

УДК 615.34:616.34-002

DOI:10.14427/jipai.2024.2.84

## Молекулярные основы эффективности биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника

Л.М. Мосина, О.А. Киловатая, Л.В. Матвеева, И.Е. Трохина, М.В. Есина

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск

## Molecular basis conditioning efficacy of biological therapy in inflammatory bowel diseases

L.M. Mosina, O.A. Kilovataya, L.V. Matveeva, I.E. Trokhina, M.V. Esina

Ogarev Mordovia State University, Saransk

### Аннотация

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относят к группе хронических заболеваний, которая включает болезнь Крона и язвенный колит. Целью работы явился анализ научных данных об истории создания, применении и эффективности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в терапии ВЗК. Исследовали российские и зарубежные источники об использовании ГИБП для лечения ВЗК, представленные в научных электронных библиотеках и в информационной системе для врачей в 2018-2023 гг. Цель терапии ВЗК заключается в достижении и поддержании длительной клинико-эндоскопической ремиссии. Однако значительная часть пациентов невосприимчива к базисным препаратам, в связи с чем нуждается в применении новых фармакологических средств. Использование ГИБП позволяет улучшить состояние пациентов, не явивших в достаточной мере ответа на базисную терапию. В данном обзоре рассмотрены основные группы биологических препаратов, доступные в настоящее время в России.

### Ключевые слова

Биологическая терапия, моноклональные антитела, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – хроническое воспаление желудочно-кишечного тракта. В данную группу заболеваний включены две основные нозологические единицы: болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК). ВЗК остаётся одной из главных проблем гастроэнтерологии [1]. Несмотря на то, что численность пациентов с другими гастроэнтерологическими заболеваниями значительно превосходит количество пациентов с ВЗК по тяжести течения, частоте осложнений и смертности, ЯК и БК во всём мире занимают одну из ведущих позиций в структуре

### Summary

Inflammatory bowel disease (IBD) belongs to a group of chronic diseases that includes Crohn's disease and ulcerative colitis. The purpose of the work was to analyze scientific data on the history of the creation, use and effectiveness of genetically engineered biological drugs (GEBD) in the treatment of IBD. We examined Russian and foreign sources on the use of GEBD for the treatment of IBD, presented in scientific electronic libraries and in the information system for doctors in 2018-2023. The goal of IBD therapy is to achieve and maintain long-term clinical and endoscopic remission. However, a significant proportion of patients are resistant to basic drugs, and therefore require the use of new pharmacological agents. The use of GEBD can improve the condition of patients who have not sufficiently responded to basic therapy. This review examines the main groups of biological drugs currently available in Russia.

### Keywords

Biological therapy, monoclonal antibodies, inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis.

патологий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Точная причина возникновения ВЗК на данный момент неизвестна, поэтому медикаментозная терапия, способная полностью излечить больных, в настоящее время отсутствует.

Согласно стратегии «Тreat-to-target» главная цель лечения ВЗК определяется как достижение и поддержание долгосрочной клинико-эндоскопической ремиссии. Терапия воспалительных заболеваний кишечника, прежде всего, заключается в применении базисных препаратов 5-аминосалициловой кислоты (месалазин, сульфасалазин),

иммуносупрессоров (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат) и глюкокортикостероидов (будесонид, гидрокортизон, преднизолон, 6-метилпреднизолон). К сожалению, у значительной части пациентов данная терапия не позволяет достичь поставленных целей. За последнее десятилетие наблюдаются значимые успехи в терапии ВЗК с внедрением в практику сначала генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а затем и таргетных иммуносупрессоров (ТИС), способных точно воздействовать на основные механизмы развития болезни.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы следующие представители ГИБП для лечения ВЗК: ингибиторы фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) (Инфликсимаб, Адалимумаб, Голимумаб, Цертолизумаба пэгол), ингибиторы молекул адгезии- $\alpha 4\beta 7$ -интегрина (Ведолизумаб), ингибиторы интерлейкина (IL)-12 и IL-23 (Устекинумаб). К зарегистрированным в нашей стране ТИС относят препараты из класса ингибиторов янус-киназы (JAK) (Тофацитиниб, Упадацитиниб). Использование данных средств позволило улучшить лечение пациентов с ВЗК, не явивших в достаточной мере ответа на базисную терапию.

**Цель работы:** проанализировать данные об истории создания, применении и эффективности ГИБП в терапии ВЗК.

### Материалы и методы исследования

Провели анализ российских и зарубежных данных об использовании ГИБП для лечения ВЗК, представленных в научных электронных библиотеках eLibrary, Cochrane Library и в информационной системе для врачей Medscape в 2018-2023 гг.

### Лекарственная терапия ВЗК

Традиционные средства лечения ВЗК, такие как аминосалицилаты, глюкокортикостероиды и иммуносупрессоры по-прежнему являются основной линией терапии [2,3]. Данные лекарственные препараты обладают рядом преимуществ:

относительно небольшим размером (<1000 Да), стабильной структурой, меньшими затратами на изготовление и пероральным путём введения. К сожалению, несмотря на положительный ответ от использования данных средств, они обладают рядом побочных эффектов из-за их иммуносупрессивного, антиметаболического и иных малоизученных механизмов действия, кроме того, значительная часть пациентов рефрактерна к данной терапии [4].

Хроническое течение заболевания и неэффективность стандартных схем способствуют увеличению количества научных исследований в области новых методов терапии, позволяющих поддерживать длительную ремиссию у пациентов [5]. Препараты, содержащие моноклональные антитела, – это наиболее специфические средства лечения ВЗК, воздействуют на два основных пути: передачу сигналов цитокинов и транспорт иммунных клеток, тем самым позволяя достигнуть устойчивой ремиссии и держать под контролем воспалительный процесс, предупреждать осложнения [6]. Эти средства произвели революцию в лечении ВЗК (особенно его тяжёлых форм), а новые препараты изучаются и даже сравнительно быстро после создания начинают применяться в клинической практике.

Биологическая терапия используется с конца 1990-х годов для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с ВЗК [7]. Моноклональные антитела нацелены на ФНО- $\alpha$ , интегрин  $\alpha 4$  и молекулы цитокинов, такие как общая субъединица p40 IL-12 и IL-23 (табл. 1).

К основным недостаткам моноклональных антител относятся их стоимость и путь введения: внутривенный или подкожный, поскольку протеолитические ферменты ЖКТ могут их разрушить. Данные препараты имеют длительный период полувыведения, что облегчает соблюдение режима лечения, но также это может стать недостатком при развитии инфекционного заболевания, хирургическом вмешательстве

**Таблица 1. Основные биологические препараты (моноклональные антитела), одобренные для лечения воспалительных заболеваний кишечника в России**

Механизм	Тип антитела	Препарат	Показания	Способ введения
Анти-ФНО- $\alpha$	Химерный	Инфликсимаб	ЯК, БК	Внутривенно
Анти-ФНО- $\alpha$	Человеческий	Адалимумаб	ЯК, БК	Подкожно
Анти-ФНО- $\alpha$	Человеческий	Голимумаб	ЯК	Подкожно
Анти-ФНО- $\alpha$	Гуманизированный	Цертолизумаба пэгол	БК	Подкожно
Анти-IL-12/23 (p40)	Человеческий	Устекинумаб	ЯК, БК	Внутривенно, подкожно
Анти- $\alpha 4\beta 7$ интегрин	Гуманизированный	Ведолизумаб	ЯК, БК	Внутривенно

Примечание: ФНО – фактор некроза опухоли, IL – интерлейкин, ЯК – язвенный колит, БК – болезнь Крона

или беременности. Несмотря на оптимизацию биологической терапии, доля пациентов, у которых наблюдается первичное отсутствие ответа и вторичная потеря ответа на ГИБП, остаётся высокой, и примерно только 40% пациентов, реагирующих на биологическую терапию, поддерживают клиническую ремиссию в течение одного года [8]. Это подчёркивает потенциальный предел эффекта биологической монотерапии и неудовлетворённую потребность в оптимизации использования ГИБП и прогнозировании терапевтического ответа. Таким образом, пациентам нужны не только новые лекарства, но и оптимизированные стратегии лечения. Кроме того, могут быть полезны и другие методы лечения, а именно применение ТИС.

ТИС включают ингибиторы JAK, модуляторы рецепторов сфингозин-1-фосфата (ловушки лимфоцитов), ингибиторы фосфодиэстеразы и терапевтические средства на основе олигонуклеотидов. Как и упомянутые выше традиционные методы лечения ВЗК, данные препараты представляют собой небольшие химические структуры с коротким периодом полураспада, но имеют относительно низкую стоимость. Данные молекулы имеют меньшую эффективность, чем биологические препараты, как правило, менее специфический механизм действия и больший риск неуставленных побочных эффектов. Однако важным преимуществом является отсутствие у них иммуногенности.

### Анти-ФНО- $\alpha$ терапия

ФНО- $\alpha$  представляет собой плейотропный цитокин, который является прототипом члена большого семейства цитокинов, играющих важную роль в воспалении, апоптозе, пролиферации клеток. ФНО- $\alpha$  имеет важное значение для нормального иммунного ответа, но его чрезмерная активность способна индуцировать хронизацию воспалительного процесса и впоследствии приводить к аутоиммунным заболеваниям и повреждению тканей [9]. ФНО- $\alpha$  является важным в иммунопосредованном патогенезе ВЗК.

В 1998 году препарат из группы ингибиторов ФНО- $\alpha$  – Инфликсимаб – был зарегистрирован для лечения БК. Позже он стал использоваться для лечения пациентов с ЯК [10]. В России данный препарат применяется для пациентов с ВЗК с 2001 года. В настоящее время в нашей стране для терапии ВЗК используют: Инфликсимаб, Адалимумаб, Голимумаб, Цертолизумаба пэгол.

Антитела против ФНО- $\alpha$  блокируют секретлируемый ФНО- $\alpha$ , тем самым предотвращая пере-

дачу провоспалительного сигнала, что приводит к апоптозу Т-клеток и выработке противовоспалительных цитокинов. По результатам многочисленных клинических исследований предполагается, что антитела против ФНО- $\alpha$  инактивируют этот провоспалительный цитокин путём прямой нейтрализации. Тем не менее, учитывая сложность передачи сигналов ФНО- $\alpha$ , общепринято, что антитела против ФНО- $\alpha$  могут проявлять более сложные эффекты в дополнение к простой блокаде. Более того, в нескольких исследованиях было обнаружено, что аффинность различных иммуноглобулинов (Ig) к ФНО- $\alpha$  и их перекрёстному соединению с мембраносвязанным ФНО- $\alpha$  не одинакова между препаратами [11].

Инфликсимаб (Ремикейд) – рекомбинантное химерное мышино-человеческое моноклональное антитело IgG1. Он связывает как секретируемые, так и трансмембранные формы ФНО- $\alpha$  и вызывает клеточный лизис макрофагов и Т-клеток. Инфликсимаб вызывает и поддерживает клиническую и эндоскопическую ремиссию у пациентов с ВЗК, которые невосприимчивы или не реагируют на лечение базисными препаратами, и даже эффективен при лечении перианальных свищей. Период полувыведения инфликсимаба составляет приблизительно 14 дней, его вводят внутривенно в дозировке, основанной на весе, и обычно вводят каждые 4-8 недель после начального периода нагрузки (0-2-6 недель) [12,13]. Реакция на эту терапию индивидуальна. Более того, лечение анти-ФНО-препаратами не является всеобъемлющим, несмотря на его жизненно важную роль в лечении ВЗК. До 40% пациентов не реагируют на ингибиторы ФНО, и почти у 23-46% пациентов наблюдается вторичная потеря ответа через 1 год после начала анти-ФНО-терапии [9].

Адалимумаб (Хумира) представляет собой 100% человеческое рекомбинантное моноклональное антитело против ФНО, которое специфически связывается с ФНО- $\alpha$ . Это антитело регулирует воспалительную реакцию, блокируя процесс передачи сигнала, который вызывает воспалительную реакцию, путём связывания с рецептором ФНО, присутствующим в клеточной мембране [14]. Преимуществом данного препарата является более длительный период полувыведения, чем у инфликсимаба. Эта особенность требует менее частого подкожного введения.

Голимумаб (Симпони) – это рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывается и с мембраносвязанным, и с секретлируемым ФНО [15]. Данное

лекарственное средство обладает более высокой аффинностью связывания по сравнению с другими препаратами из данной группы. Ранние исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что голимумаб приводит к более мощной нейтрализации ФНО, следовательно, он более эффективен у пациентов, невосприимчивых к терапии инфликсимабом и адалимумабом, и имеет период полувыведения от семи до двадцати дней [16]. Голимумаб безопасен и остаётся эффективным после двух лет поддерживающей терапии.

Цертолизумаб пэгол (Симзия) – это модифицированное человеческое моноклональное антитело, которое регулирует нарушенный иммунный ответ путём контроля ФНО- $\alpha$  [17]. Данный препарат не усиливает апоптоз иммунных клеток, в отличие от инфликсимаба и адалимумаба, так как у него отсутствует Fc-фрагмент и имеет период полураспада до четырнадцати дней. Результаты некоторых исследований показали клинические преимущества у пациентов, невосприимчивых к другим ГИБП и имеющих поражения перианальной области [18].

Фармакокинетика антител к ФНО- $\alpha$  зависит от пути введения препарата. Внутривенная терапия менее иммуногенная и имеет более быстрое распространение, чем подкожная терапия. Выведение моноклональных антител из кровообращения происходит посредством протеолитического катаболизма после эндоцитоза в ретикулоэндотелиальной системе.

Большинству пациентов с ВЗК, получающих традиционные противовоспалительные препараты, необходимо перейти на лечение моноклональными антителами, а терапия анти-ФНО- $\alpha$  сыграла ключевую роль в снижении частоты хирургических вмешательств у пациентов с ВЗК. К сожалению, данная терапия обладает рядом недостатков: более трети пациентов не отвечают на индукционную терапию, а до 50% первоначально ответивших со временем перестают реагировать на лечение.

### Анти-интегриновая терапия

При первичной неэффективности лечения ВЗК вышеуказанными препаратами рекомендуется перейти на препарат с другим механизмом действия. Анти-интегриновая терапия блокирует действие интегрин на поверхность циркулирующих иммунных клеток и молекул адгезии эндотелиальных клеток, тем самым подавляя взаимодействие между лейкоцитами и кровеносными сосудами кишечника, а также избирательно предотвращает приток нейтрофильных грану-

лоцитов, которые опосредуют воспалительный процесс при ВЗК, в очаги поражения кишечника [19]. Данная группа препаратов рекомендована к применению у тех пациентов, кто не реагирует на анти-ФНО- $\alpha$  терапию. В настоящее время в России зарегистрирован только один препарат из этой группы – Ведолизумаб.

Интегрины представляют собой трансмембранные гликопротеины клеточной поверхности, которые опосредуют межклеточные взаимодействия и играют важную роль в пролиферации, передаче сигналов и транспорте иммунных клеток. Интегрины состоят из гетеродимеров, включающих  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицы, которые связываются с молекулами клеточной адгезии на других типах клеток или с внеклеточным матриксом. Имуноциты экспрессируют интегрины, которые связываются с тканеспецифичными молекулами клеточной адгезии, которые опосредуют их транспортировку из кровотока или лимфоидной ткани к специфическим периферическим тканям, включая ЖКТ (лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой кишечника). Описано несколько интегринов, обеспечивающих специфический транспорт в кишечник («кишечно-тропные интегрины»): интегрин  $\alpha 2\beta 2$ , связанный с функцией лейкоцитов, два  $\alpha 4$ -интегрин ( $\alpha 4\beta 1$  и  $\alpha 4\beta 7$ ) [20]. Интегрины опосредуют транспортировку и удержание иммунных клеток в ЖКТ, что доказывает их немаловажную роль в патогенезе ВЗК.

Ведолизумаб (Энтививо) – это гуманизированное моноклональное антитело к IgG1, которое связывается с  $\alpha 4\beta 7$  [21,22]. Ведолизумаб представляет собой интересный новый терапевтический вариант для лечения пациентов с ЯК средней и тяжёлой степени тяжести и БК, которые невосприимчивы либо к традиционным методам лечения, либо к анти-ФНО- $\alpha$ -препаратам [23]. Важно отметить, что он не вызывает сильных системных иммунодепрессивных эффектов, поскольку действует избирательно в кишечнике.

### Иная антицитокиновая терапия

Устекинумаб (Стелара) – это полностью гуманизированное моноклональное антитело IgG1k, которое связывает общую субъединицу p40 цитокинов IL-12 и IL-23, предотвращая их соединение с рецепторами и снижая активацию иммунных клеток, тем самым уменьшая симптомы активной БК. IL-12 состоит из гетеродимера p35 и p40, тогда как IL-23 состоит из субъединиц p19 и p40. В присутствии IL-12 активированный CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцит дифференци-

руется в Т-хелпер (Th) 1-го типа и увеличивает выработку интерферона- $\gamma$ . IL-23 способствует образованию Th17-го типа. Нейтрализация IL-12 и IL-23 ингибирует выработку цитокинов, участвующих в патогенезе БК, способствуя ремиссии заболевания [24-26].

Устекинумаб вызывает и поддерживает ремиссию при БК средней и тяжёлой степени, что благоприятно сказывается на течении заболевания. Внекишечные симптомы часто встречаются у пациентов с ВЗК и могут быть трудно поддающимися лечению. Было установлено [27], что устекинумаб является эффективной терапией, особенно в случаях дерматологических и ревматологических проявлений ВЗК.

### Терапия таргетными иммуносупрессорами

Ингибиторы JAK – это новая терапевтическая стратегия при ВЗК. Препараты данной группы являются первым низкомолекулярным средством лечения ВЗК и назначаются перорально. Поскольку они быстро попадают в системный кровоток, то обладают быстрым началом действия и могут вызывать скорый клинический ответ. По сравнению с ингибиторами ФНО- $\alpha$  или анти- $\alpha 4\beta 7$  интегрин ингибиторы JAK могут блокировать одну или несколько специфических молекул одновременно, тем самым потенциально улучшая терапевтический ответ [28].

Тофацитиниб (Яквинус) – первый пероральный низкомолекулярный ингибитор JAK, одобренный для применения при умеренной и тяжёлой активности ЯК после непереносимости, неадекватного ответа или потери ответа на традиционное лечение или биологическую терапию [29]. Данное лекарственное средство отличается от остальных ГИБП тем, что представляет собой перорально нацеленную синтетическую низкомолекулярную молекулу и действует на внутриклеточном уровне путём обратимого и конкурентного ингибирования JAK. Тофацитиниб быстро всасывается после приёма внутрь и быстро выводится из организма из-за короткого

периода полувыведения (3 часа), таким образом, обладает потенциальным двойным преимуществом скорого эффективного начала действия и выведения. Кроме того, тофацитиниб не является моноклональным антителом и, следовательно, обладает дополнительным преимуществом отсутствия риска иммуногенности [30].

Упадацитиниб (Ранвэк) – это пероральный, селективный и обратимый ингибитор JAK, который эффективно ослабляет действие множества провоспалительных цитокинов, вовлечённых в патогенез ВЗК [31]. Препарат одобрен для лечения взрослых пациентов с умеренной и тяжёлой активностью ЯК. Исследования по упадацитинибу продолжаются.

### Заключение

Многочисленные данные подтверждают эффективность и необходимость применения новых средств медикаментозной терапии для лечения пациентов с ВЗК – генно-инженерных биологических препаратов. К сожалению, на данном этапе основной проблемой в клинической практике остаётся невосприимчивость пациентов и потеря ответа на терапию ГИБП. Данные, опубликованные в открытых источниках, подтверждают целесообразность назначения при первичной неэффективности биологической терапии препаратов с другим механизмом действия. При потере ответа рекомендуется назначение иного препарата того же класса, увеличение дозы или сокращение интервалов между введениями.

Благодаря множеству новых методов лечения цель по сокращению численности пациентов с осложнённым течением ВЗК становится более достижимой. Продолжение исследований иммуннопатогенетических процессов, дисбиотических и молекулярно-генетических изменений при ВЗК в перспективе может способствовать созданию инновационных лекарственных препаратов.

Исследование поддержано внутривузовским научным грантом ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П.Огарёва» (прикладная НИР г/б 10-24).

### Литература

1. Мосина Л.М., Матвеева Л.В., Киловатая О.А., и др. Воспалительные заболевания кишечника как медико-социальная проблема. Современные проблемы науки и образования. 2022;6(2):30. doi:10.17513/spno.32261.
2. Головенко О.В., Хомерики С.Г., Иванова Е.В., и др. Воспалительные заболевания кишечника: клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики, принципы современной терапии. 2-е издание, доп. и перераб. М.: Прима Принт, 2022. 258 с.
3. Chang JY, Cheon JH. Pharmacogenetics-based personalized treatment in patients with inflammatory bowel disease: A review.

- Precision and Future Medicine. 2021;5(4):151-163. doi:10.23838/ pfm.2021.00128.
4. Dong Y, Xu T, Xiao G, et al. Opportunities and challenges for synthetic biology in the therapy of inflammatory bowel disease. Front. Bioeng. Biotechnol. 2022;10:909591. doi:10.3389/fbioe.2022.909591.
5. Zhang W, Michalowski CB, Belouqui A. Oral Delivery of Biologics in Inflammatory Bowel Disease Treatment. Front. Bioeng. Biotechnol. 2021;9:675194. doi:10.3389/fbioe.2021.675194.
6. Евдокимова Е.Ю., Чеснокова О.В., Мухина И.Л., и др. Сложные вопросы лечения воспалительных заболеваний

- кишечника в реальной клинической практике. Тихоокеанский медицинский журнал. 2019;3:76-79. doi:10.17238/Pmj1609-1175/2019.3.76-79.
7. Moreno LO, Fernández-Tomé S, Abalo R. Biological Treatments in Inflammatory Bowel Disease: A Complex Mix of Mechanisms and Actions. *Biologics*. 2021;1(2):189-210. doi:10.3390/biologics1020012.
  8. Xu YH, Zhu WM, Guo Z. Current status of novel biologics and small molecule drugs in the individualized treatment of inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol*. 2022;28(48):6888-6899. doi:10.3748/wjg.v28.i48.6888.
  9. Cai Z, Wang S, Li J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Front. Med*. 2021;8:765474. doi:10.3389/fmed.2021.765474.
  10. Milassin Á, Fábíán A, Molnár T. Switching from infliximab to biosimilar in inflammatory bowel disease: overview of the literature and perspective. *Therap. Adv. Gastroenterol*. 2019;12:1756284819842748. doi:10.1177/1756284819842748.
  11. Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, et al. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- $\alpha$  agents – Comparison among therapeutic TNF- $\alpha$  antagonists. *Cytokine*. 2018;101:56-63. doi:10.1016/j.cyt.2016.08.014.
  12. Bar P, Galiniak S, Bartusik-Aebisher D, et al. Infliximab in therapy of inflammatory bowels diseases. *Eur. J. Clin. Exp. Med*. 2019;17(1):79-82. doi:10.15584/ejcem.2019.1.13.
  13. Papamichael K, Lin S, Moore M, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2019;10. doi:10.1177/2040622319838443.
  14. Choi SY, Kang B. Adalimumab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Front. Pediatr*. 2022;10:852580. doi:10.3389/fped.2022.852580.
  15. Cunningham G, Samaan MA, Irving PM. Golimumab in the treatment of ulcerative colitis. *Therap. Adv. Gastroenterol*. 2019;12:1756284818821266. doi:10.1177/1756284818821266.
  16. Shealy DJ, Cai A, Staquet K, et al. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor  $\alpha$ . *MAbs*. 2010;2(4):428-439. doi:10.4161/mabs.12304.
  17. Okabayashi S, Yamazaki H, Yamamoto R, et al. Certolizumabpegol for maintenance of medically induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Data base Syst. Rev*. 2022;6(6):CD013747. doi:10.1002/14651858.
  18. Халиф И.Л., Нанаева Б.А., Шапина М.В., и др. Опыт применения цертолизумаба пэгола в лечении пациентов с болезнью Крона с перианальными поражениями. *Терапевтический архив*. 2018;4.
  19. Park SC, Jeon YT. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol*. 2018;24(17):1868-1880. doi:10.3748/wjg.v24.i17.1868.
  20. Gubatan J, Keyashian K, Rubin SJS, et al. Anti-Integrins for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Current Evidence and Perspectives. *Clin. Exp Gastroenterol*. 2021;14:333-342. doi:10.2147/CEG.S293272.
  21. Crooks B, Barnes T, Limdi JK. Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms. *Drugs Context*. 2020;9:2019-10-2. doi:10.7573/dic.2019-10-2.
  22. Белоусова Е.А., Козлов И.Г., Абдулганиева Д.И., и др. Иммунологические аспекты определения правильной последовательности биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника. Резолюция совета экспертов (Санкт-Петербург, 22 мая 2021 г.). *Альманах клинической медицины*. 2021;49(7):485-495. doi:10.18786/2072-0505-2021-49-060.
  23. Scribano ML. Vedolizumab for inflammatory bowel disease: From randomized controlled trials to real-life evidence. *World J. Gastroenterol*. 2018;24(23):2457-2467. doi:10.3748/wjg.v24.i23.2457.
  24. Макарчук П.А., Ломакина Е.Ю., Белоусова Е.А. Опыт применения Устекинумаба у пациентов с болезнью Крона с внекишечными проявлениями (псориаз). *Медицинский совет*. 2020;15:121-126. doi:10.21518/2079-701X-2020-15-121-126.
  25. Шапина М.В., Нанаева Б.А., Варданян А.В. Эффективность и безопасность Устекинумаба при болезни Крона (обзор литературы). *Колопроктология*. 2019;18,3(69):119-130.
  26. Шапина М.В. Теоретические аспекты назначения Устекинумаба в качестве первой линии терапии болезни Крона. *Медицинский совет*. 2023;17(8):175-180.
  27. Guillo L, D'Amico F, Danese S, et al. Ustekinumab for Extra-intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Review. *J Crohns Colitis*. 2021;15(7):1236-1243. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa260.
  28. Fernandez-Clotet A, Castro-Poceiro J, Panes J. Jak inhibition: the most promising agents in the IBD pipeline? *Curr. Pharm. Des*. 2019;25:32-40. doi:10.3389/fmed.2023.1089099.
  29. Liu E, Aslam N, Nigam G, et al. Tofacitinib and newer JAK inhibitors in inflammatory bowel disease-where we are and where we are going. *Drugs Context*. 2022;11:2021-11-4. doi:10.7573/dic.2021-11-4.
  30. Lefevre PLC, Vande Castele N. Clinical Pharmacology of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease. *J. Crohns Colitis*. 2020;14(2):S725-S736. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa014.
  31. Herrera-deGuise C, Serra-Ruiz X, Lastiri E, et al. JAK inhibitors: A new dawn for oral therapies in inflammatory bowel diseases. *Frontiers in Medicine*. 2023;10:1089099. doi:10.3389/fmed.2023.1089099.

## Сведения об авторах

Мосина Лариса Михайловна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». E-mail: larisamosina97@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6831-3116.

Киловатая Ольга Алексеевна – ассистент кафедры госпитальной терапии Медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». E-mail: olya.kilovataya@list.ru. ORCID: 0009-0007-0907-4734.

Матвеева Любовь Васильевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». E-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9342-3157.

Трохина Ирина Евгеньевна – доцент кафедры госпитальной терапии Медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». E-mail: trohina-07@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7493-3853.

Есина Марина Валентиновна – доцент кафедры диетологии, эндокринологии, гигиены с курсом неонатологии Медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». E-mail: esina.marina.val@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5318-2966.

Поступила 9.02.2024.