб. Обзор результатов исследований по оценке эффективности и безопасности // Вопросы современной педиатрии, 2012. Т. 11, № 4. С. 14-20. [Denisova R.V., Alekseyeva E.I. Golimumab – a new TNF α -blocker. The review of the efficacy and safety evaluation results. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*, 2012, Vol. 11, no. 4, pp. 14-20. (In Russ.)]
5. Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А., Туровая А.Ю., Богданова Ю.А., Апсальмова С.О., Мерзлякова С.Н. Физиологические функции сосудистого эндотелия // Фундаментальные исследования, 2011. № 11. С. 611-617. [Kade A.Kh., Zanin S.A., Gubareva E.A., Turova A.Yu., Bogdanova Yu.A., Apsalyamova S.O., Merzlyakova S.N. Physiological functions vascular endothelium. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*, 2011, no. 11, pp. 611-617. (In Russ.)]
6. Каратеев Д.Е. Этанерцепт при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология, 2009. № 5. С. 53-57. [Karateev D.E. Etanercept for rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2009, no. 5, pp. 53-57. (In Russ.)]
7. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современные принципы лечения ревматоидного артрита: акцент на раннюю агрессивную терапию // Эффективная фармакотерапия, ревматология, 2011. № 1. С. 12-17. [Karateev D.E., Luchikhina E.L. Modern principles of rheumatoid arthritis therapy: focus on early aggressive therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya, revmatologiya = Effective Pharmacotherapy, Rheumatology*, 2011, no. 1, pp. 12-17. (In Russ.)]
8. Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л., Лучихина Е.Л., Мазуров В.И., Салихов И.Г., Шмидт Е.И., Шостак Н.А. Эффективность и безопасность терапии адалимумабом у больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования // Научно-практическая ревматология, 2012. № 51 (приложение 2). С. 20-25. [Karateev D.E., Nasonov E.L., Luchikhina E.L., Mazurov V.I., Salikhov I.G., Shmidt E.I., Shostak N.A. Efficacy and safety of adalimumab therapy for patients with active rheumatoid arthritis who are resistant to standard therapy: the results of the Russian National Study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2012, no. 51, Suppl. 2, pp. 20-25. (In Russ.)]
9. Князев О.В., Лазебник Л.Б., Ручкина И.Н., Царегородцева Т.М., Парфенов А.И. Инфликсимаб в терапии воспалительных заболеваний кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2009. № 5. С. 64-68. [Knyazev O.V., Lazebnik L.B., Ruchkina I.N., Tsaregorodtseva T.M., Parfenov A.I. Infliximab for treatment of inflammatory bowel diseases. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2009, no. 5, pp. 64-68. (In Russ.)]
10. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Цертолизумаб пегол в терапии ревматоидного артрита // Современная ревматология, 2012. № 2. С. 44-49. [Lukina G.V., Sigidin Ya.A. Certolizumab pegol in therapy for rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*, 2012, no. 2, pp. 44-49. (In Russ.)]
11. Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Первый опыт применения адалимумаба в России: предварительные результаты 24-недельного открытого исследования // Научно-практическая ревматология, 2008. № 5. С. 59-60. [Luchikhina E.L., Karateev D.E., Nasonov E.L. First experience of adalimumab administration in Russia: preliminary results of an open 24 week study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2008, no. 5, pp. 59-60. (In Russ.)]
12. Масычева В.И., Белкина А.О., Даниленко Е.Д., Сысоева Г.М. Некоторые аспекты клинических испытаний препаратов фактора некроза опухоли // Российский биотерапевтический журнал, 2010. Т. 9, № 4. С. 39-44. [Masychева V.I., Belkina A.O., Danilenko E.D., Sysoeva G.M. Some aspects of clinical trials of the TNF- α based preparations. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal*, 2010, Vol. 9, no. 4, pp. 39-44. (In Russ.)]
13. Насонов Е.Л. Перспективы фармакотерапии воспалительных ревматических заболеваний: моноклональные антитела к фактору некроза опухоли- α // Ревматология (онлайн-издание), 2001. № 7. С. 280. [Nasonov E.L. Perspectives of inflammatory rheumatic diseases pharmacotherapy: monoclonal antibodies to the tumor necrosis factor- α . *Revmatologiya (online-izdanie) = Rheumatology (Online Edition)*, 2001, no. 7, p. 280. (In Russ.)]
14. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли- α – новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // Ревматология (онлайн-издание), 2000. № 17. С. 718. [Nasonov E.L. Tumor necrosis factor- α is a new target for rheumatoid arthritis anti-inflammatory therapy. *Revmatologiya (online-izdanie) = Rheumatology (Online Edition)*, 2000, no. 17, p. 718. (In Russ.)]
15. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в 21 век // Клиническая медицина, 2005. № 6. С. 8-12. [Nasonov E.L. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis the 21st century. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*, 2005, no. 6, pp. 8-12. (In Russ.)]
16. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли // Сердечная недостаточность, 2000. Т. 1, № 4. С. 139-143. [Nasonov E.L., Samsonov M.Yu. New aspects of the pathogenesis of cardiac distress: the role of tumor necrosis factor. *Serdechnaya nedostatochnost = Cardiac Insufficiency*, 2000, Vol. 1, no. 4, pp. 139-143. (In Russ.)]
17. Насонов Е.Л. Инновационные технологии в лечении аутоиммунных ревматических заболеваний человека // Ревматология. Нефрология. Травматология, 2008. Т. 1, № 25. С. 3-4. [Nasonov E.L. Innovative technologies for the treatment of autoimmune rheumatic diseases. *Revmatologiya. Nefrologiya. Travmatologiya = Rheumatology. Nephrology. Traumatology*, 2008, Vol. 1, no. 25, pp. 3-4. (In Russ.)]

18. Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли- α при ревматоидном артрите // Русский медицинский журнал, 2008. № 25. С. 53-57. [Nasonov E.L. Efficacy and safety of inhibitors to tumor necrosis factor- α for rheumatoid arthritis treatment. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2008, no. 25, pp. 53-57. (In Russ.)]
19. Насонов Е.Л., Амирджанова В.Н. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: фокус на цертолизумаб пегол // Научно-практическая ревматология, 2011. № 1. С. 40-49. [Nasonov E.L., Amirdzhanova V.N. New aspects of rheumatoid arthritis pharmacotherapy: focus on cerolizumab pegol. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2011, no. 1, pp. 40-49. (In Russ.)]
20. Никишина И.П. Растворимые рецепторы к фактору некроза опухоли (этанерцепт) в терапии ювенильного артрита // Русский медицинский журнал, 2009. Т. 17, № 4. С. 177. [Nikishina I.P. Soluble receptors to the tumor necrosis factor (etanercept) for the juvenile arthritis therapy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2009, Vol. 17, no. 4, p. 177. (In Russ.)]
21. Никишина И.П. Этанерцепт в лечении ювенильного артрита: от опыта клинических исследований к клинической практике // Русский медицинский журнал, 2010. Т. 18, № 27. С. 1686. [Nikishina I.P. Etanercept for juvenile arthritis treatment: from clinical investigations to clinical practice. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2010, Vol. 18, no. 27, p. 1686. (In Russ.)]
22. Фурсенко Д.В., Хоцкин Н.В., Куликов В.А., Куликов А.В. Поведенческое фенотипирование мышей с нокаутом по фактору некроза опухоли // Вавиловский журнал генетики и селекции, 2015. Т. 19, № 4. С. 394-398. [Fursenko D.V., Khotskin N.V., Kulikov V.A., Kulikov A.V. Behavioral phenotyping of mice deficient for tumor necrosis factor. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, 2015, Vol. 19, no. 4, pp. 394-398. (In Russ.)]
23. Ягудина Р.И., Зинчук И.Ю., Куликов А.Ю. Фармакоэкономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов при ювенильном ревматоидном артрите // Фармакоэкономика, 2011. Т. 4, № 1. С. 18-23. [Yagudina R.I., Zinchuk I.Yu., Kulikov A.Yu. Pharmacoeconomic analysis use of genetic engineering biological agents in juvenile rheumatoid arthritis. *Farmakoeconomika = Pharmacoeconomics*, 2011, Vol. 4, no. 1, pp. 18-23. (In Russ.)]
24. Яременко О.Б. Ингибиторы фактора некроза опухоли- α в лечении ревматоидного артрита: результаты применения в широкой медицинской практике // Украинский ревматологический журнал, 2009. Т. 4, № 38. С. 21-27. [Yaremenko O.B. Tumor necrosis factor- α inhibitors for the rheumatoid arthritis treatment: results of general medical practice. *Ukrainskiy revmatologicheskii zhurnal = Ukrainian Journal of Rheumatology*, 2009, Vol. 4, no. 38, pp. 21-27. (In Russ.)]
25. Aggarwal B.B., Gupta S.C., Kim J.H. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*, 2012, Vol. 119, no. 3, pp. 651-665.
26. Aggarwal B.B. Signalling pathways of the TNF superfamily: a doubleedged sword. *Nat. Rev. Immunol.*, 2003, Vol. 3, no. 9, pp. 745-756.
27. Ash Z., Emery P. Golimumab – a new tool in the armoury against inflammatory arthritis. *Ann. Med.*, 2011, Vol. 43, no. 2, pp. 133-141.
28. Baraliakos X., Heldmann F., van den Bosch F., Burmester G., Gaston H., van der Horst-Bruinsma I.E., Krause A., Schmidt R., Schneider M., Sieper J., Andermann B., van Tubergen A., Witt M., Braun J. Long-term efficiency of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: real life data confirm the potential for dose reduction. *RMD Open*, 2016, Vol. 2, no. 2, pp. 1-3.
29. Beutler B., Cerami A. Cachectin and tumour necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature*, 1986, Vol. 320, no. 6063, pp. 584-588.
30. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J. Jr., Michael L.H., Didenko V.V., Hornsby P.J., Seta Y., Oral H., Spinale F.G., Mann D.L. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation*, 1998, Vol. 97, no. 14, pp. 1382-1391.
31. Bouman C., van Herwaarden N., van den Hoogen F., van der Maas A., van den Bemt B., den Broeder A.A. Prediction of successful dose reduction or discontinuation of adalimumab, etanercept, or infliximab in rheumatoid arthritis patients using serum drug levels and antidrug antibody measurement. *Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.*, 2017, Vol. 13, no. 6, pp. 597-604.
32. Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease. *J. Pathol.*, 2008, Vol. 214, no. 2, pp. 149-160.
33. Broeder A., Putte L., Rau R., Schattenkirchner M. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2002, Vol. 29, no. 11, pp. 2288-2298.
34. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L., Green S., Fiore N., Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1975, Vol. 72, no. 9, pp. 3666-3670.
35. Chew A., Bennett A., Smith C., Barker J., Kirkham B. Successful treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with adalimumab. *Dermatology*, 2004, Vol. 151, no. 2, pp. 492-496.
36. Choy E.H., Kavanaugh A.F., Jones S.A. The problem of choice: current biologic agents and future prospects in RA. *Nat. Rev. Rheumatology*, 2013, Vol. 9, no. 3, pp. 154-163.
37. Elinav E., Nowarski R., Thaïss C.A., Hu B., Jin C., Flavell R.A. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat. Rev. Cancer*, 2013, Vol. 13, no. 11, pp. 759-771.

38. Fleischmann R., Vencovsky J., van Vollenhoven R.F., Borenstein D., Box J., Coteur G., Goel N., Brezinschek H.P., Innes A., Strand V. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, Vol. 68, no. 6, pp. 805-811.
39. Feldman M., Maini S.R. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu. Rev. Immunol.*, 2008, no. 223, pp. 7-19.
40. Feldmann M. Translating molecular insights in autoimmunity into effective therapy. *Annu. Rev. Immunol.*, 2009, no. 27, pp. 1-27.
41. Fossati G., Nesbitt A. Certolizumab pegol has a different profile from the other anti-TNFs, including golimumab, in a variety of in vitro assays. *J. Transl. Med.*, 2010, Vol. 8, Suppl. 1, p. 37.
42. Gordon P.A., Winer J.B., Hoogendijk J.E., Choy E.H. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012, Vol. 15, no. 8, CD003643. doi: 10.1002/14651858.CD003643.pub4.
43. Haudek S.B., Taffet G.E., Schneider M.D., Mann D.L. TNF provokes cardiomyocyte apoptosis and cardiac remodeling through activation of multiple cell death pathways. *J. Clin. Invest.*, 2007, no. 117, pp. 2692-2701.
44. Horiuchi K., Kimura T., Miyamoto T., Takaishi H., Okada Y., Toyama Y., Blobel C.P. Cutting edge: TNF- α -converting enzyme (TACE/ADAM17) inactivation in mouse myeloid cells prevents lethality from endotoxin shock. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 179, no. 5, pp. 2686-2689.
45. Hu X., Li B., Li X., Zhao X., Wan L., Lin G., Yu M., Wang J., Jiang X., Feng W., Qin Z., Yin B., Li Z. Transmembrane TNF- α promotes suppressive activities of myeloid-derived suppressor cells via TNFR2. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 192, no.3, pp. 1320-1331.
46. Hu S., Liang S., Guo H., Zhang D., Li H., Wang X., Yang W., Qian W., Hou S., Wang H., Guo Y., Lou Z. Comparison of the inhibition mechanisms of adalimumab and infliximab in treating tumor necrosis factor α -associated diseases from a molecular view. *J. Biol. Chem.*, 2013, Vol. 288, no. 38, pp. 27059-27067.
47. Jaffe G.J., Dick A.D., Brézin A.P., Nguyen Q.D., Thorne J.E., Kestelyn P., Barisani-Asenbauer T., Franco P., Heiligenhaus A., Scales D., Chu D.S., Camez A., Kwatra N.V., Song A.P., Kron M., Tari S., Suhler E.B. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N. Engl. J. Med.*, 2016, Vol. 375, no. 10, pp. 932-943.
48. Kalliolias G.D., Ivashkiv L.B. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2016, Vol. 12, no. 1, pp. 49-62.
49. Katsicas M.M., Russo R. Biologic agents in juvenile spondyloarthropathies. *Pediatr. Rheumatol. Online J.*, 2016, Vol. 14, no. 17, pp. 1-8.
50. Liang S., Dai J., Hou S., Su L., Zhang D., Guo H., Hu S., Wang H., Rao Z., Guo Y., Lou Z. Structural basis for treating tumor necrosis factor α -associated diseases with the therapeutic antibody infliximab. *J. Biol. Chem.*, 2013, Vol. 288, no. 19, pp. 13799-13807.
51. Liu W., Wu Y.H., Zhang L., Liu X.Y., Xue Bin, Liu Bin, Wang Y. Efficacy and safety of TNF- α inhibitors for active ankylosing spondylitis patients: Multiple treatment comparisons in a network meta-analysis. *Sci. Rep.*, 2016, no. 6, pp. 1-8.
52. Locksley R.M., Killeen N., Lenardo M.J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*, 2001, Vol. 104, no. 4, pp. 487-501.
53. Malottki K., Barton P., Tsourapas A., Uthman A.O., Liu Z., Routh K., Connock M., Jobanputra P., Moore D., Fry-Smith A., Chen Y.F. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.*, 2011, Vol. 15, no. 14, pp. 1-278.
54. Michie H.R., Manogue K.R., Spriggs D.R., Douglas W. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N. Engl. J. Med.*, 1988, no. 318, pp. 1481-1486.
55. Monaco C., Nanchahal J., Taylor P., Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. *Int. Immunol.*, 2015, no. 27, pp. 55-62.
56. Montgomery S.L., Bowers W.J. Tumor necrosis factor-alpha and the roles it plays in homeostatic and degenerative processes within the central nervous system. *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 2012, Vol. 7, no. 1, pp. 42-59.
57. Mudduluru B.M., Shah S., Shamah S., Swaminath A. TNF-alpha antagonist induced lupus on three different agents. *Postgrad. Med.*, 2017, Vol. 129, no. 2, pp. 304-306.
58. Murdaca G., Spanò F., Contatore M., Guastalla A., Penza E., Magnani O., Puppo F. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: what is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? *Expert Opin. Drug Saf.*, 2016, Vol. 15, no. 1, pp. 43-52.
59. Murray D.R., Freeman G.L. Tumor necrosis factor- α induces a biphasic effect on myocardial contractility in conscious dogs. *Circ. Res.*, 1996, no. 28, pp. 964-971.
60. Nedwin G.E., Naylor S.L., Sakaguchi A.Y., Smith D., Jarrett-Nedwin J., Pennica D., Goeddel D.V., Gray P.W. Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localization. *Nucleic Acids Res.*, 1985, Vol. 13, no. 17, pp. 6361-6373.
61. Özer İ., Karaçin C., Adışen E., Güz G., Güner A.M. Two diseases one remedy? Systemic amyloidosis secondary to hidradenitis suppurativa: Treatment with infliximab. *Dermatol. Ther.*, 2017, Vol. 30, no. 2. doi: 10.1111/dth.12445.

62. Papathanasiou S., Rickelt S., Soriano M.E., Schips T.G., Maier H.J., Davos C.H., Varela A., Kaklamanis L., Mann D.L., Capetanaki Y. Tumor necrosis factor- α confers cardioprotection through ectopic expression of keratins K8 and K18. *Nat. Med.*, 2015, Vol. 21, no. 9, pp. 1076-1084.
63. Probert L. TNF and its receptors in the CNS: the essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience*, 2015, no. 302, pp. 2-22.
64. Punzi L., Lapadula G., Mathieu A. Efficacy and safety of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: meeting rheumatologists' requirements in routine clinical practice. *BioDrugs*, 2014, Vol. 28, Suppl. 1, pp. 25-37.
65. Reichert J.M. Antibodies to watch in 2015. *MAbs*, 2015, Vol. 7, no. 1, pp. 1-8.
66. Sandborn W.J., Lee S.D., Randall C., Gutierrez A., Schwartz D.A., Ambarkhane S., Kayhan C., Pierre-Louis B., Schreiber S., Lichtenstein G.R. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in the treatment of Crohn's disease: 7-year results from the PRECiSE 3 study. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2014, Vol. 40, no. 8, pp. 903-916.
67. Shaye O., Vasilias E., Ippoliti A., Dubinsky M. Safety and efficacy of adalimumab in Crohn's disease patients with an attenuated response to infliximab. *Gastroenterology*, 2005, Vol. 100, no. 1, pp. 75-79.
68. Riolo G., Towheed T.E. Anti-tumor necrosis factor inhibitor therapy-induced dermatomyositis and fasciitis. *J. Rheumatol.*, 2012, Vol. 39, no. 1, pp. 192-194.
69. Royal college of physicians. Rheumatoid arthritis: National clinical guideline for management and treatment in adults. London: National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2009. 228 p.
70. Tracey D., Klareskog L., Sasso E.H., Salfeld J.G., Tak P.P. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol. Ther.*, 2007, no. 117, pp. 244-279.
71. Verjee L.S., Verhoeckx J.S., Chan J.K., Krausgruber T., Nicolaidou V., Izadi D., Davidson D., Feldmann M., Midwood K.S., Nanchahal J. Unraveling the signaling pathways promoting fibrosis in Dupuytren's disease reveals TNF as a therapeutic target. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, Vol. 110, no. 10, pp. E928-E937.
72. Vinicki J.P., García-Vicuña R., Arredondo M., López-Bote J.P., García-Vadillo J.A., Castañeda S., Álvaro-Gracia J.M. Sustained remission after long-term biological therapy in patients with large vessel vasculitis: an analysis of ten cases. *Reumatol. Clin.*, 2017, Vol. 13, no. 4, pp. 17-25.
73. Yokoyama T., Vaca L., Rossen R.D., Durante W., Hazarika P., Mann D.L. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor- α in the adult mammalian heart. *J. Clin. Invest.*, 1993, no. 92, pp. 2303-2313.
74. Yokoyama T., Nakano M., Bednarczyk J.L., McIntyre B.W., Entman M., Mann D.L. Tumor necrosis factor- α provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation*, 1997, Vol. 95, no. 5, pp. 1247-1252.
75. Zhao X., Rong L., Zhao X., Li X., Liu X., Deng J., Wu H., Xu X., Erben U., Wu P., Syrbe U., Sieper J., Qin Z. TNF signaling drives myeloid-derived suppressor cell accumulation. *J. Clin. Invest.*, 2012, Vol. 122, no. 11, pp. 4094-4104.
76. Zhou H., Jang H., Fleischmann R.M., Bouman-Thio E., Xu Z., Marini J.C., Pendley C., Jiao Q., Shankar G., Marciniak S.J., Cohen S.B., Rahman M.U., Bake D., Mascelli M.A., Davis H.M., Everitt D.E. Pharmacokinetics and safety of golimumab, a fully human anti-TNF- α monoclonal antibody, in subjects with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Pharmacol.*, 2007, Vol. 47, no. 3, pp. 383-396.

Авторы:

Воронина Е.В. — научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов Национального исследовательского центра „Курчатовский институт“, Москва, Россия

Лобанова Н.В. — к.б.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов Национального исследовательского центра „Курчатовский институт“, Москва, Россия

Яхин И.Р. — инженер-технолог ООО «ФАРМАПАРК», Москва, Россия

Романова Н.А. — инженер-технолог ООО «ФАРМАПАРК», Москва, Россия

СерEGIN Ю.А. — к.б.н., заместитель директора ФГБУ «Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов Национального исследовательского центра „Курчатовский институт“, Москва, Россия

Authors:

Voronina E.V., Research Associate, State Research Institute of Genetics and Selection of Industrial Microorganisms, National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russian Federation

Lobanova N.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, State Research Institute of Genetics and Selection of Industrial Microorganisms, National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russian Federation

Yakhin I.R., Process Engineer, PHARMAPARK LLC, Moscow, Russian Federation

Romanova N.A., Process Engineer, PHARMAPARK LLC, Moscow, Russian Federation

Seregin Yu.A., PhD (Biology), Deputy Director, State Research Institute of Genetics and Selection of Industrial Microorganisms, National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russian Federation

Поступила 29.01.2018

Отправлена на доработку 08.02.2018

Принята к печати 18.04.2018

Received 29.01.2018

Revision received 08.02.2018

Accepted 18.04.2018