

# ПРЕПАРАТЫ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ АЛЬФА В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ

## Inhibitors of tumor necrosis factor-alpha for treatment of psoriatic patients

L.F. ZNAMENSKAYA

Об авторе:

Л.Ф. Знаменская — заведующая отделом дерматологии ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

Изложены современные представления о роли цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний. Описано биологическое действие фактора некроза опухолей альфа и его растворимых рецепторов на клетки организма. Приведены данные об участии фактора некроза опухолей альфа в формировании воспалительных повреждений в коже и суставах при псориазе. Обоснована терапия среднетяжелых и тяжелых форм псориаза биологическими генно-инженерными антицитокиновыми препаратами, дана их сравнительная характеристика.

**Ключевые слова:** цитокины, фактор некроза опухолей альфа, псориаз, биологические генно-инженерные антицитокиновые препараты: инфликсимаб, адалимумаб, этанерсепт.

The article describes current concepts of the role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory diseases. The authors describe the biological action of tumor necrosis factor-alpha and its soluble receptors on body cells. They also provide data on the role of tumor necrosis factor-alpha in the formation of skin and joint inflammatory affections at psoriasis. The authors substantiate treatment of medium to severe forms of psoriasis with biological gene-engineered anti-cytokine drugs, and provide their comparative characteristics.

**Key words:** cytokines, tumor necrosis factor-alpha, psoriasis, biological gene-engineered anti-cytokine drugs: Infliximab, Adalimumab and Etanercept.

В последние десятилетия изучение роли цитокинов в патогенезе некоторых воспалительных заболеваний стало одним из ключевых моментов для создания принципиально новых лекарственных средств. Появление биологических препаратов, направленных на ингибирование провоспалительных цитокинов, существенно изменило тактику ведения больных такими хроническими заболеваниями, как ревматоидный артрит, болезнь Крона и псориаз.

Цитокины — низкомолекулярные гликопротеины, которые участвуют в передаче межклеточных молекулярных сигналов. К цитокинам относятся интерфероны (INF), интерлейкины (IL), хемокины, факторы некроза опухоли (TNF), колониестимулирующие факторы, факторы роста. Цитокины в основном выполняют в организме роль координаторов межклеточных взаимодействий: участвуют в процессах воспаления, созревания клеток, иммунного ответа, апоптоза, адгезии, хемотаксиса и др. [1, 2]. Поэтому в зависимости от выполняемых функций цитокины можно разделить на несколько групп: провоспалительные, противовоспалительные, цитотоксические, стимулирующие антителообразование, участвующие в аллергических реакциях, регулирующие клеточную пролиферацию и дифференцировку [3].

Один и тот же цитокин может выполнять разные функции одновременно или в зависимости от конкретных условий, например фазы воспалительного процесса. В здоровой коже и слизистых оболочках содержание клеточных субпопуляций иммунокомпетентных клеток и соотношение провоспалительных и противовоспалительных регуляторных цитокинов сбалансировано, что обеспечивает адекватный иммунный ответ на антигенное раздражение [4]. При хроническом воспалении нарушается баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. К цитокинам с провоспалительным действием относят IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , с противовоспалительным — IL-4, IL-10, IL-11, эндогенные антагонисты рецепторов IL-1, трансформирующий фактор роста-b [5]. К отличительным особенностям цитокинов относятся локальность их действия, кратковременность существования, полифункциональность [6]. Различают интракринный, аутокринный, паракринный и эндокринный механизмы действия цитокинов [7]. Интракринный механизм осуществляется внутри клетки-производителя за счет связывания цитокинов со специфическими внутриклеточными рецепторами; аутокринный механизм — это воздействие секретируемого цитокина на саму секретирующую клетку; паракринный механизм — действие цитокинов на близко расположенные клетки и ткани; эндокринный механизм определяет действие цитокинов на расстоянии

от клеток-продуцентов. Например, IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$  помимо ауто- и паракринных воздействий могут оказывать дистантное иммунорегуляторное действие, пирогенный эффект, индукцию выработки белков острой фазы гепатоцитами, симптомы интоксикации и мультиорганные поражения при токсико-септических состояниях [1, 2]. Цитокины действуют по эстафетному принципу: воздействие цитокина на клетку вызывает образование других цитокинов (цитокиновый каскад). Исследования 80—90-х годов прошлого века показали, что Т-лимфоциты, макрофаги, кератиноциты, фибробласты производят широкий спектр цитокинов во время иммунного ответа [8]. Поскольку каждый цитокин способен регулировать собственную экспрессию, а также экспрессию других цитокинов в аутокринных и паракринных процессах, воспалительный ответ часто усиливается через каскад взаимных сигналов и поэтому должен соответствующим образом контролироваться. Одним из контролируемых механизмов является синтез провоспалительных и/или противовоспалительных цитокинов, функция которых заключается в ограничении продолжительности и степени воспалительного эффекта, для поддержания нормального уровня гомеостаза [9, 10].

Фактор некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ) действует как главный инициатор при запуске воспаления путем стимуляции синтеза других провоспалительных цитокинов IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, макрофагально-гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, трансформирующего ростового фактора и INF- $\gamma$  [10—15]. TNF- $\alpha$  может также быть вовлечен в апоптоз «старееющих» лимфоцитов [16]. TNF- $\alpha$  первоначально был выявлен как фактор, обеспечивающий геморрагический некроз опухолей *in vivo*. Была показана его антиопухолевая активность *in vitro* [18, 19]. Из-за его способности вызывать апоптоз некоторых злокачественных клеток TNF- $\alpha$  считали потенциальным агентом для терапии рака. Однако вскоре энтузиазм уменьшился, так как противоопухолевые свойства TNF- $\alpha$  оказались минимальными при серьезных побочных эффектах [20, 21].

По структуре TNF- $\alpha$  — гомотример, растворимая форма которого образуется из мембраноассоциированной путем расщепления так называемым TNF- $\alpha$  — конвертирующим ферментом. Биологическая активность TNF- $\alpha$  опосредуется связыванием его со специфическими мембранными рецепторами клеток-мишеней [22].

Рецептор I типа (TNF-RI) с молекулярной массой 55 кД экспрессируется почти всеми типами клеток организма и опосредует преимущественно воспалительные и цитотоксические эффекты TNF- $\alpha$  [23]. Характерной особенностью TNF-RI является наличие на С-конце так называемого «дома смерти» (death domain, DD), вовлеченного в TNF-опосредованный апоптоз [24]. Рецептор II типа (TNF-RII) с молекулярной массой 75 кД экспрессируется главным об-

разом клетками крови, лимфоидными и эпителиальными клетками и участвует в реализации пролиферативных процессов [25]. Связывание TNF- $\alpha$  с TNF-рецепторами приводит к активации факторов транскрипции (NF- $\kappa$ B, AP-1, JNK и др.), которые в свою очередь регулируют активность нескольких генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления. Кроме того, TNF- $\alpha$  индуцирует клеточный апоптоз посредством каспаза-зависимых механизмов [26, 27].

TNF- $\alpha$  оказывает воздействие на эндотелиальные клетки, нейтрофилы, лимфоциты, фибробласты, синовиоциты и многие другие клетки организма человека, что обуславливает разнообразие клинических проявлений его действия.

Выработка TNF, являющаяся ответом на антигенную стимуляцию, стимулирует секрецию других провоспалительных интерлейкинов (IL-1, IL-6), хемокинов, простагландинов, лейкотриенов, активных форм кислорода, оксида азота, усиливает активацию нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов; активирует комплемент и коагуляцию, увеличивает молекулярную адгезию эндотелия лейкоцитов и тромбоцитов, в результате чего образуются микротромбы в сосудах микроциркуляторного русла. При этом повышается проницаемость сосудистой стенки [17, 28, 29].

TNF- $\alpha$  провоцирует локальные воспалительные изменения в сосудистой стенке. Эндотелиальные клетки при взаимодействии с TNF- $\alpha$  синтезируют большое количество вазодилаторов, таких как простагландин и оксид азота, что приводит к локальному усилению кровотока и, как следствие, к местному покраснению и повышению температуры. Кроме того, усиливается проницаемость сосудов, влекущая за собой локальное накопление жидкости, которая определяет формирование припухлости и возникновение болевых ощущений [29]. Под влиянием TNF- $\alpha$  происходит экспрессия адгезивных молекул на эндотелиальных клетках, в результате чего усиливается приток фагоцитов в очаг воспаления, что крайне важно для локализации инфекции. Кроме того, под влиянием TNF- $\alpha$  происходит экспрессия Р-селектинов и Е-селектинов на эпителиальных клетках сосудов. Селектины распознают углеводные радикалы на гликопротеиновых рецепторах циркулирующих в кровеносном русле лейкоцитов [29, 30]. Однако такое распознавание проходит при низкой аффинности. Лейкоциты, проходя мимо эпителиальных клеток, экспрессирующих Р- и Е-селектины, лишь замедляют движение, но не образуют прочных контактных связей. Под влиянием TNF- $\alpha$  индуцируются не только селектины, но и адгезивные молекулы ICAM-1 (из суперсемейства иммуноглобулинов), которые также экспрессируются на эпителиальных клетках. Взаимодействие ICAM-1 со своим лигандом LFA-1, представленным на фагоцитирующих клетках, как и в предыдущем случае, низкоаффин-

но. На этом фоне в процесс клеточного взаимодействия вступают молекулы IL-8, продукция которых обеспечивается активированными макрофагами инфекционного очага. Взаимодействие IL-8 со своим рецептором на поверхности фагоцитов приводит к такому конформационному изменению LFA-1, которое значительно повышает эффективность его связи с ICAM-1 [31]. В результате всех этих клеточно-молекулярных событий наступает важный момент в миграционном процессе — остановка движения фагоцитов по кровеносному руслу. После установления достаточно прочной связи между фагоцитами и эндотелиальными клетками начинается переход клеток через эндотелиальную стенку сосудов. Проникновение реализуется взаимодействием тех же молекул LFA-1 и дополнительных молекул CD31, экспрессирующихся как на лейкоцитах, так и на эпителиальных клетках в местах плотного соединения клеток. Именно эти молекулы обеспечивают диапедез фагоцитов — проход через эпителиальную стенку в место развития воспалительной реакции. Впоследствии прошедшие через эндотелиальную стенку фагоциты мигрируют непосредственно в очаг воспаления, перемещаясь по градиенту плотности, создаваемому IL-8 [28, 31]. TNF- $\alpha$  посредством стимуляции IL-8 вызывает накопление нейтрофилов в очаге воспаления. При псориазе нейтрофилы в свою очередь вследствие аутокринной секреции могут быть основными источниками IL-8 в пределах патологически изме-

ненной кожи, в результате чего образуется микроабсцесс и формируется пустула [32].

TNF- $\alpha$  регулирует не только воспалительные реакции, но также «подвижность» кератиноцитов, клеточный цикл и апоптоз. Во взаимодействие с кератиноцитами вовлекается множество хемокинов, активированных TNF- $\alpha$ , в результате чего происходит усиление пролиферации и восстановление компонентов базальной мембраны и коллаген-деградировавших протеаз. TNF- $\alpha$  влияет на регуляцию актина и интегрина — специфических рецепторов, с помощью которых осуществляются адгезионные контакты клетки с внеклеточным матриксом, в результате происходит усиление «подвижности» кератиноцитов [33].

С помощью простагландинов и лейкотриенов TNF- $\alpha$  способствует разрушению костной ткани и нарушению всасывания протеогликанов. Под действием TNF- $\alpha$  происходит ингибирование синтеза хряща. TNF- $\alpha$  стимулирует активность нейтрофилов и фибробластов, в результате чего синтезируется множество ферментов, включая коллагеназу и металлопротеиназы, которые напрямую оказывают повреждающее действие на костную ткань и суставы [34, 35].

Под влиянием TNF- $\alpha$  повреждаются гепатоциты, что ведет к увеличению белков острой фазы и системным эффектам, сопровождающимся лихорадкой. TNF- $\alpha$  может стимулировать образование тканей и сосудов, увеличивая синтез прокоагулянтных

Таблица

Биологические эффекты TNF- $\alpha$  [39—53]

Клетки-мишени	Биологические эффекты TNF- $\alpha$
Клетки сосудистого эндотелия	Усиление экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин) посредством активации NF- $\kappa$ B. Стимуляция ангиогенеза Нарушение антикоагулянтной активности (стимуляция синтеза тканевого фактора, подавление синтеза тромбомодулина)
Лимфоциты	Усиление взаимодействия CD 40 с CD 40 лигандом
Дендритные клетки	Способствует созреванию клеток и их миграции из нелимфоидных органов во вторичные лимфоидные органы
Нейтрофилы	Активация
Тромбоциты	Активация
Фибробласты	Пролиферация
Синовиоциты	Пролиферация
Провоспалительные цитокины	Индукция синтеза IL-1, IL-6, IL-8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора
Провоспалительные хемокины	Индукция синтеза RANTES, MIP-1a, MCP-1
Другие провоспалительные медиаторы	Индукция синтеза ПГЕ2 посредством активации ЦОГ-2, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, оксида азота и реактивных форм кислорода
Металлопротеиназы	Индукция синтеза коллагеназы, желатиназы, стромелизина
Другие эффекты	Усиление боли Индукция кахексии Индукция лихорадки Мобилизация выхода кальция из костей Модулирование апоптоза

белков и в то же время уменьшая количество антикоагулянтных белков [36—38].

Основные биологические эффекты TNF- $\alpha$  приведены в таблице.

Псориаз (чешуйчатый лишай) — иммунопатологический гиперпролиферативный процесс [54]. Распространенные кожные высыпания и/или поражения суставов существенно влияют на качество жизни больных, приводя подчас к инвалидизации, что делает псориаз медико-социальной проблемой, требующей огромных затрат на лечение и реабилитацию пациентов. Несмотря на усилия многочисленных исследователей, этиология и патогенез болезни окончательно не выяснены, однако показано вовлечение в патологический процесс Т-лимфоцитов и пролиферации кератиноцитов [55].

В развитии иммунного воспаления при формировании очага псориазического поражения некоторые авторы выделяют последовательность фаз воспалительных реакций: I фаза — повреждение клеточных структур эпидермиса и дермы, при этом в месте тканевой деструкции повышается проницаемость эпидермального фактора для антигенов; II фаза — включение пусковых механизмов с аномально повышенным высвобождением кератиноцитами, клетками Лангерганса воспалительных цитокинов, приводящих к вазодилатации, повышению сосудистой проницаемости, миграции в кожу клеточных элементов крови, активации и дифференцировке Т-лимфоцитов, составляющих основную часть клеточного инфильтрата дермы, секреции Th1- и Th2-клетками цитокинов; III фаза — стимуляция клеточной активности эпидермиса (гиперпролиферация кератиноцитов) под влиянием цитокинов, факторов эпидермального и лимфоцитарного происхождения [28, 29, 55].

Активация CD4+ Т-лимфоцитов индуцирует ряд иммунных реакций, в том числе активацию макрофагов, синтезирующих широкий спектр провоспалительных медиаторов, в первую очередь цитокинов, таких как TNF- $\alpha$  и IL-1. TNF- $\alpha$  запускает цитокиновый каскад, стимулируя синтез не только IL-1, но и других провоспалительных медиаторов, значение которых в патогенезе псориаза установлено: IL-2, IL-6, IL-8, инсулиноподобного фактора роста, эпидермального фактора роста, фактора, стимулирующего макрофаги и др., именно поэтому TNF- $\alpha$  отводят ключевую роль в развитии псориаза [56—58]. Значимость TNF- $\alpha$  в патогенезе псориаза доказывается и следующими фактами. У больных псориазом выработка TNF- $\alpha$  циркулирующими лимфоцитами и макрофагами повышена по сравнению со здоровыми людьми [59]. Уровень TNF- $\alpha$  повышен как в псориазических бляшках [60], так и в сыворотке крови и синовиальной оболочке при псориазическом артрите [61]. При этом уровень TNF- $\alpha$  коррелирует с активностью псориаза. Увеличенное число рецепторов TNF- $\alpha$  также связано

с активностью заболевания. Мутация в промоторном участке гена TNF- $\alpha$  ассоциируется с началом псориазического артрита в молодом возрасте (TNF- $\alpha$  -308A и TNF- $\alpha$  - $\beta$ -1B2 аллели) [62]. Одновременно отмечают дефицит регуляторных Th2-клеток, противовоспалительных цитокинов IL-10, IL-4, IL-11, растворимых физиологических антагонистов TNF-рецепторов и IL-1 (TNFR и IL-1Ra соответственно) [63].

Последние достижения в изучении иммунопатогенеза псориаза были сфокусированы на роли небольшой группы ключевых регулирующих цитокинов — IL-12, IL-23 и группы структурно схожих молекул, которые влияют на созревание Т-лимфоцитов и высвобождение провоспалительных факторов этими и другими клетками иммунной системы. Результатом научных исследований явилось предположение об особой роли IL-23 в развитии инфильтрации, эритемы кожи, эпидермальной гиперплазии и акантоза опосредованно через другие воспалительные цитокины, такие как TNF- $\alpha$  и IL-22 [64, 65].

Исходя из патогенеза псориаза теоретически обоснованным методом лечения больных является терапия биологическими генно-инженерными препаратами. Стратегия биологической терапии при псориазе предусматривает следующие направления: элиминацию патологических Т-клеток, блокирование активации Т-клеток или миграции их в ткани, иммунную коррекцию для изменения эффектов цитокинов (повышение уровня Th2 для нормализации дисбаланса Th1/Th2), связывание постсекреторных цитокинов или их рецепторов [66].

Конец XX и особенно начало XXI века ознаменовались существенным прогрессом в фармакологии воспалительных заболеваний человека. В 1975 г. был открыт способ создания моноклональных антител, в основу которого была положена теория селекции клонов Ф.М. Бернета [67]. Так началось развитие исследований по созданию антицитокиновых препаратов (синонимы: биологических модификаторов иммунного ответа, biologics, biologic response modifiers) [68]. Основным направлением в этой области стало создание моноклональных антител к определенным детерминантам иммунокомпетентных клеток или провоспалительным цитокинам, а также рекомбинантных противовоспалительных цитокинов или естественных ингибиторов цитокинов (растворимых рецепторов или антагонистов рецепторов) (см. рисунок) [69].

Теория селекции клонов Ф.М. Бернета дала ответ на вопрос, почему, попадая в организм, антиген вызывает синтез именно тех антител, которые специфично реагируют с ним. Последующие эксперименты полностью подтвердили положение о том, что антитела формируются еще до встречи с антигеном. Предназначение антигена заключается в том, чтобы отыскать нужную клетку, несущую на своей мембране антитело, реагирующее именно с ним,

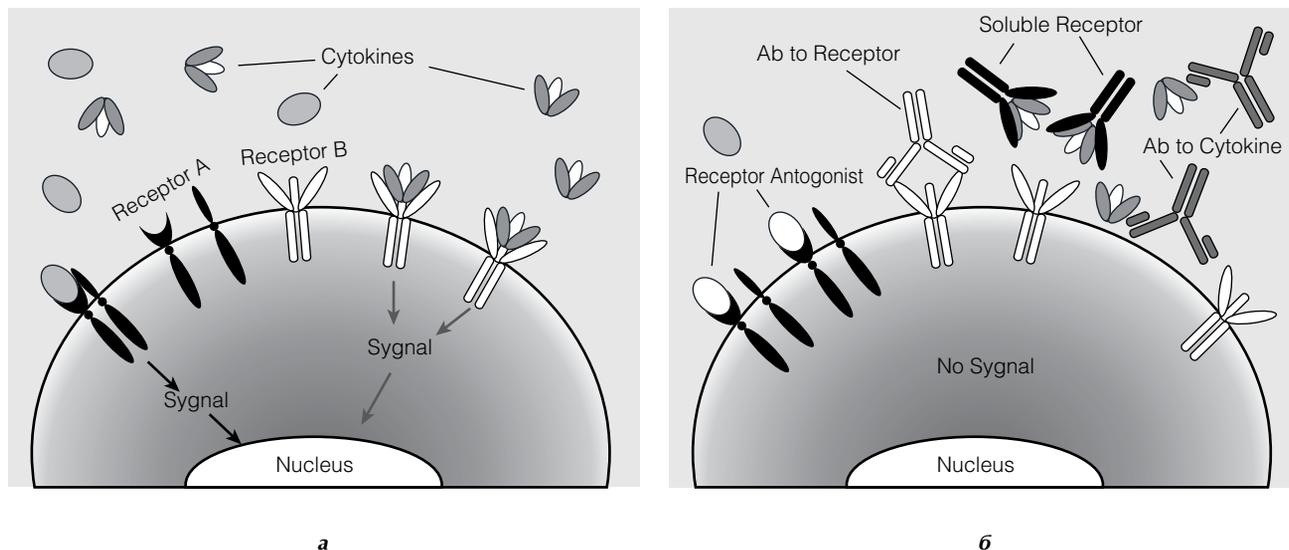


Рис. Биологические подходы к блокированию цитокинов: а — иммуноассоциированная система воспаления, состоящая из множества различных цитокинов и цитокиновых рецепторов, из которых два генерируют сигналы к синтезу цитокина; б — блокирование этих цитокиновых сигналов может быть достигнуто различными подходами: блокадой рецептора цитокина свободными рецепторами или моноклональными антителами к эндогенным цитокинам. Ab — антитело (TNF-alpha Inhibitors. Edited by J.M. Weinberg and R. Buchholz, 2006)

а затем активировать эту клетку. Активированная клетка вступает в деление и дифференциацию, что приводит к возникновению из одной клетки 500—1000 генетически идентичных клеток (клонов), синтезирующих один и тот же тип антител, способных специфически распознавать антиген и соединяться с ним [66, 69, 70].

Названия препаратов, созданных на основе моноклональных антител, отражают их структуру и основные свойства. Так, препараты с окончанием «-цепт» блокируют цитокин и предотвращают его биологическую функцию; препараты с окончанием «-ксимаб» содержат мышинные антитела и, связываясь с TNF- $\alpha$ , блокируют его, с окончанием «-мумаб» — гуманизированные моноклональные антитела с аналогичным механизмом действия [69, 71].

Наибольший опыт применения антицитокиновых препаратов в дерматологии накоплен при использовании моноклональных антител к TNF- $\alpha$  у больных псориазом. Инфликсимаб зарегистрирован в России для лечения псориазического артрита в апреле 2005 г., для лечения псориаза в апреле 2006 г. [70—72] и вошел в перечень лекарственных средств, для дополнительного льготного обеспечения граждан, имеющих право на государственную социальную помощь (приказ № 2578-Пр/05 от 15.11.2005).

Инфликсимаб представляет собой химерные моноклональные антитела, состоящие из вариабельной (Fv) области высокоаффинных нейтрализующих мышинных моноклональных антител к TNF- $\alpha$ , соединенных с фрагментом молекулы IgG1k чело-

века, занимающей 2/3 молекулы антитела и обеспечивающей ее эффекторные функции [72, 73]. Инфликсимаб связывается с TNF- $\alpha$  с высокой специфичностью, аффинностью и авидностью, образует стабильные комплексы с TNF- $\alpha$ , подавляет биологическую активность свободного и мембраноассоциированного TNF- $\alpha$ . Специфичность инфликсимаба по отношению к TNF- $\alpha$  подтверждена его неспособностью нейтрализовать цитотоксический эффект лимфотоксина альфа (LT- $\alpha$  или TNF- $\beta$ ) — цитокина, который может присоединяться к тем же рецепторам, что и TNF- $\alpha$  [74]. По данным фармакокинетических исследований, максимальная концентрация инфликсимаба в плазме пропорциональна вводимой дозе, объем распределения соответствует внутрисосудистому, а период полужизни составляет 8—12 дней. При повторном введении инфликсимаб не накапливается в организме, его концентрация в крови соответствует вводимой дозе [75]. Инфликсимаб вводится внутривенно в дозе 5 мг на 1 кг массы тела как в режиме монотерапии, так и в сочетании с метотрексатом. Длительность инфузии около 2 ч. Вливания повторяют через 2 нед., через 6 нед. после первой инфузии, далее — каждые 8 нед. [76]. Инфликсимаб — белковый препарат, поэтому он не подвергается опосредованному метаболизму в печени системой цитохрома P-450. Поэтому генетический полиморфизм изоферментов P-450, нередко обуславливающий различную частоту токсических реакций на фоне приема химических лекарственных препаратов, не имеет существенного значения при лечении препаратом инфликсимаб [77]. Эффек-

тивность инфликсимаба продемонстрирована при ревматоидном артрите, болезни Крона, анкилозирующем спондилите, ювенильном идиопатическом артрите, болезни Стилла у взрослых, системных васкулитах, болезни Бехчета, полимиозите, первичном синдроме Шегрена, вторичном амилоидозе. В общей сложности по разным показаниям в мире инфликсимаб использован для лечения около 1 млн больных. Выраженный эффект инфликсимаба при аутоиммунной патологии, ассоциированной с Th1-типом иммунного ответа, послужил основанием для изучения препарата при других заболеваниях со сходным патогенезом, а именно при псориазе [65, 73, 74, 78].

Адалимумаб (Хумира) — первый и пока единственный препарат, представляющий собой полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к TNF- $\alpha$ . Адалимумаб состоит из 1330 аминокислот и имеет молекулярную массу приблизительно 148 кД [79]. Он нейтрализует биологические функции TNF- $\alpha$  за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными рецепторами p55 и p75 рецепторами к TNF- $\alpha$ . Установлено, что адалимумаб изменяет иммунные реакции, которые индуцированы или регулируются TNF- $\alpha$ , включая изменения уровня молекул адгезии, ответственных за миграцию лейкоцитов к очагам воспаления. В отличие от инфликсимаба, который вводится внутривенно, адалимумаб вводится подкожно в дозе 80 мг, через 1 нед. вводят 40 мг подкожно. Поддерживающая терапия — 40 мг 1 раз в 2 нед. подкожно [80, 81]. Существующие данные свидетельствуют о том, что повторное применение Хумиры после 70-дневного и более перерыва в лечении приводит к возобновлению такого же самого клинического эффекта и не сказывается на безопасности применения препарата [82].

Этанерсепт — гибридный димерный белок, имеющий домен сцепления с рецепторами человеческого TNF. Этанерсепт получен с помощью рекомбинантной технологии ДНК и состоит из 934 аминокислот с приблизительно молекулярной массой 150 кД [83, 84]. Этанерсепт специфически связывает TNF- $\alpha$ , блокируя его взаимодействие с поверхностными рецепторами клеток, делая TNF- $\alpha$  биологически неактивным [85]. Этот препарат одобрен в США в качестве монотерапевтического средства для подкожного введения при лечении взрослых пациентов, страдающих среднетяжелой и тяжелой формами псориаза и являющихся кандидатами на прохождение курса системной терапии или фототерапии. Результаты исследований доказали клиническую оправданность терапии в начальной дозе 50 мг 2 раза в неделю с переходом на поддерживающую дозу 25 мг 2 раза в неделю [86].

Терапевтические моноклональные антитела являются относительно динамичными по сравнению с этанерсептом, поскольку они способны формировать большее число иммунных комплексов. Тримерная

структура TNF- $\alpha$  и бивалентная структура антител (адалимумаб и инфликсимаб) позволяют формировать иммунные комплексы за счет поперечного соединения нескольких IgG [87, 88]. Формирование множества иммунных комплексов увеличивает вероятность образования иммунных комплексов с большой массой, которые могут быстро очиститься от TNF- $\alpha$ . Адалимумаб, например, формирует много иммунных комплексов переменной массы, которые в конечном счете приводят к формированию теплоустойчивой молекулы, состоящей из круглой цепи чередований трех молекул адалимумаба и молекулы, которая имеет массу приблизительно 598 кД. Иммунный комплекс такой массы очистится от молекулы TNF- $\alpha$  очень быстро, таким образом делая адалимумаб очень эффективной молекулой для того, чтобы связать и удалить TNF- $\alpha$  из циркуляции [89].

Биологические ингибиторы TNF- $\alpha$  являются чужеродными белками и поэтому обладают потенциальной иммуногенностью [90]. Возможные клинические эффекты, являющиеся результатом иммуногенности, дают начало патологическим нарушениям, включая возникновение серьезных аллергических или анафилактических реакций [91, 92]. В фармакологической перспективе иммунный ответ на чужеродный белок, входящий в состав ингибиторов TNF- $\alpha$ , может ослабить действие этих препаратов и ускорить их выведение [93, 94].

Этанерсепт по результатам исследований отличается низким процентом иммуногенности. Уровень антиэтанерсептальных антител в клинических испытаниях у пациентов с ревматоидным артритом и псориазом составил 2 и 0% соответственно [95, 96].

В результате структурного подобия человеческого IgG<sub>1</sub> адалимумаб отличается меньшей иммуногенностью по сравнению с инфликсимабом или этанерсептом [97]. Антиадалимумабные антитела формируются намного реже по сравнению с инфликсимабом [98]. Уровень антител у пациентов, получающих инфликсимаб, имеет нижнюю границу 8,68%, в то время как у пациентов, получающих адалимумаб, — 6,12% [88]. Сопутствующая терапия метотрексатом сопровождается уменьшением уровня антител к обоим лекарствам [90].

Внедрение в клиническую практику биологических модификаторов иммунного ответа стало одним из наиболее крупных достижений медицины последних десятилетий. Основным достоинством антицитокиновых препаратов является их патогенетическая направленность в лечении больных псориазом и высокая терапевтическая эффективность.

### Литература

1. Andreakos E.T., Foxwell B.M., Brennan F.M., Maini R.N., Feldmann M. Cytokines and anticytokine biologicals in autoimmunity: present and future. Cytokine Growth Factor Rev. 2002; 13: 299–313.

2. Авдеева Ж.И., Алпатова И.А., Медуницын Н.В. Препараты системы цитокинов / Авдеева Ж.И., Алпатова И.А., Медуницын Н.В. // Цитокины и воспаление. Санкт-Петербург 2002; 1: 2: 33.
3. Abbas A.K., Lichtman A.H. Cellular and molecular immunology. Philadelphia 2003; 83—105.
4. А.С. Симбирцев. Цитокины — медиаторы защитных реакций организма / Симбирцев А.С. Цитокины и воспаление. Санкт-Петербург 2002; 1: 2: 38—39.
5. Uyemura K., Yamamura M., Fivenson D.F., et al. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 701—705.
6. Abou-Raja S., Abou-Raja A., Helmii M. Serum levels of some proinflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-6, IL-17, IL-18) in psoriasis and psoriatic arthritis: reliable disease severity and disease activity biomarkers? *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 523.
7. Goedkoop A.Y., Krann M.C., Teunissen M.B.M. et al. Early effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 769—773.
8. Albanesi C., De Vita O., Girolomoni G. Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. *Clin Dermatol* 2007; 25 (6): 581—588.
9. Nickoloff B.J. The cytokine network of psoriasis. *Arch Dermatol* 1991; 127: 871—884.
10. Murphy J.E., Robert C., Kupper T.S. Interleukin-1 and cutaneous inflammation: a crucial link between innate and acquired immunity. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 602—608.
11. Neuner P. et al. Increased IL-6 production by monocytes and keratinocytes in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 27—33.
12. Barker J.N. et al. Marked synergism between tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in regulation of keratinocyte derived adhesion molecules and chemotactic factors. *J Clin Invest* 1990; 85: 605—608.
13. Arend W.P., Dayer J.M. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 151—160.
14. Asadullah K., Sterry W., Volk H.D. Analysis of cytokine expression in dermatology. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1189—1196.
15. Borish L.C., Steinke J.W. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 460—475.
16. Gupta S., Gollapudi S. Molecular mechanisms of TNF-alpha-induced apoptosis in aging human T cell subsets. *Int. J Biochem Cell Biol* 2005; 37 (5): 1034—1042.
17. Зайко Н.Н., Быца Ю.В. Патологическая физиология. М.: МЕДпресс-информ, 2004; 199.
18. Haranaka K., Carswell E.A., Williamson B.D., Prendergast J.S., Satomi N., Old L.J. Purification, characterization, and antitumor activity of nonrecombinant mouse tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 3949—3953.
19. Heim M.E., Siegmund R., Illiger H.J., Klee M., Rieche K., Berdel W.E., Edler L. (1990) Tumor necrosis factor in advanced colorectal cancer: a phase II study. A trial of the phase I/II study group of the Association for Medical Oncology of the German Cancer Society. *Onkologie* 1990; 13: 444—447.
20. Lenk H., Tanneberger S., Muller U., Ebert J., Shiga T (1989) Phase II clinical trial of high-dose recombinant human tumor necrosis factor. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 24: 391—392.
21. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухолей-альфа — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. Е.Л. Насонов РМЖ. М., 2000; 8: 17: 718—22.
22. Malaguarnera L., Imbesi R., Di Rosa M., Scuto A., Castrogiovanni P., Messina A., Sanfilippo S. Action of prolactin, IFN-gamma, TNF-alpha and LPS on heme oxygenase-1 expression and VEGF release in human monocytes/macrophages. *Int. Immunopharmacol* 2005; 5 (9): 1458—1469.
23. Tartaglia L.A., Ayres T.M., Wong G.H., Goeddel D.V. «A novel domain within the 55 kd TNF receptor signals cell death». *Mol Cell Biol* 1993; 74: 845—853.
24. Beg A.A., Finco T.S., Nantermet P.V., Baldwin A.S. Tumor necrosis factor and interleukin-1 lead to phosphorylation and loss I  $\kappa$ B $\alpha$ : A mechanism for NF- $\kappa$ B activation. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 3301—3310.
25. Loop T. Thiopental inhibits tumor necrosis factor alpha-induced activation of nuclear factor kappa B through suppression of kappa B kinase activity. *Anesthesiology* 2003; 99 (2): 360—367.
26. Bazzoni F., Beutler B. Tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 1996; 334 (26): 1717—1725.
27. Black R.A., Rauch C.T., Kozlosky C.J., Peschon J.J., Slack J.L., Wolfson M.F., Castner B.J., Stocking K.L., Reddy P., Srinivasan S., Nelson N., Boiani N., Schooley K.A., Gerhart M., Davis R., Fitzner J.N., Johnson R.S., Paxton R.J., March C.J., Cerretti D.P. (1997). «A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells». *Nature* 1997; 385: 729.
28. Cunha F.Q., Poole S., Lorenzetti B.B., Ferreira S.H. The pivotal role of tumor necrosis factor alpha in the development of inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol* 1992; 107: 660—669.
29. Banno T., Gazel A., Blumenberg M. Effects of tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) in epidermal keratinocytes revealed using global transcriptional profiling. *J Biol Chem* 2004; 279 (31): 32633—32642.
30. Yang L., Froio R.M., Sciuto T.E., Dvorak A.M., Alon R., Luscinskas F.W. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-(alpha) activated vascular endothelium under flow. *Blood* 2005; 106: 584—589.
31. Федоров С.М., Самсонов В.А., Селицкий Г.Д. и др. Роль цитокинов в патогенезе дерматозов / С.М. Федоров, В.А. Самсонов, Г.Д. Селицкий. Вестн. дерматол. 1997; 1: 16—18.
32. Alvaro-Gracia J.M., Zvaifler N.J., Firestein G.S. Cytokines in chronic inflammatory arthritis. V. Mutual antagonism between interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha on HLA-DR expression, proliferation, collagenase production, and granulocyte macrophage colony-stimulating factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes. *J Clin Invest* 1980; 86: 1790—1798.
33. Shingu M., Nagai Y., Isayama T., et al. The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors (TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 145—149.
34. Bertolini D.R., Nedwin G.E., Bringman T.S., et al. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors. *Nature* 1986; 319: 516—518.
35. Dayer J.M., Beutler B., Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor stimulate collagenase and prostaglandin E production by human synovial cells and dermal fibroblast. *J Exp Med* 1985; 162: 2163—2168.
36. Haworth C., Brennan D., Chantry D., et al. Expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in rheumatoid arthritis: regulation by tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Eur J Immunol* 1991; 21: 2575—2579.
37. Brennan F., Chantry D., Turner M., et al. Inhibitory effects of TNF- $\alpha$  antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989; 2: 244—247.
38. Carlson D.L., Willis M.S., White D.J., Horton J.W., Giroir B.P. Tumor necrosis factor — alphan-induced caspase activation mediates endotoxin-related cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2005; 33 (5): 1021—1028.
39. Brennan F., Browne K.A., Green P.A., et al. Reduction of serum matrix metalloproteinase 1 and matrix metalloproteinase 3 in rheumatoid arthritis patients following anti-tumor necrosis factor therapy. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 643—650.
40. Cunha F.Q., Poole S., Lorenzetti B.B., Ferreira S.H. The pivotal role of tumor necrosis factor alpha in the development of inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol* 1992; 107: 660—669.
41. Dinarello C., Cannon J., Wolff S., et al. Tumor necrosis factor is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med* 1986; 163: 1433—1450.
42. Lupia E., Montarucchio G., Battaglia E., et al. Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  and platelet-activating factor in neoangiogenesis induced by synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* 1996; 26: 1690—1694.
43. Ahmadzadeh N., Shingu M., Nobunaga M. The effect of recombinant tumor necrosis factor- $\alpha$  on superoxide and metalloproteinase production by synovial cells and chondrocytes. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8: 387—391.
44. Macnaul K.L., Chartain N., Lark M., et al. Differential effects of IL-1 and TNF alpha on the expression of stromelysin, collagenase and their inhibitor, TIMP, in rheumatoid human synovial fibroblasts. *Matrix Suppl* 1992; 1: 198—199.

45. Carlson D.L., Willis M.S., White D.J., Horton J.W., Giroir B.P. Tumor necrosis factor — alpha-induced caspase activation mediates endotoxin-related cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2005; 33 (5): 1021—1028.
46. Tak P.P., Taylor P.C., Breedveld F.C., et al. Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1077—1081.
47. Taylor P., Chapman P., Elliot M., et al. Reduced granulocyte traffic and chemotactic gradient in rheumatoid joints following anti-TNF $\alpha$  therapy. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 80.
48. Perkins D.J., Clair E.W., Misukonis M.A., Weinberg J.B. Reduction of NOS2 overexpression in rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody. *Arthritis Rheum* 1998; 41, 2205—2210.
49. Rodriguez-Galan M.C., Bream J.H., Farr A., Young H.A. Synergistic effect of IL-2, IL-12, and IL-18 on thymocyte apoptosis and Th1/Th2 cytokine expression. *J Immunol* 2005; 174 (5): 2796—2804.
50. Alvaro-Gracia J.M., Zvaifler N.J., Firestein G.S. Cytokines in chronic inflammatory arthritis. V. Mutual antagonism between interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha on HLA-DR expression, proliferation, collagenase production, and granulocyte macrophage colony-stimulating factor production by rheumatoid arthritis synovocytes. *J Clin Invest* 1980; 86: 1790—1798.
51. Saripalli Y.V., Gaspari A.A. Focus on: biologics that affect therapeutic agents in dermatology. *J Drugs Dermatol* 2005; 4 (2): 233—245.
52. Singh R., Robinson D.B., El-Gabalawy H.S. Emerging biologic therapies in rheumatoid arthritis: cell targets and cytokines. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17 (3): 274—279.
53. Duan H., Koga T., Kohda F., Hara H., Urabe K., Furue M. Interleukin-8-positive neutrophils in psoriasis. *J Dermatol Sci* 2001; 26 (2): 119—124.
54. Myers W., Opeola M., Gottlieb A.B. Common clinical features and disease mechanisms of psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6 (4): 306—313.
55. Hammerberg C., Arend W.P., Fisher G.J., Chan L.S., Berger A.E., Haskill J.S., Voorhees J.J., Cooper K.D. Interleukin-1 receptor antagonist in normal and psoriatic epidermis. *J Clin Invest* 1992; 90 (2): 571—583.
56. Ritchlin C. T. The pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. New applications for TNF inhibition. Immunex, Philadelphia 2000; 9: 20.
57. Austin L.M., Ozawa M., Kikuchi T. et al. The majority of epidermal T cells in Psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999; 113 (5): 752—759.
58. Bonifati C., Carducci M., Cordiali F.P. et al. Correlated increases of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and granulocyte monocyte-colony stimulating factor levels in suction blister fluids and sera of psoriatic patients—relationships with disease severity. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19 (5): 383—387.
59. Шегай М.М., Кешилева З.Б., Акышбаева Г.А. Роль некоторых цитокинов в развитии псориаза. М.М. Шегай, З.Б. Кешилева, Г.А. Акышбаева. *Вестн. дерматол.* 1998; 5: 7—13.
60. Uyemura K., Yamamura M., Fivenson D.F. et al. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol* 1993; 101 (5): 701—705.
61. Feldmann M., Maini R.N. Discovery of TNF-alpha as a therapeutic target in rheumatoid arthritis: preclinical and clinical studies. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 12—18.
62. Anandarajah A.P., Ritchlin C.T. Pathogenesis of psoriatic arthritis. Introduction to TNF/pathophysiology of TNF 7. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16 (4): 338—343.
63. Ritchlin C.T. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 406—412.
64. Gately M.K., Renzetti L.M., Magram J., et al. The interleukin-12/interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses. *Ann Rev Immunol* 1998; 16: 495—521.
65. Rizova Elena. Патофизиология псориаза, роль ИЛ 12/23 и новые подходы к лечению. Тезисы докладов. X Всероссийский съезд дерматовенерологов. М., 2008; 35.
66. Курдина М.И. Антицитокиновая терапия псориаза — шаг в будущее. М.И. Курдина. *Фарматека: Междунар. мед. журн.* 2004; 7: 59—65.
67. Владимиров В.В. Современные методы лечения псориаза. В.В. Владимиров. *Дерматология, приложение к журналу «Consilium Medicum»* 2006; 5: 4.
68. Granstein R.D. New treatments for psoriasis. *N Engl J Med* 2001; 345: 284—287.
69. Feldmann M., Maini R.N. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Ann Rev Immunol* 2001; 19: 163—196.
70. Уэйт Гиббс. Нанотела. Уэйт Гиббс. *В мире науки*, 2005; 11: 45—46.
71. Бадюкин В.В. Перспективы применения ингибиторов ФНО — в терапии псориатического артрита. В.В. Бадюкин. *Клин. фармакол. и тер.* 2005; 5—8.
72. Antoni C., Manger B. Infliximab for psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (28): 122—25.
73. Winterfield L., Menter A. Psoriasis and its treatment with infliximab-mediated tumor necrosis factor alpha blockade. *Dermatol Clin* 2004; 4: 437—447.
74. Инструкция по применению РЕМИКЕЙД № 01-11/89-07 от 15.05.2007; 13 с.
75. Gottlieb A.B., Evans R., Li S. et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 (4): 534—42.
76. Chaudhari U., Romano P., Mulcahy L.D., et al. Efficacy and safety of infliximab Monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1842.
77. Singri P., West D.P., Gordon K.B. Biologic therapy for psoriasis: the new therapeutic frontier. *Arch Dermatol* 2002; 138: 657—63.
78. Mendonca C.O., Burden A.D. Current concepts in psoriasis and its treatment. *Pharmacol Ther* 2003; 99: 133—147.
79. Keystone E. Adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30 (2): 349—364.
80. Humira® (adalimumab) [package insert]. North Chicago. Abbott Laboratories, 2003.
81. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E., Moreland L.W., Weisman M.H., Birbara C.A., Teoh L.A., Fischkoff S.A., Chartash E.K. 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: 35—45.
82. Manger B., Lorenz H.M., Splekeler R. et al. Adalimumab (Humira) improves the signs and symptoms of joint, skin and nail manifestations of psoriatic arthritis (PsA): results from a German database of PsA patients receiving adalimumab. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 528.
83. Enbrel® (etanercept) [package insert]. Thousand Oaks, Calif. Amgen Inc. and Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals 2004.
84. Zaragoza V., Pérez A., Sánchez J.L., Oliver V., Martínez L., Alegre V. Long-term safety and efficacy of etanercept in the treatment of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101 (1): 47—53.
85. Papp K.A. et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1304—1312.
86. Leonard C.L. et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2014—2022.
87. Sorbera L.A., Rabasseda X., Castaner R.M. Adalimumab: antiarthritic treatment of IBD. *Drugs Future* 2001; 26 (7): 639—646.
88. Kohno T., Stevens S.R., Louie J.S. Adalimumab and infliximab bind to Fc-gammaR and C1q and generate immunoprecipitation—A different mechanism from etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52 (3): 400.
89. Roskos L.K., Davis G.C., Schwab G.M. The clinical pharmacology of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Development Research* 2004; 61: 108—120.
90. Brimhall A.K., King L.N., Liclardone J.C., et al. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008; 159: 274—85.

91. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin Ther* 2002; 24 (11): 1720—1740.
92. Dillman R.O. Human antimouse and antiglobulin response to monoclonal antibodies. *Antibody Immunocon Radiopharm* 1990; 3: 1—15.
93. Anderson P.J. Tumor necrosis factor inhibitors: Clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 19—22.
94. Lobo E.D., Hansen R.J., Balthasar J.P. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci* 2004; 93 (11): 2645—2668.
95. Moreland L.W. Soluble tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein (Enbrel) as a therapy for rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin* 1998; 24: 579—591.
96. Goldsmith D.R., Wagstaff A.J. Etanercept: a review of its use in the management of plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6 (2): 121—136.
97. Porter S. Human immune response to recombinant human proteins. *J Pharm Sci* 2001; 90: 1—11.
98. Farrell R.J., Alsahli M., Jeen Y.T., Falchuk K.R., Peppercorn M.A., Michetti P. (2003) Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124 (4): 917—924.