

Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний

Насонов Е.Л.^{1,2}, Мазуров В.И.³, Усачева Ю.В.⁴,
Черняева Е.В.⁴, Устюгов Я.Ю.⁴, Улитин А.Б.⁴, Иванов Р.А.⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁴ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия ¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³191015 Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41; ⁴198515 Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34А

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ⁴JSC «BIOCAD», Saint Petersburg, Russia ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³41,



Насонов Е.Л. – научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, академик РАН, профессор, докт. мед. наук



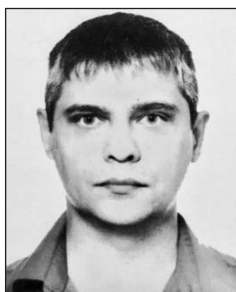
Мазуров В.И. – первый вице-президент ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда, профессор, академик РАН, докт. мед. наук



Усачева Ю.В. – медицинский советник II категории по направлению «Аутоиммунные заболевания» ЗАО «БИОКАД»



Черняева Е.В. – директор клинической разработки по направлению «Аутоиммунные заболевания» ЗАО «БИОКАД»



Устюгов Я.Ю. – руководитель отдела экспериментальной биологии ЗАО «БИОКАД»



Улитин А.Б. – руководитель отдела разработки антител ЗАО «БИОКАД»



Иванов Р.А. – вице-президент по разработкам и исследованиям ЗАО «БИОКАД»

В статье проанализированы ключевые биологические эффекты цитокинов, играющих центральную роль в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Особое внимание привлечено к основным «провоспалительным» цитокинам – фактору некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкину 6 (ИЛ6), ИЛ17. Представлены данные доклинического изучения инновационных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), разрабатываемых компанией ЗАО «БИОКАД»: VCD-085 – гуманизированные моноклональные антитела (мАТ) к ИЛ17, VCD-089 – человеческие мАТ к рецептору ИЛ6, VCD-121 – гуманизированные биспецифические мАТ против ФНО α и ИЛ17. Данные доклинического изучения доказывают специфическую активность препаратов в отношении подавления воспалительного процесса, низкую токсичность и хорошую переносимость животными, что позволило продолжить изучение препаратов у человека в ходе клинических исследований и открывает перспективы для эффективного и доступного лечения российских пациентов.

Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; *34A, Svyaz St., Strelna Settlement, Saint Petersburg 198515

Контакты: Евгений Львович Насонов; nasonov@irramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov; nasonov@irramn.ru

Поступила 27.02.2017

Ключевые слова: моноклональные антитела к ИЛ17; моноклональные антитела к рецептору ИЛ6; биспецифические моноклональные антитела к ФНО α и ИЛ17.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):201-210.

DEVELOPMENTS OF RUSSIAN ORIGINAL BIOLOGICAL AGENTS FOR THE TREATMENT OF IMMUNOINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Nasonov E.L.^{1,2}, Mazurov V.I.³, Usacheva Yu.V.⁴, Chernyaeva E.V.⁴, Ustyugov Ya.Yu.⁴, Ulitin A.B.⁴, Ivanov R.A.⁴

The paper analyzes the key biological effects of cytokines that play a central role in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. Special attention is drawn to major proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and IL-17. There are data from a preclinical study of the innovative original biological agents (BAs) designed by the JSC «BIOCAD»: BCD-085, a humanized anti-IL-17 monoclonal antibody, BCD-089, a humanized anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, and BCD-121, a humanized bispecific anti-TNF- α and anti-IL-17 monoclonal antibody. The preclinical findings prove the specific activity of the drugs in suppressing the inflammatory process, as well as the low toxicity and good tolerance in animals, which could justify investigation of the drugs during human clinical trials and open up prospects for effective and affordable treatment in Russian patients.

Key words: anti-IL-17 monoclonal antibodies; anti-IL-6 receptor monoclonal antibodies; bispecific anti-TNF- α and anti-IL-17 monoclonal antibodies.

For reference: Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):201-210 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-201-210>

Системные иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) – гетерогенная группа хронических воспалительных болезней человека, включающая ревматоидный артрит (РА), спондилоартриты (СпА) и псориатический артрит (ПсА), системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), синдром Шёгрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (полимиозит/дерматомиозит – ПМ/ДМ), антифосфолипидный синдром (АФС) и системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ) [1–3]. Актуальность проблемы ИВРЗ для современной медицины определяется их высокой распространенностью в популяции, трудностью ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом [4]. ИВРЗ – это не только наиболее тяжелые хронические заболевания человека, но и «модели» для изучения фундаментальных механизмов патогенеза и подходов к фармакотерапии других распространенных форм неинфекционных заболеваний, в том числе атеросклеротического поражения сосудов, злокачественных новообразований и др. Изучение проблем иммунопатологии ИВРЗ находится в центре внимания ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и в последние годы проводится в рамках двух основных направлений научных исследований: «Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний взрослых и детей» (№ 0514-2014-0002) и «Разработка концепции персонализированной медицины на основе инновационных технологий диагностики, лечения и профилактики аутоиммунных ревматических заболеваний» (№ 0514-2014-0031),

входящих в программу фундаментальных исследований государственных академий наук (2013–2020).

По современным представлениям, в основе патогенеза ИВРЗ лежит сложное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов – «дисбаланс» – (иммуно)регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды (инфекции, нарушение микробиоты кишечника, курение, пародонтит, ожирение, гиповитаминоз D и др.). Особое внимание привлечено к основным «провоспалительным» цитокинам – фактору некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 6 (ИЛ6), ИЛ1, ИЛ12, ИЛ23, ИЛ17 и др., относительное преобладание синтеза которых над «антивоспалительными» цитокинами (ИЛ4, ИЛ10, трансформирующий фактор роста β и др.) ассоциируется с развитием разнообразных локальных (поражение суставов) и системных (поражение почек, сердца, сосудов и др.) клинических проявлений, характерных для этих заболеваний [5, 6]. Фундаментальное значение в нарушении иммунной толерантности к собственным белкам при ИВРЗ играют дефекты Т-регуляторных (T_{рег}) клеток [7] и разнообразные эпигенетические дефекты, включающие метилирование ДНК, модификацию гистона и микроРНК [8]. Прогресс в изучении иммунопатологии ИВРЗ позволил идентифицировать наиболее важные «мишени» для терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) – «провоспалительные» цитокины и некоторые мембранные молекулы иммунокомпетентных клеток (так называемые «иммунные контрольные точки» –

immune check points), играющие фундаментальную роль в иммунопатогенезе ИВРЗ [9–12]. В последние годы специально разработано более 10 инновационных ГИБП (моноклональные антитела – мАТ – и рекомбинантные белки), ингибирующих активность перечисленных выше цитокинов и патологическую активацию Т- и В-клеток, их воспроизведенные формы, которые с успехом применяются в клинической практике для лечения ИВРЗ во всем мире, в том числе в России [9, 10]. Среди «провоспалительных» цитокинов наиболее изучена роль ФНО α , который считается доминирующим «провоспалительным» цитокином в патогенезе РА, анкилозирующего спондилита (АС) и ПсА, запуская продукцию других «провоспалительных» цитокинов (ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ17) [13]. Фундаментальная роль ФНО α в реализации основных повреждающих процессов при РА, АС, ПсА и ряде других ИВРЗ обусловила разработку ингибиторов ФНО α , способных ингибировать биологические эффекты этого цитокина [9].

Наряду с ФНО α , не менее перспективными терапевтическими «мишенями» при ИВРЗ являются ИЛ6 и ИЛ17. Напомним, что что ИЛ6 – плейотропный цитокин, который синтезируется многими «иммунными» клетками и проявляет широкий спектр провоспалительных биологических эффектов [14–17]. ИЛ6 осуществляет передачу внутриклеточного сигнала двумя путями: классическая сигнализация, обусловленная связыванием ИЛ6 с мембранным (м) ИЛ6 рецептором (Р), и транс-сигнализация (trans-signalling), механизмы которой определяются следующими факторами. Поскольку ИЛ6Р не имеет тирозинкиназного домена и не способен участвовать в передаче внутриклеточного сигнала, для чего необходим другой белок, представляющий собой мембранный гликопротеин с молекулярной массой 130 кДа – gp130 (ИЛ6Р β -цепь, CD130). Принципиально важное значение имеет тот факт, что наряду с мИЛ6Р существует растворимая (р) форма ИЛ6Р (без трансмембранного и цитоплазматического доменов), которая образуется за счет протеолитического расщепления, опосредуемого ADAM-17 и ADAM-10 (A Disintegrin and Metalloproteinase domain) и в меньшей степени альтернативного сплайсинга информационной (и) РНК гена ИЛ6. Связывание рИЛ6Р с ИЛ6 приводит к образованию комплекса, который обладает способностью связываться с gp130 и индуцировать передачу ИЛ6-зависимого активационного сигнала (транс-сигнализация) в клетках, не экспрессирующих мИЛ6Р. Оба пути сигнализации приводят к активации JAK (Janus family tyrosine kinase) тирозинкиназы (JAK1, JAK2 и Tyk2), в свою очередь вызывающей рекрутирование и фосфорилирование латентных факторов транскрипции STAT1 (signal transducers and activators of transcription 1) и STAT3, регулирующих синтез широкого спектра «провоспалительных» медиаторов. Полагают, что транс-сигнализация ИЛ6, связанная с экспрессией gp130, лежит в основе «патогенных» «провоспалительных» эффектов ИЛ6, в то время как классическая сигнализация, опосредуемая мИЛ6Р, в большей степени участвует в регуляции иммунного гомеостаза, в том числе подавлении воспаления, гемопоэзе, метаболизме липидов, глюкозы и поддержании целостности эпителиального барьера. В то же время необходимо иметь в виду, что ИЛ6Р-зависимая классическая сигнализация также участвует в индукции острофазового ответа, образовании

Th17- и Th22-клеток, пролиферации Th1-клеток и подавлении образования Foxp3 T_{reg}-клеток. В настоящее время ингибция ИЛ6, в первую очередь с использованием химерных мАТ к ИЛ6-рецепторам – тоцилизумаба, рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений в лечении ИВРЗ [15, 16] (см. таблицу). Успешные результаты применения тоцилизумаба создали предпосылки для разработки других препаратов, которые в перспективе могут сформировать новый класс ГИБП – ингибиторы ИЛ6, что будет не менее важным достижением фармакотерапии воспалительных заболеваний, чем создание ингибиторов ФНО α .

Семейство ИЛ17-цитокинов включает 6 основных лигандов: ИЛ17А, ИЛ17В, ИЛ17С, ИЛ17D, ИЛ17Е (ИЛ25) и ИЛ17F [18, 19]. Наиболее мощной «провоспалительной» активностью обладает ИЛ17А, который является «маркерным» цитокином Th17-типа иммунного ответа, играющего центральную роль в иммунопатогенезе ИВРЗ [20–22]. Наряду с Th17-клетками, ИЛ17 синтезируются многими клеточными популяциями, которые локализованы в различных тканях (легкие, слизистая оболочка кишечника, кожа и др.) и участвуют в регуляции врожденного иммунитета. ИЛ17 оказывает разнообразные (плейотропные) эффекты на различные клеточные

Спектр заболеваний, при которых продемонстрирована (или предполагается) эффективность мАТ к ИЛ6

Хронические заболевания	Острые заболевания с гиперцитокинемией
<p>Аутоиммунные болезни</p> <ul style="list-style-type: none"> РА* Ювенильный идиопатический артрит* ССД** Воспалительные миопатии АНЦА-СВ Ревматическая полимиалгия** Гигантоклеточный артериит** Артериит Такаюсу** Рецидивирующий полихондрит СКВ Аутоиммунная гемолитическая анемия Гемофилия А Нейромиелит зрительного нерва Синдром Когана 	<ul style="list-style-type: none"> Синдром высвобождения цитокинов Синдром системного воспалительного ответа Септический шок Гемофагоцитарный синдром Синдром активации рофагов
<p>Воспалительные заболевания</p> <ul style="list-style-type: none"> Болезнь Стилла взрослых Амилоидоз А RS3PE Болезнь Бехчета Увеит Болезнь Крона Аутовоспалительные синдромы Легочная артериальная гипертензия IgG4-ассоциированное заболевание 	
<p>Другие заболевания</p> <ul style="list-style-type: none"> Атеросклероз Сахарный диабет 2-го типа Атопический дерматит Боковой амиотрофический склероз Кахексия Множественная миелома Другие злокачественные опухоли 	

Примечание. * – официальная регистрация; ** – эффективность продемонстрирована в РПКИ.

популяции, что и определяет фундаментальное физиологическое (защита от инфекций) и патофизиологическое (хроническое иммунное воспаление) значение этого цитокина. Основная физиологическая функция Th17-клеток — иммунная защита организма от внеклеточных бактериальных и грибковых инфекций, проникающих в организм человека через эпителиальный и слизистый барьеры. ИЛ17А (а также ИЛ17F), связываясь с ИЛ17R, экспрессирующимися на клетках, участвующих в развитии воспаления (эндотелии сосудов, макрофагах, фибробластах, остеобластах и хондроцитах и др.), индуцирует продукцию широкого спектра других «провоспалительных» цитокинов и хемокинов. Следует, однако, подчеркнуть, что сам по себе ИЛ17 обладает относительно слабой активностью, но проявляет мощное синергическое действие с другими цитокинами (ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ22, интерферон γ — ИФН γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор — ГМ-КСФ) в отношении индукции и персистенции хронического воспаления. Особое значение может иметь синергизм между ИЛ17 и ФНО α , поскольку ИЛ17 стабилизирует иРНК ФНО α , тем самым усиливая его синтез, индуцирует экспрессию ФНО α -рецепторов типа II на различных клетках, участвующих в ФНО α -зависимом воспалении [20]. В настоящее время получены убедительные данные о важной роли Th17-иммунного ответа в патогенезе широкого круга ИВРЗ человека, включая РА, псориаз, СпА, ПсА, ССД, СШ, СКВ и др. [20–23]. На первый взгляд выглядит парадоксальным, но, хотя цитокины семейства ИЛ17 обладают широким (в определенной степени уникальным) спектром «провоспалительных» и деструктивных эффектов, при РА МАТ к ИЛ17А менее эффективны, чем ингибиторы других «провоспалительных» цитокинов (ФНО α , ИЛ6). В то же время при псориазе, ПсА и АС МАТ к ИЛ17А не только не уступают ингибиторам ФНО α , но даже превосходят их, а МАТ к ИЛ6 или его рецепторам малоэффективны или действуют только в отношении мышечно-скелетных проявлений при ПсА. Причины этого парадокса до конца не ясны. Предполагается, что это может быть связано с существованием определенных ИЛ17-зависимых субтипов РА, различной ролью цитокинов семейства ИЛ17 на разных стадиях заболевания (ранняя и поздняя) [24] и/или существованием реципрокных «обратных связей» между эффектами ИЛ17А и других «провоспалительных» цитокинов, в первую очередь ФНО α . Имеются данные о том, что ИЛ17А проявляет выраженный синергизм в отношении «провоспалительной» и деструктивной активности с ФНО α [25, 26]. Установлено, что «двойная» блокада ИЛ17 и ФНО α с помощью соответствующих антител к этим цитокинам более эффективно подавляет воспаление и деструкцию суставов при коллагеновом артрите у мышей, чем монотерапия каждым из них [27]. Примечательно, что у некоторых больных РА увеличение числа Th17-клеток и концентрации ИЛ17 в сыворотке крови ассоциируется с резистентностью к терапии ингибиторами ФНО α [28, 29], а на фоне лечения этими препаратами наблюдается парадоксальное нарастание числа Th17-клеток и синтеза p40 (общая субъединица ИЛ12 и ИЛ23) [29–31]. Создается впечатление, что ингибирование ФНО α не всегда контролирует Th17-тип иммунного ответа и даже может способствовать его активации [32]. Все это вместе взятое создает предпосылки для разработки новых подходов к лечению

ИВРЗ, связанных с «двойной ингибцией» ИЛ17 и ФНО α с использованием инновационных биотехнологических методов, основанных на «конструировании» так называемых биспецифических антител [33]. Предварительные данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что биспецифические антитела, связывающие ИЛ17 и ФНО α , сильнее ингибируют синтез «провоспалительных» цитокинов (ИЛ6, ИЛ8, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор — Г-КСФ) и матричные металлопротеиназы (ММП) в культуре синовиальных фибробластов, стимулированных ФНО α и ИЛ17, чем МАТ к ФНО α и ИЛ17 по отдельности [34]. В экспериментах на модели артрита у ФНО-трансгенных мышей установлено, что эти антитела эффективно подавляют воспаление и деструкцию суставов. В настоящее время в процессе разработки и клинической апробации находятся несколько биспецифических антител к ИЛ17/ФНО α , в том числе АВТ-122, включающие двойной вариабельный домен иммуноглобулина, один из Fab-фрагментов которого направлен против ФНО α , а другой — против ИЛ17, и COVA322 — рекомбинантная молекула, состоящая из полностью человеческих антител к ФНО α и фуомера (небольшой, с молекулярной массой 7 кДа, глобулярный белок), связывающего с высокой аффинностью ИЛ17А.

В 2001 г. в России была основана биотехнологическая компания «БИОКАД» — одна из немногих в мире компаний полного цикла создания лекарственных препаратов, от поиска молекулы до массового производства. Деятельность компании сосредоточена на разработке оригинальных и воспроизведенных (биоаналоги) препаратов в следующих терапевтических областях: онкология и аутоиммунные заболевания. В настоящее время на разных стадиях разработки находятся оригинальные ГИБП для лечения ИВРЗ. К ним относятся: VCD-085 — гуманизированное МАТ к ИЛ17, VCD-089 — человеческое МАТ к рецептору ИЛ6, VCD-121 — гуманизированное биспецифическое МАТ против ФНО α и ИЛ17.

Препарат VCD-085 (моноклональное антитело к интерлейкину 17)

Препарат VCD-085 представляет собой МАТ к ИЛ17А, состоящее из гуманизированных тяжелых и человеческих легких цепей. Антитело обладает высокой специфичностью к ИЛ17А. Аффинность препарата, определяемая термодинамической константой диссоциации (KD) комплекса VCD-085–ИЛ17А, составила $1,0 \cdot 10^{-12}$ моль/л, что говорит о высоком средстве препарата и цитокина. Модифицированный Fc-фрагмент антитела прочно связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), KD комплекса препарата VCD-085–FcRn составила $4,36–4,83 \cdot 10^{-10}$ моль/л, что увеличивает время нахождения молекулы в организме и позволяет снизить дозу препарата. Направленной модификации подвергся и CDR-регион антитела, что потенциально обеспечивает препарат низкой иммуногенностью.

Препарат VCD-085 прошел полный комплекс доклинических исследований и показал, что обладает специфической активностью *in vitro* и *in vivo*, низкой иммуногенностью, хорошо переносится животными и обладает низкой токсичностью. Специфическую активность VCD-085 *in vitro* определяли методом ингибирования ИЛ17А-зависимой продукции ИЛ6 в культуре клеток

HT1080. Количество высвобожденного ИЛ6 в клеточных супернатантах определяли иммуоферментным методом. Было показано, что препарат BCD-085 вызывает дозозависимое ингибирование продукции ИЛ6 культурой клеток HT 1080 в присутствии ИЛ17. Константа полумаксимального ингибирования (IC_{50}) BCD-085 составила около 6 нг/мл, или 40 рМ (при расчетной молекулярной массе антитела около 150 кДа). Если сравнивать IC_{50} препаратов того же класса: IC_{50} секукинумаба составляет 300–500 рМ, иксекизумаба – 50 рМ, – то, вероятно, эффективная схема дозирования нового препарата будет наиболее близка иксекизумабу. Специфическая противовоспалительная активность препарата *in vivo* была продемонстрирована на моделях аутоиммунного энцефаломиелита и коллаген-индуцированного артрита у яванских макак (*Macaca fascicularis*), которые являются чувствительным к действию препарата видом животных. На модели аутоиммунного энцефаломиелита (экспериментальная модель рассеянного склероза) оценивали динамику клинических признаков нейродегенеративных поражений, динамику Т-лимфоцитов, гистологические изменения на фоне введения препарата BCD-085 в дозах 8 и 40 мг/кг еженедельно на протяжении 4 нед. Животные были поделены на три группы (по три самца в каждой): в 1-й группе препарат BCD-085 вводился в дозе 8 мг/кг; во второй – 40 мг/кг; третья группа – контроль (плацебо – ПЛ). Групповое значение динамики выраженности клинических признаков представлено на рис. 1.

На фоне введения препарата BCD-085 отмечено уменьшение балла клинических проявлений нейродегенеративного процесса, отсутствие нарастания числа Т-лимфоцитов в периферической крови животных, при гистологическом исследовании снижение выраженности характерных нейродегенеративных изменений в паренхиме и оболочке головного и спинного мозга. В другом эксперименте, на лабораторной модели РА (коллаген-индуцированном артрите), изучали противовоспалительную активность BCD-085. Яванским макакам в двух группах вводили препарат BCD-085 в дозах 4 и 8 мг/кг еженедельно на протяжении 4 нед, животные третьей группы получали ПЛ, каждую группу составляло 4 животных. Для оценки воспаления измеряли площадь сустава, данные для 16 суставов каждого животного использовали для расчета значения процента площади воспаления (ППВ); также проводилось гистологическое изучение пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов. Зависимость среднего значения ППВ от срока эксперимента для экспериментальных и контрольной группы приведена на рис. 2.

Для всех животных групп, в которых вводился препарат BCD-085, были показаны более низкие значения ППВ суставов для всех временных точек исследования, в сравнении с животными контрольной группы. При гистологическом исследовании пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов животных хрящевая ткань и синовиальные оболочки не имели признаков поражения и воспалительной реакции. Таким образом, в обоих экспериментах введение препарата BCD-085 подавляло выраженность и интенсивность дегенеративных изменений, снижало активность воспаления. BCD-085 не вызывал токсических эффектов как при однократном, так и при многократном введении обезьянам, а также не об-

ладал местнораздражающим и иммунотоксическим действием. Эксперименты на клеточных тест-системах не обнаружили мутагенного и алергизирующего эффекта препарата.

В клиническом исследовании I фазы была охарактеризована фармакокинетика препарата при однократном подкожном введении в разных дозах здоровым добровольцам, а также показан благоприятный профиль безопасности. Включение добровольцев в исследование выполнялось последовательно, препарат BCD-085 вводился однократно в возрастающих дозах. Наблюдение за состоянием добровольцев осуществлялось на протяжении 71 дня с момента введения препарата и включало в себя комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Ввиду отсутствия случаев дозолимитирующей токсичности в общей сложности в исследование было включено 22 добровольца мужского пола; по данным анамнеза, стандартных клинических, лабораторных и инструмен-

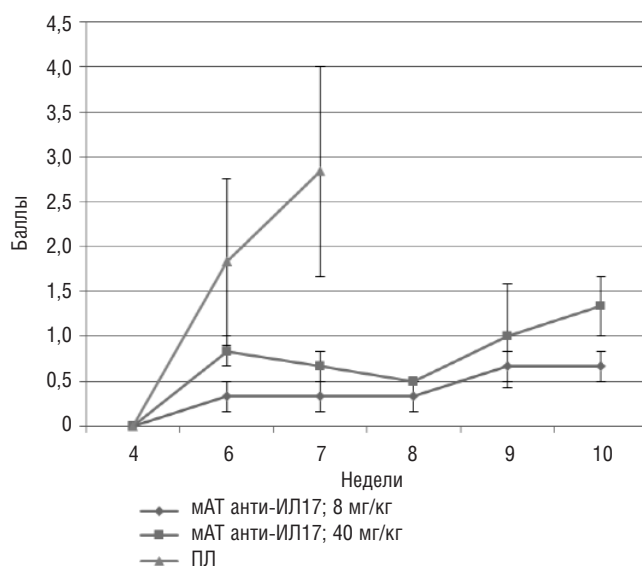


Рис. 1. Выраженность клинических признаков нейродегенеративных поражений в эксперименте на яванских макаках на модели экспериментального энцефаломиелита (МАТ анти-ИЛ17 – препарат BCD-085)

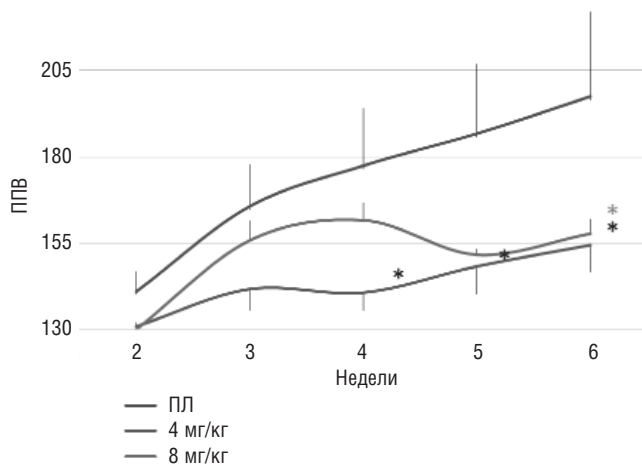


Рис. 2. Изменение значения ППВ суставов яванских макак в экспериментальных и контрольной группах животных. * – значение достоверно отличается от значения контрольной группы

тальных методов обследования каждый из включенных в исследование добровольцев имел верифицированный диагноз «здоров».

Исследуемый препарат характеризовался хорошей переносимостью. Большинство нежелательных явлений (НЯ) относилось к отклонениям лабораторных показателей (отклонения в клиническом и биохимическом анализе крови), характеризовались первой степенью тяжести и, по мнению исследователей, имели связь с исследуемым препаратом, классифицированную как «возможную». Местных реакций не зафиксировано. Не зарегистрировано явлений дозолимитирующей токсичности. Наиболее распространенными НЯ были нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, представленные повышением активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, зафиксированные у 9,09% включенных в исследование добровольцев. Реже встречались нарушения со стороны крови и лимфатической системы (один эпизод нейтропении). Общее число зарегистрированных НЯ составило 6 (27,27%), НЯ, не отвечающих критериям серьезных (СНЯ), — 5 (22,73%). В ходе исследования было зарегистрировано одно СНЯ, представленное закрытой черепно-мозговой травмой (сотрясанием головного мозга), возникшее у добровольца в результате ДТП и не имевшее связи с исследуемым препаратом. Степень тяжести СНЯ была расценена исследователями как третья. Летальных исходов на протяжении исследования зарегистрировано не было.

Исследование фармакокинетики у человека включало определение стандартных фармакокинетических показателей, позволяющих охарактеризовать распределение и выведение исследуемого препарата из организма при условии его однократного подкожного введения: AUC_{0-1344} [площадь под кривой «концентрация—время», AUC — от англ. «area under curve», от момента введения препарата до 1344 ч (57 дней) после введения]; $AUC_{0-\infty}$ (до бесконечности); C_{max} (максимальная концентрация мАТ против ИЛ17 в сыворотке крови); T_{max} (время достижения максимальной концентрации); $T_{1/2}$ (период полувыведения); K_{el} (константа скорости элиминации); CL (общий клиренс). Дополнительно были рассчитаны среднее время пребывания в организме молекулы препарата (MRT) и суммарная площадь под кривой произведения времени на концентрацию препарата в организме (AUMC). Показано, что концентрация препарата VCD-085 нарастает прямо пропорционально введенной дозе, достигая своего максимума в интервале 55–211 ч (в среднем 168 ч, т. е. к концу 1-й недели наблюдения), и затем постепенно снижается, при этом время элиминации препарата из организма здоровых добровольцев не зависит от количества введенного исследуемого вещества и является стандартным для препаратов мАТ, составляя в среднем 15–22 дня. Аналогичные результаты ранее были получены для наиболее близкого в отношении препарата VCD-085 аналога, препарата икзекизумаб («Элай Лилли»). Так же, как и в случае VCD-085, период полувыведения икзекизумаба варьировал от 14 до 16 дней, а максимальная концентрация и площадь под кривой «концентрация — время» имели дозозависимый характер [23]. Учитывая установленную в ходе исследования безопасность всех исследованных доз, а также данные предшествовавших испытаний биологической активности препарата VCD-085 в условиях *in vitro*, в рамках последующей клинической разработки препарата VCD-085 планируется изучить терапевтические эффекты его использования в ди-

апазоне доз от 40 до 120 мг. При этом, учитывая характер фармакокинетики, при использовании препарата VCD-085 по показаниям, характеризующимся активным воспалительным процессом, с целью максимально быстрого достижения терапевтического эффекта желательна применение нагрузочного алгоритма (еженедельное введение в течение 1-го месяца лечения с последующим поддерживающим использованием 1–2 раза в месяц).

Полученные результаты позволили продолжить клинические исследования II фазы у пациентов с псориазом, ПсА, СпА. В сентябре 2016 г. начато международное многоцентровое сравнительное двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование (РПКИ), направленное на установление терапевтически эффективной дозы препарата VCD-085 при его многократном применении у больных среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом. В исследование планируется включить 120 пациентов, у которых предшествовавшее системное лечение, в том числе использование ингибиторов ФНО α или ультрафиолетовое облучение, оказалось неэффективным или которые являются кандидатами для такого лечения. Пациенты будут получать препарат в дозах 40; 80; 120 мг еженедельно первые 3 нед, затем 1 раз в 2 нед до 10-й недели (всего 7 введений), группа контроля будет получать ПЛ. Основной конечной точкой исследования является число пациентов, достигших PASI75 к 12-й неделе лечения, в каждой группе. Дополнительно будут оценены критерии безопасности (доля пациентов, у которых развились НЯ, СНЯ, местные реакции), фармакокинетика, иммуногенность. Учитывая запланированный размер выборки (120 человек с бляшечным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени), для соблюдения оптимальных сроков проведения клинического исследования набор пациентов будет проводиться в таких ключевых центрах России и Белоруссии, как «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» и др.

В октябре 2016 г. началось международное многоцентровое РПКИ эффективности и безопасности многократного подкожного введения различных доз препарата VCD-085 больным активным АС. Планируется определить терапевтически эффективную и безопасную дозу препарата VCD-085 при его многократном использовании у больных активным АС. Предполагается включение в исследование 88 взрослых больных АС. Пациенты в каждой группе будут получать 40; 80 или 120 мг препарата VCD-085 еженедельно в течение первых 3 нед, затем 1 раз в 2 нед до 12-й недели включительно, в группе контроля будет использоваться ПЛ. Первичной конечной точкой исследования является доля больных, достигших ASAS20 к 16-й неделе лечения в каждой группе. Также на протяжении исследования будут оцениваться показатели активности и функциональных нарушений по индексам BASDAI, BASFI, ASDAS-CPB, BASMI, MASES, SF-36, профиль безопасности по доле пациентов с НЯ, СНЯ, показатели фармакокинетики, иммуногенность. Исследование будет проводиться на клинических базах России и Белоруссии, в таких центрах, как «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», «Иркутская городская клиниче-

ская больница №1», «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», «Казанский государственный медицинский университет», «Витебская областная клиническая больница» и др.

Препарат VCD-089 (моноклональное антитело к рецептору интерлейкина 6)

Препарат VCD-089 является мАТ к α -субъединице рецептора ИЛ6. Препарат представляет собой человеческое антитело с молекулярной массой около 150 кДа. В тестах *in vitro* специфическая активность препарата сравнивалась с препаратом Актемра® (МНН: тоцилизумаб, «Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд.», Швейцария). Специфическую активность препарата VCD-089 определяли с помощью антипролиферативного теста на культуре клеток В-лимфоцитов человека (DS-1), вызывая ингибирование роста клеток в культуре клеток DS-1 в присутствии мАТ против рецептора ИЛ6. Препарат VCD-089 оказывает антипролиферативное действие на культуру клеток DS-1, вызывая дозозависимое ингибирование роста клеток. Относительная специфическая активность образцов препарата VCD-089, измеренная относительно коммерческого препарата Актемра®, составляет от 90,95 до 125,76%. Препарат VCD-089 специфически связывается с антигеном рИЛ6Р и обладает высокой термодинамической константой связывания порядка от $3,42 \cdot 10^{-10}$ до $3,93 \cdot 10^{-10}$, препарат Актемра® обладает термодинамической константой связывания порядка $2,33 \cdot 10^{-8}$. Таким образом, препарат VCD-089 обладает большей аффинностью к растворимой форме рецептора ИЛ6 по сравнению с препаратом Актемра®. VCD-089 обладает более высоким сродством к неонатальному рецептору FcRn (KD составляет от $8,33 \cdot 10^{-10}$ до $9,54 \cdot 10^{-10}$), чем тоцилизумаб (KD составляет $1,9 \cdot 10^{-8}$), что обуславливает вероятно более продолжительное действие препарата VCD-089. Изучение антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) и комплемент-зависимой клеточной цитотоксичности (CDC) препарата VCD-089 проводили в сравнении с препаратом Актемра®. В методике определения ADCC в качестве клеток-мишеней использовали линию клеток В-лимфоцитов человека DS-1 (ATCC, США, кат. № CRL-11102), экспрессирующих рецептор ИЛ6, в качестве эффекторных клеток использовали мононуклеарные клетки крови человека. Оба антитела не вызывали дозозависимого лизиса клеток-мишеней в присутствии эффекторных клеток, исследование подтверждает отсутствие или очень слабую ADCC у VCD-089. CDC проверяли на линии клеток В-лимфоцитов человека DS-1 (ATCC, США, кат. № CRL-11102), экспрессирующих рецептор ИЛ6. В качестве источника комплемента использовали Normal Human Serum Complement (Quidel). В результате исследования не выявлено опосредованного комплементом лизиса клеток DS-1 в присутствии VCD-089 и контрольного антитела тоцилизумаб, что подтверждает отсутствие или очень слабую CDC у исследованных образцов. Фармакодинамическая активность препарата VCD-089 оценивалась при многократном введении яванским макакам (*Macaca fascicularis*) на модели коллаген-индуцированного артрита, определялась минимальная эффективная доза препарата. Препарат вводили в дозах 1,0 мг/кг (4 животных), 4,0 мг/кг (4 животных), 10,0 мг/кг (4 животных), 20,0 мг/кг (4 животных) подкормочно один раз в неделю на протяжении 7 нед. Эксперимент длился 11 нед. В течение всего срока эксперимента проводили оценку состояния

животных и выраженности воспалительной реакции, ППВ 16 мелких суставов. Зависимость среднего значения ППВ от срока эксперимента для экспериментальных и контрольной групп приведена на рис. 3.

Из представленных данных видно, что при введении препарата VCD-089 есть прямое дозозависимое изменение выраженности воспалительной реакции. Начиная с 9-й недели эксперимента ППВ у животных контрольной группы становится значимо больше, чем во всех экспериментальных группах, что сохраняется до момента окончания эксперимента (11-я неделя). Таким образом, достоверно меньшие значения оцениваемого параметра в группах 10,0 и 20,0 мг/кг на более ранних сроках могут свидетельствовать о большей эффективности препарата в данных дозах, в сравнении с 1,0 и 4,0 мг/кг. Значимые различия выраженности воспалительной реакции у животных контрольной и экспериментальных групп свидетельствуют о выраженном противовоспалительном действии исследуемого препарата в рамках используемой модели коллаген-индуцированного артрита на нечеловекообразных приматах. Зависимость значения ППВ от дозы вводимого препарата на момент окончания эксперимента (11-я неделя) представлена на рис. 4.

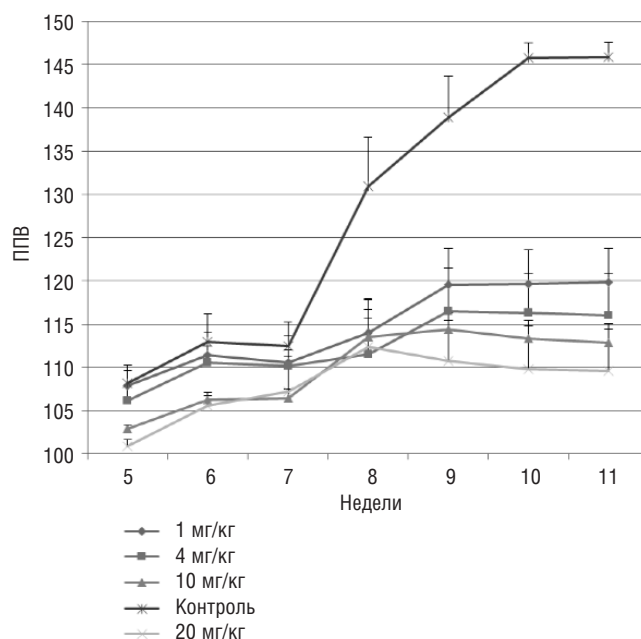


Рис. 3. Динамика значения ППВ (среднее арифметическое значение для групп)

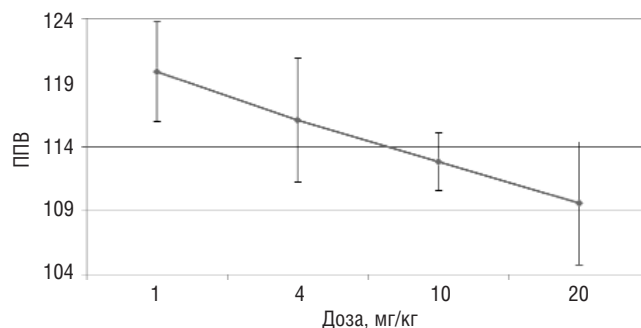


Рис. 4. Зависимость значения ППВ от дозы препарата VCD-089 для экспериментальных групп на момент окончания исследования

Проведенное гистологическое исследование показало, что препарат BCD-089 значительно снижает выраженность воспалительных и дегенеративных изменений хрящевой ткани в дозах 10,0 и 20,0 мг/кг. Исходя из этого, доза с минимальным предполагаемым биологическим эффектом препарата BCD-089 составляет 10 мг/кг. Препарат обладал хорошей переносимостью, низкой токсичностью при однократном и многократном введении.

Таким образом, препарат BCD-089 обладает рядом преимуществ. Препарат содержит только человеческий белок, в связи с чем ожидается низкая иммуногенность; низкая антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC) и комплемент-зависимая клеточная цитотоксичность (CDC) обусловлены низкой аффинностью константной части антитела к гамма-рецепторам иммуноглобулина G. Высокая специфичность и прочность связывания препарата с растворимым рецептором ИЛ6, неонатальным Fc-рецептором человека (за счет мутаций в CH₃-домене), по сравнению с тоцилизумабом, вероятно, обуславливают более продолжительное действие препарата BCD-089; следовательно, можно ожидать меньшей кратности инъекций при большей или равной по сравнению с аналогами эффективности.

В настоящее время эффекты применения препарата BCD-089 определяются в рамках I фазы клинических испытаний у здоровых добровольцев. Планируется дальнейшее изучение эффективности и безопасности препарата в ходе клинических исследований в популяции больных различными ревматическими заболеваниями.

Препарат BCD-121 (биспецифическое моноклональное антитело к фактору некроза опухоли и интерлейкину 17)

Разработано инновационное лекарственное средство на основе биспецифического мАТ к ФНОα и к ИЛ17 – BCD-121. Специфическая активность BCD-121 *in vitro* определялась по его способности блокировать ФНОα-зависимую цитотоксичность на клеточной линии WENI-13VAR (ATCC, кат. № CRL-2148)

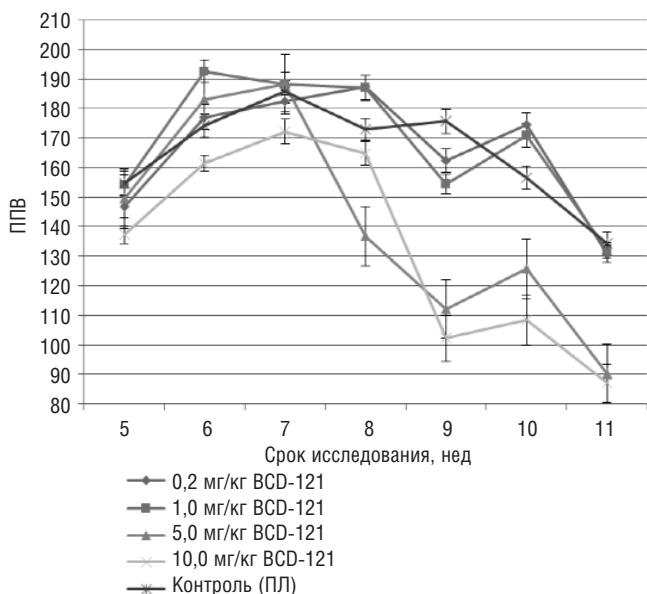


Рис. 5. Динамика значения ППВ (среднее арифметическое значение и средноквадратичная ошибка среднего для групп)

и ИЛ17А-зависимую продукцию ИЛ6 на клеточной линии HT1080 (ATCC, кат. № CCL-121), специфическая активность оценивалась в сравнении с препаратом Хумира® и МАТ к ИЛ17 (ЗАО «БИОКАД») соответственно. Было показано, что препарат BCD-121 блокирует ФНОα-зависимую цитотоксичность на клеточной линии WENI-13VAR и ингибирует ИЛ17А-зависимую продукцию ИЛ6. Относительная специфическая активность препарата BCD-121 в отношении ФНОα, измеренная относительно препарата Хумира®, составила от 379,97 до 396,84%. Относительная специфическая активность препарата BCD-121 в отношении ИЛ17, измеренная относительно МАТ к ИЛ17, составила от 183,11 до 323,91%. Таким образом, проведенные физико-химические исследования показали, что препарат BCD-121 обладает специфической активностью в части против ФНОα в 4 раза выше в сравнении с адалимумабом и в части против ИЛ17 в 2–3 раза выше в сравнении с МАТ против ИЛ17. Препарат BCD-121 специфически связывается с антигеном ФНОα, аффинность комплекса антитело–антиген имеет значения 10^{-12} М, также препарат связывается с ИЛ17А, аффинность комплекса антитело–антиген имеет значения 10^{-12} М. BCD-121 обладает высоким сродством к неонатальному рецептору FcRn (KD составляет in vivo на модели коллаген-индуцированного артрита препарат продемонстрировал специфическую противовоспалительную активность и низкую токсичность. В эксперименте были использованы четыре дозы препарата: 0,2 мг/кг (4 животных); 1,0 мг/кг (4 животных); 5,0 мг/кг (4 животных); 10,0 мг/кг (4 животных), в качестве ПЛ – ацетатный буферный раствор в эквивалентном объеме (4 животных). Введение препарата проводили на 5, 6, 7, 8, 9, 10-й неделях исследования (период введения препарата – 42 дня). Эксперимент длился 11 нед. В течение эксперимента проводили оценку состояния животных, динамики воспалительного ответа и выраженности деструктивных изменений суставных поверхностей, в зависимости от используемой дозы препарата BCD-121. Зависимость среднего значения ППВ от срока эксперимента для экспериментальных и контрольной групп приведена на рис. 5.

Из представленных экспериментальных данных видно дозозависимое изменение выраженности воспалительной реакции: при введении исследуемого препарата в дозах 5,0 и 10,0 мг/кг наблюдалась выраженная специфическая противовоспалительная активность BCD-121. При проведении гистологического исследования суставных поверхностей также было отмечено прямое дозозависимое изменение выраженности повреждения хрящевой ткани. Основываясь на приведенных данных, полученных в ходе исследования фармакодинамики препарата BCD-121 на модели коллаген-индуцированного артрита на приматах (*Macaca fascicularis*), определена минимальная доза с выраженной специфической противовоспалительной активностью – 5 мг/кг. В ходе эксперимен-

та не было зарегистрировано токсических, местнораздражающих действий препарата.

Полученные данные подтверждают специфическую активность препарата в отношении воспалительного процесса, низкую токсичность, что позволило продолжить исследование у людей в I фазе клинических исследований. II фаза клинических исследований планируется во 2-м полугодии 2017 г., в них будет определена эффективная и безопасная доза препарата у больных ИВРЗ.

Таким образом, разработанный в ЗАО «БИОКАД» препарат МАТ к ИЛ17 (BCD-085) является инновационным биотехнологическим продуктом. Его физико-химические, биологические, фармакокинетические и токсикологические свойства охарактеризованы в рамках ряда доклинических испытаний и клинического исследования I фазы у здоровых добровольцев. В ходе исследования II фазы планируется установить терапевтическую дозу препарата, а также получить данные о профиле безопасности, фармакокинетики и иммуногенности его многократного применения у пациентов с псориазом, АС. Данные, полученные по завершении исследования II фазы, будут обладать высокой научной ценностью и, возможно, помогут внедрить в медицинскую практику новый высокоэффективный препарат для лечения тяжелых аутоиммунных заболеваний.

В ходе доклинического изучения препарата BCD-089 было показано, что препарат обладает не меньшей специфической активностью, чем препарат Актемра®, и теоретически более продолжительным действием. Препарат

BCD-089 подавлял продукцию противовоспалительных цитокинов в тестах *in vitro*, достоверно уменьшал интенсивность суставного воспаления при коллаген-индуцированном артрите и обладал благоприятным профилем его безопасности. После успешного завершения клинических испытаний препарат может применяться при ряде аутоиммунных заболеваний.

Доклиническое изучение российского биспецифика BCD-121 также демонстрирует противовоспалительную активность препарата в тестах *in vitro* и *in vivo*, причем специфическая активность BCD-121 в отношении мишеней ФНОα и ИЛ17 в 2–3 раза выше, чем у моноцитокиновых антител адалимумаба и МАТ к ИЛ17. Планируется дальнейшее изучение препарата в ходе клинических исследований.

Таким образом, спектр разрабатываемых компанией ЗАО «БИОКАД» инновационных ГИБП открывает перспективы для эффективного и доступного лечения российских пациентов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и плана исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331 [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290-331].
2. Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet*. 2013;382:797-808. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61499-3
3. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278:369-95. doi: 10.1111/joim.12395
4. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. Вестник РАМН. 2015;70(2):169-82 [Nasonov EL, Alexandrova EN, Novikov AA. Autoimmune Rheumatic Diseases — Problems of Immunopathology and Personalized Treatment. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(2):169-82 (In Russ.)].
5. Wahren-Herlenius M, Dorner T. Immunopathogenetic mechanisms of systemic autoimmune diseases. *Lancet*. 2013;382:819-31. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60954-X
6. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2011;365:2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965
7. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430-7 [Nasonov EL, Alexandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T-regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):430-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
8. Wang Z, Wang Z, Lu Q. Epigenetic alterations in cellular immunity: new insight into autoimmune diseases. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41:645-60. doi: 10.1159/000457944
9. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 344 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 344 p.]
10. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-Пресс; 2013; 552 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013].
11. Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev*. 2015;67:280-309. doi: 10.1124/pr.114.009639
12. Zhang Q, Vignali DA. Co-stimulatory and co-inhibitory pathways in autoimmunity. *Immunity*. 2016 May 17;44(5):1034-51. doi: 10.1016/j.immuni.2016.04.017
13. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;12:49-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.169
14. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;15:448-57. doi: 10.1038/ni.3153
15. Liu X, Jones GW, Choy EH, Jones SA. The biology behind interleukin-6 targeted interventions. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:152-60. doi: 10.1097/BOR.0000000000000255
16. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 — новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических

- заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):416-27 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EY. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):416-27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1254
17. Kang S, Tanaka T, Kishimoto T. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *Int Immunol* 2015;27:21-9. doi: 10.1093/intimm/dxu081
 18. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*. 2010;129:311-21. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03240
 19. Gaffen SL. Recent advances in the IL-17 cytokine family. *Curr Opin Immunol*. 2011;23:613-9. doi: 10.1016/j.coi.2011.07.006
 20. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and Th17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:763-76. doi: 10.1038/nrd3794
 21. Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting. *Trends Molec Med*. 2016;22:230-41. doi: 10.1016/j.molmed.2016.01.001
 22. Benedetti G, Miossec P. Interleukin 17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2014;44:339-47. doi: 10.1002/eji.201344184
 23. Fragoulis GE, Siebert S, McInnes IB. Therapeutic targeting of IL-17 and IL-23 cytokines in immune-mediated disease. *Ann Rev Med*. 2016;67:337-53. doi: 10.1146/annurev-med-051914-0219444
 24. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:415-29. doi: 10.1038/nrrheum.2015.53
 25. Koenders MI, Marijnissen RJ, Devesa I, et al. Tumor necrosis factor-interleukin-17 interplay induces S100A8, interleukin-1 β , and matrix metalloproteinases, and drives irreversible cartilage destruction in murine arthritis: rationale for combination treatment during arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2329-39. doi: 10.1002/art.30418
 26. Zwerina K, Koenders M, Hueber A, et al. Anti IL-17A therapy inhibits bone loss in TNF- α -mediated murine arthritis by modulation of the T-cell balance. *Eur J Immunol*. 2012;42:413-23. doi: 10.1002/eji.201141871
 27. Notley CA, Inglis JJ, Alzabin S, et al. Blockade of tumor necrosis factor in collagen-induced arthritis reveals a novel immunoregulatory pathway for TH1 and TH17 cells. *J Exp Med*. 2008;205:2491-7. doi: 10.1084/jem.20072707
 28. Chen D, Chen Y, Chen H, et al. Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF- α therapy. *Arthritis Res Ther*. 2012;13:R126. doi: 10.1186/ar3431
 29. Alzabin S, Abraham S, Taher T, et al. Incomplete responses of inflammatory arthritis to TNF α blockade is associated with the Th17 pathway. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1741-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201024
 30. Van Hamburg JP, Asmawidjaja PS, Davelaar N, et al. TH17 cells, but not TH1 cells, from patients with early rheumatoid arthritis are potent inducers of matrix metalloproteinases and proinflammatory cytokines upon synovial fibroblast interaction, including autocrine interleukin-17A production. *Arthritis Rheum*. 2011;63:73-83. doi: 10.1002/art.30093
 31. Aerts NE, de Knop KJ, Leysen J, et al. Increased IL-17 production by peripheral T helper cells after tumour necrosis factor blockade in rheumatoid arthritis is accompanied by inhibition of migration-associated chemokine receptor expression. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2264-72. doi: 10.1093/rheumatology/keq224
 32. Taylor PC, Williams RO. Combination cytokine blockade: the way forward in therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:14-6. doi: 10.1002/art.38893
 33. Kontermann RE, Brinkman U. Bispecific antibodies. *Drug Discov Today*. 2015;20:838-47. doi: 10.1016/j.drudis.2015.02.008
 34. Fischer JA, Hueber AJ, Wilson S, et al. Combined inhibition of tumor necrosis factor α and interleukin-17 as a therapeutic opportunity in rheumatoid arthritis: development and characterization of a novel bispecific antibody. *Arthritis Rheum*. 2015;67:51-62. doi: 10.1002/art.38896