

УДК: 615.036.8; 615.038

Кошукова Галина Николаевна
доктор медицинских наук, профессор
профессор кафедры «Внутренней медицины №2»
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Институт «Медицинская
академия им. С.И. Георгиевского»
Россия, Р Крым, г. Симферополь

Мавлютова Айше Нариман-кызы
Студент
4 курс факультет «Лечебное дело»
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Институт «Медицинская
академия им. С.И. Георгиевского»
Россия, Р Крым, г. Симферополь

РОЛЬ БЛОКАТОРОВ ФНО-А В РАЗВИТИИ И ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Аннотация: ФНО-а играет важную роль в развитии воспалительного процесса, но недавно было установлено, что он также играет ключевую роль в развитии аутоиммунных заболеваний. Данный факт привел к разработке препаратов направленных на блокирование эффектов опосредованных ФНО-а. В настоящее время зарегистрировано 5 препаратов, такие как Инфликсимаб, Адалимумаб, Голимумаб, Цертолизумаб пэгол и Энтарцепт, также были созданы биоаналоги. Профили переносимости, иммуногенности и безопасности аналогичны оригиналу. На сегодняшний день создаются и проходят клиническую оценку новые препараты с иным механизмом действия и меньшим количеством нежелательных реакций. Новые препараты, станут прорывом в лечении аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: ФНО-а, аутоиммунное заболевание, ингибиторы ФНО-а, ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, язвенный колит.

Annotation: *TNF- α plays an important role in the development of the inflammatory process, but it has recently been found that it also plays a key role in the development of autoimmune diseases. This fact led to the development of drugs aimed at blocking the effects of TNF- α mediated. Currently, 5 drugs have been registered, such as Infliximab, Adalimumab, Adalimumab, Certolizumab pegol and Entarcept, biosimilars have also been created. The tolerance, immunogenicity and safety profiles are similar to the original. To date, new drugs with a different mechanism of action and fewer adverse reactions are being created and are undergoing clinical evaluation. New drugs will be a breakthrough in the treatment of autoimmune diseases.*

Key words: *TNF- α , autoimmune disease, TNF- α inhibitors, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, Crohn's disease, ulcerative colitis.*

Введение: Аутоиммунные ревматические болезни – это группа заболеваний характеризующихся самоподдерживающимся аутореактивным адаптивным иммунным ответом, приводящим к иммуноопосредованному повреждению органов-мишеней [1]. Этиология этих заболеваний до сих пор неизвестна и, на данный момент считается, что они развиваются в результате наличия генетического дефекта иммунной системы и воздействия факторов окружающей среды, что приводит к потере иммунологической толерантности.

Аутоиммунные заболевания характеризуются высокой распространенностью в популяции и трудностью ранней диагностики, что приводит к быстрой инвалидизации пациентов и сокращению продолжительности их жизни. В последние годы были достигнуты значительные успехи в терапии аутоиммунных заболеваний. Несмотря на

рациональное применение базисных препаратов, позволивших существенно улучшить прогноз и отсрочить развитие инвалидности, более чем у половины пациентов, не удастся надежно контролировать прогрессирование заболевания и развитие жизнеугрожающих осложнений [2].

Недавно было установлено, что факторы некроза опухоли альфа (ФНО- α) выполняет дополнительные важные функции в качестве патологического компонента – провоспалительного цитокина многих аутоиммунных заболеваний. Понимание механизма передачи сигналов ФНО- α было расширено и применено для разработки эффективных терапевтических средств (ингибиторы ФНО- α .) для лечения иммунных заболеваний [3].

Материалы и методы: В ходе исследования проведен обзор имеющейся отечественной и зарубежной научной литературы на основе анализа данных крупных рандомизированных контролируемых исследований.

Результаты: Роль ФНО- α в развитии аутоиммунного воспаления

ФНО- α представляет собой протеин состоящий из 157 аминокислот. Он вырабатывается в основном моноцитами, макрофагами, а также широким спектром других клеток, таких как Т-клетки, В-клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты. ФНО- α существует в двух формах - растворимой и трансмембранной. Первоначально ФНО- α встроен в клеточную мембрану, это так называемая трансмембранная форма, которая обуславливает паракринные эффекты ФНО- α . Растворимая форма образуется путем протеолитического отщепления внеклеточного домена трансмембранной формы [4] за счет фермента мембраносвязанной металлопротеиназой дезинтеграина (ММД). Ген ФНО- α отвечает непосредственно за синтез ФНО- α клеткой. В макрофагах экспрессия гена ФНО- α запускается биологическими, химическими и физическими стимулами. Примером активаторов могут служить: вирусы, липополисахариды (ЛПС) бактерий, комплемент, интерлейкины, интерфероны, опухолевые клетки, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), ишемия,

травматическое повреждение тканей. Подавлять экспрессию гена ФНО- α могут такие вещества как кортикостероиды и простагландины. Эффекты ФНО- α реализуются путем взаимодействия с рецепторами тип1 (ФНОР1) и тип 2 (ФНОР2). ФНОР1 экспрессируется всеми тканями человека и является ключевым сигнальным рецептором. ФНОР2 преимущественно располагается на мембране иммунных клеток и способствует ограниченным биологическим реакциям, таких как воспаление и гибель клеток. Различие в основных лигандах для ФНОР1 и ФНОР2, растворимого и мембраносвязанного ФНО- α соответственно, также способствует различным сигнальным эффектам, поскольку обе форм обладают противоположными биологическими эффектами, например, только растворимый ФНО- α способен индуцировать образование большого количества остеокластов. Существуют два внутриклеточных сигнальных пути, реализуемых через ФНОР1: провоспалительный и апоптотический [4]. Апоптотический путь начинается после взаимодействия ФНО- α с ФНОР1. Далее сигнал передается на ФНО-ассоциированный домен смерти (TRADD) и Fas-ассоциированный белок домена смерти (FADD). FADD инициирует активацию каскада каспаз, которые, в свою очередь, запускают апоптоз. Провоспалительный путь начинается после активации ФНОР1. Далее сигнал передается на TRADD, который инициирует передачу сигналов, привлекая две дополнительные молекулы - взаимодействующий с рецептором белок (RIP) и ФНОР-ассоциированный фактор (TRAF2). Дальнейшая передача сигналов комплекса TRADD-RIP-TRAF2 стимулирует активацию ядерного фактора кВ (NF-кВ) и митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК). Ядерный фактор контролирует экспрессию множества генов, кодирующих белки, контролирующими воспалительные процессы, включая провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α .

У ФНОР2 отсутствует внутриклеточный домен смерти, но связывание ФНО- α вызывает тримеризацию рецептора, обеспечивая его прямое

взаимодействие с TRAF2. TRAF2 активирует ядерный фактор и фосфорилирование митоген-активируемой протеинкиназы, с последующей активацией транскрипционного белка 1 (AP 1). Функционально ФНОР2 в основном связан с гомеостатической биоактивностью, включая регенерацию тканей, пролиферацию и дифференцировку клеток.

Лимфотоксин- α (LT α) представляет собой другой гомотримерный лиганд суперсемейства TNF (TNFSF), который имеет 50% гомологии с ФНО и может также связываться с ФНОР1 и ФНОР2. В отличие от TNF, LT α не имеет трансмембранного домена и поэтому экспрессируется только в виде растворимой гомотримерной формы [5].

ФНО- α в развитии ревматоидного артрита (РА)

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся воспалением синовиальной ткани, приводящим к прогрессирующему повреждению, включая эрозию прилегающих хрящей и костей.

Воспаление связано с накоплением воспалительных клеток, преимущественно хелперных Т-клеток 1-го типа (Th1) и макрофагов, а также В-клеток, плазматических клеток и дендритных клеток [2]. В воспаленном суставе ФНО- α может продуцироваться различными клетками (например, активированными макрофагами, синовиальными фибробластами, Т-клетками и В-клетками, нейтрофилами, естественными киллерами, остеобластами и остеокластами). Т-клетки опосредованно стимулируют синтез ФНО, за счет продукции цитокинов, которые индуцируют другие клетки к выработке ФНО- α . ФНО- α косвенно выполняет различные функции в патогенезе РА путем индукции множества медиаторов. Во-первых, ФНО- α стимулирует эндотелиальные клетки экспрессировать интегрины и молекулы адгезии на их поверхности, что позволяет накапливать лейкоциты. Молекула внутриклеточной адгезии-1 необходима для экстравазации нейтрофилов из кровотока в воспаленную ткань сустава. Во-вторых, ФНО- α индуцирует

выработку и высвобождение хемокинов, которые также важны для привлечения лейкоцитов и процессов ангиогенез. Третьей функцией ФНО- α является индукция других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и гранулоцитарно-макрофагально-колониестимулирующего фактора [6]. Взаимодействие ФНО- α с ФНОР1 на остеокластах опосредует остеокластогенез. Дальнейшая передача сигнала осуществляется через комплекс TRADD-RIP-TRAF2, что опосредует передачу сигналов на NF- κ B, стресс активируемую протеинкиназу (JNK) и p38. В результате происходит активация ядерного фактора активированных T-клеток цитоплазматического типа 1 (NFATc1). NFATc1 является ключевым регулятором дифференцировки остеокластов, поскольку он индуцирует гены, специфичные для остеокластов тирозинкиназ. Тирозинкиназы вызывают фосфорилирование Фосфолипазы C α (PLC α). PLC α опосредует высвобождение кальция в цитоплазме, что, в свою очередь, активирует фосфатазу кальциневрина. Кальциневрин, наконец, активирует NFATc1 путем дефосфорилирования его NH₂-концевого регуляторного домена. Внутриклеточный кальций может также активировать Ca²⁺/ кальмодулин-зависимые киназы (CaMK), которые затем индуцируют экспрессию NFATc1 и облегчают регуляцию генов, зависящих от NFATc1.

ФНО- α в патогенезе псориатического артрита

Основными клетками, участвующими в воспалении, являются макрофаги, T-хелперы и кератиноциты. Они продуцируют ФНО- α , ИЛ-17 и ИЛ-23, которые, в свою очередь, активируют пролиферацию кератиноцитов и ингибируют их апоптоз. Это приводит к гиперплазии эпидермиса и привлечению еще большего количества цитокинов, обуславливающих образование микроабсцесса. В ФНО- α суставах способствует повреждению и разрушению суставных поверхностей, за счет активации апоптотического пути.

ФНО- α в патогенезе анкилозирующего спондилита

При данной патологии отмечается преимущественное поражение позвоночника, ведущее к специфическим клиническим проявлениям. В отличие от других аутоиммунных заболеваний, ФНО- α запускает иной сигнальный путь, который обуславливает пролиферацию и дифференцировку клеток. После взаимодействия с ФНОР1 происходит активация комплекса TRADD, RIP и TRAF2. Это, в свою очередь, приводит к активации ядерного фактора, запускающего процессы пролиферации и дифференцировки остеобластов и торможению апоптоза. Активация MAPK приводит к усилению пролиферации клеток. В результате происходит разрастание костной ткани и развитие костного анкилоза.

ФНО- α в развитии воспалительных заболеваний кишечника

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой группу аутоиммунных заболеваний, локализованных в желудочно-кишечном тракте. Болезнь Крона (БК) в основном поражает тонкий и толстый кишечник, но также может поражаться ротовая полость, пищевод, желудок, в то время как при язвенном колите (ЯК) отмечается локальное поражение только толстой и прямой кишки. Как при БК, так и при ЯК ФНО- α секретируется Th1-клетками вместе с другими цитокинами, включая IL-1, IL-6 и IL-17 [2]. В этих условиях ФНО- α может индуцировать апоптоз через TRADD-зависимый комплекс или RIPK1/FADD-зависимый комплекс. Патофизиологическая функция этих комплексов смерти в кишечнике была подчеркнута исследованиями, в которых отмечено ИЕС-специфическое истощение генов, связанных с NF- κ B, каспазой-8, FADD и RIPK1 [7].

Цитокины привлекают кишечные фибробласты, нейтрофилы и макрофаги в стенку кишечника. Накопленные кишечные фибробласты вызывают фиброз, что приводит к образованию стриктуры в кишечнике. Нейтрофилы секретируют эластазу, вызывая деградацию матрикса. Макрофаги продуцируют ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, которые в конечном

итоге вызывают деградацию кишечного матрикса, повреждение эпителия, активацию эндотелия и разрушение сосудов [2].

Ингибиторы ФНО- α в терапии

Эффекты опосредуемые ФНО- α . можно блокировать как на уровне лиганда, так и на уровне рецептора. В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы пять препаратов группы блокаторов ФНО- α : инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пэгол и этарацепт. Их механизм действия заключается в связывании растворимой и трансмембранной форм ФНО- α , тем самым блокируя его действие. На сегодняшний день клинические испытания проходит препарат озарализумаб и препараты, механизм действия которых заключается в блокировании рецепторов к ФНО- α .

Инфликсимаб

Инфликсимаб (Remicade®, Inflectra®, Remsima®) представляет собой химерное моноклональное антитело. Ингибирование эффекта ФНО- α заключается в связывание его растворимой и трансмембранной форм. Поскольку это химерное антитело, инфликсимаб может индуцировать образование антилекарственных антител способствуя потере ответа, а также развитие антителозависимой цитотоксичности.

СТ-P13, первый биоаналог инфликсимаба, недавно был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) в Европе и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). СТ-P13 SC получил одобрение ЕМА для лечения РА в 2019 году, а также для других показаний к инфликсимабу у взрослых, включая АС, псориатический артрит (ПсА), псориаз, БК и ЯК в 2020 году[8].

PF-06438179/GP1111 (Zessly; Ixifi) является биоаналогом инфликсимаба и одобрен по тем же показаниям, что и референтный препарат. Профили переносимости, иммуногенности и безопасности GP1111 аналогичны профилям референтного инфликсимаба, и переход с референтного

инфликсимаба на GP1111 не оказал влияния на безопасность, эффективность или иммуногенность.

Частыми осложнениями применения препарата являются инфекционные осложнения, аллергические реакции, аутоиммунные заболевания. У пациентов с туберкулезом в стадии ремиссии наблюдается обострение.

Адалимумаб

Адалимумаб (HUMIRA®; AbbVie, Чикаго, Иллинойс, США; AbbVie, Людвигсхафен, Германия) представляет собой человеческое моноклональное антитело к ФНО- α (ADA). США одобрило ADA в качестве лекарственного средства для применения при ревматоидном артрите, псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите, болезни Крона, псориазе и ювенильном идиопатическом артрите [9]. Преимущество данного препарата перед инфликсимабом, заключается в подкожном введении, тем самым обеспечивая удобство для пациента. За счет отсутствия химерного компонента в структуре антитела, реже возникает антителозависимая цитотоксичность.

На сегодняшний день создано 10 биоаналогов адалимумаба: AVT02, FKB327 (Hulio), GP2017 (Hyrimoz / Hefiya / Halimatoz), ABP 501 (Amjevita / Amgevita / Solymbic), HS016, BI 695501 (Cyltezo), SB5 (Imraldi / Nadlima), PF-06410293 (Abrilada), MSB--11022 (Idacio) и ZRC-3197 (Exemptia).

AVT02 обладает физико-химическими и фармакодинамическими свойствами, аналогичными свойствам эталонного адалимумаба и продемонстрировал клиническую эффективность, аналогичную эффективности референтного адалимумаба у пациентов с хроническим бляшечным псориазом, и в целом хорошо переносился в этой популяции [10]. Профили переносимости и безопасности, аналогичным профилем референтного адалимумаба [10].

FKB327 был одобрен ЕМА и FDA в 2018 и 2020 годах соответственно [13]. Доклиническое исследование продемонстрировало его структурное и

функциональное сходство с адалимумабом [13]. Данный биоаналог был одобрен для лечения БК, ЯК, РА. Профили эффективности, безопасности, переносимости и иммуногенности FKB327 аналогичны адалимумабу.

ABP 501 (Amgevita®, Solymbic®, Amgen, США) является первым одобренным биоаналогом адалимумаба. Препарат показан для лечения РА умеренной и высокой степени активности, ювенильного идиопатического артрита умеренной и высокой степени активности (у пациентов в возрасте от 4 лет и старше), ПсА, АС, БК у взрослых умеренной и высокой степени активности, ЯК умеренной и высокой степени активности и хронического бляшечного псориаза (БП) средней и тяжелой степени [12]. С точки зрения безопасности не было выявлено клинически значимых различий в АЕс или лабораторных отклонениях в двух основных исследованиях фазы 3 [12].

HS016 показан для лечения пациентов с активным АС. С точки зрения безопасности, не было выявлено клинически значимых различий с референтным препаратом.

PF-06410293 был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) в 2019 и 2020 годах соответственно. Анализ пептидного картирования показал, что PF-06410293 и адалимумаб имели идентичные аминокислотные последовательности [13]. В предыдущих исследованиях также было доказано, что профили эффективности, безопасности, переносимости и иммуногенности PF-06410293 аналогичны адалимумабу [13].

MSB11022 был одобрен EMA в 2019 году [13]. Доклинические исследования доказали его структурное и функциональное сходство с адалимумабом, за счет наличия сходной аминокислотной последовательности [15].

ZRC-3197 был одобрен для использования в Индии с 2014 года. Профили эффективности, безопасности, переносимости и иммуногенности аналогичны адалимумабу.

GP2017 был одобрен FDA и EMA в 2018 году [13]. Доклинические исследования доказали сходство аминокислотной последовательности, вторичной и третичной структуры с адалимумабом. Исходя из данных клинических исследований, можно сказать, что переход лечения с адалимумаба на биоаналог никак не повлиял на эффективность лечения.

SB5 был одобрен EMA и FDA в 2017 и 2019 годах [13]. Было обнаружено, что **SB5** обладает идентичной аминокислотной последовательностью, а также сходными физико-химическими и функциональными свойствами *in vitro* по сравнению с препаратом адалимумаб [14].

BI 695501 был одобрен EMA и FDA в 2017 году для лечения ревматоидного артрита [13]. Профили эффективности, безопасности, переносимости и иммуногенности BI 695501 аналогичны адалимумабу.

Частыми побочными эффектами являлись инфекционные осложнения, злокачественные новообразования, обострения хронических заболеваний.

Голимумаб

Голимумаб представляет собой человеческое моноклональное тело. Механизм его действия заключается в блокировании трансмембранной и растворимой форм ФНО- α , тем самым препятствуя связыванию с рецепторами. В апреле 2009 года FDA одобрило применение голимумаба для лечения РА и в 2013 году для лечения ЯК под торговой маркой Simponi. Клинические исследования показали, что применение голимумаба приводило к снижению прогрессии РА у пациентов, которые ранее принимали другие ингибиторы ФНО- α . Основными критериями эффективности выступали ACR20, индекс площади и тяжести псориаза (PASI), индекс активности заболевания Bath AS (BASDAI) и бальная система Майо. Среди побочных

эффектов наиболее распространенными являлись инфекции верхних дыхательных путей (16%), появление реакций в месте введения препарата (4%), вирусные инфекции (4%). Пациенты с вирусом гепатита В (ВГВ) подвержены риску реактивации инфекции. У пациентов с основной застойной сердечной недостаточностью (ХСН), получающих голимумаб, также может наблюдаться ухудшение симптомов ХСН [16].

Цертолизумаб пэгол

Цертолизумаб представляет собой Fab-фрагмент гуманизированного моноклонального антитела, конъюгированного с полиэтиленгликолем. Преимущество данного препарата заключается в отсутствии Fc-фрагмента, что, в свою очередь, не приводит к антителозависимой цитотоксичности, а также эффективном блокировании ФНО- α и иных медиаторов воспаления. Ингибирование эффекта ФНО- α осуществляется за счет образования прочных соединений с его формами. В апреле 2008 года FDA одобрило применение цертолизумаба пэгола (CZP) для уменьшения признаков и симптомов и поддержания клинического ответа у взрослых с БК средней и тяжелой степени, которые не реагировали на традиционную терапию [17].

Наиболее частыми побочными эффектами являлись острые инфекции верхних дыхательных путей, реакции в месте введения инъекции (боль, покраснение), обострение хронических инфекций, туберкулез.

Этанерцепт

Этанерцепт (ETN) (Enbrel®) представляет собой растворимый белок, который связывается и специфически ингибирует фактор некроза опухоли [18]. ETN представляет собой димерный слитый белок, состоящий из внеклеточного домена рецептора TNF человека (TNFRII отp75), связанного с кристаллизующимся фрагментом (Fc) иммуноглобулина G человека 1 типа (IgG1) [18]. Был одобрен ЕМА в 2000 году для лечения РА. В последующих годах был одобрен для лечения АС, ПсА, БП. Основными критериями для оценки эффективности были показатель ACR20 для РА и PASI. Во всех этих

группах пациентов ETN (с метотрексатом или без него) эффективно уменьшал признаки и симптомы, активность заболевания и инвалидизацию, а также улучшал качество жизни, связанное со здоровьем, причем эти преимущества сохранялись во время длительного лечения [18].

На сегодняшний день существует 3 биоаналога этанерцепта: SB4, GP2015, LBEC0101, одобренных по тем же показаниям, что и этанерцепт. Данные биоаналоги обладают сходными физико-химическими характеристиками и фармакодинамическими свойствами, эффективностью и безопасностью аналогичными эталонному этанерцепту.

Возможные побочные эффекты применения этанерцепта: инфекции верхних дыхательных путей (назофаренгит), местные реакции после инъекций (включая кровотечение, образование подкожной гематомы, эритему, кожный зуд, боль, припухлость), новообразования, аллергические реакции.

Озорализумаб

Озорализумаб представляет собой гуманизированное трехвалентное соединение NANOBODY[®] с массой 38 кДа, состоящее из двух античеловеческих ФНО- α нанотел (NANOBODY[®]) и античеловеческого сывороточного альбумина (HSA) NANOBODY [19]. Озорализумаб обладает уникальной структурой, отличной от иных антител IgG-типа и не вызывает ADA после повторного введения. [19]. Данный препарат проходит клиническое исследование у пациентов с РА, как наивным так и в комбинации с метотрексатом в двух сравнимых дозировках - 30 и 80 мг. По результатам имеющихся клинических исследований, можно с уверенностью сказать, что данный препарат, за счет своей структуры обладает низкой иммуногенностью, высокой эффективностью и безопасностью, и в дальнейшем возможно будет применен для других аутовоспалительных заболеваний.

Ингибиторы рецепторов к ФНО- α

Ингибирование ФНОР1 (данные препараты находятся на стадии разработки и клинических испытаний).

Атросаб представляет собой гуманизированный IgG1, полученный из мышинового моноклонального антитела H398 [5].

Атросимаб представляет собой слитый белок Fv-Fc, имеющий примерно половину размера антитела. Фрагмент Fv был получен из альтернативной гуманизированной версии H398, которая была дополнительно обработана сродством с помощью CDR и случайного мутагенеза с использованием фагового дисплея [5].

Другое моновалентное связывающее вещество против TNFR1 было получено с использованием домена тяжелой цепи одного антитела (VH; доменное антитело – dAb), который действует как конкурентный антагонист и не обладает агонистической активностью. Эта молекула была разработана GSK (GSK1995057) и прошла доклинические и клинические испытания, включая внутривенную и легочную доставку [5].

Аналогичным образом два анти-ФНОР1 нанотела (Nb), выделенные из альпаки, иммунизированный рекомбинантным человеческим растворимым TNFR1, были генетически связаны с альбуминсвязывающим Nb для получения биспецифической молекулы с увеличенным периодом полураспада, названной “Глушителем рецептора TNF-One” (TROS) [5]. Он снижал секрецию IL-6, IL-8 и TNF в биоптатах воспаленной толстой кишки, культивируемых *ex vivo*, у пациентов, страдающих активной формой БК [5].

R1antTNF представляет собой модифицированный TNF со специфичностью к TNFR1, выделенный из библиотеки отображения фагов TNF [5].

Одним из наиболее изученных мутеинов TNF является XPro1595 и его пэгилированное производное. XPro1595 является доминантно-негативным мутантом TNF. Механизм действия заключается в замене одной субъединицы ФНОР, что приводит к его инактивации [5].

Агонисты ФНОР2

В связи с тем, что активация рецептора тип 2 к ФНО- α , приводит к каскаду противовоспалительных реакций, целесообразно применять препараты агонисты.

Различные мутеины TNF, избирательно связывающиеся с TNFR2, были получены с помощью сайт-направленного мутагенеза или с использованием фагового дисплея [5]. Одним из наиболее часто используемых вариантов является двойная мутация в человеческом TNF, D143N и A145R, у которой отсутствует полное связывание с человеческим или мышинным TNFR1 [5].

Одним из первых подходов было слияние тримеризации домена тенасцина C (TNC) с N-концом TNFR2-селективного scTNF, в результате чего образуется невалентная молекула, способная кластеризовать TNFR2 [5]. Механистически было высказано предположение, что антагонистические антитела против TNFR2 блокируют связывание лиганда и блокируют мембранные рецепторы в состоянии покоя (без передачи сигналов), в то время как агонистические, сшивающие антитела стабилизируют параллельные комплексы TNF-TNFR2, т.е. обеспечивают структурную стабилизацию активной сигнальной сети.

Выводы: Таким образом, можно констатировать, что ФНО- α играет ключевую роль в патогенезе аутовоспалительных заболеваний, что позволяет использовать данный цитокин как терапевтическую мишень. Несмотря на то, что создано большое количество препаратов ингибирующих ФНО- α , у всех них есть большой «минус» в виде побочных эффектов. Главная цель проводящихся исследований - минимизировать их, но при этом сохранить эффективность лекарственных препаратов. Биоаналоги известных ингибиторов ФНО- α обладают сходными физико-химическими свойствами, фармакодинамикой, но иммуногенность у них намного ниже, что позволяет применять их с целью замены референтных препаратов для лечения. Стоит упомянуть также высокую стоимость данных препаратов, которая

ограничивает их доступность. В сравнении с эталонными препаратами, биоаналоги имеют более низкую стоимость.

Новые препараты, такие как ингибиторы рецепторов к ФНО- α , станут прорывом в лечении аутоиммунных заболеваний. Доклинические исследования доказали их низкую иммуногенность и высокую селективность по отношению к рецепторам. Следовательно, можно предположить, что в ближайшем будущем пониманию передачи сигналов TNF- α будет уделяться гораздо больше внимания для разработки эффективных инструментов для лечения других аутоиммунных заболеваний, а также широкого спектра заболеваний, связанных с TNF.

Литература:

1. Gerasimova, E.V.; Tabakov, D.V.; Gerasimova, D.A.; Popkova, T.V. Activation Markers on B and T Cells and Immune Checkpoints in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 8656. <https://doi.org/10.3390/ijms23158656>
2. Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Инновационные методы лечения системных аутоиммунных заболеваний. Вестник РАМН. 2015; 70 (2): 165-168. Бок 10.15690/угатп.у7012.1309
3. Dan-In Jang , A-Hyeon Lee , Hye-Yoon Shin , Hye-Ryeong Song , Jong-Hwi Park , Tae-Bong Kang , Sang-Ryong Lee , Seung-Hoon Yang · The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. 2021 Mar 8;22(5):2719. doi: <https://10.3390/ijms22052719>.
4. Знаменская Л.Ф., Егорова Ю.Ю., Зитнер С.В. Механизм реализации биологического действия фактора некроза опухоли-альфа при псориазе
5. Fischer R, Kontermann RE and Pfizenmaier K (2020) Selective Targeting of TNF Receptors as a Novel Therapeutic Approach. *Front. Cell Dev. Biol.* 8:401. doi: <https://10.3389/fcell.2020.00401>

6. Eva AV Moelants, Anneleen Mortier, Jo Van Damme, Paul Proost. Regulation of TNF- α with a focus on rheumatoid arthritis. 2013 <https://doi.org/10.1038/icb.2013.15>
7. Woznicki, J.A., Saini, N., Flood, P. *et al.* TNF- α synergises with IFN- γ to induce caspase-8-JAK1/2-STAT1-dependent death of intestinal epithelial cells. *Cell Death Dis* 12, 864 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04151-3>
8. Becciolini A, Raimondo MG, Crotti C, Agape E, Biggioggero M, Favalli EG. A review of the literature analyzing benefits and concerns of infliximab biosimilar CT-P13 for the treatment of rheumatologic diseases: focus on interchangeability. *Drug Des Devel Ther* <https://doi.org/10.2147/DDDT.S138515>
9. Reimold A. The role of adalimumab in rheumatic and autoimmune disorders: comparison with other biologic agents. *Open Access Rheumatol.* 2012;4:33-47 <https://doi.org/10.2147/OARRR.S14569>
10. Kang, C. AVT02: An Adalimumab Biosimilar. *Clin Drug Investig* 42, 875-878 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40261-022-01196-w>
11. Wasserbauer M, Hlava S, Drabek J, Stovicek J, Minarikova P, *et al.* (2022) Adalimumab biosimilars in the therapy of Crohn's disease and ulcerative colitis: Prospective multicentric clinical monitoring. *PLOS ONE* 17(8): e0271299. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271299>
12. Markus, R., McBride, H.J., Ramchandani, M. *et al.* A Review of the Totality of Evidence Supporting the Development of the First Adalimumab Biosimilar ABP 501. *Adv Ther* 36, 1833-1850 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00979-6>
13. Lu X, Hu R, Peng L, Liu M, Sun Z. Efficacy and Safety of Adalimumab Biosimilars: Current Critical Clinical Data in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2021 Apr 6;12:638444. doi: <https://10.3389/fimmu.2021.638444> PMID: 33889152; PMCID: PMC8055954.
14. Lu X, Hu R, Peng L, Liu M and Sun Z (2021) Efficacy and Safety of Adalimumab Biosimilars: Current Critical Clinical Data in Rheumatoid Arthritis. *Front. Immunol.* 12:638444. doi: <https://10.3389/fimmu.2021.638444>

15. Mazumdar S, Greenwald D. Golimumab. *MAbs*. 2009 Sep-Oct;1(5):422-31. doi: <https://10.4161/mabs.1.5.9286>. Epub 2009 Sep 15. PMID: 20065639; PMCID: PMC2759491.
16. Padda IS, Bhatt R, Parmar M. Golimumab. 2022 Nov 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 35015417.
17. Moon W, Pestana L, Becker B, Loftus EV Jr, Hanson KA, Bruining DH, Tremaine WJ, Kane SV. Efficacy and safety of certolizumab pegol for Crohn's disease in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Aug;42(4):428-40. doi: <https://10.1111/apt.13288>. Epub 2015 Jun 17. PMID: 26081839.
18. Hassett B, Singh E, Mahgoub E, O'Brien J, Vicik SM, Fitzpatrick B. Manufacturing history of etanercept (Enbrel[®]): Consistency of product quality through major process revisions. *MAbs*. 2018 Jan;10(1):159-165. doi: <https://10.1080/19420862.2017.1388483>. Epub 2017 Nov 29. PMID: 29020515; PMCID: PMC5800370.
19. Ishiwatari-Ogata C, Kyuuma M, Ogata H, Yamakawa M, Iwata K, Ochi M, Hori M, Miyata N and Fujii Y (2022) Ozoralizumab, a Humanized Anti-TNF α NANOBODY[®] Compound, Exhibits Efficacy Not Only at the Onset of Arthritis in a Human TNF Transgenic Mouse but Also During Secondary Failure of Administration of an Anti-TNF α IgG. *Front. Immunol.* 12. 13:853008. doi: <https://10.3389/fimmu.2022.85300>