

- Вінниця : м.Вінниця. / Савичук, А.В. Лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита (ХРАС). *Инновации XXI столетия : Сб. научн. мат. XX Межд. научн.-прак. интерн.-конф.el-conf.com.ua* (Част. 10, с.64-69). 25 мая, 2018, Винница: г. Винница.
- [16] Вовченко, Л.О. (2014). Проведення санітарно-просвітницької роботи в дитячих дошкільних та шкільних закладах. *Профілактична та дитяча стоматологія*, 1, 18-20.
- [17] Zaitseva E., Shapovalova H., Vovchenko L. (2019). Education and upbringing of children is a prerequisite for the formation of a healthy lifestyle of the individual and the key to the formation of a healthy society. Schneider B. (Ed.). *Paradigms of the Modern Educational Process: Opportunities and Challenges for Society: Collective Scientific Monograph* (p.57-67). Dallas, USA: Primedia eLaunch LLC. / Зайцева Е., Шаповалова А., Вовченко Л. (2019). Образование и воспитание детей – необходимое условие формирования здорового образа жизни личности и ключ к формированию здорового общества. Под ред Шнайдер Б. *Парадигмы современного образовательного процесса: возможности и вызовы для общества: коллективная научная монография* (с.57-67). Даллас, США: Primedia eLaunch LLC. DOI: <https://doi.org/10.36074/pmepocs.ed-1.05>.

DOI 10.36074/24.07.2020.v2.31

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ЛЕФЛУНОМІДУ ТА ЕНБРЕЛУ НА ІНТЕГРАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ У ЩУРІВ НА ТЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ, КОМОРБІДНОГО З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

НАУКОВО-ДОСЛІДНА ГРУПА:

ORCID ID: 0000-0003-1260-5130

Серединська Наталія Миколаївна

доктор медичних наук, завідувач відділу фармакології

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

ORCID ID: 0000-0001-7744-5874

Марченко-Толста Катерина Сергіївна

асистент кафедри фармакології, клінічної фармакології та патофізіології

*ПВНЗ «Київський медичний університет»***Хоменко Василь Станіславович**

кандидат медичних наук, старший науковий співробітник лабораторії

фармакології ефекторних органів та систем

*Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»***Бершова Тетяна Анатоліївна**

молодший науковий співробітник лабораторії фармакології ефекторних органів та систем

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

УКРАЇНА

Ревматоїдний артрит (РА) – аутоімунне, хронічне запальне захворювання, патогенез якого обґрунтовує патогенетичні основи фармакотерапії та зумовлює доцільність застосування препаратів відповідних фармакотерапевтичних груп [1]. Сучасна медицина для фармакологічної корекції РА використовує базисні (хворобомодифікуючі) та протизапальні препарати [2, 3]. Базисні препарати пригнічують клінічні, біохімічні та імунологічні прояви патологічного процесу.

Вони належать до різних класів хімічних сполук: амінохінолінові препарати, препарати золота, D-пеніциламін, сульфаніламід, цитостатичні імуносупресанти, біологічні агенти. При використанні цих засобів уповільнюються темпи деструкції/дегенерації суглобів, а також зберігаються ознаки ремісії протягом декількох місяців після відміни препарату. Водночас, побічні ефекти, непереносимість, недостатня ефективність препаратів цих груп, а також результати вивчення нових механізмів розвитку ревматичних процесів дали поштовх для створення і впровадження у медичну практику лікарського засобу Лефлуномід (ЛФ) – синтетичного імуносупресора, розробленого для лікування, власне, РА [4, 5], та нового класу препаратів – генно-інженерних імуносупресорів або біологічних засобів [6], що призвели до позитивних змін у лікуванні цього захворювання. Їхнє застосування виправдане, перш за все, сучасними уявленнями щодо механізму розвитку РА [7], тому що основною властивістю цих препаратів і механізмом дії біологічних імуносупресорів є спрямоване блокування ключових ланок запалення за допомогою антитіл або розчинних рецепторів цитокінів, а також прозапальних цитокінів (фактору некроза пухлин α – ФНП α , інтерлейкінів – ІЛ6, ІЛ1, ІЛ17, ІЛ12, ІЛ23 та ін.) [8, 9], гіперпродукція яких зумовлена дефектами Т- та В-клітинних імунних реакцій.

Фундаментальне значення в патогенезі РА відіграє ФНП- α – плейотропний цитокін, що володіє протизапальною та імуномодуючою активністю [10]. Тому серед широкого спектру біологічних засобів, що застосовуються для лікування РА, інгібітори ФНП- α займають особливе місце [11]. ФНП- α є однією з основних фармакологічних мішеней для антицитокінової терапії РА та інших запальних захворювань власне суглобів, а також інших органів та систем.

Клінічний досвід застосування інгібіторів ФНП- α на тлі РА засвідчує зменшення клінічних проявів хвороби, покращення якості життя, уповільнення темпу розвитку рентгенологічних ознак деструктивних змін у суглобах. Особливо гостро питання безпечності та ефективності застосування синтетичних та біологічних імуносупресорів постає на тлі поєднаної патології. Зважаючи на широку розповсюдженість кардіальної патології на тлі РА, беручи до уваги, що ФНП- α є маркером системного запалення у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями [12], і що за серцевої недостатності серце продукує велику кількість запального цитокіну, саме ФНП- α , вміст якого корелює зі ступенем порушення функції лівого шлуночка, наявністю змін у міокарді, актуальними та необхідними для вирішення залишаються питання щодо безпечності застосування синтетичного імуносупресора лефлуноміда та інгібітора ФНП- α етанерцепта (енбрела) за коморбідного стану (РА, поєданого з артеріальною гіпертензією (АГ), зокрема).

Окреслена інформація дозволила сформулювати мету дослідження, що полягала у вивченні впливу лефлуноміду та енбрелу на інтегральні показники життєдіяльності тварин, зокрема, виживання, клінічні прояви, масу тіла, коефіцієнти маси внутрішніх органів з акцентуванням уваги на коефіцієнт маси тимуса як імунокомпетентного органу, поведінкові, рухові, вегетативні реакції на тлі РА, коморбідного з АГ.

Досліди проведено у відповідності до міжнародних вимог про гуманне ставлення до тварин, що окреслені Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, на статевозрілих нелінійних білих щурах обох статей, які утримувалися на стандартному раціоні харчування у віварії за умов вільного доступу до їжі та води. Після акліматизації тварин (14 діб) методом випадкової вибірки відібрані щури для формування відповідних дослідних груп. До першої

віднесено 10 щурів (група інтактних тварин), які утримувалися у лабораторному приміщенні у клітках на звичайному режимі харчування за умов вільного доступу до їжі та води впродовж того ж терміну, як і тварини інших груп. Тваринам другої групи було введено повний ад'ювант Фрейнда (АФ) з метою формування експериментального РА – ад'ювантного (АА) [13]. У інших тварин шляхом сольового навантаження (сольове пиття з вільним доступом до нього впродовж 21 доби) викликали АГ [14]. Через 21 добу за умов реєстрації артеріального тиску сфігмоманометричним методом визначено тварин, для яких питна вода була замінена на сольовий розчин і в яких спостерігалася АГ. Тварини, у яких не реєструвалося підвищення артеріального тиску через 21 добу після початку сольового навантаження були вилучені з досліджу. Після рандомізації щурів з АГ сформовані відповідні групи тварин, кожна з яких включала майже однакове число щурів кожної статі. До третьої групи віднесено щурів з АГ, яким продовжували сольове навантаження і не застосовували будь-яких лікувальних заходів (контроль на АГ). До четвертої групи входили тварини (15 особин), яким на тлі АГ (через 21 добу після початку формування моделі АГ) однократно вводили повний АФ, формуючи таким чином коморбідний стан – АГ+АА (контроль на коморбідну патологію).

Окремі групи становили тварини лише з АА, яким, починаючи від 7-ї доби після введення АФ, вводили імуносупресори (п'ята та шоста групи відповідно). До восьмої та дев'ятої груп віднесено щурів з коморбідною патологією, яким вводили лефлуномід та енбрел відповідно.

Застосування лефлуноміду відбувалося у перші три дні в дозі 15 мг/кг (ударна доза), а далі – щоденно в дозі 1,5 мг/кг (терапевтична доза, у перерахунку на тварин). Лефлуномід вводили через спеціальний металевий зонд у шлунок в 1 % крохмальному завесі 1 раз на добу (з 10 до 11 год). Введення енбрелу відбувалося підшкірно у дозі 4 мг/кг також з урахуванням видової чутливості і його застосування здійснено чотири рази (один раз на тиждень, в однаковій дозі) – через 7 діб, 14 діб, 21 добу та через 28 діб після введення повного АФ. Усі показники досліджувалися в динаміці у терміни, що відповідали певним етапам розвитку патологічного процесу.

За умов розвитку АА, за умов формування АГ та коморбідної патології (21 доба – формування моделі АГ + 9 тижнів після уведення АФ та засобів терапії) не спостерігалася загибелі тварин. Застосування лефлуноміду та енбрелу не призводило до загибелі тварин ні за їхнього застосування на тлі АА, ні за уведення на тлі коморбідної патології.

На тлі коморбідної патології більш значним та частим був набряк гомілковостопного суглобу, ніж у тварин з АА. У тварин з АА та на тлі коморбідного стану спостерігалися болісність суглобів при пальпації, знижена рухова активність, ціаноз ураженої кінцівки. Клінічні прояви коморбідного стану на тлі уведення лікарських засобів, фактично, є ідентичними за уведення лефлуноміду та енбрелу. У тварин контрольних груп (АА, АГ, АГ+АА) зростали настороженість, збудженість, тонус очних яблук, дратівливість, знижувалася рухова активність. У тварин з монопатологією – з АГ або з АА – реєструвалося зростання частоти дихання. Задухи не відмічалася в жодної тварини. Зміна частоти дихання, його аритмічність, як і екзофтальм, птоз, зміна реакції на зовнішні подразники, реєструвалися у деяких тварин усіх груп, водночас, вони були незакономірними та нерегулярними. У жодної тварини не відмічалася тремору, посмикування, судом. Підвищена больова чутливість, що супроводжувалася підвищеною агресивністю та дратівливістю, спостерігалися на тлі експериментального РА у тварин усіх груп, яким було уведено АФ, за

виключенням тих, у яких викликали АГ. Клінічні ознаки ураження колінного та кульшового суглобів кінцівок, зміна рухової активності, ціаноз вушних раковин та кінцівок, зміни їх тону, а також зміни рефлексів розгинання та больового спостерігалися у всіх тварин, яким було уведено повний АФ.

У гострий період розвитку АА на тлі АГ (7-14 доба після введення АФ) з'являлися виразки на стопі тварин, тоді як за умов лише експериментального РА виразки на ступні реєструвалися лише у період маніфестації патологічного процесу (починаючи з 28 доби). У жодної тварини з усіх контрольних (АА, АГ, АГ+АА) груп не спостерігалось судом, посмикувань, тремору, лакримації, саливації, ринореї, блефароспазму. На відміну від АА, на тлі поєднаної патології упродовж усього терміну спостереження відмічався еритематоз вушних раковин та злущування епідермального шару епітелію на шкірі. На тлі коморбідної патології більш значним та частим був набряк гомілковостопного суглобу. І в тварин з АА, і в тварин з поєднаною патологією спостерігалися болісність суглобів при пальпації, знижена рухова активність, ціаноз ураженої кінцівки.

Застосування обох досліджуваних препаратів не зменшувало настороженості та збудженості, агресивності і дратівливості тварин, не нормалізувало дихання на тлі коморбідного стану: відмічались зміна частоти та глибини дихання, його неритмічність. Особливо дратівливими та збудженими були щури, яким вводили лефлуномід. У щурів виявлявся ціаноз задніх кінцівок, в які було уведено АФ. У 50-53 % тварин відмічались ціаноз вушних раковин.

Фактично у всіх тварин з коморбідною патологією через (6-7) тижнів (42-50 доба після введення АФ) розвивався поліартрит з переважною локалізацією у колінних, тазостегнових та плечових суглобах. Ураження мілких суглобів було менш виразним. Особливу увагу слід звернути на наявність набряків стопи у тварин усіх груп, тобто навіть у тих, у яких викликали АГ, а також у щурів з коморбідною патологією. Вони зберігалися в усіх тварин усіх груп упродовж усього терміну спостереження. Набряки колінного та кульшового суглобів не спостерігалися лише у тварин з АГ. У всіх тварин за лікування лефлуномідом та енбрелом на тлі коморбідного стану був знижений рефлекс розгинання кінцівок. Інші рефлексивні не зазнавали суттєвих змін. Навіть за згасання патологічного процесу за умов терапії не зникали набряки кінцівок, у деяких тварин фіксувалися виразки на стопі, в яку було введено АФ. У жодної тварини не зареєстровано підвищення або зниження температури тіла, тремору, судом, задухи.

Серед інтегральних показників життєдіяльності організму тварин є маса тіла, контроль за якою відбувався також у динаміці на тлі коморбідної патології та застосування лікарських засобів. Упродовж перших 14 діб формування моделі АГ шляхом сольового навантаження дещо уповільнювалося зростання маси тіла тварин, що може пояснюватися і стресовою реакцією через зміну води на сольовий розчин, і певним зневодненням організму тварин через підвищене сечовиділення, до чого призводить власне сольовий розчин [9]. У подальші терміни відмічався фізіологічний приріст маси тіла у щурів контрольної групи на АГ (табл. 1). За АА спостерігалось зниження приросту маси тіла тварин у період згасання експериментального РА, про що свідчило значення цього показника на 60 добу спостереження. У тварин з поєднаною патологією реєструвався фізіологічний приріст маси тіла тварин упродовж усього терміну спостереження, навіть, дещо вищий, ніж в інтактних щурів (табл. 1).

Лефлуномід на тлі АА не перешкоджав приросту маси тіла тварин упродовж усього терміну спостереження, хоча він і був дещо нижчим, ніж у інтактних тварин та, навіть у нелікованих тварин з АА.

Таблиця 1

Маса ($M \pm m$, г) та приріст маси тіла (Δ) у тварин з коморбідною патологією на тлі моно- та комбінованої терапії

Група тварин	Термін спостереження, доба терапії					
	вих. &	7	14	28	42-49	60
Інтактні (n=15) Δ	163,4 $\pm$ $\pm 5,5$	178,4 $\pm$ $\pm 7,5$ 15,0	183,6 $\pm$ $\pm 4,8$ 20,2	195,0 $\pm$ $\pm 5,5$ 31,6	226,0 $\pm$ $\pm 6,1^*$ 62,6	231,7 $\pm$ $\pm 9,0^*$ 68,3
АГ (n=15) Δ	152,1 $\pm$ $\pm 2,1^{\&}$	182,9 $\pm$ $\pm 3,5^*$ 30,8	189,2 $\pm$ $\pm 3,7^*$ 37,1	186,6 $\pm$ $\pm 4,7^*$ 34,5	192,6 $\pm$ $\pm 5,2^*$ 40,5	210,0 $\pm$ $\pm 6,1^*$ 57,9
АА (n=20) Δ	164,1 $\pm$ $\pm 3,9$	177,3 $\pm$ $\pm 5,7$ 13,2	189,7 $\pm$ $\pm 4,2$ 25,6	214,0 $\pm$ $\pm 7,8^*$ 49,9	225,3 $\pm$ $\pm 14,8^*$ 61,2	214,6 $\pm$ $\pm 13,6^*$ 50,5
АГ+АА (n=15) Δ	205,3 $\pm$ $\pm 2,83$	209,5 $\pm$ $\pm 2,0$ 4,2	215,4 $\pm$ $\pm 3,9$ 10,1	221,2 $\pm$ $\pm 4,1^*$ 15,9	238,7 $\pm$ $\pm 4,2^{\#}$ 33,4	240,5 $\pm$ $\pm 4,2^*$ 35,2
АА + лефлуномід (n=15) Δ	208,3 $\pm$ $\pm 3,47$	221,4 $\pm$ $\pm 3,3$ 13,1	224,4 $\pm$ $\pm 3,9$ 16,1	224,4 $\pm$ $\pm 4,3^*$ 16,1	229,2 $\pm$ $\pm 4,6^{\#}$ 20,9	231,7 $\pm$ $\pm 7,2^*$ 23,4
АГ + АА + + лефлуномід (n=15) Δ	199,6 $\pm$ $\pm 1,9$	199,3 $\pm$ $\pm 3,2$ 0	215,5 $\pm$ $\pm 4,6^*$ 15,9	219,0 $\pm$ $\pm 4,2^*$ 19,4	235,9 $\pm$ $\pm 3,2^*$ 36,3	239,5 $\pm$ $\pm 3,1^*$ 39,9
АА + енбрел (n=15) Δ	160,1 $\pm$ $\pm 3,9$	168,3 $\pm$ $\pm 4,0$ 8,2	167,0 $\pm$ $\pm 2,7$ 6,9	161,8 $\pm$ $\pm 3,5$ 1,7	159,2 $\pm$ $\pm 4,4$ -0,9	192,3 $\pm$ $\pm 8,3^{\#}$ 32,2
АГ + АА + + енбрел (n=15) Δ	181,3 $\pm$ $\pm 2,1$	188,3 $\pm$ $\pm 3,2$ 7,0	190,6 $\pm$ $\pm 3,8$ 9,3	194,9 $\pm$ $\pm 5,5^*$ 13,6	208,1 $\pm$ $\pm 4,2^{\#}$ 26,8	216,8 $\pm$ $\pm 2,^{\#}$ 35,5

[авторська розробка]

* - $p \leq 0,05$ у відповідний термін відносно вихідних даних; # - $p \leq 0,05$ у відповідний термін відносно даних у інтактних тварин; & - дані відповідають значенням на 21 добу від початку сольового навантаження (модель сформованої АГ), за винятком групи з АА.

За застосування енбрелу на тлі АА не реєструвався приріст маси тіла щурів ні у гострий період розвитку запального процесу, ні у період його маніфестації. З 28 доби до 42 доби відмічалось зниження даного показника відносно вихідних значень. Лише наприкінці періоду згасання АА зареєстрований приріст маси тіла тварин на 32,2 г (на 20 %), що є суттєво нижчим, ніж у нелікованих тварин з АА, у яких спостерігалось зростання маси тіла на 31 %. За умов поєднаної патології лефлуномід та енбрел не перешкоджали фізіологічному приросту маси тіла тварин і вона зростала через 60 діб спостереження на 20 %, майже на 19,6 % та на 26,5 % відповідно. Самостійні патологічні стани, як АА та АГ негативно не впливають на масу тіла тварин, і фізіологічний приріст цього показника зберігався. За умов коморбідної патології (АА з АГ) реєструвався дещо вищий приріст маси тіла у тварин, що, можливо, можна пояснити затримкою води в організмі на тлі АГ і поєднаної патології та зменшенням (порівняно до тварин з АГ) сечовиділення.

Зміни коефіцієнтів маси майже всіх органів тварин не мали закономірного характеру і не були значущими за умов поєднаної патології. Зважаючи на те, що РА є аутоімунним захворюванням, що сучасні літературні дані свідчать про

імунний компонент за виникнення АГ, а також беручи до уваги застосування імуносупресорів синтетичного та біологічного походження, виявилось доцільним приділити увагу зміні коефіцієнта маси тимуса на тлі поєднаної патології за умов терапії. На тлі АА відзначалося суттєве зростання коефіцієнта маси тимуса упродовж 42 діб спостереження, а в подальші терміни спостереження за згасання патологічного процесу він знижувався до вихідних значень (табл. 2). Впродовж маніфестації АА на тлі АГ спостерігалось зростання коефіцієнта маси тимуса на 13 % відносно вихідних даних (у тварин зі сформованою АГ - 21 доба), водночас, період згасання АА (до 60 доби) на тлі АГ характеризувався нормалізацією цього показника.

Таблиця 2

Коефіцієнт маси тимуса на тлі експериментального ревматоїдного артриту, поєднаного з артеріальною гіпертензією

Група	Термін спостереження, доба терапії					
	вихідні дані ^а	7	14	28	42	60
Інтактні тварини n=10	0,12 ± ± 0,01	0,14 ± ± 0,009	0,13 ± ± 0,01	0,14 ± ± 0,02	0,13 ± ± 0,01	0,14 ± ± 0,009
АА, n=10	0,12 ± ± 0,01	0,14 ± ± 0,019	0,20 ± ± 0,019*	0,26 ± ± 0,021*	0,24 ± ± 0,027*	0,15 ± ± 0,016
АГ, n=10	0,15 ± ± 0,012	-0,16 ± ± 0,004	0,15 ± ± 0,010	0,15 ± ± 0,012	0,16 ± ± 0,004	0,15 ± ± 0,010
АГ+АА, n=10	0,12 ± ± 0,01	0,11 ± ± 0,02	0,13 ± ± 0,06	0,17 ± ± 0,03 [#]	0,12 ± ± 0,01	0,12 ± ± 0,01

[авторська розробка]

* - $p \leq 0,05$ порівняно до вихідного значення; [#] - $p \leq 0,05$ порівняно до групи контрольних тварин, яким уведено лише АФ.

Застосування лефлуноміду на тлі АА призводило до зниження коефіцієнта маси тимуса на 15 % (табл. 3). На тлі поєднаної патології лефлуномід не призводив до суттєвої зміни даного показника. Застосування енбрелу на тлі АА призводило до суттєвого зниження коефіцієнта маси тимуса на 33 % відносно вихідних значень через 60 діб від індукції АА.

Таблиця 3

Коефіцієнт маси тимуса ($M \pm m$, n=10) на тлі коморбідної патології за умов терапії лефлуномідом та енбрелом

Група тварин	Вихідні дані	Через 60 діб після лікування
АА + лефлуномід	0,12±0,01	0,102±0,01
АА + АГ + лефлуномід	0,12±0,01	0,114±0,002
АА + енбрел	0,11±0,01	0,074±0,007* [#] &
АА + АГ + енбрел	0,12±0,009	0,13±0,001

[авторська розробка]

* - $p \leq 0,05$ порівняно до вихідного значення; [#] - $p \leq 0,05$ порівняно до групи тварин з АА; & - $p \leq 0,05$ порівняно до групи контрольних тварин з поєднаною патологією.

На фоні коморбідної патології енбрел суттєво не змінював коефіцієнт маси тимуса. Спрямованість зміни маси тіла тварин та зміни коефіцієнта маси тимуса за застосування енбрела на тлі АА і за умов коморбідної патології аналогічні.

Висновки. Самостійні патологічні стани – АА та АГ негативно не впливають на масу тіла тварин, фізіологічний приріст цього показника зберігався. За умов коморбідної патології реєструвався вищий приріст маси тіла

тварин і лефлуномід та енбрел не перешкождали фізіологічному приросту маси тіла, про що свідчило зростання маси через 60 днів спостереження на 20% та на 19,6% відповідно. За застосування енбрелу на тлі АА не реєструвався приріст маси тіла щурів ні у гострий період розвитку запального процесу, ні у період його маніфестації.

Список використаних джерел:

- [1] Singh, J. A. et al. (2016). American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. (68), 1-25
- [2] Gaujoux-Viala C. et al. (2010). Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs: a systematic literature review in forming the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. (69), 1004–1009.
- [3] Smolen J. S. et al. (2010). Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force (text). *Annals of the Rheumatic Diseases*. (69, №4), 631-637.
- [4] Балабанова, Р. М. & Олюнин Ю. А. (2012). Монотерапия лефлуномидом у больных ранним ревматоидным артритом (результаты российского национального исследования Арава моно) (текст). *Научно-практическая ревматология*. (52, №3), 13–18.
- [5] Conway, R. et al. (2016). Leflunomide Use and Risk of Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials (text). *The Journal of Rheumatology*. (43), 855–860.
- [6] Попкова, Т. В. (2012). Влияние тоцилизумаба на систему транспорта холестерина крови и ранние проявления атеросклероза у больных ревматоидным артритом (текст). *Терапевтический архив*. (5), 10–18.
- [7] Насонов, Е. Л. & Каратеев Д. Е. (2013). Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция). *Научно-практическая ревматология*. (51, № 2), 163–169.
- [8] Коваленко, В. Н., Головач, И. Ю., Борткевич, О. П. (2012). Современные мишени для целевой терапии ревматоидного артрита: от моноклональных антител до блокаторов сигнальных молекул (текст). *Український ревматологічний журнал*. (49), 5–15.
- [9] Garces, S., J. Demengeot, E. Bentio-Garcia. (2013). The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory disease: a systematic review of the literature with a meta-analysis (Text). *Annals of the Rheumatic Diseases*. (72, № 12), 1947–1955.
- [10] Vincent F. (et al.). (2013). Antidrug antibodies (ADAs) to tumor necrosis factor (TNF)-specific neutralizing agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective (text). *Annals of the Rheumatic Diseases*. (72), 165–178.
- [11] Taylor, P. C. (2010) Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases (text). *Current Opinion in Pharmacology*. (10), 308–315.
- [12] Хазова Е. В., Булашова О. В., Ослопов В. Н., Малкова М. И., Заплатова Д. А., Колпакова Е. А., Газизянова В. М. (2017). Фактор некроза опухоли α – маркер системного воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью. *Практическая медицина*. (2), 24 – 27.
- [13] Choudhary N., Bhatt L. K., Prabhavalkar K. S. (2018). Experimental animal models for rheumatoid arthritis. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. (40), 193–200. <https://doi:10.1080/08923973.2018.1434793>.
- [14] Dornas, W. C. & Silva M. E. (2011). Animal models for study of arterial hypertension (text). *Journal of Biosciences*. (36, № 4), 731–737.