

УДК: 615.036.8

Противовоспалительная, анальгетическая и иммуномодулирующая активность РА ANTI-ФНО- α — действующего вещества лекарственных препаратов Артрофоон и Колофорт

Хакимова Г.Р.¹, Дугина Ю.Л.¹, Эртузун И.А.¹, Эпштейн О.И.²¹ ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг», 129272, Москва, ул. Трифоновская, 47 стр. 1² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

В статье представлены результаты доклинических и клинических исследований (с детальным рассмотрением экспериментальных данных), демонстрирующих широкий спектр специфической фармакологической активности и безопасности, а также механизм действия антител к фактору некроза опухоли- α в релиз-активной форме (РА анти-ФНО- α).

Ключевые слова: РА анти-ФНО- α , Артрофоон, Колофорт, специфическая фармакологическая активность, безопасность, механизм действия.

Для цитирования: Хакимова Г.Р., Дугина Ю.Л., Эртузун И.А., Эпштейн О.И. Противовоспалительная, анальгетическая и иммуномодулирующая активность РА ANTI-ФНО- α — действующего вещества лекарственных препаратов Артрофоон и Колофорт. Патогенез. 2016; 14(4): 22–29.

Для корреспонденции: Хакимова Гульнара Ринатовна, ст. науч. сотр., ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг» 129272, Москва, ул. Трифоновская, 47 стр.1, Телефон/факс: +7(495)276-15-71 (доп. 237), e-mail: hakimovagr@materiamedica.ru.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.08.2016

Anti-inflammatory, analgesic and immunomodulatory activity of RA ANTI-TNF- α — the active ingredient of Artrofoon and Kolofort drugs

Khakimova G.R.¹, Dugina J.L.¹, Ertuzun I.A.¹, Epstein O.I.²¹ ООО «NPF «Materia Medica Holding», Moscow² FSBSI «Institute of general pathology and pathophysiology», Moscow
e-mail: hakimovagr@materiamedica.ru

The article describes preclinical and clinical trial results (focusing on experimental data), that demonstrate broad spectrum of specific pharmacological activity and safety as well as mechanism of action for tumor necrosis factor antibodies in release active form (RA anti-TNF).

Keywords: RA anti-TNF, Artrofoon, Kolofort, specific pharmacological activity, safety, mechanism of action.

For citation: Khakimova G.R., Dugina J.L., Ertuzun I.A., Epstein O.I. Anti-inflammatory, analgesic and immunomodulatory activity of RA ANTI-TNF- α — the active ingredient of Artrofoon and Kolofort drugs. Patogenez. 2016; 14(4): 22–29 (In Russian).

For correspondence: Khakimova Gulnara Rinatovna, Senior Researcher, ООО «NPF» Materia Medica Holding»; 47 p.1, ul. Trifnovskaya, 129272, Moscow, Russian Federation; E-mail: hakimovagr@materiamedica.ru.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 16.08.2016

Введение

Известно, что в патогенезе воспалительных заболеваний одно из центральных мест принадлежит нарушению регуляции на уровне цитокинов, особый интерес среди которых вызывает ФНО- α — медиатор широкого спектра действия, посредством которого осуществляется регуляция функциональной активности клеток иммунной системы и воспалительного ответа организма [1]. В настоящее время наиболее веские доказательства патогенетического значения ФНО- α получены при ревматоидном арт-

рите. Установлено, что именно неконтролируемая гиперпродукция данного цитокина лежит в основе хронизации иммунопатологического процесса и костной деструкции [2]. ФНО- α может как непосредственно способствовать воспалению, так и индуцировать (регулировать) экспрессию других провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ГМ-КСФ [3]. Кроме того, ФНО- α может индуцировать экспрессию молекул адгезии (ICAM и E-селектин), которые способствуют дальнейшей инфильтрации синовиальной мембраны суставов иммунными

клетками, в результате чего развивается хроническое воспаление [4]. Данный цитокин способен усиливать продукцию таких ферментов как металлопротеиназы, которые усугубляют разрушение хрящевой и других тканей [5].

Имеются сведения об участии ФНО- α в патогенезе и других болезнях: серонегативные спондилоартропатии (анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит) [6, 7], ювенильный артрит и увеит у детей [8, 9], болезнь Стилла у взрослых [10], системная склеродермия [11], остеоартроз [12], неспецифический язвенный колит [13], синдром раздраженного кишечника (СРК) [14]. В связи с этим были веские основания предполагать, что не только при ревматоидном артрите, но и при других системных заболеваниях ингибирование продукции ФНО- α может оказать положительное влияние на течение иммунопатологического процесса. Однако высокая стоимость антицитокиновой терапии, парентеральный путь введения препаратов в госпитальных условиях, выраженность и тяжесть побочных эффектов ограничивают применение этого вида современной терапии. Тем не менее, в настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке существуют несколько лекарственных препаратов с доказанной высокой безопасностью и удобной схемой применения, активный компонент которых — антитела к ФНО- α в релиз-активной форме (РА анти-ФНО- α), модулирует выработку и функциональную активность эндогенного ФНО- α . Это препараты Артрофоон и Колофорфт. Исследования эффектов антител в релиз-активной форме, ранее известных как сверхмалые дозы антител, проводятся уже более 15 лет, однако только недавно было дано более точное определение «сверхмалой» дозе — релиз-активная форма [15]. Данный термин подразумевает, что обрабатываемые определенным образом разведения различных веществ при последовательном уменьшении концентрации приобретают принципиально новые свойства, благодаря чему способны оказывать модифицирующее воздействие на структурные аналоги веществ, из которых они были произведены.

Артрофоон — монокомпонентный препарат, оказывающий противовоспалительное, анальгезирующее и иммуномодулирующее действие. Существует на фармацевтическом рынке уже более 15 лет. Применяется при хронических воспалительных и дегенеративных заболеваниях суставов (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, подагрический артрит, псориатический артрит, остеоартроз и др.). За счет уменьшения продукции ряда провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления препарат препятствует прогрессированию воспалительного поражения тканей и органов-мишеней при воспалительно-дегенеративных заболеваниях.

Второй препарат — Колофорфт, является комплексным. Данный препарат был зарегистрирован в 2010 году. Применяется при СРК, функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта. Активными компонентами Колофорфта, помимо РА анти-ФНО- α являются также РА антитела к мозгоспецифичному белку S-100 (РА анти-S-100) и РА антитела к гистамину (РА анти-гистамин). В составе данного препарата РА анти-ФНО- α оказывают противовоспалительное действие, способствуют нормализации баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов; РА анти-S-100 обладают широким спектром психотропной активности, включая анксиоли-

тический и антидепрессивный, антиастенический и ноотропный эффекты, что клинически проявляется в устранении внутреннего напряжения, тревоги, нормализации ряда висцеральных функций, в том числе деятельности толстого кишечника; РА анти-гистамин оказывают спазмолитическое, противовоспалительное, противоотечное действие.

Применению РА анти-ФНО- α в клинической практике предшествовало экспериментальное изучение, показавшее его высокую эффективность и безопасность.

Доклинические исследования Артрофоона и Колофорфта были проведены в соответствии с рекомендациями, изложенными в руководствах по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ Минздрава РФ в ведущем российском институте в области фармакологии — ФГБНУ «НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» (г. Томск, Россия).

Методика и результаты исследования

Иммуномодулирующая активность Артрофоона

Способность Артрофоона изменять цитокиновый профиль изучали на животных с иммунным воспалением — на модели коллаген-индуцированного артрита, которая представляет собой постепенно развивающееся аутоиммунное воспаление суставов и является широко используемой экспериментальной моделью ревматоидного артрита [16, 17].

Эксперимент проводили на мышках-самцах линии СВА/СаЛас (18—20 г) [18, 19]. Артрит моделировали путем однократной субплантарной инъекции в правую заднюю лапу коллагена II типа в дозе 100 мкг/мышь в 50 мкл полного адьюванта Фрейнда. Артрофоон (в/ж, 0,2 мл/мышь в течение 14 дней, $n = 64$), препарат сравнения преднизолон (в/ж, 53 мг/кг в течение 11 дней, $n = 64$). В качестве интактного контроля здесь и далее были животные, которым вводили дистиллированную воду в эквивалентном количестве (в/ж, 0,2 мл/мышь в течение 14 дней $n = 64$). Дополнительным контролем были 8 интактных мышей. В течение 21 дня после индукции воспаления у мышей с использованием иммуноферментного метода определяли содержание ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН- γ , ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови как интегрального показателя, характеризующего суммарное количество определенных цитокинов, попадающих в системный кровоток.

Артрофоон уменьшал уровень ФНО- α в сыворотке крови — основного цитокина, участвующего в патологических реакциях при аутоиммунных ревматических заболеваниях, экспериментальной моделью которых у мышей является коллаген-индуцированный артрит. Кроме этого, препарат уменьшал продукцию провоспалительного цитокина — ИЛ-1 и, наоборот, повышал продукцию противовоспалительного цитокина — ИЛ-10 (рис. 1). При этом наблюдались и другие противовоспалительные свойства Артрофоона (см. ниже).

Противовоспалительная активность Артрофоона на модели коллаген-индуцированного артрита. Эффективность Артрофоона при коллаген-индуцированном артрите оценивали в нескольких исследованиях. В первом слу-

чае, в рамках вышеописанного эксперимента [18, 19], о наличии терапевтического эффекта у препаратов судили также по интенсивности воспалительной реакции — индексу, рассчитываемому с учетом разницы масс контрольной и опытной лап животного. Защитное действие Артрофоона в отношении воспалительной реакции была отмечена уже в первый день эксперимента (уменьшение индекса на 23,4% относительно контроля). К 5-му дню действия препарата достигло статистической значимости. У преднизолона также был зафиксирован выраженный противовоспалительный эффект с начальными точек измерения: его активность статистически значимо превышала контрольные показатели с 1-го по 9-й дни эксперимента, в результате чего индекс воспалительной реакции снизился на 36,3%.

Во втором случае эксперимент проводили на мышцах-самцах линии DBA/1 (17–22 г). Артрит моделировали двукратным введением коллагена II типа: на 1-й день — подкожно в хвост в дозе 0,1 мл в полном адьюванте Фрейнда и на 21-й день — в/бр в дозе 200 мкг/мышь в неполном адьюванте Фрейнда. Артрофоон (в/ж, 7,5 мл/кг, $n = 10$), препарат сравнения индометацин (в/ж, 3,0 мкг/мышь, $n = 10$) или воду (контроль, в/ж, 7,5 мл/кг, $n = 10$) вводили в течение 63 дней, начиная с первого дня введения коллагена.

Эффективность терапии оценивали по степени проявления артрита (визуально) и по результатам гистологического анализа голеностопного и коленного сустава задней

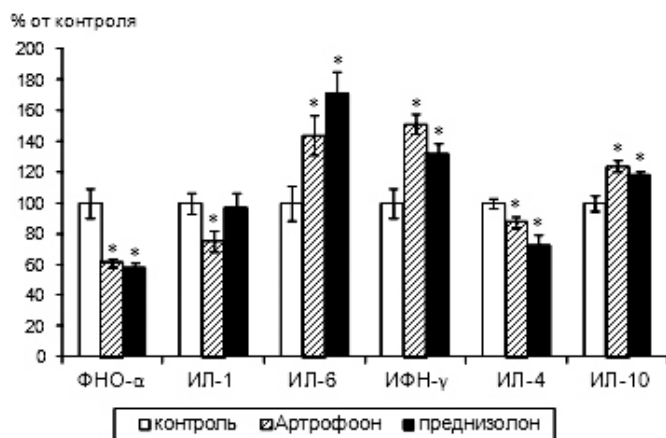


Рис. 1. Влияние Артрофоона на системную продукцию цитокинов на 1–21-е сутки экспериментального артрита [19]. По оси ординат — средняя концентрация цитокина в процентах к контролю. * $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

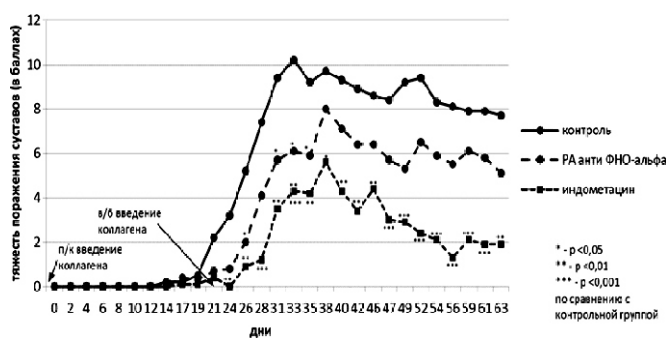


Рис. 2. Влияние Артрофоона на воспалительную реакцию суставов мышей на фоне коллаген-индуцированного артрита [20].

конечности каждой мыши. Начиная с 24-го дня эксперимента и до 35-го, а также на 49-й день тяжесть воспаления суставов у животных, получавших Артрофоон, была статистически значимо ниже значений в контроле, сохраняя данную тенденцию до конца исследования. При этом эффективность индометацина была выражена ещё в большей степени (рис. 2).

Артрофоон и индометацин уменьшили суммарный балл тяжести воспаления соответственно на 35% и 65%. Гистологический анализ суставов задних конечностей мышей показал, что Артрофоон снизил инфильтрацию в суставе на 18,2%, гиперплазию на 29% и эрозивные поражения на 7% по сравнению с контрольной группой. Эффективность препарата сравнения в отношении данных показателей составила 77,3%, 76% и 86% соответственно [20].

Противовоспалительная активность Артрофоона на модели иммунного воспаления, вызванного адьювантом Фрейнда. Данная модель позволяет быстро оценить способность испытуемого вещества влиять на экссудативную фазу воспаления. Исследование проводили на белых беспородных крысах-самцах (180–200 г), которым в подушечку лапы под плантарный апоневроз вводили 0,1 мл полного адьюванта Фрейнда. Артрофоон (2,5 мл/кг, $n = 10$) или воду (контроль, $n = 5$) вводили в/ж, начиная за сутки до инокуляции флоггена и далее на протяжении всего развития воспалительного процесса — 21 день. Об эффективности препарата судили по выраженности гиперемии, оцениваемой визуально, по величине отека, которую определяли с помощью плетизмометра, а также по показателям периферической крови (общее количество лейкоцитов, количество палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, моноцитов, эритроцитов, ретикулоцитов).

К 6-м суткам эксперимента Артрофоон снижал выраженность гиперемии до минимального уровня, а к 13-м суткам исследования гиперемия полностью отсутствовала. Эффективность препарата в отношении отёка наблюдалась с 8-го дня эксперимента, составляя 32–44% от контрольного значения. Среди показателей периферической крови, в значительной степени отражающих выраженность воспалительного процесса в организме, уже к 3-му дню нормализовалось исходно возросшее количество лейкоцитов, а также количество сегментоядерных форм нейтрофилов и лимфоцитов.

Таким образом, в проведенном исследовании был выявлен антиэкссудативный эффект Артрофоона, выражающийся в снижении отёчности лапы животного и гиперемии. Данный эффект проявлялся не в первоначальную, острую, фазу воспаления, а был выражен в более отдаленные сроки — в период развития «второй волны» воспалительной реакции. При этом в первую фазу, когда антиэкссудативное действие препарата ещё отсутствовало, имела место нормализация общего количества лейкоцитов и их отдельных форм [21].

Анальгетическая активность Артрофоона. Влияние препарата на болевую чувствительность оценивали в отношении как воспаленных тканей (тест «горячая пластина»), так и здоровых (химическое болевое раздражение). В эксперименте с тестом «горячая пластина» крысам-самцам (180–200 г) течение 5 дней до тестирования вводили

Артрофоон (в/ж, 2,5 мл/кг, n = 10) или воду (контроль, n = 10). Через 1 час после последнего введения у животных вызвали воспаление правой задней лапы путем субплантарной инъекции 0,1 мл полного адьюванта Фрейнда и далее трижды (через 3 часа, на 1-е и 3-и сутки) помещали крыс на горячую пластину (с температурой 64°C). Анальгетический эффект оценивали по длительности спокойного пребывания животного на пластине.

В разгар воспалительной реакции — на 1-е и 3-и сутки после введения флогогена, у животных, получавших Артрофоон, длительность спокойного пребывания на горячей пластине превышала значения в контроле в 3—3,7 раза [21]. Химическое болевое раздражение индуцировали у мышей-самцов (22—25 г) 0,75% уксусной кислотой, которую вводили в дозе 10 мл/кг (в/бр). В течение 5 дней до тестирования животным вводили Артрофоон (10 мл/кг, в/ж, n = 10) или воду (контроль, n = 10), последнее введение — за час до индукции корчей. В течение 15 минут после инъекции уксусной кислоты подсчитывали количество корчей для каждого животного, а также фиксировали латентный период возникновения корчей. Анальгетический эффект оценивали по количеству корчей и увеличению латентного времени их возникновения. В ответ на введение Артрофоона количество корчей у животных уменьшалось на 41% по сравнению с контрольной группой [21].

Таким образом, в двух стандартных методиках оценки анальгетических свойств фармакологических веществ установлено, что Артрофоон уменьшает болевую чувствительность.

Противоопухолевая активность Артрофоона

Внимание исследователей также привлекла ещё одна потенциальная активность действующего вещества Артрофоона — РА анти-ФНО- α — участие в опухолевом процессе. Обусловлено это тем, что мишень препарата — ФНО- α , обладает антибластомной активностью, оказывая прямое цитотоксическое действие на злокачественные клетки, вызывая геморрагический некроз опухоли и активируя иммунную систему [22]. С другой стороны, ФНО- α выступает как проопухолевый фактор — он подготавливает благоприятную среду для метастазирования (стимулирует ангиогенез, и др.) [23]. Известно также, что инфликсимаб (блокатор ФНО- α) повышает риск развития опухолей [24].

В нескольких исследованиях, проведенных на различных моделях опухолей (карциномы легких Льюис, карциномы Уокера 256, меланомы В-16), была подтверждена модулирующая активность Артрофоона: препарат обладал противоопухолевой и антиметастатической активностью, подавляя рост опухолевого узла, рост и развитие метастазов [25, 26].

Профиль безопасности препаратов. Безопасность использования Артрофоона и Колофорта изучали в соответствии с национальными и международными (ICH M3(R2) Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals, 2009) рекомендациями. В исследование вошли изучение острой токсичности на мышцах и крысах, изучение хронической (6-месячной) токсичности на крысах и кроликах, изучение репродуктивной токсичности на

крысах, алергизирующих и иммунотоксических свойств на мышцах и морских свинках, а также мутагенного потенциала [27].

В ходе исследований был доказан высокий уровень безопасности препаратов. При изучении острой токсичности, несмотря на введение Артрофоона и Колофорта в максимально возможной дозе, гибель животных отсутствовала. В течение 6-месячного введения препаратов в максимально возможной дозе также не было зафиксировано гибели животных. При этом отсутствовало токсическое действие Артрофоона и Колофорта на органы и системы органов экспериментальных животных, местнораздражающее действие на слизистую оболочку желудка. Препараты не оказывали повреждающего действия на репродуктивную систему самцов и самок, не обладали эмбриотоксическим действием. Было доказано отсутствие у Артрофоона и Колофорта алергизирующих и иммунотоксических свойств, а также мутагенного потенциала [27].

Таким образом, в доклинических исследованиях Артрофоона было показано противовоспалительное и анальгетическое действие препарата, сравнимое с глюкокортикостероидом (ГКС) преднизолоном и нестероидным противовоспалительным средством (НПВС) индометацином и обусловленное его влиянием на систему цитокинов. Кроме того, отмечена перспективность применения Артрофоона в противоопухолевой терапии.

Результаты экспериментальных исследований впоследствии были подтверждены в многочисленных клинических исследованиях, которые проводили в соответствии с Правилами проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации (стандарт отрасли ОСТ 42-511-99, утвержден 29.12.98, введен в действие 01.01.99), Приказом №266 министерства Здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003 (об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации), Федеральным законом «О лекарственных средствах» от 22.06.1998 №86-ФЗ (с изменениями и дополнениями 2000 г. №2 ст. 126, 2002 г. №1 ст. 2 и 2003 г. №2 ст. 167), Руководством «Надлежащая клиническая практика» (утвержден Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и методологии от 27 сентября 2005 г. №232-ст., введен в действие 01.04.2006), Guideline for Good Clinical Practice, E6 (R1), Current Step 4 version dated 10 June 1996, а также Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Терапевтическая эффективность и безопасность применения Артрофоона были подтверждены как в открытых несравнительных, сравнительных и плацебоконтролируемых исследованиях, так и в слепых исследованиях.

Положительная динамика лечения Артрофооном различных воспалительных заболеваний сочеталась со статистически значимым снижением уровня в крови пациентов таких провоспалительных цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 [28—33], а также увеличением продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-4 [33].

Было показано, что препарат обладает существенной противовоспалительной активностью, позволяющей эффективно воздействовать на основные признаки суставного воспаления при ревматоидном артрите [34—36]. При этом в условиях увеличения продолжительности приема Артрофоона наблюдали дальнейшую положительную динамику по основным показателям, характеризующим воспалительную активность и функциональное состояние

пораженных суставов. Уменьшение клинических симптомов сочеталось с уменьшением уровня ревматоидного фактора, С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов. Комбинированный прием препарата позволял снижать дозу принимаемых стероидов и НПВС, вплоть до отказа от них. Следует отметить, что Артрофоон проявил также терапевтическую активность и в отношении пациентов, у которых ранее отмечалась неэффективность лечения метотрексатом — препаратом, имеющим статус «золотого стандарта» терапии больных ревматоидным артритом и рекомендуемым в качестве «первого» базисного препарата на ранней стадии болезни.

Доказанная эффективность использования Артрофоона при ревматоидном артрите позволила расширить возможность применения препарата. Артрофоон проявил высокую эффективность в терапии остеоартроза [36–38], причем его активность не уступала действию препаратов сравнения — диклофенака и хондроитина сульфата. Кроме того, важной особенностью Артрофоона, в отличие от диклофенака, являлось нарастание эффекта при увеличении длительности применения. Ряд исследований выявили положительный результат использования Артрофоона в лечении псориатического артрита [39], анкилозирующего спондилоартрита [40], периартрита плечевого сустава [41], синовитов после артроскопических менискэктомий [42], реактивного артрита [43], в том числе ассоциированного с урогенитальной инфекцией, хронического обструктивного бронхита [30], хронического генерализованного парадонтина [32], неспецифической боли в спине [44] и боли в спине, ассоциированной со спондилезом [45], вертеброгенного болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника [46], неспецифического язвенного колита [47].

Следует отметить, что за весь период нахождения препарата на фармацевтическом рынке поступило только 9 сообщений, касающихся несерьезных нежелательных реакций, и одно сообщение, признанное серьезной нежелательной реакцией. Однако связь между нежелательными явлениями и приемом препарата была сомнительной и не нашла подтверждения. При этом известно, что НПВС и ГКС, широко используемые при терапии ревматоидного артрита и остеоартроза, обладают рядом побочных эффектов: применение НПВС провоцирует развитие гастропатии, аллергии [48, 49], повышение артериального давления [50], ГКС — гастропатии [51], гипергликемии [52] и др. Известные в настоящее время препараты, использующие в качестве мишени ФНО- α (блокаторы ФНО- α биологического происхождения: инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб), хотя и эффективны в лечении аутоиммунных заболеваний, обладают серьезными побочными эффектами — подавляют функционирование иммунной системы, что приводит к повышению риска заболевания туберкулезом, менингитом, грибковыми заболеваниями, гистоплазмозу, сепсису [53, 54].

Эффективность и безопасность применения Колофорта при СРК была показана в многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом исследовании [55]. Лечение Колофортом оказывало корригирующее воздействие на проявления ноцицептивной дисфункции, висцеральной чувствительности и гипералгезии, лежащие в основе формирования, прогрессирования и клинической манифестации СРК. На фоне этого все пациенты отмечали повышение

физической и умственной работоспособности, активности и стрессоустойчивости, уменьшение раздражительности и эмоциональной лабильности и отсутствие каких-либо нежелательных явлений.

Таким образом, РА анти-ФНО- α , будучи активным компонентом лекарственных препаратов Артрофоон и Колофорт, обеспечивает широкий спектр их специфической активности и обуславливает возможность их применения в патогенетической терапии ряда заболеваний. Так, Артрофоон эффективен в лечении хронических воспалительных заболеваний, прежде всего — суставов, а также при реабилитации пациентов после перенесенных обострений суставных заболеваний. Препарат снижает уровень провоспалительных цитокинов, и наоборот, — повышает содержание противовоспалительных. Важными характеристиками Артрофоона являются отсутствие побочных эффектов, в том числе при длительном применении, и его способность при комбинированном использовании уменьшать дозу принимаемых стероидов и НПВС, вплоть до отказа от них.

Колофорт уменьшает интенсивность и продолжительность абдоминального болевого синдрома при СРК, оказывает противовоспалительное действие, восстанавливает нормальную регуляцию работы кишечника, устраняет нервное напряжение и дискомфорт. Как и Артрофоон, препарат является абсолютно безопасным, в том числе при длительном применении.

Список литературы

1. Dinarello C.A. Proinflammatory cytokines. *Chest*. 2000; 118(2): 503-8.
2. Vasanthi P., Nalini G., Rajasekhar G. Role of tumor necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis: a review. *APLAR Journal of Rheumatology*. 2007; 10(4): 270-4.
3. Mauviel A., Temime N., Charron D., Loyau G., Pujol J.P. Induction of interleukin-1 beta production in human dermal fibroblasts by interleukin-1 alpha and tumor necrosis factor-alpha. Involvement of protein kinase-dependent and adenylate cyclase-dependent regulatory pathways. *Journal of Cellular Biochemistry*. 1991; 47(2): 174-83.
4. Mulligan M.S., Vaporciyan A.A., Miyasaka M., Tamatani T., Ward P.A. Tumor necrosis factor alpha regulates in vivo intrapulmonary expression of ICAM-1. *American journal of pathology*. 1993; 142(6): 1739-49.
5. Han Y.P., Tuan T.L., Wu H., Hughes M., Garner W.L. TNF- α stimulates activation of pro-MMP2 in human skin through NF- κ B mediated induction of MT1-MMP. *Journal of cell science*. 2001; 114(1): 131-9.
6. Bal A., Unlu E., Bahar G., Aydog E., Eksioglu E., Yorgancioglu R. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*. 2007; 26(2): 211-5.
7. Murdaca G., Gulli R., Spano F., Lantieri F., Burlando M., Parodi A., Mandich P., Puppo F. TNF- α gene polymorphisms: association with disease susceptibility and response to anti-TNF- α treatment in psoriatic arthritis. *Journal of investigative dermatology*. 2014; 134(10): 2503-9.
8. Krishnan A., Stobaugh D.J., Deepak P. Assessing the likelihood of new-onset inflammatory bowel disease following tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy for rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2015; 35(4): 661-8.
9. Lerman M.A., Lewen M.D., Kempen J.H., Mills M.D. Uveitis Reactivation in Children Treated With Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitors. *American journal of ophthalmology*. 2015; 160(1): 193-200.e1.
10. Kadavath S., Efthimiou P. Adult-onset Still's disease—pathogenesis, clinical manifestations, and new treatment options. *Annals of medicine*. 2015; 47(1): 6-14.

11. Murdaca G., Spano F., Contatore M., Guastalla A., Puppo F. Potential use of TNF- α inhibitors in systemic sclerosis. *Immunotherapy*. 2014; 6(3): 283-9.
12. Wojdasiewicz P., Poniatowski A., Szukiewicz D. The Role of Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators of Inflammation*. 2014; 2014: 561459.
13. Asakura H. Treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease with monoclonal antibody. *Nihon Rinsho*. 2002; 60(3): 531-8.
14. Pellissier S., Dantzer C., Mondillon L., Trocme C., Gauchez A.-S., Ducros V., Mathieu N., Toussaint B., Fournier A., Canini F., Bonaz B. Relationship between Vagal Tone, Cortisol, TNF- α , Epinephrine and Negative Affects in Crohn's Disease and Irritable Bowel Syndrome. *PLoS One*. 2014; 9(9): e105328.
15. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. *Успехи физиологических наук*. 2013; 44(3): 54-76.
16. Kato F., Nomura M., Nakamura K. Arthritis in mice induced by a single immunisation with collagen. *Annals of the rheumatic diseases*. 1996; 55(8): 535-9.
17. Tellander A.C., Michaelsson E., Brunmark C., Andersson M. Potent adjuvant effect by anti-CD40 in collagen-induced arthritis. Enhanced disease is accompanied by increased production of collagen type-II reactive IgG2a and IFN- γ . *Journal of autoimmunity*. 2000; 14(4): 295-302.
18. Качанова М.В., Шерстобоев Е.Ю., Бабаева А.Р., Черевкова Е.В., Дугина Ю.Л., Кислицына О.С., Эпштейн О.И., Сергеева С.А. Экспериментально-клиническое исследование влияния препарата «Артрофоон» на продукцию провоспалительных цитокинов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008; 145(1): 64-7.
19. Эпштейн О.И. *Сверхмалые дозы (история одного исследования)*. М.: Издательство РАМН; 2008. 336 с.
20. Белопольская М.В., Хейфец И.А., Дугина Ю.Л., Качанова М.В., Эпштейн О.И., Сергеева С.А. Изучение противовоспалительного действия Артрофоона на модели коллаген-индуцированного артрита. *Физиология и патология иммунной системы*. 2007; 11(3): 16-8.
21. Эпштейн О.И., Пашинский В.Г., Зеленская К.Л., Поветьева Т.Н., Аксиненко С.Г., Нестерова Ю.В., Горбачева А.В. Противовоспалительное и обезболивающее действие гомеопатического препарата антител к фактору некроза опухоли — α . *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2001; 3: 57-9.
22. van Harsen R., Ten Hagen T.L., Eggermont A.M. TNF- α in cancer treatment: molecular insights, antitumor effects, and clinical utility. *Oncologist*. 2006; 11(4): 397-408.
23. Lupia E., Montrucchio G., Battaglia E., Modena V., Camussi G. Role of tumor necrosis factor- α and platelet-activating factor in neoangiogenesis induced by synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *European Journal of Immunology*. 1996; 26(8): 1690-4.
24. Szlosarek P.W., Grimshaw M.J., Kulbe H., Wilson J.L., Wilbanks G.D., Burke F., Balkwill F.R. Expression and regulation of tumor necrosis factor α in normal and malignant ovarian epithelium. *Molecular cancer therapeutics*. 2006; 5(2): 382-90.
25. Амосова Е.Н., Зуева Е.П., Разина Т.Г., Мартюшев А.В., Эпштейн О.И., Крылова С.Г., Шилова Н.В. Антибластомная активность потенцированных антител к фактору некроза опухоли- α в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2002; 4: 55-7.
26. Юрлова Е.И., Крылова С.Г., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Исследование противоопухолевой активности препарата антител к ФНО- α на модели карциносаркомы Уокера. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 55(5): 625-7.
27. Карпова Г.В., Фомина Т.И., Ветошкина Т.В., Дубская Т.Ю., Воронова О.Л., Тимина Е.А., Абрамова Е.В., Ермолаева Л.А., Перова А.В. Доклинические исследования общетоксических свойств препаратов сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009; 148(8): 184-6.
28. Dugina J.L., Petrov V.I., Babayeva A.R., Martyushev-Poklad A.V., Tcherevkova E.V., Epstein O.I., Sergeeva S.A. A randomized, open-label, comparative, 6-month trial of oral ultra-low doses of antibodies to tumor necrosis factor- α and diclofenac in rheumatoid arthritis. *International journal of tissue reactions*. 2005; 27(1): 15-21.
29. Проценко Г.А., Гавриленко Т.И., Борткевич О.П., Бойчук Н.С. Применение препарата Артрофоон в лечении остеоартроза коленных суставов. *Украинский ревматологический журнал*. 2006; 3(25): 33-7.
30. Габбасова Л.В., Крюкова А.Я., Хабибуллин Д.З., Низамудинова Р.С. Функциональная активность и противовоспалительный эффект Артрофоона в комплексном лечении хронического obstructивного бронхита. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2012; 7(2): 84-6.
31. Никитин А.В., Горбатов М.Ф., Евстратова Е.Ф., Фисунова С.А. Изменения провоспалительных цитокинов и оксидантного статуса у больных псориатическим артритом при лечении комбинацией Артрофоона с низкоинтенсивным лазерным излучением. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012; 11(2): 260-3.
32. Трунин Д.А., Мовшович Б.Л., Нетесов А.Ф. Артрофоон в индукции и пролонгации клинической ремиссии хронического генерализованного пародонтита. *Пародонтология*. 2011; 3(60): 45-8.
33. Петров В.И., Бабаева А.Р., Черевкова Е.В., Сергеева С.А., Качанова М.В., Эпштейн О.И. Оценка эффективности препарата артрофоон содержащего антитела к фактору некроза опухоли альфа, в лечении больных ревматоидным артритом. *Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН и Администрации Волгоградской области*. 2004; 1: 23-5.
34. Petrov V.I., Babayeva A.R., Dugina J.L., Martyushev-Poklad A.V., Kachanova M. V., Tcherevkova E. V., Epstein O.I., Sergeeva S.A. An open-label, comparative trial of Artrofoon and Diclofenac in rheumatoid arthritis: clinical efficacy and on serum cytokines. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004; 63, Suppl.1: 254.
35. Багирова Г.Г., Сагитова Э.Р. Опыт применения Артрофоона при ревматоидном артрите. *Оренбургский медицинский вестник*. 2013; 1(2): 13-8.
36. Орлова Е.В. Динамика клинико-лабораторных показателей у больных с ревматоидным артритом и остеоартрозом под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения и антител к фактору некроза опухоли- α (Артрофоон). *Лазерная медицина*. 2010; 14(2): 31-5.
37. Варнакова Г.М., Кулеш Л.Д., Виноградова Т.А. Дифференцированное применение Артрофоона в лечении остеоартроза. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2011; 4: 71-3.
38. Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Орлова Е.В., Лахин Д.И. Клиническая эффективность антител к фактору некроза опухоли- α (Артрофоон) и Сиофора (Метформин) в лечении суставного и метаболического синдромов у больных остеоартрозом. *Вестник ВолГМУ*. 2008; 4(28): 60-2.
39. Бадюкин В.В., Корсакова Ю.Л. Терапевтическая активность и безопасность Артрофоона при псориатическом артрите. *Consilium Medicum*. 2006; 8(8): 14-9.
40. Кудрявцева И.В., Уколова Л.А., Чижов Н.Н., Брагинская Н.М., Истранен И.А., Кожевников О.П. Опыт применения артрофоона в лечении анкилозирующего спондилоартрита. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009; 8: 113-6.
41. Хитров Н.А. Периаартрит плечевого сустава: варианты течения и лечение Артрофооном. *Терапевтический архив*. 2007; 79(5): 40-6.
42. Митрофанов В.А., Фроленков А.В., Воскресенский О.Ю., Горшков В.Ю. Оптимизация послеоперационного периода после артроскопических менискэктомий. *Травматология и ортопедия России*. 2006; 2(40): 205-6.
43. Кусаев В.В., Гринштейн Ю.И., Попова Н.С., Кравченко Г.П., Алфертьева С.Г., Потапова М.В., Соколова Т.И. Наш опыт применения Артрофоона в лечении реактивного артрита. *Сибирское медицинское обозрение*. 2009; 55(1): 89-99.
44. Рачин А.П., Логвинова А.А. Хроническая боль в спине (подходы к диагностике и терапии). *Поликлиника*. 2014; (5): 42-5.
45. Шостак Н.А., Мазуров В.И., Правлюк Н.Г., Рассохин В.В. Боль в спине, ассоциированная со спондилезом, — новый подход к лечению. *Поликлиника*. 2009; (4): 114-8.
46. Сонич Е.И., Рихтер Т.Н., Гасникова Н.А., Жестикова М.Г., Киселев Д.С., Донова Н.А., Маключенко Ю.А. Опыт применения препарата «Артрофоон» у больных с вертеброгенным болевым синдромом в поясничном отделе позвоночника в комплексном санаторном лечении. *Медицина в Кузбассе*. 2010; 2: Специальный выпуск: 133-5.
47. Осадчук А.М., Осадчук М.А. Артрофоон-альтернативный препарат в лечении неосложненных форм неспецифического язвенного колита. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009; 8: 121-4.

48. Матвеев А.В. Побочные реакции системных нестероидных противовоспалительных средств в АР Крым в 2011, 2012 годах и первом квартале 2013 года. *Фармакология та лікарська токсикологія*. 2013; 3: 93-7.

49. Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Лялюкова Е.А. Поражение органов пищеварения у пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: факторы риска, тактика ведения. *Лечащий врач*. 2013; 7: 27-31.

50. Родионов А.В. Нестероидные противовоспалительные препараты и артериальная гипертензия: актуальность проблемы и тактика ведения пациентов. *Кардиология*. 2013; 2: 13.

51. Saag K.G., Koehnke R., Caldwell J.R., Brasington R., Burmeister L.F., Zimmerman B., Kohler J.A., Furst D.E. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *American journal of medicine*. 1994; 96(2): 115-23.

52. Бабарина М.Б., Фадеева М.И., Савельева Л.В. Вторичное ожирение. *Ожирение и метаболизм*. 2013; 10 (4): 1-6.

53. Hamilton C.D. Immunosuppression Related to Collagen-Vascular Disease or Its Treatment. *Annals of the American thoracic society*. 2005; 2(5): 456-60.

54. van Raalte D.H., Diamant M., Ouwens D.M., Ijzerman R.G., Linssen M.M.L., Guigas B., Eringa E.C., Serne E.H. Glucocorticoid treatment impairs microvascular function in healthy men in association with its adverse effects on glucose metabolism and blood pressure: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2013; 56(11): 2383-91.

55. Авалуева Е.Б., Адашева Т.В., Бабаева А.Р., Бурдина Е.Г., Киреева Н.В., Ленская Л.Г., Осадчук М.А., Пахомова И.Г., Попова Л.И., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Шварц Ю.Г., Мысливец А.А., Андрианова Е.Н. Эффективность и безопасность применения Колофорта при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Гастроэнтерология*. 2014; 1: 36-43.

References

1. Dinarello C.A. Proinflammatory cytokines. *Chest*. 2000; 118(2): 503-8.

2. Vasanthi P., Nalini G., Rajasekhar G. Role of tumor necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis: a review. *APLAR Journal of Rheumatology*. 2007; 10(4): 270-4.

3. Mauviel A., Temime N., Charron D., Loyau G., Pujol J.P. Induction of interleukin-1 beta production in human dermal fibroblasts by interleukin-1 alpha and tumor necrosis factor-alpha. Involvement of protein kinase-dependent and adenylate cyclase-dependent regulatory pathways. *Journal of Cellular Biochemistry*. 1991; 47(2): 174-83.

4. Mulligan M.S., Vaporciyan A.A., Miyasaka M., Tamatani T., Ward P.A. Tumor necrosis factor alpha regulates in vivo intrapulmonary expression of ICAM-1. *American journal of pathology*. 1993; 142(6): 1739-49.

5. Han Y.P., Tuan T.L., Wu H., Hughes M., Garner W.L. TNF- α stimulates activation of pro-MMP2 in human skin through NF- κ B mediated induction of MT1-MMP. *Journal of cell science*. 2001; 114(1): 131-9.

6. Bal A., Unlu E., Bahar G., Aydog E., Eksioğlu E., Yorgancıoğlu R. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*. 2007; 26(2): 211-5.

7. Murdaca G., Gulli R., Spano F., Lantieri F., Burlando M., Parodi A., Mandich P., Puppo F. TNF- α gene polymorphisms: association with disease susceptibility and response to anti-TNF- α treatment in psoriatic arthritis. *Journal of investigative dermatology*. 2014; 134(10): 2503-9.

8. Krishnan A., Stobaugh D.J., Deepak P. Assessing the likelihood of new-onset inflammatory bowel disease following tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy for rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2015; 35(4): 661-8.

9. Lerman M.A., Lewen M.D., Kempen J.H., Mills M.D. Uveitis Reactivation in Children Treated With Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitors. *American journal of ophthalmology*. 2015; 160(1): 193-200.e1.

10. Kadavath S., Efthimiou P. Adult-onset Still's disease-pathogenesis, clinical manifestations, and new treatment options. *Annals of medicine*. 2015; 47(1): 6-14.

11. Murdaca G., Spano F., Contatore M., Guastalla A., Puppo F. Potential use of TNF- α inhibitors in systemic sclerosis. *Immunotherapy*. 2014; 6(3): 283-9.

12. Wojdasiewicz P., Poniatowski J.A., Szukiewicz D. The Role of Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators of inflammation*. 2014; 2014: 561459.

13. Asakura H. Treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease with monoclonal antibody. *Nihon Rinsho*. 2002; 60(3): 531-8.

14. Pellissier S., Dantzer C., Mondillon L., Trocme C., Gauchez A.-S., Ducros V., Mathieu N., Toussaint B., Fournier A., Canini F., Bonaz B. Relationship between Vagal Tone, Cortisol, TNF-Alpha, Epinephrine and Negative Affects in Crohn's Disease and Irritable Bowel Syndrome. *PLoS One*. 2014; 9(9): e105328.

15. Epshtein O.I. The phenomenon of release activity and the hypothesis of «spatial» homeostasis. *Usp Fiziol Nauk*. 2013; 44(3): 54-76. (in Russian)

16. Kato F., Nomura M., Nakamura K. Arthritis in mice induced by a single immunisation with collagen. *Annals of the rheumatic diseases*. 1996; 55(8): 535-9.

17. Tellander A.C., Michaelsson E., Brunmark C., Andersson M. Potent adjuvant effect by anti-CD40 in collagen-induced arthritis. Enhanced disease is accompanied by increased production of collagen type-II reactive IgG2a and IFN-gamma. *Journal of autoimmunity*. 2000; 14(4): 295-302.

18. Kachanova M.V., Sherstoboev E.Iu., Babaeva A.R., Cherevkova E.V., Dugina J.L., Kislytsyna O.S., Epshtein O.I., Sergeeva S.A. Experimental and clinical study of the effect of artrofoon on proinflammatory cytokine production. *Biulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny*. 2008; 145(1):58-61. (in Russian)

19. Epshtein O.I. *Ultralow doses (history of one research)*. M.: Publishing Office of the Russian Academy of Medical Sciences; 2008. 336 p. (in Russian)

20. Belopol'skaya M.V., Kheifets I.A., Dugina Ju.L., Kachanova M.V., Epshtein O.I., Sergeeva S.A. Study of anti-inflammatory activity of artrofoon at the collagen-induced arthritis model. *Fiziologiya i patologiya immunoj sistemy*. 2007; 11(3): 16-8 (in Russian).

21. Epshtein O.I., Pashinskii V.G., Zelenskaja K.L., Povet'eva T.N., Aksinenko S.G., Nesterova Ju.V., Gorbacheva A.V. The anti-inflammatory and analgesic effects of the homeopathic preparation of antibodies to tumor necrosis factor — alpha. *Biulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny*. 2001; Suppl. 3: 57-9 (in Russian).

22. van Horssen R., Ten Hagen T.L., Eggermont A.M. TNF-alpha in cancer treatment: molecular insights, antitumor effects, and clinical utility. *Oncologist*. 2006; 11(4): 397-408.

23. Lupia E., Montrucchio G., Battaglia E., Modena V., Camussi G. Role of tumor necrosis factor-alpha and platelet-activating factor in neovascularization induced by synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *European Journal of immunology*. 1996; 26(8): 1690-4.

24. Szlosarek P.W., Grimshaw M.J., Kulbe H., Wilson J.L., Wilbanks G.D., Burke F., Balkwill F.R. Expression and regulation of tumor necrosis factor alpha in normal and malignant ovarian epithelium. *Molecular cancer therapeutics*. 2006; 5(2): 382-90.

25. Amosova E.N., Zueva E.P., Razina T.G., Martyushev A.V., Epshtein O.I., Krylova S.G., Shilova N.V. Experimental Study of Antiblastic Activity in Potentiated Antibodies to Tumor Necrosis Factor- α . *Biulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny*. 2003; Suppl 1: 50-51. (in Russian)

26. Yurlova E.I., Krylova S.G., Dugina J.L., Epshtein O.I. Study of antitumor activity of antibodies to TNF- α on Walker carcinosarcoma model. *Biulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny*. 2013; 55(5): 625-7. (in Russian)

27. Karpova G.V., Fomina T.I., Vetoshkina T.V., Dubskaya T.Yu., Voronova O.L., Timina E.A., Abramova E.V., Ermolaeva L.A., Perova A.V. Preclinical Study of General Toxic Properties of Preparations Containing Ultralow Doses of Antibodies to Endogenous Regulators. *Biulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny*. 2009; 148(8): 184-6. (in Russian)

28. Dugina J.L., Petrov V.I., Babayeva A.R., Martyushev-Poklad A.V., Tcherevkova E. V., Epshtein O.I., Sergeeva S.A. A randomized, open-label, comparative, 6-month trial of oral ultra-low doses of antibodies to tumor necrosis factor-alpha and diclofenac in rheumatoid arthritis. *International journal of tissue reactions*. 2005; 27(1): 15-21.

29. Protsenko G.A., Gavrilenko T.I., Bortkevich O.P., Boichuk N.S. Primenenie preparata Artrofoon v lechenii osteoartroza kolennykh sustavov. *Ukrains'kii revmatologichnij zhurnal*. 2006; 3(25): 33-7 (in Russian).

30. Habbasova L.V., Kriukova A.Ja., Habibullin D.Z., Nizamutdinova R.S. Functional activity and anti-inflammatory effect of arthrofoam in combination treatment of chronic obstructive bronchitis. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana*. 2012; 7(2): 84-6 (in Russian).
31. Nikitin A.V., Gorbatykh M.F., Evstratova E.F., Fisunova S.A. Changes of proinflammatory cytokines and oxidative status in patients with psoriatic arthritis after treatment with combination of arthrofoam and low-intensity laser radiation. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2012; 11(2): 260-3 (in Russian).
32. Trunin D.A., Movshovich B.L., Netesov A.F. Arthrofoam in induction and prolongation of clinical remission of chronic generalized periodontitis. *Parodontologiya*. 2011; 3(60): 45-8 (in Russian).
33. Petrov V.I., Babaeva A.R., Cherevkova E.V., Sergeeva S.A., Kachanova M.V., Jepshtejn O.I. Effectiveness estimation of arthrofoam, drug containing antibodies to tumor necrosis factor, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Biulleten' Volgogradskogo nauchnogo centra RAMN i Administracii Volgogradskoj oblasti*. 2004; 1: 23-5 (in Russian).
34. Petrov V.I., Babayeva A.R., Dugina J.L., Martyshev-Poklad A.V., Kachanova M.V., Tcherevkova E.V., Epstein O.I., Sergeeva S.A. An open-label, comparative trial of Arthrofoam and Diclofenac in rheumatoid arthritis: clinical efficacy and on serum cytokines. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004; 63, Suppl.1: 254.
35. Bagirova G.G., Sagitova Je.R. The experience of treatment rheumatoid arthritis with arthrofoam. *Orenburgskii medicinskii vestnik*. 2013; 1(2): 13-8 (in Russian).
36. Orlova E.V. The dynamics of clinical and laboratory parameters in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis under the influence of low-intensity laser radiation and anti-tumor necrosis factor- α (treatment with arthrofoam vs). *Lazernaia medicina*. 2010; 14(2): 31-5 (in Russian).
37. Varnakova G.M., Kulesh L.D., Vinogradova T.A. Differentiated treatment of osteoarthritis with arthrofoam. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2011; 4: 71-3 (in Russian).
38. Vasil'eva L.V., Evstratova E.F., Orlova E.V., Lakhin D.I. The clinical efficacy of anti-tumor necrosis factor- α (treatment with arthrofoam vs) and Siofor (Metformin) in the treatment of articular and metabolic syndrome in patients with osteoarthritis. *Vestnik VolGМУ*. 2008; 4(28): 60-2 (in Russian).
39. Badokin V.V., Korsakova Ju.L. Therapeutic activity and safety of arthrofoam in psoriatic arthritis treatment. *Consilium Medicum*. 2006; 8(8): 14-9 (in Russian).
40. Kudryavtseva V.I., Ukolova L.A., Chizhov N.N., Braginskaya N.M., Istranen I.A., Kozhevnikov O.P. The Use of Arthrofoam in the Treatment of Ankylosing Spondyloarthritis. *Biulleten' Eksperimental'noi Biologii I Meditsiny*. 2009; 148 (Suppl. 1): 474-7. (in Russian)
41. Khitrov N.A. Periarthritis of the shoulder joint: variants of the course and treatment with arthrofoam. *Terapevticheskii arkhiv*. 2007; 79(5): 40-6 (in Russian).
42. Mitrofanov V.A., Frolenkov A.V., Voskresenskii O.Ju., Gorshkov V.Ju. Optimization of postoperative period after arthroscopic meniscectomies. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2006; 2(40): 205-6 (in Russian).
43. Kusaev V.V., Grinshtein Ju.I., Popova N.S., Kravchenko G.P., Alfert'eva S.G., Potapova M.V., Sokolova T.I. To the question of reactive arthritis treatment. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2009; 55(1): 89-99 (in Russian).
44. Rachin A.P., Logvinova A.A. Chronic back pain (approaches to diagnosis and therapy). *Poliklinika*. 2014; (5): 42-5 (in Russian).
45. Shostak N.A., Mazurov V.I., Pravdiuk N.G., Rassokhin V.V. Back pain associated with spondylosis — a new approach to treatment. *Poliklinika*. 2009; (4): 114-8 (in Russian).
46. Sonich E.I., Rihter T.N., Gasnikova N.A., Zhestikova M.G., Kiselev D.S., Donova N.A., Makliuchenko Ju.A. Experience of using drug arthrofoam in treatment patients with vertebrogenic pain in the lumbar spine in sanatorium. *Meditsina v Kuzbasse*. 2010; 2, Special Issue: 133-5 (in Russian).
47. Osadchuk A.M., Osadchuk M.A. Arthrofoam as Alternative Preparation in the Treatment of Uncomplicated Forms of Nonspecific Ulcerative Colitis. *Biulleten' Eksperimental'noi Biologii I Meditsiny*. 2009; 148 (Suppl. 1): 482-5. (in Russian)
48. Matveev A.V. Side effects of systemic nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the Crimea in 2011, 2012 and the first quarter of 2013. *Farmakologiya ta likars'ka toksikologiya*. 2013; 3: 93-7. 2013; 3: 93-7 (in Russian).
49. Livzan M.A., Osipenko M.F., Ljaljukova E.A. The defeat of the digestive system in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs: risk factors, tactics. *Lechashchii vrach*. 2013; 7: 27-31 (in Russian).
50. Rodionov A.V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hypertension: urgency of the problem and tactics of patients. *Kardiologiya*. 2013; 2: 13 (in Russian).
51. Saag K.G., Koehnke R., Caldwell J.R., Brasington R., Burmeister L.F., Zimmerman B., Kohler J.A., Furst D.E. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *American journal of medicine*. 1994; 96(2): 115-23.
52. Babarina M.B., Fadeeva M.I., Savel'eva L.V. Secondary obesity. *Ozhirenie i metabolizm*. 2013; 10 (4): 1-6 (in Russian).
53. Hamilton C.D. Immunosuppression Related to Collagen-Vascular Disease or Its Treatment. *Annals of the american thoracic society*. 2005; 2(5): 456-60.
54. van Raalte D.H., Diamant M., Ouwens D.M., Ijzerman R.G., Linssen M.M.L., Guigas B., Eringa E.C., Serne E.H. Glucocorticoid treatment impairs microvascular function in healthy men in association with its adverse effects on glucose metabolism and blood pressure: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2013; 56(11): 2383-91.
55. Avalueva E.B., Adasheva T.V., Babaeva A.R., Burdina E.G., Kireeva N.V., Lenskaia L.G., Osadchuk M.A., Pakhomova I.G., Popova L.I., Tkachenko E.I., Uspenskii Ju.P., Shvarts Ju.G., Myslivets A.A., Andrianova E.N. Efficacy and safety of irritable bowel syndrome treatment with Kolofort: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *Gastroenterologiya*. 2014; 1: 36-43 (in Russian).

Сведения об авторах:

Хакимова Гульнара Ринатовна, старш. науч. сотр., ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», e-mail: hakimovagr@materiamedica.ru

Дугина Юлия Леонидовна, директор по планированию и координации научных программ, ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», e-mail: duginaul@materiamedica.ru

Эртунзун Ирина Анатольевна, старший научный сотрудник, ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», e-mail: heifez@yandex.ru

Эпштейн Олег Ильич, зав. лабораторией физиологически активных веществ ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», e-mail: epstein@mail.ru