

## Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов

Симбирцев А.С.

Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов  
Россия, 197110, г. Санкт-Петербург, Пудожская ул., 7

### РЕЗЮМЕ

Цитокины – это уникальное семейство эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия. С точки зрения иммунофармакологии, цитокины могут быть выделены как отдельный класс иммунорегуляторных молекул, имеющих ряд общих биохимических свойств и плеiotропный тип биологического действия. В системе цитокиновой регуляции и снижение, и возрастание уровней цитокинов могут стать причиной патологии. В организме существует несколько механизмов контроля для предотвращения возрастания уровня цитокинов, что позволяет избежать развития патологических изменений, обусловленных их гиперпродукцией. Синтезируясь одновременно, цитокины формируют цитокиновую цепь, когда удаление любого звена приводит к разрыву всего механизма формирования иммунновоспалительного процесса.

У цитокинов как класса лекарственных препаратов есть безусловные преимущества, но и определенные недостатки, к которым относятся особенности фармакокинетики с коротким периодом циркуляции; побочные эффекты, связанные с плеiotропным механизмом биологического действия, инъекционные формы. Рациональные подходы к клиническому использованию цитокинов заключаются в разработке пролонгированных лекарственных форм препаратов цитокинов, создании препаратов для местного применения и методов персонализированной цитокиновой терапии.

**Ключевые слова:** цитокины, цитокиновая регуляция, цитокиновая терапия, иммунофармакология.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Для цитирования:** Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (1): 84–95. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-84-95>.

## Immunopharmacological aspects of the cytokine system

Simbirtsev A.S.

State Research Institute of Highly Pure Biopreparations  
7, Pudozhskaya Str., St. Petersburg, 197110, Russian Federation

✉ Симбирцев Андрей Семенович, e-mail: [simbirtsev@hpb-spb.com](mailto:simbirtsev@hpb-spb.com).

**ABSTRACT**

Cytokines represent a unique family of endogenous polypeptide mediators of intercellular interaction. From an immunopharmacological point of view cytokines can be marked out as a new, separate immunoregulatory molecule system and have some common biochemical properties and pleiotropic type of biological activity. In the cytokine regulatory system both reduction and elevation of cytokine levels can cause pathology. Several endogenous systems exist to control cytokine elevation and prevent tissue pathology. When synthesized simultaneously, cytokines form a cytokine chain. Deletion of any unit of this chain leads to the break in the formation of immunopathology. Cytokines as therapeutic preparations have evident advantages but also some limitations such as pharmacokinetics with short circulation period, adverse effects due to pleiotropic mode of action, and injectable drug forms. Rational design for clinical cytokine application could be linked with the development of prolonged and local drug forms or personalized cytokine therapy.

**Key words:** cytokine system, immunopharmacology.

**Conflict of interest.** The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The author states that there is no funding for the study.

**For citation:** Simbirtsev A.S. Immunopharmacological aspects of the cytokine system. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (1): 84–95. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-84-95>.

Цитокины – это уникальное семейство эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, насчитывающее около 300 индивидуальных веществ. К цитокинам относятся следующие основные группы медиаторов:

1. Интерфероны.
2. Интерлейкины.
3. Хемокины.
4. Цитокины из группы фактора некроза опухоли.
5. Ростовые и дифференцировочные факторы.

Цитокины разделяются на подсемейства и отдельные группы на основе структурно-функциональной классификации, где предпринята попытка учесть генетические особенности, биохимические свойства, строение рецепторов и биологические функции этих молекул [1]. Что же с точки зрения иммунофармакологии характеризует и объединяет цитокины как отдельный тип регуляторных молекул? Эти принципиально важные свойства заключаются в следующем.

Цитокины являются гликозилированными полипептидами с молекулярной массой (ММ) 5–50 кДа, могут состоять из одной, двух и более одинаковых или разных субъединиц, которые синтезируются различными по гистогенетическому происхождению типами клеток и далее либо секретируются, либо существуют в виде биологически активной мембранной формы. Все цитокины действуют на клетки-мишени посредством высокоаффинного взаимодействия со специфическими

рецепторными комплексами. Важнейшее свойство большинства цитокинов – плеiotропность биологического действия, когда одна молекула цитокина способна вызвать в организме одновременно несколько биологических эффектов вследствие экспрессии рецепторов на разных типах клеток в разных органах. С этим связана и частичная взаимозаменяемость биологического действия, когда принадлежащие к разным подгруппам цитокины могут иметь некоторые похожие биологические свойства. Цитокины в основном служат коротко-дистантными медиаторами и проявляют свои свойства при межклеточном взаимодействии либо локально в очаге воспаления или в лимфоидных органах. Однако некоторые цитокины проявляют свою активность системно, синтезируясь в одних органах, а действуя на клетки других, проникая туда по кровеносным и лимфатическим сосудам, как это делают гормоны.

Цитокиновая регуляция иммунитета осуществляется на всех этапах индивидуального развития и по разным направлениям:

1. Регуляция миграции клеток в эмбриогенезе, закладки и развития органов иммунной системы.
2. Контроль образования клеток иммунной системы путем регуляции костномозгового кроветворения и созревания лимфоцитов в тимусе.
3. Регуляция воспаления на местном и системном уровне.
4. Регуляция приобретенного иммунитета за счет контроля всех стадий антиген-специфиче-

ской пролиферации, дифференцировки и функциональной активности Т- и В-лимфоцитов.

#### 5. Регуляция регенерации тканей.

Регуляция этих основных функций делает цитокины ключевыми факторами патогенеза инфекционных, аллергических, аутоиммунных, аутовоспалительных заболеваний, метаболических нарушений и рака. При этом к патологии могут приводить как изменения количества одного или нескольких цитокинов, так и изменения баланса про- и противовоспалительных цитокинов либо цитокинов, регулирующих формы развития приобретенного иммунитета. Можно выделить три основных варианта нарушений продукции цитокинов при заболеваниях человека:

1. Недостаточность продукции (в том числе за счет подавления синтеза патогенами) – бактериальные, вирусные и другие инфекции.

2. Гиперпродукция – септический шок, аутовоспалительные и аутоиммунные процессы.

3. Дисбаланс продукции – аллергия, некоторые аутоиммунные реакции, некоторые инфекции, невынашивание беременности.

Как избыток, так и недостаток синтеза эндогенных цитокинов могут стать причиной развития патологии. Безусловно, ведущая роль в патогенезе целого ряда иммуновоспалительных процессов, часто служащих причиной формирования социально значимых заболеваний, ставят цитокины в ряд очень привлекательных молекул в плане возможного терапевтического использования. При этом многогранность биологических эффектов, одновременное комплексное действие на разные стороны регуляции иммунологических реакций делают весьма затруднительным отнесение цитокинов в какой-либо раздел любой из существующих классификаций иммунотропных препаратов. Видимо, целесообразно выделять цитокины как самостоятельный класс иммунорегуляторных молекул, причем для каждого из цитокинов должны быть описаны индивидуальный набор иммунорегуляторных свойств и возможные особенности назначения при различных заболеваниях.

В клинической практике существуют два принципиальных направления воздействия на систему цитокинов:

1. Цитокиновая терапия, направленная на устранение недостатка синтеза эндогенных цитокинов либо на временное увеличение концентрации нужных медиаторов с целью активации противоинфекционного или противоопухолевого иммунитета, усиления кроветворения, искусственного изменения баланса цитокинов при иммунопатологических состояниях, например

при аллергии. При этом следует учитывать, что больному в качестве лекарственных препаратов вводятся цитокины, синтез которых в определенных количествах происходит в организме. Поэтому при идеальном иммунофармакологическом контроле должна учитываться суммарная концентрация эндогенных и экзогенных цитокинов, позволяющая осуществить персонализированный подход к цитокиновой терапии.

2. Антицитокиновая терапия, направленная на блокирование биологического действия цитокинов в тех случаях, когда эндогенные цитокины синтезируются в избытке, или есть дисбаланс продукции, что становится причиной развития патологических изменений в органах и тканях.

Отдельным активно развивающимся терапевтическим направлением является генотерапия для коррекции генетических дефектов в системе цитокинов либо изменения баланса синтеза эндогенных цитокинов при иммуновоспалительных процессах и лечении опухолей.

Цитокины связываются со специфическими рецепторами и действуют на клетки-мишени в наноконцентрациях, поэтому получение, очистка и стандартизация значимого количества этих медиаторов из естественных источников для лечебного использования практически невозможны. Будущее цитокиновой терапии связано с генно-инженерными препаратами, получаемыми с использованием высокопродуктивных штаммов-продуцентов, в том числе эукариотических клеток. Получение генно-инженерных препаратов цитокинов основано на воспроизводстве структурно-функциональных аналогов биологически активных молекул, синтезируемых клетками организма. Смысл производства данных препаратов заключается в повторении методами биотехнологии уникальных биологических свойств молекул, созданных природой в течение миллионов лет эволюции и не имеющих равных среди искусственно конструируемых лекарств.

Получаемые биотехнологическими методами рекомбинантные аналоги цитокинов не только повторяют биологические свойства природных молекул, но могут быть генетически модифицированы с целью достижения иммунофармакологических свойств, нужных для вводимых извне лекарственных препаратов, например получения пролонгированных лекарственных форм.

Преимущества применения рекомбинантных цитокинов в качестве лекарственных средств заключаются в следующем:

1. Индивидуальные, полностью охарактеризованные по биохимическим и биологическим свой-

ствам рекомбинантные молекулы, идентичные эндогенным цитокинам.

2. Стандартизованный процесс производства и контроля качества.

3. Иммунофармакологическая характеристика и известный механизм действия.

4. Возможность сочетания с химиотерапией и другими способами терапии.

Сказанное может быть проиллюстрировано на примере рекомбинантного эритропоэтина (ЭПО) – одного из первых и до сих пор наиболее востребованных генно-инженерных препаратов на основе цитокинов. ЭПО применяется для лечения любых видов анемии, но является препаратом выбора у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, когда помимо очистительной функции почек, корректируемой гемодиализом, нарушается функция синтеза эндогенного ЭПО клетками почечного эпителия. У взрослых практически весь ЭПО синтезируется в почках. В нормальных физиологических условиях устанавливается конститутивный невысокий уровень экспрессии гена и происходит синтез ЭПО, достаточный для поддержания нормального эритропоэза. У здорового взрослого человека ЭПО постоянно находится в плазме крови в концентрациях 10–15 мМЕ/мл. При травмах и больших кровопотерях скорость образования эритроцитов может увеличиваться в 10–12 раз, и это связано с 1 000-кратным возрастанием уровня экспрессии гена ЭПО и ростом его концентрации в плазме периферической крови до 10 000 мМЕ/мл. Период полужизни ЭПО в плазме крови человека составляет 6–10 ч.

При почечной недостаточности этот физиологический механизм регуляции синтеза ЭПО по принципу отрицательной обратной связи не срабатывает, клетки пораженного эпителия не могут справиться с потребностями увеличения его продукции, и постепенно развивается состояние анемии с соответствующими гематологическими и кардиологическими осложнениями. В этом случае введение в организм больного препарата рекомбинантного ЭПО полностью заменяет эндогенный цитокин. Назначение ЭПО должно проводиться в строго подобранных дозировках в некоторых случаях индивидуально, так как недостаточные дозы не смогут в полном объеме компенсировать явления анемии, а передозировка может привести к серьезным нежелательным последствиям в виде гиперпродукции эритроцитов, нарушениям гематокрита и т.д.

Биологически активный ЭПО должен обязательно быть гликозилирован. Кроме того, гли-

козилирование имеет значение для оптимальных показателей фармакокинетики при введении в организм человека. Именно особенности гликозилирования стали основой создания препарата ЭПО с улучшенными показателями фармакокинетики. Новый препарат под названием «дарбэпоэтин» – пример пролонгированной формы, полученной генно-инженерным способом путем изменения аминокислотного остатка в последовательности белка. Это практически не сказалось на биологической активности, но привело к появлению нового сайта для интенсивного гликозилирования, увеличению молекулярной массы ЭПО за счет углеводных остатков, существенному изменению фармакокинетики, значительному увеличению времени циркуляции введенного рекомбинантного препарата в организме и увеличению биодоступности. Дарбэпоэтин может вводиться пациентам 1 раз в неделю, тогда как при лечении анемии у больных с почечной недостаточностью стандартные препараты ЭПО вводят 3 раза в неделю [2].

Все это касается регуляции эритропоэза, но ЭПО является типичным плейотропным цитокином, обладающим еще рядом интересных свойств. Оказалось, что рецепторы ЭПО, кроме эритроидных предшественников различных стадий дифференцировки, экспрессируются на клетках эндотелия, эпителиальных, гладкомышечных клетках, астроцитах, нейронах. ЭПО активирует систему фактора роста сосудистого эндотелия и его рецепторов и тем самым стимулирует рост сосудов, а также блокирует апоптоз клеток путем активации транскрипционного фактора Vcl-2 и инактивации каспаз [3]. Следовательно, ЭПО при травмах кроме прямой активации эритропоэза для компенсации кровопотери стимулирует неоангиогенез, увеличивает пролиферацию и выживаемость клеток для обеспечения посттравматической регенерации тканей. В этом заключается смысл плейотропного биологического действия большинства цитокинов как класса биологических молекул, когда на первый взгляд совершенно разнонаправленные эффекты в итоге складываются в единую систему обеспечения восстановления гомеостаза. В случае ЭПО – это усиление эритропоэза и одновременно стимуляция регенерации при травмах. При этом одна и та же молекула стимулирует разные физиологические функции, необходимые для восстановления нарушенного гомеостаза на уровне целостного организма.

Возвращаясь к особенностям гликозилирования цитокинов, следует отметить, что нали-

чие некоторого количества углеводных остатков является обычным явлением для этого класса белков. Углеводные остатки важны для оптимальной фармакокинетики, блокирования сайтов для действия протеолитических ферментов и блокирования эпитопов для возможного формирования аутоантител. В отличие от ЭПО, гликозилирование чаще всего не сказывается на биологической активности большинства цитокинов, однако оказывает влияние на фармакокинетику. Данные закономерности можно проследить на примере сравнения различных препаратов рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Г-КСФ является одним из важнейших ростовых факторов для нейтрофильных гранулоцитов, основных участников реакций врожденного иммунитета. Главное направление клинического использования Г-КСФ – восстановление числа гранулоцитов в периферической крови, сниженного в результате химиотерапии рака.

В настоящее время в клинической практике используются два основных варианта рекомбинантного Г-КСФ человека: негликозилированный Г-КСФ, получаемый в *E. coli*, и гликозилированный Г-КСФ, получаемый из трансформированных клеток СНО (Chinese hamster ovary cells). Присоединение углеводов абсолютно не влияет на взаимодействие с рецептором и на биологическую активность, и по клиническим данным гликозилированный и негликозилированный Г-КСФ ничем не отличаются друг от друга. Тем не менее гликозилированный Г-КСФ имеет лучшую фармакокинетику и больший период полувыведения из кровотока (различия составляют 12–17%), поэтому при его клиническом использовании могут быть применены несколько меньшие дозировки. В клинике также применяется препарат Г-КСФ с пролонгированным действием на основе полиэтиленгликоля, что позволяет уменьшить число введений препарата и улучшить фармакокинетику с достижением более плавной кривой изменения концентрации Г-КСФ в циркуляции [4].

Препараты на основе интерферона I типа (ИФН) являются классическим примером многогранного биологического действия цитокинов. Среди разных типов ИФН наибольшим преимуществом в плане клинического использования обладает интерферон альфа-2b, так как эта форма ИФН вызывает минимальный рост титра нейтрализующих аутоантител при длительных либо повторных курсах лечения вирусных инфекционных заболеваний и опухолей. ИФН проявляют следующие биологические свойства:

1. Прямое противовирусное действие за счет индукции экспрессии интерферон-стимулированных генов и синтеза продуктов этих генов, обладающих противовирусной активностью [5, 6].

2. Активация функций натуральных киллеров, обладающих способностью лизировать инфицированные вирусом клетки [7].

3. Усиление экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I класса, необходимое для увеличения эффективности представления вирусных антигенов инфицированными клетками цитотоксическим Т-лимфоцитам и их распознавания [8].

4. Усиление функциональной активности цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов для антиген-специфического лизиса вирус-инфицированных клеток-мишеней [9].

5. Стимуляция дифференцировки и функциональной активности CD4+ Т-лимфоцитов хелперов 1-го типа (Th1) для усиления клеточного противовирусного иммунитета.

6. Подавление активности FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов (T-reg) для снижения их ингибирующего влияния на развитие противовирусного иммунитета [10].

В результате помимо прямого антивирусного действия на любые клетки, в том числе не относящиеся к клеткам иммунной системы, активируются механизмы как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Это пример того, как одна небольшая молекула цитокина с ММ почти в 10 раз меньше ММ молекул антител способна за счет плейотропного типа биологического действия активировать совершенно разные механизмы защитных реакций с участием разных типов клеток, направленные на выполнение одной цели – удаление проникшего в организм вируса.

Преимущество интерферонов перед другими противовирусными препаратами заключается в том, что на клеточном уровне ИФН обладает противовирусной активностью в отношении практически всех типов ДНК- и РНК-вирусов, запуская в клетках программу экспрессии ИФН-стимулированных генов и синтеза антивирусных защитных факторов. На уровне организма ИФН активирует реакции врожденного (НК-клетки) и приобретенного (модуляция активности различных типов Т-лимфоцитов) противовирусного иммунитета. Поэтому все ИФН кроме противовирусной активности обладают также иммунорегуляторным действием, и это важно знать не только иммунофармакологу, но и клиническому иммунологу при назначении данных препаратов. В результате комплексного действия ИФН происходит вовле-

чение всех возможных противовирусных механизмов в организацию единой защитной реакции организма против внедрившегося вируса. Этим ИФН выгодно отличается от большинства противовирусных химических препаратов, обладающих лишь отдельными типами противовирусного действия обычно в отношении узкого круга тех или иных вирусов. К какой группе иммуномодуляторов может быть отнесен лекарственный препарат ИФН, если он одновременно действует на врожденный и приобретенный иммунитет? Пример ИФН еще раз убеждает, что цитокины как разновидность эндогенных иммуномодуляторов должны быть выделены в особую группу.

Помимо интерферонов наиболее ярко многогранное действие с множеством биологических эффектов проявляется у так называемых провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 1, фактора некроза опухоли (ФНО), ИЛ-6. Эти цитокины стимулируют местную и системную воспалительную реакцию с участием всех известных механизмов провоспалительного действия с дальнейшим переходом к активации приобретенного иммунитета. В клинической практике препараты на основе рекомбинантного ИЛ-1 бета обладают колоссальным лечебным потенциалом для стимуляции противoinфекционного иммунитета в случае вторичных иммунодефицитных состояний; для активации костномозгового кроветворения, прежде всего восстановления миелопоэза после курсов химиотерапии у больных раком; для усиления регенерации при кожных ранах и трофических язвах. То есть в реальной медицинской работе удалось научиться применить по назначению многочисленные и в то же время уникальные свойства одного из плейотропных провоспалительных медиаторов [11].

Однако иногда в клинической практике плейотропный тип биологической активности препаратов цитокинов может иметь и негативные последствия, так как ведет к целому ряду побочных эффектов, обычно в виде повышения температуры, развития гриппоподобного комплекса и т.п. В физиологических дозах (например, указанных в инструкции по применению препарата рекомбинантного ИЛ-1 бета) эти явления минимальны, но даже небольшое превышение дозировок при введении больному может привести к их развитию, т. е. у препаратов цитокинов очень мал диапазон между терапевтической и токсической дозами. И это одна из серьезных иммунофармакологических проблем терапевтического использования цитокинов. Если это так, то возникает вопрос, как эндогенные цитокины функционируют

в организме, в частности цитокины, обладающие мощным провоспалительным потенциалом?

Характер действия цитокинов зависит от их уровня в биологических средах организма. В относительно низких, правильнее сказать, нормальных физиологических концентрациях, цитокины абсолютно необходимы для формирования местной воспалительной реакции в тканях и противoinфекционного ответа. При этом следует учесть, что индукция синтеза провоспалительных цитокинов и интерферонов I и III типов и их появление в тканях служат выполнению конкретной цели, например быстрой блокаде и удалению попавшего в организм патогена и восстановлению структуры органов. Длительное хроническое возрастание уровня цитокинов может приводить к нарушениям иммунологической реактивности. Кратковременное увеличение при острых вирусных и бактериальных инфекциях ведет к индукции экспрессии генов противoinфекционного ответа, активации клеток иммунной системы, подавлению репликации вирусов и усилению фагоцитоза микроорганизмов. В то же время длительное увеличение уровня цитокинов при хронических инфекциях может приводить к индукции синтеза иммуносупрессорных медиаторов: ИЛ-10 и трансформирующего ростового фактора бета (ТРФβ), нарушениям клеточного состава и структуры лимфоидных органов, фиброзированию тканей [12–15].

Острое возрастание уровня цитокинов в циркуляции приводит к развитию защитной системной воспалительной реакции, иногда называемой цитокиновым штормом, в некоторых случаях с характерными клиническими проявлениями, и физиологически оправдано, так как требуется для вовлечения всех органов и систем организма для организации единой защитной реакции при серьезном нарушении гомеостаза. Однако патологически высокая концентрация провоспалительных цитокинов может вызвать септический шок и гибель организма. В ситуациях, когда уровень цитокинов длительное время превышает физиологическую концентрацию, они становятся уже не медиаторами защиты, а медиаторами развития патологии, а в случаях острого нарастания уровня при септическом шоке, остром отеке легких – медиаторами смерти.

В связи с этим появилось понимание того неоспоримого факта, что цитокины при неадекватном синтезе могут оказывать повреждающее действие на ткани и быть причиной развития патологии различных органов. На этом базисе сформировались цитокиновая теория развития

заболеваний [16, 17] и понятие цитокин-опосредованных заболеваний. При несбалансированном остром или хроническом увеличении продукции эндогенные цитокины служат причиной развития целого ряда известных цитокин-опосредованных аутоиммунных, аутовоспалительных, аллергических заболеваний и сепсиса, а также сравнительно недавно описанных проявлений метаболического синдрома [18], синдромов иммунного восстановления при ВИЧ-инфекции [19], активации синтеза цитокинов при терапии рака CAR T-лимфоцитами [20] и некоторых других состояниях.

Важно, что цитокины при всех перечисленных вариантах развития заболеваний не являются первичными медиаторами патологии за исключением состояний, связанных с наследственными генетическими нарушениями цитокиновой регуляции. Действие цитокинов – составная часть иммунопатогенеза большинства заболеваний, и они выступают как медиаторы нарушенной неправильной работы иммунной системы. С учетом данных особенностей функционирования системы цитокинов сформировалось отдельное направление терапии, названное антицитокиновой терапией, связанной с удалением из организма или блокированием биологической активности эндогенных цитокинов.

Успехи этой терапии очевидны, прежде всего, при аутоиммунных, а также и при многих других иммуновоспалительных заболеваниях. Но на самом деле природой давно созданы антицитокиновые механизмы контроля и четко организована тонкая регуляция любого возможного увеличения концентрации в тканях. Уже локально в местах синтеза и действия цитокинов клетки-мишени продуцируют особый тип специфических рецепторов, связывающих молекулы цитокинов и блокирующих их биологическую активность. Подобные растворимые рецепторы, связывающие цитокины с высокой аффинностью, сравнимой с мембранными рецепторами, описаны для основных провоспалительных цитокинов: ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, для ИЛ-2 и ряда других [21–24]. На клеточном уровне проведение сигнала и активация клеток после связывания цитокинов с мембранными рецепторами регулируются с помощью внутриклеточных белков – супрессоров цитокинового сигналинга (suppressors of cytokine signaling, SOCS). Появляясь в цитоплазме клеток, SOCS связываются с молекулами Janus киназ и блокируют весь путь передачи сигнала с участием транскрипционных факторов STAT (signal transducer and activator of transcription) [25]. Экспрессия и синтез растворимых рецепторов и вну-

триклеточных SOCS усиливаются вместе с увеличением синтеза цитокинов и служат для контроля превышения их физиологических концентраций по принципу отрицательной обратной связи.

Важнейший для системы цитокинов уровень контроля связан с конститутивным синтезом и постоянной циркуляцией в плазме периферической крови специфических блокаторов многих провоспалительных цитокинов. Для ИЛ-1 – это рецепторный антагонист ИЛ-1 (РАИЛ-1), для ИЛ-36 – РАИЛ-36. Эти белки высокоаффинно взаимодействуют с рецепторами указанных цитокинов, но не способны обеспечить проведение сигнала, при этом рецепторы оказываются занятыми и недоступными для биологически активных агонистов. РАИЛ-1 находится в плазме крови в достаточно высокой концентрации до 1 нг/мл [26], и увеличение уровня ИЛ-1 блокируется предсуществующим ингибитором, выполняющим роль своеобразного буфера. Лишь значительное возрастание концентрации ИЛ-1 в межклеточном пространстве и затем в циркуляции может сместить равновесие в сторону проявления биологического действия агониста. Для ИЛ-18 также существует специфический ингибитор, который действует несколько иначе, прямо связывая и нейтрализуя действие ИЛ-18 в биологических жидкостях.

Косвенным образом в оптимизации синтеза цитокинов участвуют и клоны Т-регуляторных лимфоцитов с фенотипом  $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ , синтезирующие противовоспалительные цитокины ИЛ-10, ИЛ-35 и ТРФβ. Т-рег подавляют активацию и синтез цитокинов клонами Тх1, Тх2, Тх17 и за счет этого выполняют функции контроля гиперактивации иммунной системы [27].

Наконец, на уровне организма в контроле уровня цитокинов участвует нейроэндокринная система. Появление провоспалительных цитокинов в кровотоке приводит к быстрому и значительному увеличению синтеза стероидных гормонов в клетках коры надпочечников. Иммуносупрессивное действие стероидных гормонов как раз связано с подавлением экспрессии генов цитокинов. В данном случае также действует механизм отрицательной обратной связи для контроля чрезмерного повышения синтеза цитокинов. Таким образом, в организме существует несколько механизмов контроля для предотвращения возрастания уровней цитокинов, что позволяет избежать развития патологических изменений, обусловленных их гиперпродукцией.

Почему необходим такой разносторонний контроль за избыточным синтезом цитокинов,

становится понятно из анализа клинических проявлений последствий нарушений этих механизмов в силу генетических дефектов, функциональных изменений регуляции или ятрогенных воздействий. Исследованные к настоящему времени генетические дефекты, касающиеся системы цитокинов, затрагивают гены самих цитокинов, их рецепторов и внутриклеточных молекул, обеспечивающих проведение активационного сигнала после взаимодействия цитокинов со специфическими рецепторами. Обычно мутации в генах цитокинов и регуляторных молекул приводят к нарушению развития защитных реакций организма. При этом клинические проявления связаны с развитием характерных для каждого генетического дефекта инфекционных заболеваний, вызванных вирусными, бактериальными или грибковыми патогенами [28]. Именно эти разные клинические черты каждого иммунодефицита, связанного с цитокиновой регуляцией, представляют собой бесценный материал для понимания конкретной роли отдельных цитокинов в регуляции противомикробного иммунитета и иммунной системы в целом у человека.

Однако есть группа генетических дефектов, связанных с мутациями в генах, обеспечивающих регуляцию синтеза цитокинов. Эти мутации приводят к нарушениям нормальной регуляции либо касаются генов антагонистов цитокинов, о роли которых сказано выше, и ведут не к снижению, а, напротив, к повышению синтеза цитокинов. Такие нарушения описаны для ИЛ-1, ИФН $\alpha$  и некоторых других медиаторов и объединены понятием аутовоспалительных синдромов. Клинически аутовоспалительные синдромы характеризуются эпизодическими неинфекционными воспалительными проявлениями: необъяснимыми приступами лихорадки, кожными высыпаниями, серозитами, артралгиями, миалгиями, которые обычно разрешаются самопроизвольно. Эти симптомы не связаны с классическими проявлениями аутоиммунных процессов, в основном вызванных нарушениями приобретенного иммунитета, а зависят от генетических дефектов функционирования системы цитокинов [29, 30].

С увеличением синтеза ИЛ-1 ассоциированы несколько незначительно различающихся по клиническим проявлениям аутовоспалительных синдромов, связанных с различными мутациями в гене *NLRP3*, кодирующем один из белков в составе инфламмосомы. Эти генетические дефекты приводят к нарушению нормального функционирования инфламмосом, отсутствию должного контроля за активностью фермента каспазы-1,

возрастанию уровня процессинга предшественника и образования зрелого биологически активного ИЛ-1 $\beta$  [31]. Суть проявлений хронического аутовоспаления вследствие нарушения нормальной работы инфламмосом, ведущей к гиперпродукции ИЛ-1 $\beta$ , подтвердилась после открытия еще одного уникального первичного иммунодефицита, обусловленного мутацией гена *РАИЛ-1* и названного DIRA (deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist) [32]. Мутация гена *IL1RN* приводит к нарушению синтеза РАИЛ-1, падению его уровня в организме и отсутствию контроля за синтезом ИЛ-1. Клинические проявления при гомозиготном варианте наследования развиваются в детском возрасте и связаны с формированием асептического мультифокального остеомиелита, периостита и пустулезных кожных высыпаний. Терапия препаратом рекомбинантного РАИЛ-1 (анакинра), препаратами моноклональных антител к ИЛ-1 $\beta$  или растворимых рецепторов ИЛ-1 приводит к быстрому и полному купированию всех клинических симптомов, подтверждая ключевую роль ИЛ-1 $\beta$  в развитии патологии [33]. Частота встречаемости этих синдромов очень низка, однако они дают совершенно определенный ответ на вопрос, что происходит в организме при гиперпродукции ИЛ-1. Эти проявления связаны с изменениями системы кровотока, полиорганным воспалением с вовлечением суставов, глаз и нервной системы.

В последние годы у человека описаны также генетические дефекты, связанные с повышенным синтезом ИФН I типа вследствие мутаций в генах, регулирующих его синтез. Хроническое повышение синтеза ИФН вызывает активацию клеток иммунной системы, синтез провоспалительных цитокинов и поэтому тоже может стать причиной развития аутовоспалительной патологии. В 2011 г. был предложен термин интерферопатии I типа (type I interferonopathy) [34], который в последнее время трансформировался в более широкое понятие аутовоспалительных заболеваний, связанных с ИФН (IFN-mediated autoinflammatory diseases, IMAD). Среди них есть несколько отдельных моногенных заболеваний, названных синдромами Экарди – Гутьер (Aicardi – Goutières) по фамилиям французских авторов, впервые описавших их клинические проявления [35]. Синдром Экарди – Гутьер проявляется уже в раннем детстве повышением уровня ИФН $\alpha$  в ликворе с проявлениями церебральной атрофии, лейкодистрофии, образованием кальцификатов мозговой ткани при отрицательных результатах серологического исследования на внутриутробные

инфекции. Причиной патологии является стерильное воспаление в результате гиперпродукции ИФН.

Недостаточность синтеза ИФН при генетических дефектах у человека приводит к нарушениям нормального противовирусного ответа с развитием тяжелых вирусных инфекций (менингиты и энцефалиты). В то же время повышение синтеза ИФН может приводить к развитию острого асептического воспаления с развитием дисфункции органов при тяжелых вирусных инфекциях, а хроническая гиперпродукция, в том числе при генетических интерферопатиях, – к формированию аутоиммунных заболеваний и аутовоспалительных синдромов. Следовательно, на примере одного из главных провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 и на примере ключевого противовирусного цитокина – ИФН становится ясно, что в системе цитокиновой регуляции и снижение, и возрастание уровней цитокинов могут стать причиной патологии. Из этих выводов и стоит строить подходы к правильному иммунофармакологическому пониманию дозировок и схем назначения препаратов рекомбинантных цитокинов. То же относится и к терапевтическому воздействию на эндогенные цитокины в варианте антицитокиновой терапии.

Интересно, что анализ результатов антицитокиновой терапии, проведенной у десятков тысяч пациентов в основном для лечения аутоиммунных заболеваний, показал незаменимую роль каждого цитокина в иммунорегуляции. Действительно, блокирование одного лишь ФНО приводит к учащению развития инфекций (в частности, растет выявляемость туберкулеза). Назначение антицитокиновой терапии, специфически блокирующей только ИЛ-1 бета, тоже ведет к росту частоты развития инфекционных осложнений. Изучение спектра клинических проявлений при наследственных дефектах генов конкретных цитокинов и их рецепторов у человека также подтвердило уникальность и незаменимость каждого медиатора. При лечении больных ревматоидным артритом антицитокиновая терапия, приводящая к блокированию ИЛ-1, и ИЛ-6, дает сходные клинические эффекты, заключающиеся в подавлении аутоиммунного воспаления и в значительном улучшении клинической симптоматики. У провоспалительных цитокинов не оказалось той взаимозаменяемости, которая могла бы быть ожидаема на основании анализа спектра перекрывающихся проявлений биологической активности.

Это означает, что в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний цитокины формируют не

цитокиновую сеть с высокой взаимозаменяемостью и дублированием функций (как считалось ранее), а скорее цитокиновую цепь с уникальными функциями, когда удаление любого звена цепи приводит к разрыву всего механизма формирования иммуновоспалительного процесса. У каждого конкретного больного значение отдельных звеньев такой цепи в развитии патологии отличается и должно служить основанием для персонализированных подходов к антицитокиновой терапии. В клинической практике существует несколько биомаркеров, помогающих сделать такой выбор при назначении терапии. У больных ревматоидным артритом в транскриптоме клеток синовиальной оболочки суставов найдено четыре основных фенотипа, каждый из которых отличается уникальным спектром экспрессируемых генов, отражающих количественный и качественный состав активированных резидентных и привлеченных клеток. Обнаруженные фенотипы коррелируют с разным клиническим ответом на терапию моноклональными антителами против ФНО и ИЛ-6 и могут стать важным шагом в направлении персонализированной биологической терапии аутоиммунных заболеваний [36, 37].

Обобщая фармакологические свойства цитокинов как класса лекарственных препаратов, следует признать, что у них есть как безусловные преимущества, так и определенные недостатки. Проблемы применения цитокинов в медицине можно сформулировать следующим образом:

1. Фармакокинетика – короткий период нахождения в циркуляции, составляющий для некоторых препаратов рекомбинантных цитокинов лишь десятки минут. Это не препятствует проявлению цитокинами биологического действия на клетки-мишени, несущие специфические рецепторы, однако ограничивает продолжительность эффектов в организме, делая действие цитокинов импульсным.

2. Побочные эффекты, связанные с плейотропным механизмом биологического действия.

3. Инъекционные формы, так как цитокины представляют собой полипептиды и не могут быть использованы перорально.

4. Индивидуальные особенности функционирования системы цитокинов. Пожалуй, при клиническом использовании цитокинов как нигде приобретает особую важность развитие персонализированной терапии.

Перечисленные недостатки лекарственных средств на основе молекул рекомбинантных цитокинов послужили основанием для интенсивных экспериментальных исследований, направленных

на поиски решения данных проблем. В связи с этим в последние годы наблюдается активное развитие новых рациональных подходов к клиническому использованию цитокинов. Среди них можно выделить следующие:

1. Разработка пролонгированных лекарственных форм препаратов цитокинов, имеющих улучшенные показатели фармакокинетики, например, препараты пролонгированного пэгилированного ИФНа и Г-КСФ, препараты пролонгированного ЭПО – дарбэпоэтин.

2. Создание лекарственных форм препаратов для местного применения с целью осуществления адресной доставки цитокинов и предотвращения нежелательных побочных эффектов (аэрозоли, мази, гели, капли, биодеградируемые губки, свечи и т.п.).

3. Разработка способов индивидуализированной цитокиновой терапии, основанной на исследовании уровней продукции эндогенных цитокинов и анализе генетических особенностей (в том числе, изучение функционального полиморфизма генов).

4. Генотерапия с помощью введения в клетки костного мозга, тканей суставов или опухолей генов цитокинов с векторами, обеспечивающими достаточный уровень локальной экспрессии целевого белка.

Среди перечисленных подходов наибольшее развитие получило создание новых лекарственных форм для местного применения препаратов цитокинов, особенно разработка мазевых и аэрозольных лекарственных форм. Разработка сухих и жидких аэрозольных форм с заданным размером частиц позволяет создавать условия доставки цитокинов в нужные отделы дыхательной системы. Например, аэрозольный препарат интерферона с большим диаметром частиц будет в основном задерживаться и оседать в области носоглотки, миндалин и трахеи, тогда как мелкодисперсные варианты этого аэрозольного препарата могут проникать более глубоко в легкие. Последний вариант можно использовать и для системного введения цитокинов через легкие, обладающие большой площадью поверхности для всасывания введенных аэрозольно препаратов.

Одним из наиболее перспективных способов клинического применения ИФНа может быть его использование для местного применения при лечении больных острой риновирусной инфекции и гриппом в эпидемический период. В этом случае может быть реализовано свойство ИФН подавлять размножение любого типа вируса, что очень важно при отсутствии на практике воз-

можности быстро определить, какой тип вируса вызвал конкретную эпидемическую вспышку. В настоящее время препараты ИФНа в виде капель, спрея и аэрозольной формы для местного интраназального применения разработаны и прошли клинические исследования, которые подтвердили их высокую эффективность.

Не менее перспективно создание мазевых форм препаратов цитокинов. Мазевые лекарственные формы обладают целым рядом уникальных свойств, например, способностью создавать депо для постепенного дозированного выхода цитокинов в ткани, меняя фармакокинетику этих лекарств. Развитие данного направления привело к созданию специальных содержащих цитокины мазей, биодеградируемых пленок и раневых покрытий, которые могут быть нанесены непосредственно на раневую поверхность.

Из приведенных данных очевидно, что цитокины как класс биологически активных соединений имеют свои особые иммунофармакологические свойства. Лекарственные препараты на основе цитокинов находят все более широкое применение в клинической практике для лечения широкого круга социально значимых иммунозависимых заболеваний. Разработка и внедрение этих препаратов должны проводиться с учетом целого ряда уникальных свойств, что позволит достичь еще более впечатляющих успехов в клиническом применении препаратов цитокинов и терапевтическом воздействии на систему эндогенных цитокинов.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант, 2018: 512. [Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis and therapy of human diseases. St. Petersburg: Foliant Publ., 2018: 512 (in Russ.).]
2. Sankaran V.G., Weiss M.J. Anemia: progress in molecular mechanisms and therapies. *Nat. Med.* 2015; 21 (3): 221–230. DOI: 10.1038/nm.3814.
3. Brines M., Cerami A. Discovering erythropoietin's extra-hematopoietic functions: biology and clinical promise. *Kidney Int.* 2006; 70 (2): 246–250. DOI: 10.1038/sj.ki.5001546.
4. Lyman G. Pegfilgrastim: a granulocyte colony-stimulating factor with sustained duration of action. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2005; 5 (12): 1635–1646. DOI: 10.1517/14712598.5.12.1635.
5. Schoggins J.W., Rice C.M. Interferon-stimulated genes and their antiviral effector functions. *Curr. Opin. Virol.* 2011; 1 (6): 519–525. DOI: 10.1016/j.coviro.2011.10.008.
6. Molleston J.M., Cherry S. Attacked from All Sides: RNA Decay in Antiviral Defense. *Viruses.* 2017; 9 (1). pii: E2. DOI: 10.3390/v9010002.

7. Martinez J., Huang X., Yang Y. Direct action of type I IFN on NK cells is required for their activation in response to vaccinia viral infection in vivo. *J. Immunol.* 2008; 180 (3): 1592–1597. DOI: 10.4049/jimmunol.180.3.1592.
8. Lindahl P., Gresser I., Leary P., Tovey M. Interferon treatment of mice: enhanced expression of histocompatibility antigens on lymphoid cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1976; 73 (4): 1284–1287. PMC430248.
9. Welsh R., Bahl K., Marshall H., Urban S. Type 1 interferons and antiviral CD8 T-cell responses. *PLoS Pathog.* 2012; 8 (1): e1002352. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002352. 2012. V.8:e1002352.
10. Srivastava S., Koch M.A., Pepper M., Campbell D.J. Type I interferons directly inhibit regulatory T cells to allow optimal antiviral T cell responses during acute LCMV infection. *J. Exp. Med.* 2014; 211 (5): 961–974. DOI: 10.1084/jem.20131556.
11. Симбирцев А.С. Интерлейкин-1. Физиология, патология, клиника. СПб.: Фолиант, 2011: 480. [Simbirtsev A.S. Interleukin-1. Physiology, pathology, clinic. St. Petersburg: Foliant Publ., 2011: 480 (in Russ.)].
12. Ng C.T., Oldstone M.B. IL-10: achieving balance during persistent viral infection. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2014; 380: 129–144. DOI: 10.1007/978-3-662-43492-5\_6.
13. Tinoco R., Alcalde V., Yang Y., Sauer K, Zuniga E.I. Cell-intrinsic transforming growth factor- $\beta$  signaling mediates virus-specific CD8<sup>+</sup> T cell deletion and viral persistence in vivo. *Immunity.* 2009; 31 (1): 145–157. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.06.015.
14. Wang Y., Swiecki M., Cella M., Alber G., Schreiber R.D., Gilfillan S., Colonna M. Timing and magnitude of type I interferon responses by distinct sensors impact CD8 T cell exhaustion and chronic viral infection. *Cell Host Microbe.* 2012; 11 (6): 631–642. DOI: 10.1016/j.chom.2012.05.003.
15. Teijaro J.R. Type I interferons in viral control and immune regulation. *Curr. Opin. Virol.* 2016; 16: 31–40. DOI: 10.1016/j.coviro.2016.01.001.
16. Dinarello C.A. Biological basis for interleukin-1 in disease. *Blood.* 1996; 87 (6): 2095–2147. PMID: 8630372
17. Tracey K.J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (2): 289–296. DOI: 10.1172/JCI30555.
18. Freitas Lima L.C., Braga V.A., do Socorro de França Silva M., Cruz J.C., Sousa Santos S.H., de Oliveira Monteiro M.M., Balarini C.M. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association. *Front. Physiol.* 2015; 6: 304. DOI: 10.3389/fphys.2015.00304.
19. French M.A., Lenzo N., John N., Mallal S.A., McKinnon E.J., James I.R., Price P., Flexman J.P., Tay-Kearney M.L. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2000; 1 (2): 107–115. PMID: 11737333
20. Norelli M., Camisa B., Barbiera G., Falcone L., Purevdorj A., Genua M., Sanvito F., Ponzoni M., Doglioni C., Cristofori P., Traversari C., Bordignon C., Ciceri F., Ostuni R., Bonini C., Casucci M., Bondanza A. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat. Med.* 2018; 24 (6): 739–748. DOI: 10.1038/s41591-018-0036-4.
21. Boraschi D., Tagliabue A. The interleukin-1 receptor family. *Semin. Immunol.* 2013; 25 (6): 394–407. DOI: 10.1016/j.smim.2013.10.023.
22. Kalliolias G.D., Ivashkiv L.V. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016; 12 (1): 49–62. DOI: 10.1038/nr-rheum.2015.169.
23. Jones S.A., Scheller J., Rose-John S. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J. Clin. Invest.* 2011; 121 (9): 3375–3383. DOI: 10.1172/JCI57158.
24. Rubin L.A., Kurman C.C., Fritz M.E., Biddison W.E., Boutin B., Yarchoan R., Nelson D.L. Soluble interleukin-2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *J. Immunol.* 1985; 135 (5): 3172–3177. PMID: 3930598.
25. Wormald S., Hilton D.J. Inhibitors of cytokine signal transduction. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (2): 821–824. DOI: 10.1074/jbc.R300030200.
26. Hurme M., Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1beta genes. *Eur. J. Immunol.* 1998; 28 (8): 2598–2602. DOI: 10.1002/(SICI)1521-4141(199808)28:08<2598::AID-IMMU2598>3.0.CO;2-K.
27. Rudensky A. FoxP3 and dominant tolerance. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol.* 2005; 360 (1461): 1645–1646. DOI: 10.1098/rstb.2005.1731.
28. Picard C., Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.L., Chatila T., Conley M.E., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Holland S.M., Klein C., Nonoyama S., Ochs H.D., Oksenhendler E., Puck J.M., Sullivan K.E., Tang M.L., Franco J.L., Gaspar H.B. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J. Clin. Immunol.* 2015; 35 (8): 696–726. DOI: 10.1007/s10875-015-0201-1.
29. McDermott M., Aksentijevich I., Galon J., McDermott E.M., Ogunkolade B.W., Centola M., Mansfield E., Gadina M., Karenko L., Pettersson T., McCarthy J., Frucht D.M., Aringer M., Torosyan Y., Teppo A.M., Wilson M., Karaarslan H.M., Wan Y., Todd I., Wood G., Schlimgen R., Kumarajeewa T.R., Cooper S.M., Vella J.P., Amos C.I., Mulley J., Quane K.A., Molloy M.G., Ranki A., Powell R.J., Hitman G.A., O’Shea J.J., Kastner D.L. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999; 97 (1): 133–144. PMID: 10199409.
30. Martorana D., Bonatti F., Mozzoni P., Vaglio A., Percepe A. Monogenic Autoinflammatory Diseases with

- Mendelian Inheritance: Genes, Mutations, and Genotype/Phenotype Correlations. *Front. Immunol.* 2017; 8: 344. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00344.
31. Hoffman H., Mueller J., Broide D., Wanderer A., Kolodner R. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat. Genet.* 2001; 29 (3): 301–305. DOI: 10.1038/ng756.
  32. Aksentjevich I., Masters S.L., Ferguson P.J., Dancey P., Frenkel J., van Royen-Kerkhoff A., Laxer R., Tedger U., Cowen E.W., Pham T.H., Booty M., Estes J.D., Sandler N.G., Plass N., Stone D.L., Turner M.L., Hill S., Butman J.A., Schneider R., Babyn P., El-Shanti H.I., Pope E., Barron K., Bing X., Laurence A., Lee C.C., Chapelle D., Clarke G.I., Ohson K., Nicholson M., Gadina M., Yang B., Korman B.D., Gregersen P.K., van Hagen P.M., Hak A.E., Huizing M., Rahman P., Douek D.C., Remmers E.F., Kastner D.L., Goldbach-Mansky R. An Autoinflammatory Disease with Deficiency of the Interleukin-1 – Receptor Antagonist. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (23): 2426–2437. DOI: 10.1056/NEJMoa0807865.
  33. Hawkins P., Lachmann H., Aganna E., McDermott M. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (2): 607–612. DOI: 10.1002/art.20033.
  34. Crow Y.J. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity. *Ann. NY Acad. Sci.* 2011; 1238: 91–98. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06220.x.
  35. Aicardi J., Goutières F. A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ann. Neurol.* 1984; 15 (1): 49–54. DOI: 10.1002/ana.410150109.
  36. Daien C.I., Morel J. Predictive factors of response to biological disease modifying antirheumatic drugs: towards personalized medicine. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 386148. DOI: 10.1155/2014/386148.
  37. Dennis G.Jr., Holweg C.T., Kummerfeld S.K., Choy D.F., Setiadi A.F., Hackney J.A., Haverty P.M., Gilbert H., Lin W.Y., Diehl L., Fischer S., Song A., Musselman D., Klearman M., Gabay C., Kavanaugh A., Endres J., Fox D.A., Martin F., Townsend M.J. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics. *Arthritis Res. Ther.* 2014; 16 (2): R90. DOI: 10.1186/ar4555.

## Сведения об авторе

Симбирцев Андрей Семенович, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, науч. руководитель Государственного научно-исследовательского института особо чистых биопрепаратов, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-8228-4240.

(✉) Симбирцев Андрей Семенович, e-mail: simbirtsev@hpb-spb.com.

Поступила в редакцию 05.09.2018  
Подписана в печать 17.12.2018

## Author information

Simbirtsev Andrey S., Simbirtsev Andrey S., DM, Professor, Corresponding Member of RAS, Scientific Supervisor, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8228-4240.

(✉) Simbirtsev Andrey S., e-mail: simbirtsev@hpb-spb.com.

Received 05.09.2018  
Accepted 17.12.2018