

ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М. С. ДОЛГОПолов

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

Терапия генно-инженерными биологическими препаратами — это новый подход к лечению аутоиммунных и аллергических заболеваний в пульмонологии, гематологии, гастроэнтерологии, неврологии, онкологии. Сегодня благодаря им удастся кардинально улучшить качество жизни пациентов с такими заболеваниями, которые раньше считались неизлечимыми и плохо контролировались. В ряде случаев применение терапии позволяет достигать длительной и стойкой ремиссии. В статье рассмотрен ряд генно-инженерных биологических препаратов, используемых в различных терапевтических направлениях и механизмы их действия.

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты, бронхиальная астма, омализумаб, квилумаб, лигелизумаб, лебрикизумаб, тралокинумаб, дупилумаб, меполизумаб, бенрализумаб, февициприл.

Терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) — это новый подход к лечению аутоиммунных и аллергических заболеваний в пульмонологии, гематологии, гастроэнтерологии, неврологии, онкологии. Сегодня благодаря ГИБП удастся кардинально улучшить качество жизни пациентов с такими заболеваниями, которые раньше зачастую считались неизлечимыми. В ряде случаев применение терапии позволяет достигать длительной и стойкой ремиссии [1].

ГИБП — это созданные методом генной инженерии биологически активные молекулы (например, антитела), действие которых направлено против конкретных структур, участвующих в сложных взаимодействиях, связанных с активацией иммунных клеток. ГИБП относятся к препаратам таргетной терапии, которые точно воздействуют на основные механизмы развития болезни [1].

Генно-инженерные-биологические препараты

в пульмонологии.

Бронхиальная астма

Согласно международным статистическим данным, в современной популяции пациентов с бронхиальной астмой (БА) отмечается тенденция по увеличению резистентности к таким стандартным инструментам базисной фармакотерапии, как ингаляционные глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты и антииммуноглобулин (Ig)-Е-препараты, что указывает на их недостаточную эффективность [1]. Определенное значение в характере ответа на терапию имеет фенотип

заболевания, подразумевающий вовлеченность определенных биомаркеров в патогенез воспалительного процесса на уровне бронхов [1].

Терапия генно-инженерными биологическими препаратами является одним из наиболее перспективных направлений современной фармакотерапии БА. В первую очередь в отношении популяции пациентов с тяжелой БА, резистентной к стандартным методам лечения [1].

Таргетная терапия с использованием ГИБП позволяет создавать инструменты селективного воздействия на факторы, способствующие формированию тяжелой БА, особенно — резистентной к воздействию ГКС. В рамках данного направления уже созданы либо находятся на этапе изучения препараты, нацеленные на терапию как Th2-ассоциированной БА (моноклональные антитела к IgE), так и Th2-неассоциированной БА (моноклональные антитела к IL-5, IL-13, рецепторам IL-5, IL-4). Инновационными препаратами с перспективой терапии тяжелой БА также являются антагонисты рецепторов простагландина-D2 [1].

Препараты моноклональных антител к IgE

Первым таргетным препаратом моноклонального происхождения, единственным одобренным для терапии тяжелой БА, является омализумаб, представляющий собой моноклональное антитело к Ig E. Омализумаб специфически связывает свободный IgE и прерывает аллергический каскад, предотвращая связывание данного Ig с его высокоаффинными рецепторами FcεRI.

Также при воздействии омализумаба уменьшается экспрессия FcεRI за счет снижения уровней свободного IgE [2,3].

Омализумаб представляет собой препарат, предназначенный для длительной терапии, определенные ограничения по срокам приема препарата на настоящий момент отсутствуют [4].

В основе попыток создать ряд новых препаратов, объединенных данным механизмом действия, лежит селективное воздействие на Ig E. Примером являются квиллизумаб и лигелизумаб [1].

Квиллизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1, которое связывается с прайм-сегментом M1 (M1-prime). В исследованиях на животных препарат непосредственно связывался с мембранным IgE на В-клетках, синтезирующих IgE и на плазмобластах, что в итоге приводило к их гибели посредством апоптоза и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, что способствовало снижению уровня IgE [1,5].

Лигелизумаб (QGE031) является моноклональным антителом против IgE, обладающим более высокой степенью аффинности в сравнении с омализумабом [6]. Лигелизумаб способен усиливать и продлевать ингибирование рецепторов IgE на базофилах, что приводит к выраженному подавлению аллергических реакций со стороны кожи, превосходящему показатели для омализумаба. В настоящий момент, исходя из данных фармакодинамических характеристик лигелизумаба, актуальной является задача оценки потенциальных клинических преимуществ данного препарата у пациентов с тяжелой БА и хронической крапивницей [6].

Моноклональные антитела к IL-4 / IL-13

Повышенная концентрация IL-4 / IL-13 является одним из ключевых факторов гиперреактивности дыхательных путей. Эти цитокины способствуют усугублению воспалительных реакций в дыхательных путях посредством активации эозинофилов, макрофагов, дендритных клеток, вызывают ремоделирование дыхательных путей посредством пролиферации и активации фибробластов, активации В-клеток с переключением их на гиперпродукцию IgE, стимулируют секрецию со стороны эпителиальных и бокаловидных клеток и активируют сокращение гладкомышечных клеток в бронхиальном дереве [1].

Лебрикизумаб — гуманизированное моноклональное антитело IgG4 к IL-13. При использовании данного препарата обнаружено некоторое улучшение параметров ОФВ1 у пациентов с неконтролируемой БА, однако при сравнительном

анализе с плацебо достоверных отличий не выявлено, в связи с чем препарат более не рассматривается в арсенале средств для лечения БА [1,7–9].

Тралокинумаб — моноклональное антитело IgG4 к IL-13, подвергалось многоцентровым рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованиям. При использовании тралокинумаба статистически значимого снижения доз и частоты применения системных ГКС не обнаружено [10].

Питракифра — рекомбинантный вариант человеческого IL-4, который конкурентно ингибирует комплекс IL-4Rα, тем самым препятствуя последующей передаче сигналов как IL-4, так и IL-13 [11].

Дупилумаб — полностью человеческое моноклональное антитело, направленное против субъединицы-α (IL-4Rα) рецептора IL-4. Дупилумаб, исходно разработанный для терапии БА, также не обнаружил статистически достоверной клинической эффективности в отношении изменения ОФВ1 и динамики обострений БА, но проявил высокую активность в качестве препарата для лечения атопического дерматита и других аллергических заболеваний [12].

Моноклональные антитела к IL-5

IL-5 является провоспалительным цитокином, секретируемым Т-лимфоцитами, тучными клетками и эозинофилами, выступающим в роли одного из основных факторов регуляции дифференцировки, пролиферации и активации эозинофилов.

Эозинофилы играют важную роль в патогенезе БА, способствуя формированию структурных изменений в стенке бронха — ремоделированию; при тяжелой БА утолщение субэпителиальной мембраны связано с увеличением количества эозинофилов в слизистой бронхов [13].

Меполизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против IL-5, способное селективно подавлять эозинофильное воспаление и снижать количество эозинофилов как в мокроте, так и в крови [14]. Меполизумаб связывается с IL-5 с высокой специфичностью и сродством, тем самым предотвращая его связывание с α-цепью рецептора IL-5R на эозинофилах и базофилах [15]. Эффективность и безопасность меполизумаба в терапии больных БА продемонстрированы в ряде клинических исследований [1].

Реслизумаб связывается с IL-5 в ограниченной зоне, соответствующей аминокислотам 89–92 и необходимой для связывания с IL-5Rα. Согласно полученным в РКИ данным, реслизумаб максимально эффективен при применении в случае эозинофильной БА, при низких значениях эозинофилов.

Бенрализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1k мышинного происхождения, которое специфически связывается с изолейцином-61, присутствующим в домене 1 человеческого IL-5R α , взаимодействуя таким образом с внеклеточным эпитопом рецептора к IL-5 [16].

Антагонисты рецепторов простагландина-D2

PGD2 реализует свои эффекты посредством взаимодействия с рецептором DP2, обнаруживаемом на поверхности Th2-клеток. DP2 представляет собой рецептор, связанный с G-белком, который опосредует активацию и миграцию Th2-клеток и эозинофилов [1].

Феvipипрант (QAW039) является мощным и высокоселективным антагонистом рецептора DP2 (CRTh2). Препарат реализует свои эффекты посредством взаимодействия с рецептором DP2, обнаруживаемом на поверхности Th2-клеток (CRTh2). DP2 представляет собой рецептор, связанный с G-белком, который опосредует активацию и миграцию Th2-клеток и эозинофилов, т.е. одни из принципиально важных эффекторных механизмов, лежащих в основе аллергического воспаления, характерного для патогенеза. Особенностью препарата является его пероральная форма, обеспечивающая системный эффект; препарат распределяется по всем отделам дыхательной системы, создавая терапевтические концентрации в нижних дыхательных путях [1,17].

Генно-инженерные-биологические препараты в гастроэнтерологии.

Неспецифический язвенный колит (НЯК), болезнь Крона.

НЯК — хроническое заболевание, склонное к рецидивированию, и характеризующееся воспалением слизистой оболочки толстой кишки. Несмотря на большое число препаратов, используемых для лечения язвенного колита, таких как, 5-аминосалициловая кислота (5-АСК), кортикостероиды, иммуномодуляторы, не всегда удается добиться ремиссии заболевания, а порой, терапия вышеперечисленными препаратами сопровождается развитием серьезных побочных эффектов [18].

При болезни Крона также, более чем у половины пациентов стандартные методы лечения даже на ранней стадии болезни не позволяют надежно контролировать прогрессирование заболевания, развитие жизнеугрожающих осложнений или ассоциируются с тяжелыми нежелательными реакциями.

Одним из самых крупных достижений медицины XX столетия является патогенетическое обоснование и применение генно-инженерной биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника.

Чаще всего используют следующие препараты генно-инженерной биологической терапии:

Инфликсимаб — химерные моноклональные антитела к ФНО- α , состоящие из непосредственно связывающегося с ФНО- α мышинного компонента и человеческого Ig G. Инфликсимаб является эффективным и безопасным препаратом для лечения активной формы неспецифического язвенного колита. Отсутствие в анамнезе указания на предшествующую терапию иммуномодуляторами и высокий исходный уровень С-реактивного белка являются независимыми предикторами хорошего ответа на лечение [18].

Адалимумаб — является моноклональным антителом против α -ФНО, по своей структуре идентичным иммуноглобулину G1 человека. В настоящее время большая часть информации из клинических исследований, метаанализов и неконтролируемых исследований демонстрирует эффективность адалимумаба в индуцировании и поддержании клинического ответа и ремиссии заболевания [19,20].

Однако, препараты, содержащие моноклональные антитела к ФНО- α , приводят к определенному снижению уровня иммунной защиты организма и повышению его восприимчивости к различным инфекциям, включая туберкулез [30].

Ведолизумаб (энтивио) — единственный из зарегистрированных в РФ биологических препаратов только для лечения ВЗК, селективно блокирует воспаление в кишечнике. Он представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG, связывающиеся с интегрином $\alpha 4\beta 7$ на поверхности лимфоцитов и селективно блокирующие его взаимодействие с молекулами клеточной адгезии MADCAM-1 слизистой оболочки кишечника. Именно эти молекулы играют ведущую роль в миграции Т-хелперных лимфоцитов, вызывающих хронический воспалительный процесс, характерный для ЯК и болезни Крона [30].

Высокую эффективность при болезни Крона с внекишечными проявлениями демонстрирует **устекинумаб** — моноклональные АТ к ИЛ-12/ИЛ-23.

Генно-инженерные-биологические препараты в гематологии.

В гематологии была эмпирически доказана клиническая эффективность α -интерферона (ИФН) как в отношении многих лимфоидных злокачественных миелопролиферативных забо-

леваний: хронического лимфолейкоза, множественной миеломы, фолликулярной лимфомы, так и других хронических миелопролиферативных заболеваний, в частности хронического миелолейкоза. Однако до настоящего времени, после более 10 лет применения, место а-ИФН в лечении этих состояний остается предметом дискуссий. Также остается много вопросов относительно частоты и тяжести побочных явлений при длительном применении а-ИФН. Необходим критический анализ роли а-ИФН в терапии гемобластозов.

Применение а-ИФН в корне изменило прогноз при волосатоклеточном лейкозе: примерно в 70% случаев достигается гематологический ответ с коррекцией цитопении, в частности нейтропении — основного фактора, обуславливающего тяжесть течения заболевания, — выраженно улучшается кривая выживаемости

При хроническом лимфолейкозе а-ИФН может быть использован на ранних стадиях заболевания или при поддержании ремиссии, индуцированной начальной химиотерапией, однако в настоящее время нет достоверных данных о его эффективности при этом виде лейкоза.

При множественной миеломе в последние годы а-ИФН применяется для поддержания ремиссий, индуцированных обычной химиотерапией, и в комбинации с химиотерапией при первичном лечении. При этом показано увеличение продолжительности ремиссий, однако увеличения общей выживаемости не отмечено; данных, подтверждающих достаточную эффективность а-ИФН в терапии множественной миеломы, на сегодняшний день нет.

При хронических миелопролиферативных синдромах была показана возможность достижения клеточной ремиссии с помощью а-ИФН. Однако интерес к этому виду терапии при полицитемии Вакеза, миелоидной спленомегалии и эссенциальной тромбоцитемии остается ограниченным, поскольку имеется другое эффективное лечение, относительно менее токсичное и дорогостоящее. При хроническом миелолейкозе а-ИФН не только индуцирует ремиссию с нормализацией гемограммы, что возможно и с помощью обычной химиотерапии, но и позволяет достичь длительной ремиссии, что ранее наблюдалось только после пересадки костного мозга. Достижение полной или частичной ремиссии сопровождается увеличением продолжительности жизни больных [21].

Ритуксимаб — химерное моноклональное антитело, специфично связывающееся с трансмембранным антигеном CD20 продлевает жизнь пациентов с В-клеточными злокачественными новообразованиями, неходжкинской лимфомой и хроническим миелолейкозом.

Внутривенное введение ритуксимаба стало стандартным компонентом лечения фолликулярной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза и мантийно-клеточной лимфомы.

Ибритумомаб является конъюгатом ритуксимаба с радиоактивным изотопом иттрия-90. Показал свою эффективность в лечении неходжкинских лимфом, резистентных к терапии ритуксимабом.

Бексар — конъюгат мышинового моноклонального антитела против CD20 антигена с радиоактивным изотопом йода 131 также применяется при рефрактерной неходжкинской В-клеточной лимфоме с низкой степенью злокачественности.

Последние годы разработаны и другие моноклональные антитела к CD20, такие как **обинтузумаб, офатумумаб, велтузумаб и окрелизумаб** [29].

Генно-инженерные-биологические препараты в неврологии. Рассеянный склероз (РС).

На основе представленной общепринятой модели иммунопатогенеза РС терапевтические возможности длительное время включали препараты, направленные на модуляцию или подавление иммунного ответа, что позволяло изменять течение заболевания. В 1990–2000 гг. основное внимание уделялось иммуномодулирующему воздействию [22], после 2006 г. большее внимание стало уделяться иммуносупрессивному воздействию [23]. В 2010-х годах акцент вновь сменился, причем 2 раза: в 2013 г. — на неселективную «терапию иммуносупрессии/реконструкции» (ТИР), а в 2017 г. — на селективную ТИР (сТИР) [24]. В связи с изменением подходов к терапии РС изменилась и классификация препаратов для терапии РС.

За последние десятилетия также был принят ряд алгоритмов оценки эффективности и замены препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС). Существующие алгоритмы основаны на оценке прогноза с учетом частоты обострений, скорости прогрессирования и данных МРТ. Большинство используемых в настоящее время ПИТРС являются частью поддерживающей терапии, воздействие которых оказывается только при регулярном применении. Длительность эффекта таких препаратов определяется периодом полувыведения, а терапевтический эффект обратим, в той или иной степени дозозависим. При применении ТИР биологический эффект наблюдается вне периода полувыведения препарата [25].

Алемтузумаб — данным препаратом проводится неселективная ТИР. Его мишенью является молекула CD52, а клинический эффект достигается путем деплеции и репопуляции Т- и В-лимфоцитов.

В связи с тем что клетки врожденного иммунитета экспрессируют малые количества CD52, препарат может оказывать на них влияние [26]. При терапии Алемтузумабом наблюдается быстрое снижение уровня Т-лимфоцитов с последующей медленной реконституцией. Сейчас использование этого препарата ограничено из-за большого числа побочных эффектов.

Окрелизумаб — препараты анти-CD20, вызывающие деплецию CD20+ В-лимфоцитов, также потенциально могут рассматриваться как препараты ТИР. Поскольку В-лимфоциты способны репопулировать через 6–9 месяцев, то введение Окрелизумаба рекомендуют в режиме поддерживающей терапии каждые 6 месяцев, что подразумевает постоянное длительное введение. Необходимы дополнительные исследования для оценки возможности использования этого препарата в режиме ТИР [27].

Кладрибин — таблетированный препарат, ожидающий регистрации в РФ. Является антагонистом пуринов, препаратом сТИР, позволяющим достигнуть селективного снижения и реконституции уровня периферических лимфоцитов без значительного воздействия на клетки врожденной иммунной системы, что отличает его от других перечисленных препаратов. Мишенями Кладрибина являются В- и Т-лимфоциты. Активация препарата происходит после его проникновения внутрь клетки. Механизм действия Кладрибина не до конца ясен [28].

Заключение

Генно-инженерные биологические препараты — это новый подход к лечению многих заболеваний в пульмонологии, гематологии, гастроэнтерологии, неврологии. К сожалению ГИБП не смогут получить широкого распространения и быть препаратами первой линии в связи с высокой стоимостью лекарственного препарата, что в свою очередь дает высокую финансовую нагрузку, как на государство, так и на пациента. Также эффективность и безопасность некоторых препаратов до конца не исследована, а в некоторых случаях применение их сопровождается большим количеством побочных реакций, что делает использование этих препаратов вынужденной мерой, когда традиционная терапия бессильна. Но все-таки благодаря ГИБП удастся кардинально улучшить качество жизни пациентов с такими заболеваниями, которые раньше зачастую считались неизлечимыми. В ряде случаев применение терапии позволяет достигать длительной и стойкой ремиссии, которой не удастся достичь при применении других методов лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ:

1. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Генно-инженерно-биологические препараты в терапии бронхиальной астмы: современные достижения. Пульмонология. 2018; 28
2. Menzella F., Galeone C., Bertolini F. et al. Innovative treatments for severe refractory asthma: how to choose the right option for the right patient? J. Asthma Allergy. 2017;
3. Oettgen H. C. Fifty years later: Emerging functions of IgE antibodies in host defense, immune regulation, and allergic diseases. J. Allergy Clin. Immunol. 2016; 137
4. Braunstahl G.J., Chen C. W., Maykut R. et al. The eXpeRience registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. Respir. Med. 2013; 107.
5. Harris J.M., Maciucă R., Bradley M. S. et al. A randomized trial of the efficacy and safety of quilizumab in adults with inadequately controlled allergic asthma. Respir. Res. 2016;
6. Gauvreau G.M., Arm J. P., Boulet L. P. et al. Efficacy and safety of multiple doses of QGE031 (ligelizumab) versus omalizumab and placebo in inhibiting allergen-induced early asthmatic responses. J. Allergy Clin. Immunol. 2016; 138
7. Hanania N.A., Noonan M., Corren J. et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. Thorax. 2015; 70
8. Scheerens H., Arron J. R., Zheng Y. et al. The effects of lebrikizumab in patients with mild asthma following whole lung allergen challenge. Clin. Exp. Allergy. 2014; 44
9. Hanania N.A., Korenblat P., Chapman K. R. et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. Lancet Respir. Med. 2016; 4
10. Panettieri R. A. Jr, Wang M., Braddock M. et al. Tralokinumab for the treatment of severe, uncontrolled asthma: the ATMOSPHERE clinical development program. Immunotherapy. 2018; 10
11. Slager R.E., Otulana B. A., Hawkins G. A. et al. IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor α antagonist. J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 130
12. Shirley M. Dupilumab: First Global Approval. Drugs. 2017; 77 Pavord I. D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012; 380
13. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012; 380
14. Ortega H.G., Liu M. C., Pavord I. D. et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N. Engl. J. Med. 2014; 371
15. Varricchi G., Bagnasco D., Ferrando M. et al. Mepolizumab in the management of severe eosinophilic asthma in adults: current evidence and practical experience. Ther. Adv. Respir. Dis. 2017; 11
16. Pelaia C., Vatrella A., Bruni A. et al. Benralizumab in the treatment of severe asthma: design, development and potential place in therapy. Drug Des. Devel. Ther. 2018; 12

17. Erpenbeck V.J., Popov T. A., Miller D. et al. The oral CRTh2 antagonist QAW039 (fevipirant): a phase II study in uncontrolled allergic asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2016
18. Kang-Moon Lee, Yoon Tae Jeon, Ju Yeon Cho, Chang Kyun Lee, Ja-Seol Koo, Dong Il Park, Jong Pil Im, Soo Jung Park, You Sun Kim, Tae Oh Kim, Suck-Ho Lee, Byung Ik Jang, Ji Won Kim, Young Sook Park, Eun-Soo Kim, Chang Hwan Choi, Hyo Jong Kim. Efficacy, Safety, and Predictors of Response to Infliximab Therapy for Ulcerative Colitis. A Korean Multicenter Retrospective Study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(12):1829–1833.
19. Sartor RB, Hoentjen F. Proinflammatory cytokines and signaling pathways in intestinal innate immune cells. *Mucosal Immunology.* 2005;30:681–701.
20. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC—I trial. *Gastroenterology.* 2006;130:323–333
21. Harousseau JL. Interet clinique de l'interferon alpha dans le traitement des hemopathies malignes. *Presse Med* 1997; 26: 857–9.
22. Kieseier BC. The Mechanism of Action of Interferon- β in Relapsing Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* 2011;25
23. Francis G, Kappos L, O'Connor P, Collins W, Tang D, Mercier F, Cohen JA. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Mult Scler J.* 2014;20
24. Immune system resetting and long-term remission in multiple sclerosis: rationale and possibilities an EXCEMED Satellite Symposium at the 3rd EAN Congress/EXCEMED [Электронный ресурс]. Дата обращения: 25.12.18. URL: <https://www.excedmed.org/live-events/immune-systemresetting-and-long-term-remission-multiple-sclerosis-rationale-andpossibilities-excedmed-satellite-symposium-3rd-ean-congress>
25. Wiendl H, Bourdette D, Ciccarelli O. Can immune reprogramming with alemtuzumab induce permanent remission in multiple sclerosis? *Neurology.* 2017;89 11
26. Hu Y, Turner MJ, Shields J, Gale MS, Hutto E, Roberts BL, Siders WM, Kaplan JM. Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology.* 2009;128(2)
27. McCall B. Alemtuzumab to be restricted pending review, says EMA. *Lancet.* 2019;393(10182):1683. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30935-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30935-3)
28. Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol.* 2011;34(1):28–35. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e318204cd90>
29. Саллес Г. И др. Ритуксимаб при В-клеточных гематологических злокачественных новообразованиях: обзор 20-летнего клинического опыта. *Adv.* 2017 PMID 28983798
30. Тарасова Л.В., Бусалаева Е.И., Цыганова Ю.В., Жудылина Н.В., Матысякевич И.Д. Опыт применения ведолизумаба при язвенном колите (клинический случай). *Доказательная гастроэнтерология.* 2020;9(3):77–82. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020903177>

GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL DRUGS IN THERAPEUTIC PRACTICE

M. S. DOLGOPOLOV

Therapy with genetically engineered biological drugs is a new approach to the treatment of autoimmune and allergic diseases in pulmonology, hematology, gastroenterology, neurology, and oncology. Today, thanks to them, it is possible to radically improve the quality of life of patients with diseases that were previously considered incurable and poorly controlled. In some cases, the use of therapy can achieve long-term and stable remission. The article provides an overview of genetically engineered biological drugs used in various therapeutic areas and the mechanisms of their action.

Keywords: *genetically engineered biological drugs, bronchial asthma, omalizumab, omalizumab, omalizumab, lebrikizumab, tralokinumab, dupilumab, mepolizumab, benralizumab, fevipirant.*