



doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-124-133

Клинический случай / Clinical case

# Сравнительная эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли- $\alpha$ на основе химерных и рекомбинантных моноклональных антител

**В.Н. Дроздов**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-0535-2916, vndrozdov@yandex.ru**Е.В. Ших**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-6589-7654, chih@mail.ru**А.А. Астаповский**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-7430-3341, a.astapovskii@gmail.com**С.Ю. Сереброва**<sup>1,2,✉</sup>, ORCID: 0000-0002-7163-7119, svetasurebrova@mail.ru**А.К. Стародубцев**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9842-4503, 9152340@mail.ru<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2<sup>2</sup> Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

## Резюме

Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) известен с 1985 г. Он представляет собой многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами. С момента открытия ФНО- $\alpha$  проведено множество исследований, которые доказали, что он обеспечивает гомеостатическую функцию и контролирует множество биологических процессов в организме. Нарушение его регуляции у человека ассоциировано с развитием ряда аутоиммунных заболеваний. Проведенные исследования, которые привели к пониманию полифункциональности ФНО- $\alpha$  и его роли в иммунопатогенезе ряда заболеваний, послужили основанием для разработки антицитокиновой терапии моноклональными антителами. В 1975 г. была разработана техника получения таких антител. Первые синтезированные антитела против ФНО- $\alpha$  были химерными, состоящими на 30% из мышиного белка. Из-за этой особенности лекарственные препараты на основе таких антител обладали иммуногенностью, которая проявлялась образованием антител к самим препаратам, что приводило к снижению их эффективности. Чтобы уменьшить иммуногенность, ученые в 1990 г. на основе технологии, которая называлась «фаговый дисплей», создали первое полностью человеческое моноклональное антитело. Так появился препарат адалимумаб, считающийся на сегодняшний день наиболее широко изученным представителем группы ингибиторов ФНО- $\alpha$  с хорошим профилем безопасности и эффективности. В статье представлены современные научные данные, которые демонстрируют, что адалимумаб достоверно улучшает течение таких заболеваний, как ревматоидный и псориатический артриты, а также позволяет добиться долгосрочной ремиссии при болезни Крона.

**Ключевые слова:** блокаторы ФНО- $\alpha$ , адалимумаб, ревматоидный артрит, болезнь Крона, химерные антитела, гуманизированные антитела

**Для цитирования:** Дроздов В.Н., Ших Е.В., Астаповский А.А., Сереброва С.Ю., Стародубцев А.К. Сравнительная эффективность и безопасность ингибиторов ФНО- $\alpha$  на основе химерных и рекомбинантных моноклональных антител. *Медицинский совет.* 2021;(5):124–133. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-124-133.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Comparative efficacy and safety of chimeric and recombinant anti-TNF- $\alpha$ mAbs

**Vladimir N. Drozdov**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-0535-2916, vndrozdov@yandex.ru**Evgenia V. Shikh**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-6589-7654, chih@mail.ru**Alexander A. Astapovskiy**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-7430-3341, a.astapovskii@gmail.com**Svetlana Yu. Serebrova**<sup>1,2,✉</sup>, ORCID: 0000-0002-7163-7119, svetasurebrova@mail.ru**Alexey K. Starodubtsev**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9842-4503, 9152340@mail.ru<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia<sup>2</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

## Abstract

TNF- $\alpha$  has been known since 1985. It is a multifunctional proinflammatory cytokine, synthesized mainly by monocytes and macrophages. Since its discovery, many studies have been conducted that have proven that it provides homeostatic function and regulates many biological processes in the body. Violation of its regulation in humans is associated with the development of many autoimmune diseases. The intensive studies that led to the understanding of its polyfunctionality and its role in the immunopathogenesis of a number of diseases served as the basis for the development of anti-cytokine therapy with monoclonal antibodies. In 1975, a technique for producing such antibodies was developed. The first antibodies against TNF- $\alpha$  obtained were chimeric, consisting of 30% mouse protein. Because of this feature, drugs based on chimeric antibodies had immunogenicity, which was

manifested in the formation of antibodies to the drug, which led to a decrease in their effectiveness. To reduce immunogenicity, scientists in 1990 created the first fully human monoclonal antibody based on a technology called phage display. This is how adalimumab was born, the first fully human multi-clonal antibody to TNF- $\alpha$ . Humira® (adalimumab) is currently considered a widely studied drug from the group of TNF- $\alpha$  inhibitors, with a good safety and efficacy profile. The article presents current data that demonstrate that the drug significantly improves the course of diseases such as rheumatoid and psoriatic arthritis, and will allow for long-term remission in Crohn's disease.

**Key words:** TNF- $\alpha$  blockers, adalimumab, rheumatoid arthritis, Crohn's disease, chimeric antibodies, humanised antibodies

**For citation:** Drozdov V.N., Shikh E.V., Astapovskiy A.A., Serebrova S.Yu., Starodubtsev A.K. Comparative efficacy and safety of chimeric and recombinant anti-TNF- $\alpha$  mAbs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):124–133. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-124-133.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## РОЛЬ И ФУНКЦИИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- $\alpha$

Более 40 лет прошло с момента первого упоминания в научной литературе фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) как белка, который может вызывать регресс *in vivo* опухоли у мышей [1]. Последующие сообщения связывали пептид с похожей молекулярной массой, называемый кахектином, с развитием истощения тканей при кахектических состояниях. Однако в 1985 г. стало понятно, что кахектин и фактор некроза опухоли – это один и тот же белок [2].

ФНО- $\alpha$  является членом семейства цитокинов, называемого суперсемейством ФНО, включающего не менее 20 различных пептидов [3]. Его аминокислотная последовательность была клонирована и секвенирована в середине 1980-х гг. в нескольких лабораториях [4]. ФНО- $\alpha$  играет важную роль как в процессах нормальной регуляции дифференцировки, роста и метаболизма различных клеток, так и в воспалительных процессах при различных заболеваниях [5]. Ранее считалось, что ФНО- $\alpha$  продуцируется главным образом активированными макрофагами и лимфоцитами, но впоследствии была обнаружена его экспрессия в эпителиальных и эндотелиальных клетках, в гладкомышечных клетках сосудов и в кардиомиоцитах [6]. Однако моноциты и тканевые макрофаги являются основными источниками его синтеза. Экспрессия гена ФНО- $\alpha$  стимулируется широким спектром различных агентов. Так, например, в макрофагах экспрессия гена индуцируется биологическими, физическими и химическими стимулами, перечень которых включает вирусы, бактериальные и паразитарные продукты жизнедеятельности, опухолевые клетки, цитокины, интерлейкины и т. д. [7]. Ген, кодирующий ФНО- $\alpha$ , картирован на хромосоме 6p21.3. ФНО- $\alpha$  экспрессируется в качестве трансмембранного белка с молекулярной массой 26 кДа. Под действием специфического энзима (ФНО-конвертирующий фермент) от него отщепляется фрагмент, в результате чего образуется растворимый ФНО- $\alpha$  с молекулярной массой 17 кДа [8]. Получившаяся молекула способна связываться со специфическими мембранными рецепторами, что запускает сигнальные каскады, приводящие к активации различных факторов транскрипции, которые регулируют активность несколь-

ких генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления [9].

Известно, что ФНО- $\alpha$  взаимодействует с двумя рецепторами – TNFR1 и TNFR2, представляющими собой трансмембранные гликопротеиды, внеклеточные домены которых сходны, а внутриклеточные – различны, что обеспечивает передачу сигналов, которые опосредуют разные биологические эффекты. TNFR1 довольно разнороден и экспрессируется на различных типах клеток, что предполагает огромное разнообразие его функций в организме человека, в частности, именно этот рецептор содержит т. н. смертельный домен DD (Death Domain), который участвует в программируемой гибели клеток. Напротив, экспрессия TNFR2 ограничена клетками иммунной, нервной систем и эндотелиоцитами [10]. Взаимодействие ФНО- $\alpha$  с рецептором активирует фактор транскрипции NF- $\kappa$ B. Он высвобождается и затем быстро входит в ядро клетки, чтобы запустить транскрипцию нескольких генов-мишеней, которые контролируют апоптоз, пролиферацию, регуляцию клеточного цикла, ангиогенез и другие процессы.

Интересно, что NF- $\kappa$ B сам способен стимулировать продукцию ФНО- $\alpha$ , тем самым обеспечивая петлю положительной обратной связи [11, 12]. После связывания ФНО- $\alpha$  с TNFR1 сигнальный внутриклеточный путь может пойти по двум различным направлениям: апоптотическому или провоспалительному. Запуск того или иного варианта осуществляется за счет последовательного взаимодействия ряда белков. Апоптотический путь начинается с белка RIP (взаимодействующий с рецептором белок), который передает сигнал на TNFR-ассоциированный с доменом смерти белок (TRADD) [13]. После этого сигнал переносится на Fas-ассоциированный с доменом смерти белок (FADD), который активирует прокаспазу 8, что, в свою очередь, приводит к образованию комплекса II (Complex IIa и IIb), также известного как комплекс, индуцирующий смерть. Это опосредует превращение прокаспазы 8 в каспазу 8, которая впоследствии инициирует апоптоз посредством активации каспазы 3 [14].

Установлено, что ФНО- $\alpha$  является одним из ключевых цитокинов иммунной системы, который в норме выполняет гомеостатическую функцию и регулирует множество

биологических процессов. Он модулирует рост, дифференцировку и метаболизм различных типов клеток, может вызывать кахексию путем стимулирования липолиза и ингибирования активности липопротеинлипазы в адипоцитах, может индуцировать апоптоз в злокачественных, трансформированных, инфицированных вирусом клетках, а также вызывать воспаление. Его провоспалительные эффекты обеспечиваются за счет регулируемых NF-κB белков, таких как интерлейкин-6, интерлейкин-8, циклооксигеназы-2, 5-липоксигеназы и т. д. [15].

Сегодня считается, что ФНО-α является одним из наиболее эффективных противовирусных цитокинов. Он способен действовать как самостоятельно, так и совместно с другими цитокинами, например интерферонами [16]. В большинстве случаев именно от концентрации ФНО-α зависит, оказывает ли он положительное или отрицательное воздействие на организм. Так, например, развитие септического шока отчасти связано с высокими концентрациями ФНО-α, который синтезируется в большом количестве в ответ на липополисахариды и другие бактериальные токсины [17]. Значительное повышение уровня ФНО-α в организме приводит к развитию таких аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный и псориатический артриты, язвенный колит, болезнь Крона, реакции «трансплантат против хозяина», рассеянный склероз [18]. После изучения этиологии данных заболеваний можно говорить о некоторых сходствах в патогенетических механизмах их развития, главную роль в которых играет ФНО-α. Кроме того, отмечено, что ФНО-α играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов кардиологического профиля часто наблюдается высокий уровень ФНО-α, который прямо коррелирует с количеством образующихся пенистых клеток, что, в свою очередь, увеличивает риск образования бляшек и тромбов в сосудистом русле. Эти наблюдения были подтверждены экспериментами как *in vitro*, так и *in vivo*, в которых доказано, что высокие уровни ФНО-α увеличивают экспрессию молекул адгезии [19]. Интересные исследования *in vivo* на крысах, которым вводили низкие дозы ФНО-α (сопоставимые с уровнем в сыворотках больных сердечной недостаточностью), продемонстрировали, что у таких животных развивается прогрессирующее ослабление сократительной способности миокарда [20]. Канцерогенная активность ФНО-α связана, как было сказано выше, с его способностью активировать провоспалительный фактор транскрипции NF-κB, который путем регулирования экспрессии генов обеспечивает выживание, пролиферацию, инвазию, ангиогенез и метастазирование опухолевых клеток [21]. Некоторые раковые клетки, выживание и пролиферация которых сильно зависят от ФНО-α, могут его экспрессировать самостоятельно [22].

В последнее время большой интерес вызывает роль ФНО-α в развитии и формировании патологии центральной нервной системы. Например, у больных с рассеянным склерозом, болезнями Альцгеймера и Паркинсона в крови и ликворе отмечался повышенный уровень ФНО-α [23–25]. Было показано, что ФНО-α играет важную роль в развитии различных заболеваний легких.

Например, при бронхиальной астме он экспрессируется в дыхательных путях и усиливает воспаление в них за счет активации NF-κB, AP-1 и других факторов транскрипции [26]. Уровень ФНО-α прямо коррелирует со степенью ожирения и связанной с ним инсулинорезистентностью. Было также показано, что ФНО-α сам вызывает инсулинорезистентность путем дефосфорилирования субстрата-1 рецептора инсулина, тем самым приводя к развитию сахарного диабета 2-го типа [27].

Таким образом, ФНО-α регулирует большое количество физиологических процессов в организме, а также участвует в патогенезе ряда заболеваний. Все это послужило основанием для разработки генно-инженерных биологических препаратов, регулирующих активность ФНО-α, на основе моноклональных антител. В настоящий момент на мировом фармацевтическом рынке представлено пять основных биологических препаратов – блокаторов ФНО-α.

В 1975 г. ученые Г. Келер и Ц. Мильштейн разработали методику получения антител одной специфичности. Антитела образуются в плазматических клетках (производных от В-лимфоцитов). Но поскольку культивировать В-лимфоциты для получения антител на питательной среде невозможно (т. к. существовать они могут только в организме хозяина), авторы придумали методику, благодаря которой получены гибриды в результате слияния лимфоцитов и «бессмертных» клеток миеломы костного мозга, культивируемых *in vitro*. После слияния полученные гибридомы способны в неограниченном количестве производить моноклональные антитела, и, что самое главное, их можно культивировать на питательных средах [28]. За изобретенную технологию Г. Келер, С. Мильштейн и К. Ерне в 1984 г. были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине<sup>1</sup>.

Принцип получения моноклональных антител состоит в следующем: мышам вводят специфический антиген, в ответ на который у них начинают продуцироваться антитела. Затем у таких мышей удаляется селезенка для получения суспензии, содержащей плазматические клетки. После эту суспензию смешивают с культурой клеток миеломы. Некоторые клетки сливаются, образуя гибриды, которые могут непрерывно расти в питательной среде. После, чтобы отделить гибридные и остальные клетки друг от друга, их помещают в специальную питательную среду, в которой могут расти только гибридные клетки. Оставшиеся гибриды культивируют, чтобы получить моноклональные антитела *quantum satis*. Полученные клоны можно длительно хранить в жидком азоте [29, 30].

При производстве лекарственных средств используют моноклональные антитела трех видов: химерные, гуманизированные и полностью человеческие. Химерные антитела представляют собой иммуноглобулины, в которых константная часть мышиных антител замещена соответствующей константной областью иммуноглобулина человека. Заместить мышиную константную часть на человеческую стало возможно благодаря появлению техники рекомбинантных ДНК. С ее помощью получают трансгенных

<sup>1</sup> The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1984/summary/>.

мышей, которые в ответ на иммунизацию активируют внедренные гены человеческого, а не мышинового иммуноглобулина, в результате чего у грызунов вырабатываются антитела с человеческими Fc-фрагментами. Как правило, такие антитела содержат 30–35% мышинового и 65–70% человеческого белка [31, 32]. Химерные антитела к ФНО- $\alpha$  содержат инфликсимаб. Стоит отметить, что инфликсимаб является первым препаратом из группы ингибиторов ФНО- $\alpha$ , который был разрешен FDA к применению с 1998 г. [33].

Гуманизированные антитела представляют собой иммуноглобулины, которые включают по меньшей мере один участок мышинового антитела, определяющий комплементарность (CDR), при этом константная область полностью идентична константной области иммуноглобулина человека. Такие антитела содержат 90–95% белка человека и 5–10% – мыши [34]. К гуманизированным антителам относится препарат цертолизумаб, который был одобрен в 2009 г. для лечения ревматоидного артрита [35].

Основываясь на успехе применения гуманизированных моноклональных антител в клинике, Г. Винтер в 1990 г. разработал ключевую технологию получения полностью человеческих антител [36]. Этот метод был основан на т. н. фаговом дисплее, который был разработан Дж. Смитом в 1985 г. Г. Винтер и др. встроили в геном бактериофага нуклеотидную последовательность Fab-фрагмента антитела, объединив его с частью гена поверхностного белка III этого фага [36]. Все это позволило экспрессировать на поверхности каждой вирусной частицы несколько копий этого гибридного белка, который сохранял специфичность к своему антигену, а значит, можно было проводить селекцию нужного антитела из фаг-дисплейной библиотеки. Селекция производилась путем отбора фага с нужным фрагментом белка, чтобы в дальнейшем размножить его в пробирке при помощи бактерий [37]. Так, благодаря данной технологии появился первый в мире препарат против ФНО- $\alpha$ , основанный на полностью человеческих моноклональных антителах – адалимумаб.

Адалимумаб первоначально был одобрен FDA в 2002 г. для лечения ревматоидного артрита<sup>2</sup>. В России препарат был разрешен к применению с 2006 г. [38]. В последующем он был также одобрен для лечения ювенильного идиопатического артрита, анкилозирующего спондилита, псориазического артрита, болезни Крона, язвенного колита и др. [39]. В 2016 г. адалимумаб получил свое десятое показание к применению – неинфекционные увеиты [40].

Моноклональные антитела, используемые в клинических условиях, должны обладать несколькими важными биофизическими свойствами, включая высокую активность связывания антигена, высокую стабильность и низкую иммуногенность [41]. Иммуногенность антител означает, что иммунная система человека может распознавать их как чужеродные частицы и реагировать на них. Появляющиеся в организме антитела против лекарственного препарата могут нейтрализовать его, что в конечном счете приводит к снижению эффективности [42]. Необходимо отметить, что антитела к лекарственным

препаратам в дальнейшем могут вызывать различные иммунные реакции, начиная от кожной сыпи и заканчивая системными воспалительными реакциями [43]. Иммуногенность зависит от нескольких факторов, таких как дозировка, путь введения, загрязнение различными примесями, но в большей степени от структурной особенности антител [44]. Химерные и гуманизированные моноклональные антитела состоят из мышинового белка на 30–35% и 5–10% соответственно. А это значит, что они имеют больший риск развития иммуногенной реакции, поскольку имеют в составе молекул чужеродные участки от представителей другого биологического вида, в отличие от адалимумаба, молекула которого состоит только из человеческого белка. Это особенно важно при повторном введении препарата, поскольку у человеческих иммуноглобулинов Fc-фрагмент не будет распознаваться иммунной системой человека, а значит, будет отсутствовать индукция иммунного ответа. Также стоит отметить, что, в отличие от полностью мышинных или химерных моноклональных антител, полностью человеческие моноклональные антитела будут иметь более длительный период полужизни, а значит, кратность приема препаратов на их основе будет меньшей, что значительно удобнее и легче переносится пациентами [45].

Адалимумаб представляет собой тетрамер, состоящий из двух легких каппа-цепей и двух тяжелых цепей иммуноглобулина G1 (IgG1), каждая из которых содержит один сайт N-гликозилирования [46]. Он нейтрализует биологическую активность ФНО- $\alpha$  за счет блокады его взаимодействия с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами [47]. В отличие от инфликсимаба, который вводится внутривенно при нахождении не менее 2 ч под наблюдением медицинского персонала, адалимумаб вводится подкожно в область бедра или живота, что делает возможным его применение в домашних условиях без посещения медицинской организации. В среднем препарат вводится 1 раз в 2 нед., допустимо применять его в комбинации с другими базисными противовоспалительными средствами. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами являются инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, постинъекционная реакция, кожная сыпь, боль в месте инъекции [47]. Но несмотря на побочные эффекты, адалимумаб зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство, поэтому в 2015 г. мировой объем продаж этого препарата составил 14 млрд долл., что сделало его самым продаваемым лекарством [48].

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АДАЛИМУМАБА

Эффективность и безопасность адалимумаба вначале оценивали в различных экспериментальных моделях [49]. Например, его способность предотвращать полиартрит была продемонстрирована на модели крыс, которая имитировала клиническое прогрессирование ревматоидного артрита у человека [50]. Как было сказано выше, в 2002 г. адалимумаб был одобрен для лечения взрослых пациентов с ревматоидным артритом (РА) средней и тяжелой

<sup>2</sup> U.S. Food and Drug Administration. Drug Approval Package: HUMIRA (adalimumab). 2002. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2002/125057\\_toc.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/125057_toc.cfm).

степени, у которых наблюдался плохой ответ по крайней мере на один базовый противовоспалительный препарат.

РА – это системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалительным артритом (синовитом) и внесуставным поражением внутренних органов [51]. Этиология заболевания остается неизвестной, но доказано, что при нем ФНО- $\alpha$ , интерлейкин-6 и другие цитокины активируют эндотелиальные и иммунные клетки. Активированные клетки вырабатывают провоспалительные цитокины, активирующие В-лимфоциты. Последние трансформируются в плазматические клетки, продуцирующие аутоантитела. В результате возникает экссудативно-пролиферативное воспаление синовиальной оболочки суставов (синовит), характеризующееся формированием лимфоцитарных инфильтратов, накоплением макрофагов, развитием неоангиогенеза, пролиферацией клеток синовиальной оболочки и фибробластов. Все это в дальнейшем приводит к деструкции хряща и остеопорозу [52].

Распространенность РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2%. По данным официальной статистики, в России зарегистрировано около 300 тыс. пациентов с РА, в то время как по данным Российского эпидемиологического исследования РА страдает около 0,61% от общей популяции [53].

Эффективность и безопасность адалимумаба оценивалась примерно у 3 000 пациентов с РА старше 18 лет в 5 крупных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Например, клиническое исследование ARMADA включало в себя 271 пациента с активным РА средней и тяжелой степени без ответа на проводимую терапию метотрексатом. Пациентов разделили на 4 группы, 3 из которых получали адалимумаб (20, 40 и 80 мг 1 раз в 2 нед. соответственно) плюс метотрексат, 4-я группа получала метотрексат в виде монотерапии. Первичной конечной точкой эффективности был 20%-й критерий улучшения через 24 нед., согласно Американскому колледжу ревматологии (ACR20). Через 24 нед. авторы отметили, что 20%-е улучшение было достигнуто у значительно большей доли пациентов в группах, получавших адалимумаб плюс метотрексат (47,8, 67,2 и 65,8% соответственно), чем в группе плацебо плюс метотрексат (14,5%) ( $p < 0,001$ ). Также авторы сообщили, что адалимумаб был безопасен и хорошо переносился пациентами [54].

В другом исследовании оценивалась безопасность применения адалимумаба при РА в сочетании со стандартным лечением. В исследование были включены 636 пациентов, которые плохо отвечали на проводимое лечение, включающее в себя базисные противовоспалительные препараты, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), низкие дозы кортикостероидов. Участников разделили на 2 группы: первая получала адалимумаб в дозе 40 мг, вторая – плацебо плюс стандартную терапию в течение 24 нед. Через 24 нед. не было отмечено значительных различий между двумя группами по частоте нежелательных явлений (86,5 против 82,7%), серьезных нежелательных явлений (5,3 против 6,9%),

опасных для жизни событий (11,9 против 15,4%). Также не было достоверных различий по частоте возникновения инфекций (52,2 против 49,4%). Данное исследование продемонстрировало, что адалимумаб можно безопасно добавлять к стандартной схеме лечения РА [55].

В 2005 г. FDA одобрило применение адалимумаба для уменьшения проявлений и симптомов артрита у пациентов с псориатическим артритом (ПсА)<sup>3</sup>. Это хроническое аутоиммунное заболевание костно-суставной системы, которое чаще всего развивается у пациентов с кожным псориазом. В клинической картине преобладает воспаление периферических суставов (артрит), энтезисов (энтезит) и сухожилий пальцев кистей и стоп (теносиновит, дактилит), часто в сочетании с поражением аксиального скелета (спондилит, сакроилеит) [56]. Патогенез включает в себя множество различных факторов, в т. ч. генетические, иммунологические и факторы окружающей среды. Происходит активация клеточного иммунитета в коже и синовии с последующей гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  и различных интерлейкинов [57].

Эффективность адалимумаба при лечении псориатического артрита была продемонстрирована в исследовании ADEPT, результаты которого были опубликованы в 2005 г. В общей сложности 315 пациентов с тяжелым ПсА, которые плохо отвечали на проводимую терапию НПВС, были рандомизированы в две группы: первая получала адалимумаб 40 мг, вторая – плацебо каждые 2 нед. в течение 24 нед. Точками эффективности были 20%-й критерий улучшения через 12 нед., согласно комплексному показателю Американского колледжа ревматологии (ACR20), и изменение общей оценки структурного повреждения по Шарпу. На 12-й нед. 58% пациентов, получавших адалимумаб (87 из 151), достигли ответа ACR20 по сравнению с 14% пациентов, получавших плацебо (23 из 162) ( $p < 0,001$ ). На 24-й нед. аналогичные показатели ответа по ACR20 сохранялись, а среднее изменение модифицированного общего балла по Шарпу составило 0,2 у пациентов, получавших адалимумаб, и 1,0 у пациентов, получавших плацебо ( $p < 0,001$ ). Среди 69 пациентов, получавших адалимумаб, протестированных на величину индекса площади и тяжести псориаза (PASI), 59% достигли улучшения PASI на 75% через 24 нед. по сравнению с 1% из 69 оцениваемых пациентов, получавших плацебо ( $p < 0,001$ ). Основываясь на данных ADEPT, D. Gladman et al. в 2005 г. показали, что лечение адалимумабом значительно снижает общий риск рентгенологического прогрессирования ПсА, уменьшает суставные и кожные проявления болезни, а также улучшает качество жизни пациентов [58].

Аналогичное исследование, проведенное в 2007 г., подтвердило результаты исследования ADEPT. Пациенты также были разделены на две группы: в первой получали адалимумаб по 40 г/нед в течение 12 нед., во второй группе – плацебо. Необходимо отметить, что в следующие 12 нед. для первой группы прекратили ослеп-

<sup>3</sup> Center for Drug Evaluation and Research. Approval Package for: application number BLA 125057/45. Trade Name: Humira®. Generic Name: adalimumab. Sponsor: Abbott Laboratories. 2005. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/bla/2005/125057Orig1s045.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/bla/2005/125057Orig1s045.pdf).

ление исследования, во второй группе вместо плацебо был назначен адалимумаб в такой же дозировке. На 12-й нед. ответ ACR20 был достигнут у 39% пациентов, которые принимали адалимумаб, по сравнению с 16% пациентами, принимавшими плацебо ( $p = 0,012$ ). По прошествии еще 12 нед., когда адалимумаб применялся открыто всеми пациентами, он обеспечил непрерывное улучшение у пациентов 1-й группы и инициировал быстрое улучшение у пациентов 2-й группы с частотой ответа ACR20 65 и 57% соответственно. Что касается нежелательных явлений, то они были схожими в обеих группах и наблюдались в 3,1 и 4,1% случаев соответственно [59].

В феврале 2007 г. FDA одобрила адалимумаб для уменьшения признаков и симптомов, а также для индукции и поддержания клинической ремиссии у взрослых пациентов со средним или тяжелым течением болезни Крона, не поддающейся терапии традиционными препаратами<sup>4</sup>. Болезнь Крона (БК) – хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений. Патогенез БК многофакторный и включает в себя генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, патологические изменения кишечной микрофлоры и различные факторы окружающей среды. Иммуноопосредованный ответ формируется за счет макрофагов, нейтрофилов и Т-клеток в кишечнике, которые способствуют выработке провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- $\alpha$  [60].

Три исследования сыграли решающую роль в оценке терапевтического эффекта адалимумаба у пациентов с БК. Первое исследование, результаты которого были опубликованы в 2006 г., называлось CLASSIC-I. Всего 299 пациентов с умеренным или тяжелым течением БК были рандомизированы на 4 группы: в 1-й больные получали адалимумаб в стартовой дозе 40 мг однократно в 1-ю неделю, затем 20 мг однократно во 2-ю неделю; во 2-й – 80 мг однократно в 1-ю неделю, затем 40 мг однократно во 2-ю неделю, в 3-й – 160 мг однократно в 1-ю неделю, затем 80 мг однократно во 2-ю неделю, а в 4-й группе по такой же схеме вводили плацебо. Первичной конечной точкой было достижение ремиссии на 4-й неделе, она определялась по индексу активности болезни Крона. В итоге частота ремиссии на 4-й неделе в группах адалимумаба составила 18 ( $p = 0,36$ ), 24 ( $p = 0,06$ ) и 36% ( $p = 0,001$ ) соответственно, а в группе плацебо – 12%. Нежелательные явления возникали с одинаковой частотой во всех 4 группах, за исключением реакций в месте инъекции, которые чаще встречались у пациентов, получавших адалимумаб. Данное исследование подтвердило превосходство адалимумаба над плацебо при лечении БК [61].

Другое исследование – CHARM – проводилось для достижения тех же целей, в нем дополнительно оценива-

лась долгосрочная эффективность препарата. Сначала все пациенты (854 чел.) получали адалимумаб 80 мг однократно в 1-ю неделю и 40 мг однократно – во 2-ю. На 4-й неделе пациентов разделили на 3 группы: в 1-й больные получали препарат по 40 мг однократно каждые 2 нед., во 2-й – по 40 мг однократно каждую неделю, а в 3-й – плацебо в течение 56 нед. Частота ремиссии на 56-й неделе была сопоставимой в группах адалимумаба и значительно более высокой, чем в группе плацебо (36, 41 и 12% соответственно;  $p < 0,001$ ). Авторы исследования пришли к выводу, что схемы лечения, в которых применялся адалимумаб, были более эффективны, чем плацебо [62].

Третье исследование называлось GAIN, и примечательно оно было тем, что в нем приняли участие пациенты, у которых не удалось достигнуть ремиссии БК при приеме инфликсимаба, который также является блокатором ФНО- $\alpha$ . 325 пациентов разделили на 2 группы: в 1-й больные принимали адалимумаб 160 мг однократно в 1-ю неделю и 80 мг однократно – во 2-ю, во 2-й группе получали плацебо. Через 4 нед. показатели ремиссии составляли 21% в группе адалимумаба и 7% в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Авторы пришли к выводу, что адалимумаб может быть препаратом выбора для тех пациентов, которые не могут достигнуть ремиссии при приеме инфликсимаба [63].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У авторов данной статьи имеется опыт применения адалимумаба, который можно проиллюстрировать следующим клиническим примером.

Пациентка Л., 35 лет, в течение 5 лет наблюдается с диагнозом «болезнь Крона» (подтвержден гистологически). Находилась на терапии сульфасалазином 1,5 г/сут. Обратилась в связи с ухудшением состояния: жидкий стул до 10 р/сут с примесью крови и слизи, потеря веса на 7 кг, появились боли и припухлость крупных суставов (коленных и локтевых), самостоятельно увеличила дозу сульфасалазина до 3 г/сут без эффекта.

При осмотре: состояние средней тяжести, кожные покровы бледные, пониженного питания, ИМТ 17,5 кг/м<sup>2</sup>. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, при пальпации умеренно болезненный. Печень, селезенка не увеличены.

При обследовании: по данным ЭГДС – дуоденит. Колоноскопия: осмотрена ободочная и 30 см повздошной кишки. На стенках единичные продольные язвенные дефекты, покрытые фибрином, и множественные геморрагии. Баугиниева заслонка щелевидная, широко зияет. Слизистая оболочка ободочной кишки розовая, бледная со сглаженными гаустрами и складками. Сосудистый рисунок смазан. На стенках единичные псевдополипы, множественные эрозии до 0,5 см и линейные язвы. Перифокально определяются наложения фибрина. В прямой кишке задний неполный свищ. Заключение: болезнь Крона, илеоколит. Активная фаза. Задний неполный свищ прямой кишки.

<sup>4</sup> FDA Approves Humira for Crohn's Disease. 2007. Available at: <https://www.drugs.com/new-drugs/humira-adalimumab-receives-fda-approval-crohn-s-disease-361.html>.

В анализах: гемоглобин – 97 г/л, лейкоциты –  $10 \times 10^9$ /л, СОЭ – 37 мм/ч, СРБ – 41 мг/л, ФНО- $\alpha$  – 48 пг/мл (норма 8–32 пг/мл). Кальпротектин в кале – 712 мкг/г. Большой назначена терапия: месалазин 3,0 мг/сут + азатиоприн 100 мг/сут.

Учитывая непрерывное течение болезни Крона, к лечению добавлена биологическая терапия инфликсимабом в дозе 5 мг/кг. При третьем введении препарата у больной развилась аллергическая реакция: появилась зудящая уртикарная сыпь на руках, передней поверхности живота, на лице (без поражения волосистой части головы). Введение препарата было прекращено, для купирования аллергической реакции начата терапия блокаторами  $H_1$ -гистаминовых рецепторов, аллергическая реакция была купирована полностью в течение 7 дней. Учитывая развившуюся аллергическую реакцию, было принято решение продолжить биологическую терапию препаратом адалимумаб: индукционная доза 160/80 мг п/к, на 0-й и 2-й нед. с последующим введением 40 мг п/к один раз в 2 нед. Больная перенесла введение индукционной дозы и последующее введение удовлетворительно, без нежелательных реакций.

Через 8 нед. лечения больная отметила улучшение состояния: частота стула уменьшилась до 3–4 раз в сутки, примеси крови и слизи не отмечала. Уровень гемоглобина увеличился до 105 г/л, СОЭ – 23 мм/ч, СРБ – 20 мг/л, кальпротектин в кале – 315 мкг/г. В течение года наблюдения у больной нормализовался стул. Уровень гемоглобина – 125 г/л,

СОЭ – 15 мм/ч, СРБ – 10 мг/л, кальпротектин в кале – 71 мкг/г. Пациентке отменен азатиоприн и последовательно уменьшена доза месалазина до 1,0 г/сут. Клиническая ремиссия сохраняется в течение последующих двух лет наблюдения.

Заключение: применение адалимумаба в данном клиническом случае позволило добиться стойкой ремиссии без развития нежелательных реакций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФНО- $\alpha$  является пептидом, который участвует во многих физиологических и патофизиологических реакциях в организме. Он вносит большой вклад в развитие таких аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит, болезнь Крона, псориаз, псориатический артрит и множество других. Адалимумаб является хорошо изученным полностью человеческим моноклональным антителом против ФНО- $\alpha$ . Благодаря тому что препарат содержит только человеческий белок, у него в меньшей степени, чем у аналогов, которые являются химерными или гуманизированными антителами, проявляется иммуногенность. Количество и качество проведенных исследований демонстрируют, что препарат обладает статистически значимым профилем эффективности и безопасности, и это позволяет ему с успехом применяться на протяжении более 15 лет. 

Поступила / Received 08.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2021

Принята в печать / Accepted 17.03.2021

## Список литературы

- 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 U S A*. 1975;72(9):3666–3670. doi: 10.1073/pnas.72.9.3666.
- Beutler B., Greenwald D., Hulmes J.D., Chang M., Pan Y.C. et al. Identity of Tumour Necrosis Factor and the Macrophage-Secreted Factor Cachectin. *Nature*. 1985;316(6028):552–554. doi: 10.1038/316552a0.
- Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*. 2008;214(2): 149–160. doi: 10.1002/path.2287.
- Pennica D., Hayflick J.S., Bringman T.S., Palladino M.A., Goeddel D.V. Cloning and Expression in *Escherichia coli* of the cDNA for Murine Tumor Necrosis Factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(18):6060–6064. doi: 10.1073/pnas.82.18.6060.
- Kany S., Vollrath J.T., Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):6008. doi: 10.3390/ijms20236008.
- Urschel K., Cicha I. TNF- $\alpha$  in the Cardiovascular System: From Physiology to Therapy. *Int J Interferon Cytokine Mediat Res*. 2015;7:9–25. doi: 10.2147/IJICMR.S64894.
- Bazzoni F., Beutler B. The Tumor Necrosis Factor Ligand and Receptor Families. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1717–1725. doi: 10.1056/NEJM199606273342607.
- Horiuchi K., Kimura T., Miyamoto T., Takaishi H., Okada Y., Toyama Y., Blobel C.P. Cutting Edge: TNF- $\alpha$ -Converting Enzyme (TACE/ADAM17) Inactivation in Mouse Myeloid Cells Prevents Lethality from Endotoxin Shock. *J Immunol*. 2007;179(5):2686–2689. doi: 10.4049/jimmunol.179.5.2686.
- Kalliolias G.D., Ivashkiv L.B. TNF Biology, Pathogenic Mechanisms and Emerging Therapeutic Strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):49–62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.169.
- Барановский А.Ю., Марченко Н.В., Мителыглиц У.А., Райхельсон К.Л. Роль фактора некроза опухоли альфа в развитии аутоиммунной патологии печени: нерешенная проблема. *Практическая медицина. Гастроэнтерология*. 2014;(1):15–19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21279183>.
- Chappell W.H., Abrams S.L., Lertpiriyapong K., Fitzgerald T.L., Martelli A.M., Cocco L. et al. Novel Roles of Androgen Receptor, Epidermal Growth Factor Receptor, TP53, Regulatory RNAs, NF- $\kappa$ B, Chromosomal Translocations, Neutrophil Associated Gelatinase, and Matrix Metalloproteinase-9 in Prostate Cancer and Prostate Cancer Stem Cells. *Adv Biol Regul*. 2016;60:64–87. doi: 10.1016/j.bior.2015.10.001.
- Shin J.S., Hong Y., Lee H.H., Ryu B., Cho Y.W., Kim N.J. et al. Fulgidic Acid Isolated from the Rhizomes of *Cyperus rotundus* Suppresses LPS-Induced iNOS, COX-2, TNF- $\alpha$ , and IL-6 Expression by AP-1 Inactivation in RAW264.7 Macrophages. *Biol Pharm Bull*. 2015;38(7):1081–1086. doi: 10.1248/bpb.15-00186.
- Park Y.H., Jeong M.S., Jang S.B. Death Domain Complex of the TNFR-1, TRADD, and RIP1 Proteins for Death-Inducing Signaling. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;443(4):1155–1161. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.12.068.
- Schneider-Brachert W., Tchikov V., Neumeyer J., Jakob M., Winoto-Morbach S., Held-Feindt J. et al. Compartmentalization of TNF Receptor 1 Signaling: Internalized TNF Receptosomes as Death Signaling Vesicles. *Immunity*. 2004;21(3):415–428. doi: 10.1016/j.immuni.2004.08.017.
- Aggarwal B.B. Signalling Pathways of the TNF Superfamily: A Double-Edged Sword. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(9):745–756. doi: 10.1038/nri1184.
- Wong G.H., Goeddel D.V. Tumor Necrosis Factors Alpha and Beta Inhibit Virus Replication and Synergize with Interferons. *Nature*. 1986;323(6091): 819–822. doi: 10.1038/323819a0.
- Van Amersfoort E.S., Van Berkel T.J., Kuiper J. Receptors, Mediators, and Mechanisms Involved in Bacterial Sepsis and Septic Shock. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(3):379–414. doi: 10.1128/CMR.16.3.379-414.2003.
- Kollias G., Douni E., Kassiotis G., Kontoyiannis D. On the Role of Tumor Necrosis Factor and Receptors in Models of Multiorgan Failure, Rheumatoid Arthritis, Multiple Sclerosis and Inflammatory Bowel Disease. *Immunol Rev*. 1999;169:175–194. doi: 10.1111/j.1600-065x.1999.tb01315.x.
- Zhu M., Lei L., Zhu Z., Li Q., Guo D., Xu J. et al. Excess TNF- $\alpha$  in the Blood Activates Monocytes with the Potential to Directly form Cholesteryl Ester-Laden Cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2015;47(11):899–907. doi: 10.1093/abbs/gmv092.
- Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J. Jr, Michael L.H., Didenko V.V., Hornsby P.J. et al. Pathophysiologically Relevant Concentrations of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Promote Progressive Left Ventricular Dysfunction and Remodeling in Rats. *Circulation*. 1998;97(14):1382–1391. doi: 10.1161/01.cir.97.14.1382.

21. Balkwill F. Tumour Necrosis Factor and Cancer. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(5): 361–371. doi: 10.1038/nrc2628.
22. Aggarwal B.B., Shishodia S., Sandur S.K., Pandey M.K., Sethi G. Inflammation and Cancer: How Hot Is the Link? *Biochem Pharmacol*. 2006;72(11):1605–1621. doi: 10.1016/j.bcp.2006.06.029.
23. Sayed B.A., Christy A.L., Walker M.E., Brown M.A. Meningeal Mast Cells Affect Early T Cell Central Nervous System Infiltration and Blood-Brain Barrier Integrity Through TNF: A Role for Neutrophil Recruitment? *J Immunol*. 2010;184(12):6891–6900. doi: 10.4049/jimmunol.1000126.
24. Swardfager W., Lanctôt K., Rothenburg L., Wong A., Cappell J., Herrmann N. A Meta-Analysis of Cytokines in Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry*. 2010;68(10):930–941. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.06.012.
25. Nagatsu T., Sawada M. Inflammatory Process in Parkinson's Disease: Role for Cytokines. *Curr Pharm Des*. 2005;11(8):999–1016. doi: 10.2174/1381612053381620.
26. Kips J.C., Tavernier J.H., Joos G.F., Peleman R.A., Pauwels R.A. The Potential Role of Tumour Necrosis Factor Alpha in Asthma. *Clin Exp Allergy*. 1993;23(4):247–250. doi: 10.1111/j.1365-2222.1993.tb00317.x.
27. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor-Alpha: Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Science*. 1993;259(5091):87–91. doi: 10.1126/science.7678183.
28. Köhler G., Milstein C. Continuous Cultures of Fused Cells Secreting Antibody of Predefined Specificity. *Nature*. 1975;256(5517):495–497. doi: 10.1038/256495a0.
29. Little M., Kipriyanov S.M., Le Gall F., Moldenhauer G. Of Mice and Men: Hybridoma and Recombinant Antibodies. *Immunol Today*. 2000;21(8):364–370. doi: 10.1016/S0167-5699(00)1668-6.
30. Li F., Vijayasankaran N., Shen A.Y., Kiss R., Amanullah A. Cell Culture Processes for Monoclonal Antibody Production. *MAbs*. 2010;2(5):466–479. doi: 10.4161/mabs.2.5.12720.
31. Béné M.C. The Wonderful Story of Monoclonal Antibodies. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(1 Suppl.):8–14. doi: 10.1111/ijlh.13006.
32. National Research Council (US) Committee on Methods of Producing Monoclonal Antibodies. *Monoclonal Antibody Production*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999. 74 p. doi: 10.17226/9450.
33. Malottki K., Barton P., Tsourapas A., Uthman A.O., Liu Z., Routh K. et al. 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;15(14):1–278. doi: 10.3310/hta15140.
34. Jones P.T., Dear P.H., Foote J., Neuberger M.S., Winter G. Replacing the Complementarity-Determining Regions in a Human Antibody with Those from a Mouse. *Nature*. 1986;321(6069):522–525. doi: 10.1038/321522a0.
35. Goel N., Stephens S. Certolizumab Pegol. *MAbs*. 2010;2(2):137–147. doi: 10.4161/mabs.2.2.11271.
36. McCafferty J., Griffiths A.D., Winter G., Chiswell D.J. Phage Antibodies: Filamentous Phage Displaying Antibody Variable Domains. *Nature*. 1990;348(6301):552–554. doi: 10.1038/348552a0.
37. Winter G., Griffiths A.D., Hawkins R.E., Hoogenboom H.R. Making Antibodies by Phage Display Technology. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:433–455. doi: 10.1146/annurev.ij.12.040194.002245.
38. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Безопасность терапии Адалимумабом. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(2):60–63. doi: 10.14412/1995-4484-2008-433.
39. Burmester G.R., Panaccione R., Gordon K.B., McIlraith M.J., Lacerda A.P. Adalimumab: Long-Term Safety in 23 458 Patients from Global Clinical Trials in Rheumatoid Arthritis, Juvenile Idiopathic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, Psoriasis and Crohn's Disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):517–524. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201244.
40. Jaffe G.J., Dick A.D., Brézin A.P., Nguyen Q.D., Thorne J.E., Kestelyn P. et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med*. 2016;375(10):932–943. doi: 10.1056/NEJMoa1509852.
41. Ducancel F., Muller B.H. Molecular Engineering of Antibodies for Therapeutic and Diagnostic Purposes. *MAbs*. 2012;4(4):445–457. doi: 10.4161/mabs.20776.
42. Harding F.A., Stickler M.M., Razo J., DuBridge R.B. The Immunogenicity of Humanized and Fully Human Antibodies: Residual Immunogenicity Resides in the CDR Regions. *MAbs*. 2010;2(3):256–265. doi: 10.4161/mabs.2.3.11641.
43. Hansel T.T., Kropshofer H., Singer T., Mitchell J.A., George A.J. The Safety and Side Effects of Monoclonal Antibodies. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(4):325–338. doi: 10.1038/nrd3003.
44. Waldmann H. Human Monoclonal Antibodies: The Benefits of Humanization. *Methods Mol Biol*. 2019;1904:1–10. doi: 10.1007/978-1-4939-8958-4\_1.
45. Авдеева Ж.И., Солдатов А.А., Алпатова Н.А., Медуницын Н.В., Бондарев В.П., Миронов А.Н. и др. Лекарственные препараты моноклональных антител нового поколения (проблемы и перспективы). *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2015;1(1):21–35. Режим доступа: [https://www.biopreparations.ru/jour/article/view/4?locale=ru\\_RU#](https://www.biopreparations.ru/jour/article/view/4?locale=ru_RU#).
46. Vena G.A., Cassano N. Drug Focus: Adalimumab in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis. *Biologics*. 2007;1(2):93–103. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2721299/>.
47. Scheinfeld N. Adalimumab: A Review of Side Effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(4):637–641. doi: 10.1517/14740338.4.4.637.
48. Ecker D.M., Jones S.D., Levine H.L. The Therapeutic Monoclonal Antibody Market. *MAbs*. 2015;7(1):9–14. doi: 10.4161/19420862.2015.989042.
49. Möller A., Emling F., Blohm D., Schlick E., Schollmeier K. Monoclonal Antibodies to Human Tumour Necrosis Factor Alpha: in vitro and in vivo Application. *Cytokine*. 1990;2(3):162–169. doi: 10.1016/1043-4666(90)90011-h.
50. Keffer J., Probert L., Cazlaris H., Georgopoulos S., Kaslaris E., Kiooussis D., Kollias G. Transgenic Mice Expressing Human Tumour Necrosis Factor: A Predictive Genetic Model of Arthritis. *EMBO J*. 1991;10(13):4025–4031. doi: 10.1002/j.1460-2075.1991.tb04978.x.
51. National Guideline Centre (UK). *Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519103/>.
52. Anderson J., Caplan L., Yazdany J., Robbins M.L., Neogi T., Michaud K. et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):640–647. doi: 10.1002/acr.21649.
53. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(4):4–13. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529.
54. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E., Moreland L.W., Weisman M.H., Birbara C.A. et al. Adalimumab, A Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Monoclonal Antibody, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Patients Taking Concomitant Methotrexate: the ARMADA Trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):35–45. doi: 10.1002/art.10697.
55. Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M., Strand V., Birbara C.A., Compagnone D. et al. Adalimumab, A Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Monoclonal Antibody, and Concomitant Standard Antirheumatic Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 2003;30(12):2563–2571. Available at: <https://www.jrheum.org/content/30/12/2563.long>.
56. Коротаяева Т.В., Корсакова Ю.Л. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):60–69. doi: 10.14412/1995-4484-2018-60-69.
57. Mease P.J. Psoriatic Arthritis: Update on Pathophysiology, Assessment and Management. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1 Suppl.):i77–i84. doi: 10.1136/ard.2010.140582.
58. Mease P.J., Gladman D.D., Ritchlin C.T., Ruderman E.M., Steinfeld S.D., Choy E.H. et al. Adalimumab for the Treatment of Patients with Moderately to Severely Active Psoriatic Arthritis: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3279–3289. doi: 10.1002/art.21306.
59. Genovese M.C., Mease P.J., Thomson G.T., Kivitz A.J., Perdok R.J., Weinberg M.A. et al. Safety and Efficacy of Adalimumab in Treatment of Patients with Psoriatic Arthritis Who Had Failed Disease Modifying Antirheumatic Drug Therapy. *J Rheumatol*. 2007;34(5):1040–1050. Available at: <https://www.jrheum.org/content/34/5/1040.long>.
60. Lichtenstein G.R., Loftus E.V., Isaacs K.L., Regueiro M.D., Gerson L.B., Sands B.E. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481–517. doi: 10.1038/ajg.2018.27.
61. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Fedorak R.N., Lukas M., MacIntosh D. et al. Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323–333; quiz 591. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.030.
62. Colombel J.F., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R., Hanauer S.B., Panaccione R. et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients with Crohn's Disease: the CHARM Trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52–65. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.041.
63. Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R., Hanauer S.B., Colombel J.F., Panaccione R. et al. Adalimumab Induction Therapy for Crohn Disease Previously Treated with Infliximab: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):829–838. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00159.

## References

- 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 U S A*. 1975;72(9):3666–3670. doi: 10.1073/pnas.72.9.3666.
- Beutler B., Greenwald D., Hulmes J.D., Chang M., Pan Y.C. et al. Identity of Tumour Necrosis Factor and the Macrophage-Secreted Factor Cachectin. *Nature*. 1985;316(6028):552–554. doi: 10.1038/316552a0.
- Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*. 2008;214(2): 149–160. doi: 10.1002/path.2287.
- Pennica D., Hayflick J.S., Bringman T.S., Palladino M.A., Goeddel D.V. Cloning and Expression in *Escherichia coli* of the cDNA for Murine Tumour Necrosis Factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(18):6060–6064. doi: 10.1073/pnas.82.18.6060.
- Kany S., Vollrath J.T., Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):6008. doi: 10.3390/ijms20236008.
- Urschel K., Cicha I. TNF- $\alpha$  in the Cardiovascular System: From Physiology to Therapy. *Int J Interferon Cytokine Mediat Res*. 2015;7:9–25. doi: 10.2147/IJICMR.S64894.
- Bazzoni F., Beutler B. The Tumour Necrosis Factor Ligand and Receptor Families. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1717–1725. doi: 10.1056/NEJM199606273342607.
- Horiuchi K., Kimura T., Miyamoto T., Takaishi H., Okada Y., Toyama Y., Blobel C.P. Cutting Edge: TNF- $\alpha$ -Converting Enzyme (TACE/ADAM17) Inactivation in Mouse Myeloid Cells Prevents Lethality from Endotoxin Shock. *J Immunol*. 2007;179(5):2686–2689. doi: 10.4049/jimmunol.179.5.2686.
- Kalliolias G.D., Ivashkiv L.B. TNF Biology, Pathogenic Mechanisms and Emerging Therapeutic Strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):49–62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.169.
- Baranovskiy 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. *Prakticheskaya meditsina. Gastroenterologiya = Practical Medicine. Gastroenterology*. 2014;(1):15–19. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21279183>.
- Chappell W.H., Abrams S.L., Lertpiriyapong K., Fitzgerald T.L., Martelli A.M., Cocco L. et al. Novel Roles of Androgen Receptor, Epidermal Growth Factor Receptor, TP53, Regulatory RNAs, NF- $\kappa$ B, Chromosomal Translocations, Neutrophil Associated Gelatinase, and Matrix Metalloproteinase-9 in Prostate Cancer and Prostate Cancer Stem Cells. *Adv Biol Regul*. 2016;60:64–87. doi: 10.1016/j.jbior.2015.10.001.
- Shin J.S., Hong Y., Lee H.H., Ryu B., Cho Y.W., Kim N.J. et al. Fulgidic Acid Isolated from the Rhizomes of *Cyperus rotundus* Suppresses LPS-Induced iNOS, COX-2, TNF- $\alpha$ , and IL-6 Expression by AP-1 Inactivation in RAW264.7 Macrophages. *Biol Pharm Bull*. 2015;38(7):1081–1086. doi: 10.1248/bpb.b15-00186.
- Park Y.H., Jeong M.S., Jang S.B. Death Domain Complex of the TNFR-1, TRADD, and RIP1 Proteins for Death-Inducing Signaling. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;443(4):1155–1161. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.12.068.
- Schneider-Brachert W., Tchikov V., Neumeyer J., Jakob M., Winoto-Morbach S., Held-Feindt J. et al. Compartmentalization of TNF Receptor 1 Signaling: Internalized TNF Receptosomes as Death Signaling Vesicles. *Immunity*. 2004;21(3):415–428. doi: 10.1016/j.immuni.2004.08.017.
- Aggarwal B.B. Signaling Pathways of the TNF Superfamily: A Double-Edged Sword. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(9):745–756. doi: 10.1038/nri1184.
- Wong G.H., Goeddel D.V. Tumour Necrosis Factors Alpha and Beta Inhibit Virus Replication and Synergize with Interferons. *Nature*. 1986;323(6091):819–822. doi: 10.1038/323819a0.
- Van Amersfoort E.S., Van Berkel T.J., Kuiper J. Receptors, Mediators, and Mechanisms Involved in Bacterial Sepsis and Septic Shock. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(3):379–414. doi: 10.1128/CMR.16.3.379-414.2003.
- Kollias G., Douni E., Kassiotis G., Kontoyiannis D. On the Role of Tumor Necrosis Factor and Receptors in Models of Multiorgan Failure, Rheumatoid Arthritis, Multiple Sclerosis and Inflammatory Bowel Disease. *Immunol Rev*. 1999;169:175–194. doi: 10.1111/j.1600-065x.1999.tb01315.x.
- Zhu M., Lei L., Zhu Z., Li Q., Guo D., Xu J. et al. Excess TNF- $\alpha$  in the Blood Activates Monocytes with the Potential to Directly form Cholesteryl Ester-Laden Cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2015;47(11):899–907. doi: 10.1093/abbs/gmv092.
- Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J. Jr, Michael L.H., Didenko V.V., Hornsby P.J. et al. Pathophysiologically Relevant Concentrations of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Promote Progressive Left Ventricular Dysfunction and Remodeling in Rats. *Circulation*. 1998;97(14):1382–1391. doi: 10.1161/01.cir.97.14.1382.
- Balkwill F. Tumour Necrosis Factor and Cancer. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(5):361–371. doi: 10.1038/nrc2628.
- Aggarwal B.B., Shishodia S., Sandur S.K., Pandey M.K., Sethi G. Inflammation and Cancer: How Hot Is the Link? *Biochem Pharmacol*. 2006;72(11):1605–1621. doi: 10.1016/j.bcp.2006.06.029.
- Sayed B.A., Christy A.L., Walker M.E., Brown M.A. Meningeal Mast Cells Affect Early T Cell Central Nervous System Infiltration and Blood-Brain Barrier Integrity Through TNF: A Role for Neutrophil Recruitment? *J Immunol*. 2010;184(12):6891–6900. doi: 10.4049/jimmunol.1000126.
- Swardfager W., Lanctôt K., Rothenburg L., Wong A., Cappell J., Herrmann N. A Meta-Analysis of Cytokines in Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry*. 2010;68(10):930–941. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.06.012.
- Nagatsu T., Sawada M. Inflammatory Process in Parkinson's Disease: Role for Cytokines. *Curr Pharm Des*. 2005;11(8):999–1016. doi: 10.2174/13816120553381620.
- Kips J.C., Tavernier J.H., Joos G.F., Peleman R.A., Pauwels R.A. The Potential Role of Tumour Necrosis Factor Alpha in Asthma. *Clin Exp Allergy*. 1993;23(4):247–250. doi: 10.1111/j.1365-2222.1993.tb00317.x.
- Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Science*. 1993;259(5091):87–91. doi: 10.1126/science.7678183.
- Köhler G., Milstein C. Continuous Cultures of Fused Cells Secreting Antibody of Predefined Specificity. *Nature*. 1975;256(5517):495–497. doi: 10.1038/256495a0.
- Little M., Kipriyanov S.M., Le Gall F., Moldenhauer G. Of Mice and Men: Hybridoma and Recombinant Antibodies. *Immunol Today*. 2000;21(8):364–370. doi: 10.1016/s0167-5699(00)01668-6.
- Li F., Vijayasankaran N., Shen A.Y., Kiss R., Amanullah A. Cell Culture Processes for Monoclonal Antibody Production. *MABs*. 2010;2(5):466–479. doi: 10.4161/mabs.2.5.12720.
- Béné M.C. The Wonderful Story of Monoclonal Antibodies. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(1 Suppl):8–14. doi: 10.1111/ijlh.13006.
- National Research Council (US) Committee on Methods of Producing Monoclonal Antibodies. *Monoclonal Antibody Production*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999. 74 p. doi: 10.17226/9450.
- Malottki K., Barton P., Tsourapas A., Uthman A.O., Liu Z., Routh K. et al. 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;15(14):1–278. doi: 10.3310/hta15140.
- Jones P.T., Dear P.H., Foote J., Neuberger M.S., Winter G. Replacing the Complementarity-Determining Regions in a Human Antibody with Those from a Mouse. *Nature*. 1986;321(6069):522–525. doi: 10.1038/321522a0.
- Goel N., Stephens S. Certolizumab Pegol. *MABs*. 2010;2(2):137–147. doi: 10.4161/mabs.2.2.11271.
- McCafferty J., Griffiths A.D., Winter G., Chiswell D.J. Phage Antibodies: Filamentous Phage Displaying Antibody Variable Domains. *Nature*. 1990;348(6301):552–554. doi: 10.1038/348552a0.
- Winter G., Griffiths A.D., Hawkins R.E., Hoogenboom H.R. Making Antibodies by Phage Display Technology. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:433–455. doi: 10.1146/annurev.iy.12.040194.002245.
- Lukina G.V., Sigidin Ya.A. Safety of Treatment with Adalimumab. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(2):60–63. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2008-433.
- Burmester G.R., Panaccione R., Gordon K.B., McIlraith M.J., Lacerda A.P. Adalimumab: Long-Term Safety in 23 458 Patients from Global Clinical Trials in Rheumatoid Arthritis, Juvenile Idiopathic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, Psoriasis and Crohn's Disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):517–524. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201244.
- Jaffe G.J., Dick A.D., Brézín A.P., Nguyen Q.D., Thorne J.E., Kestelyn P. et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med*. 2016;375(10):932–943. doi: 10.1056/NEJMoa1509852.
- Ducancel F., Muller B.H. Molecular Engineering of Antibodies for Therapeutic and Diagnostic Purposes. *MABs*. 2012;4(4):445–457. doi: 10.4161/mabs.20776.
- Harding F.A., Stickler M.M., Razo J., DuBridge R.B. The Immunogenicity of Humanized and Fully Human Antibodies: Residual Immunogenicity Resides in the CDR Regions. *MABs*. 2010;2(3):256–265. doi: 10.4161/mabs.2.3.11641.
- Hansel T.T., Kropshofer H., Singer T., Mitchell J.A., George A.J. The Safety and Side Effects of Monoclonal Antibodies. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(4):325–338. doi: 10.1038/nrd3003.
- Waldmann H. Human Monoclonal Antibodies: The Benefits of Humanization. *Methods Mol Biol*. 2019;1904:1–10. doi: 10.1007/978-1-4939-8958-4\_1.
- Avdeeva Z.I., Soldatov A.A., Alpatova N.A., Medunitsyn N.V., Bondarev V.P., Mironov A.N. et al. Preparations of Next Generation Monoclonal Antibodies (Issues and Prospects). *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lecheniye = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2015;(1):21–35. (In Russ.) Available at: [https://www.biopreparations.ru/jour/article/view/47?locale=ru\\_RU#](https://www.biopreparations.ru/jour/article/view/47?locale=ru_RU#).
- Vena G.A., Cassano N. Drug Focus: Adalimumab in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis. *Biologics*. 2007;1(2):93–103. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2721299/>.

47. Scheinfeld N. Adalimumab: A Review of Side Effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(4):637–641. doi: 10.1517/14740338.4.4.637.
48. Ecker D.M., Jones S.D., Levine H.L. The Therapeutic Monoclonal Antibody Market. *MAbs.* 2015;7(1):9–14. doi: 10.4161/19420862.2015.989042.
49. Möller A., Emling F., Blohm D., Schlick E., Schollmeier K. Monoclonal Antibodies to Human Tumor Necrosis Factor Alpha: in vitro and in vivo Application. *Cytokine.* 1990;2(3):162–169. doi: 10.1016/1043-4666(90)90011-h.
50. Keffer J., Probert L., Cazlaris H., Georgopoulos S., Kaslaris E., Kioussis D., Kollias G. Transgenic Mice Expressing Human Tumour Necrosis Factor: A Predictive Genetic Model of Arthritis. *EMBO J.* 1991;10(13):4025–4031. doi: 10.1002/j.1460-2075.1991.tb04978.x.
51. National Guideline Centre (UK). *Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management.* London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519103/>.
52. Anderson J., Caplan L., Yazdany J., Robbins M.L., Neogi T., Michaud K. et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(5):640–647. doi: 10.1002/acr.21649.
53. Folomeeva O.M., Galushko E.A., Erdes S.F. Prevalence of Rheumatic Diseases in Adult Populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2008;46(4):4–13. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2008-529.
54. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E., Moreland L.W., Weisman M.H., Birbara C.A. et al. Adalimumab, A Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Monoclonal Antibody, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Patients Taking Concomitant Methotrexate: the ARMADA Trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):35–45. doi: 10.1002/art.10697.
55. Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M., Strand V., Birbara C.A., Compagnone D. et al. Adalimumab, A Fully Human Anti Tumor Necrosis Factor-Alpha Monoclonal Antibody, and Concomitant Standard Antirheumatic Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol.* 2003;30(12):2563–2571. Available at: <https://www.jrheum.org/content/30/12/2563.long>.
56. Korotaev T.V., Korsakova Yu.I. Psoriatic Arthritis: Classification, Clinical Presentation, Diagnosis, Treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(1):60–69. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-60-69.
57. Mease PJ. Psoriatic Arthritis: Update on Pathophysiology, Assessment and Management. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1 Suppl.):i77–i84. doi: 10.1136/ard.2010.140582.
58. Mease PJ., Gladman D.D., Ritchlin C.T., Ruderman E.M., Steinfeld S.D., Choy E.H. et al. Adalimumab for the Treatment of Patients with Moderately to Severely Active Psoriatic Arthritis: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3279–3289. doi: 10.1002/art.21306.
59. Genovese M.C., Mease PJ., Thomson G.T., Kivitz A.J., Perdok R.J., Weinberg M.A. et al. Safety and Efficacy of Adalimumab in Treatment of Patients with Psoriatic Arthritis Who Had Failed Disease Modifying Antirheumatic Drug Therapy. *J Rheumatol.* 2007;34(5):1040–1050. Available at: <https://www.jrheum.org/content/34/5/1040.long>.
60. Lichtenstein G.R., Loftus E.V., Isaacs K.L., Regueiro M.D., Gerson L.B., Sands B.E. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):481–517. doi: 10.1038/ajg.2018.27.
61. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Fedorak R.N., Lukas M., MacIntosh D. et al. Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology.* 2006;130(2):323–333; quiz 591. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.030.
62. Colombel J.F., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R., Hanauer S.B., Panaccione R. et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients with Crohn's Disease: the CHARM Trial. *Gastroenterology.* 2007;132(1):52–65. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.041.
63. Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R., Hanauer S.B., Colombel J.F., Panaccione R. et al. Adalimumab Induction Therapy for Crohn Disease Previously Treated with Infliximab: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):829–838. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00159.

### Информация об авторах:

**Дроздов Владимир Николаевич**, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [vndrozdv@yandex.ru](mailto:vndrozdv@yandex.ru)

**Ших Евгения Валерьевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

**Астаповский Александр Алексеевич**, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [a.astapovskii@gmail.com](mailto:a.astapovskii@gmail.com)

**Сереброва Светлана Юрьевна**, д.м.н., главный научный сотрудник, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [svetaserebrova@mail.ru](mailto:svetaserebrova@mail.ru)

**Стародубцев Алексей Константинович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [9152340@mail.ru](mailto:9152340@mail.ru)

### Information about the authors:

**Vladimir N. Drozdov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [vndrozdv@yandex.ru](mailto:vndrozdv@yandex.ru)

**Evgenia V. Shikh**, Dr. Sci. (Med.), Chair of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

**Alexander A. Astapovskiy**, Graduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [a.astapovskii@gmail.com](mailto:a.astapovskii@gmail.com)

**Svetlana Yu. Serebrova**, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [svetaserebrova@mail.ru](mailto:svetaserebrova@mail.ru)

**Alexey K. Starodubtsev**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [9152340@mail.ru](mailto:9152340@mail.ru)