

терапевтического результата благодаря взаимодополняющим нейрометаболическим эффектам составляющих компонентов — витаминов В₁, В₆ и В₁₂. Инъекционная форма данного витаминного комплекса позволяет в необходимые сроки восполнить уровень витаминов группы В, в частности витамина В₁₂, субклинический дефицит (без развития анемии) которого может наблюдаться на фоне длительного применения метформина [41, 42] и усугублять проявления диабетической полинейропатии, снижать эффективность терапии этого осложнения СД. Говоря о восполнении дефицита витамина В₁₂, следует помнить, что его инъекционная форма обеспечивает большее поступление кобаламина по сравнению с пероральной: одна инъекция 1000 мкг витамина В₁₂ обеспечивает его поступление в количестве 100–150 мкг В₁₂, а при пероральном приеме 1000 мкг может быть абсорбировано до 13 мкг [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку группу риска по развитию субклинической формы дефицита витамина В₁₂ представляют пациенты с длительным течением СД2, принимающие метформин, и пациенты пожилого возраста, то этим категориям также можно рекомендовать применение Нейромультивита. К сожалению, на сегодняшний день нет четких рекомендаций по коррекции дефицита витаминов группы В у пациентов с СД. Существует мнение, что пациенты с СД2 (особенно те, которые получают метформин) нуждаются

в дополнительном назначении витаминов группы В курсом 1 мес. 2–3 раза в год [50]. Безусловно, это терапевтическое направление требует дальнейшего внимания, и уже проводятся исследования по изучению эффектов различных курсов лечения.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят компанию ООО «Бауш Хелс» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

Литература

1. IDF (Electronic resource). URL: <http://www.diabetesatlas.org/> (access date: 22.02.2020).
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Персонализированная терапия сахарного диабета: путь от болезни к больному. Терапевтический архив. 2014;86(10):4–9. [Dedov I.I., Shestakova M.V. Personalized therapy of diabetes mellitus: the path from illness to sick. Therapeutic archive. 2014;86(10):4–9 (in Russ.)].
3. Volmer-Thole M., Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. Int J Mol Sci. 2016;17(6):917. DOI: 10.3390/ijms17060917.
4. Said G. Diabetic neuropathy. Handbook Clin. Neurol. 2013;115:579–589.
5. Ziegler D., Keller J., Maier C., Pannek J. Diabetic neuropathy. Exp. Clin. Endocrinol. Diabet Off J Ger Soc. Endocrinol Ge Diabet. Assoc. 2014;122:406–415. DOI: 10.1055/s-0034-1366435.
6. Stino A.M., Smith A.G. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. J Diabetes Investig. 2017;8(5):646–655. DOI: 10.1111/jdi.12650.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104–112.
8. Russell J.W., Zilliox L.A. Diabetic neuropathies. Continuum. 2014;20:1226–1240. DOI: 10.1212/01.CON.0000455884.29545.d2.
9. Boulton A.J. The pathway to foot ulceration in diabetes. Med Clin North Am. 2013;97(5):775–790. DOI: 10.1016/j.mcna.2013.03.007.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Иммуногенность инсулинов: клинические проявления и ее значимость

А.А. Мосикян¹, Ю.Е. Исаева²

¹ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Биотехнологические лекарственные препараты (БТЛП) являются веществами белковой природы и могут вызывать развитие иммунного ответа — образование антител к препарату в ответ на его введение. Наиболее частым патофизиологическим механизмом, лежащим в основе иммунного ответа, является связывание БТЛП антителами без нейтрализующей активности с изменением его фармакокинетических свойств, в более редких случаях — нейтрализация БТЛП антителами с нейтрализующей активностью. Значительно реже иммунный ответ связан с активацией Fc-рецепторов и комплемента, запуском цитокинового каскада и развитием перекрестной реактивности антител с эндогенными белками, структурно схожими с БТЛП. Вид реакции обусловлен структурой молекулы и механизмом действия БТЛП. В частности, лекарственные препараты инсулинов не могут активировать Fc-рецепторы и комплемент и не способны запускать цитокиновый каскад, но при лечении препаратами инсулина у значительного количества пациентов образуются антитела к инсулину, в т. ч. антитела с нейтрализующей активностью, однако это крайне редко приводит к клиническим последствиям.

В настоящем обзоре приведены данные о возможных клинических последствиях развития иммунного ответа при лечении препаратами инсулина, а также приведена частота развития клинически значимого иммунного ответа и формирования антител без клинически значимых проявлений при лечении различными препаратами инсулинов, как оригинальными, так и биоподобными.

Ключевые слова: инсулин, биоаналоги, иммуногенность, иммунный ответ, антитела.

Для цитирования: Мосикян А.А., Исаева Ю.Е. Иммуногенность инсулинов: клинические проявления и ее значимость. РМЖ. 2020;1:19–22.

ABSTRACT

Insulin immunogenicity: clinical manifestations and its significance

A.A. Mosikyan¹, Yu.E. Isaeva²¹Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia

Biotechnological drugs (BTD) are substances of a protein nature, which can cause an immune response development (antibodies formation to the drug in response to its administration). The most common pathophysiological mechanism underlying the immune response is the BTD binding with antibodies without neutralizing activity changing its pharmacokinetic properties, in more rare cases — BTD neutralization with neutralizing antibodies. Much less common, the immune response is associated with the activation of Fc receptors and complement, the launch of the cytokine cascade and the cross-reactivity development of antibodies with endogenous proteins structurally similar to BTD. The reaction type is due to the molecule structure and BTD mechanism of action. In particular, insulin medications can not activate Fc receptors and complement and are not able to launch the cytokine cascade. However, during therapy with insulin medications, antibodies to insulin form in a significant number of patients, including neutralizing antibodies, although this rarely leads to clinical outcomes.

This review provides data on the possible clinical outcomes concerning immune response development, as well as its clinically significant incidence and antibodies formation without clinically significant manifestations during therapy with insulin medications, both original and biosimilar.

Keywords: insulin, biosimilars, immunogenicity, immune response, antibodies.

For citation: Mosikyan A.A., Isaeva Yu.E. Insulin immunogenicity: clinical manifestations and its significance. *RMJ.* 2020;1:19–22.

ВВЕДЕНИЕ

Все препараты инсулина в настоящее время являются биотехнологическими лекарственными препаратами (БТЛП), поскольку они производятся при помощи биотехнологических процессов с применением технологии рекомбинантной ДНК [1] с использованием штаммов *Escherichia coli* (например, оригинальные и биосимилярные инсулины лизпро, гларгин, биосимиляры инсулина аспарт) и *Saccharomyces cerevisiae* (например, оригинальные инсулины аспарт и деглудек).

Все БТЛП вне зависимости от структуры их молекулы и результатов доклинических и клинических испытаний (КИ) в настоящее время подлежат дополнительному пострегистрационному мониторингу их безопасности с целью выявления дополнительной информации о возможных редких и очень редких нежелательных явлениях (НЯ), связанных с развитием иммунного ответа на введение лекарственного препарата (ЛП), которую зачастую невозможно получить в ходе проведения КИ из-за малой частоты развития НЯ [1, 2].

Тем не менее иммуногенность БТЛП (способность ЛП инициировать образование антител (АТ)) значительно отличается у разных классов и зависит от множества факторов, ассоциированных как с ЛП (структурой молекулы, механизмом действия, наличием примесей, режимом назначения терапии и т. д.), так и с характеристиками пациентов (например, сопутствующими заболеваниями и иммунным статусом) [3, 4].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА РАЗВИТИЯ ИММУНОГЕННОСТИ

БТЛП, попадая в организм человека, захватывается антигенпредставляющими клетками, что может приводить к развитию гуморального иммунного ответа — образованию АТ к БТЛП [5]. АТ к БТЛП могут либо обладать, либо не обладать нейтрализующей активностью. В первом случае происходит инактивация БТЛП нейтрализующими АТ в результате прямого связывания или опосредованного изменения конформации

активного центра БТЛП и, как следствие, развивается нарушение взаимодействия БТЛП с его рецептором. АТ без нейтрализующей активности не воздействуют на активный центр БТЛП, но могут влиять на почечный клиренс ЛП, изменяя общий размер молекулы, связываясь с БТЛП [6, 7].

Вышеописанный механизм является основным, внешним в обязательные требования к оценке данных КИ безопасности БТЛП [2, 8], но существуют и другие патогенетические варианты развития иммунного ответа. Например, АТ без нейтрализующей активности, связываясь с ЛП, образуют иммунные комплексы антиген-АТ, которые вызывают различные варианты иммунных реакций, таких как активация Fc-рецепторов и комплемента [9], запуск сигнального пути цитокинов — «цитокиновый шторм» (CAR-T терапия и некоторые моноклональные АТ) [10–14] и другие иммунологические реакции, которые по своей сути будут вторичными по отношению к образованию АТ к БТЛП [5]. Потенциально возможные варианты развития иммунных реакций в данном случае зависят от строения БТЛП, т. е. иммунные реакции, опосредованные наличием Fc-фрагмента в молекуле БТЛП или масштабной неспецифической активацией Т-лимфоцитов, непосредственно связаны с ЛП (его строением или механизмом действия) и не характерны для молекул с другим строением.

БТЛП, в значительной степени сходные с эндогенными белками, могут инициировать перекрестную реактивность с эндогенными белками с последующим изменением их функции. Перекрестная реактивность может приводить к особенно тяжелым осложнениям в тех случаях, когда биологический ЛП является копией какого-либо рецептора или цитокина, в норме экспрессирующегося на поверхности клеток [3, 4]. Например, описано несколько случаев, когда лечение рекомбинантным эритропоэтином привело к развитию чистой красноклеточной аплазии [15–17], а лечение пегелированным рекомбинантным агонистом рецепторов тромбopoэтина (PEG-rHuMGDF) — к тромбоцитопении из-за перекрестной реактивности с эндогенным тромбopoэтином [18].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Клиническими проявлениями иммунного ответа при лечении препаратами инсулина являются потребность увеличения дозы ЛП для поддержания стабильного гликемического контроля, аллергические реакции (местные и генерализованные), а также синдром аутоиммунитета к инсулину (болезнь Хирата).

Болезнь Хирата была впервые описана в 1970 г., с тех пор зарегистрировано несколько сотен случаев этого заболевания [19–24]. Болезнь Хирата — редкое состояние, ассоциированное с генетической предрасположенностью (HLA-DR4) и имеющее различные клинические проявления: реакции гиперчувствительности, высокую вариабельность гликемии, инсулинорезистентность или спонтанное развитие гипогликемии [19]. В основе патогенеза болезни Хирата лежит обратимое связывание инсулина АТ, в результате чего значительно увеличивается период полувыведения инсулина и временно снижается его активность, что приводит к гипергликемии, а при диссоциации комплексов инсулин-АТ связанный инсулин высвобождается в кровоток, приводя к спонтанному развитию гипогликемического эпизода, что в долгосрочной перспективе приводит к значительному повышению вариабельности гликемии [25].

Другим клинически значимым проявлением иммуногенности препаратов инсулина (по аналогии с другими ЛП, например инфликсимабом) может быть снижение эффективности терапии и повышение дозы инсулина до необходимой для достижения целевого гликемического контроля, в связи с чем в исследованиях иммуногенности инсулинов рекомендуется проводить оценку эффективности инсулинотерапии с учетом концентрации или факта образования АТ: необходимо изучить потенциальное влияние антиинсулиновых АТ на контроль гликемии, потребность в инсулине и безопасность, особенно местные и системные реакции гиперчувствительности [2, 26].

Клинически значимые проявления иммуногенности в ответ на введение инсулина регистрируются редко и зачастую не фиксируются в КИ с популяцией в несколько сотен пациентов в силу редкости их развития.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ИММУНОГЕННОСТИ ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА

ОБРАЗОВАНИЕ АНТИТЕЛ К ИНСУЛИНУ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОРИГИНАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ИНСУЛИНА

У пациентов с сахарным диабетом (СД) инсулин может циркулировать в свободном и в связанном с АТ состоянии. Связывание является обратимым, однако циркулирующие АТ к инсулину, регистрируемые как на старте, так и во время терапии инсулином, связывая инсулин, приводят к уменьшению отношения концентрации свободного инсулина к его общей концентрации [27].

В КИ иммуногенности инсулина аспарт и ультрабыстрого инсулина аспарт (препараты содержат одну молекулу, но разные вспомогательные вещества) количество АТ определялось при помощи радиоиммунного анализа: сыворотка крови пациентов, получивших препарат, инкубировалась с меченым I^{125} инсулином аспарт. При наличии в сыворотке АТ к инсулину аспарт происходила преципитация комплексов антиген-АТ, и количество АТ определялось как отношение связанного меченого инсулина аспарт (В) к его общему количеству (Т), таким образом значение

В/Т (выражается в %) было пропорционально содержанию АТ к инсулину в сыворотке крови. Объединенный анализ данных, полученных в этих исследованиях (112 пациентов в трех исследованиях фармакологических свойств ЛП и 692 пациента в долгосрочном исследовании эффективности и безопасности), показал, что значение В/Т находилось в диапазоне от 0 до 66,94% (квартили: 0–3,11%, 3,12–6,53%, 6,65–15,68%, 15,84–66,94%) и не оказывало статистически значимого влияния на гипогликемическую эффективность терапии [27].

Формирующиеся АТ к одному из ЛП экзогенного инсулина могут также перекрестно реагировать с другим экзогенным инсулином. Например, такая перекрестная реактивность наблюдалась при одновременном лечении инсулинами аспарт и детемир пациентов, ранее получавших терапию инсулином аспарт, и генно-инженерным инсулином человека (ГИИЧ) [28]. Наиболее активное образование перекрестно реактивных АТ происходило в первые 39 нед. лечения (среднее значение В/Т нарастало с 20–30% до 45–50% в зависимости от возраста пациентов), после чего их содержание несколько уменьшалось (показатель В/Т составил 35–45%) и оставалось стабильным на протяжении следующих 65 нед. наблюдения. Показатель В/Т АТ, специфичных только к инсулину детемир или только к инсулину аспарт, в этом исследовании имел аналогичную динамику, однако составлял не более 8% и 6% соответственно. Доза инсулина аспарт оставалась стабильной, тогда как доза инсулина детемир возрастала во всех возрастных группах на протяжении всего КИ (в среднем от 0,43 до 0,66 ЕД/кг), при этом гликемический контроль в течение двух лет оставался стабильным [28].

Данные по иммуногенности оригинального инсулина лизпро не найдены авторами в открытых источниках информации. Однако в КИ иммуногенности инсулинов аспарт и лизпро у инсулинонаивных пациентов было показано отсутствие различий в концентрации АТ при инициации терапии инсулинами аспарт и лизпро как через 6, так и через 24 мес. от начала терапии. Средние значения показателя В/Т составили $25,3 \pm 15,4\%$ и $24,5 \pm 14,2\%$ через 6 мес. терапии и $29,6 \pm 17,0\%$ и $26,2 \pm 17,0\%$ через 24 мес. терапии в группах инсулинов лизпро и аспарт соответственно [29]. Эти данные согласуются с данными, полученными в исследовании Thalange et al. [28]. Кроме того, Mianowska et al. показали, что через 24 мес. терапии показатель В/Т не различался в группах пациентов, получавших терапию ГИИЧ ($25,7 \pm 17,2\%$) и аналогами инсулина короткого действия ($28,1 \pm 17,3\%$) [29].

Доля пациентов с наличием АТ к инсулину была определена в небольшой группе пациентов с СД 2 типа (СД2). Было показано, что доля пациентов с инсулиноспецифичными АТ не отличалась среди пациентов, получавших только ГИИЧ (27 пациентов), инсулин детемир (18 пациентов) и инсулин лизпро (в т. ч. инсулин лизпро двухфазный, 68 пациентов), и была выше среди пациентов, получавших инсулины гларгин (17 пациентов) и аспарт (в т. ч. аспарт двухфазный, 47 пациентов) [30].

Результаты данного КИ не согласуются с результатами более ранних испытаний [31–33], и авторы объясняют расхождения вероятными различиями в методике определения концентрации АТ. Однако представляется важным также обратить внимание на объединение в одну группу пациентов, получавших раствор инсулина лизпро и инсулина лизпро двухфазного (содер-

жащего 50% более иммуногенной протаминавой фракции инсулина лизпро), и аналогичное объединение пациентов, получавших инсулин аспарт и инсулин аспарт двухфазный (70% протаминавой фракции инсулина аспарт), а также на отсутствие данных о перекрестной реактивности АТ к различным экзогенным инсулинам. Рассматриваемое нами КИ также показывает значительное связывание инсулина АТ к инсулину со значимым уменьшением соотношения концентраций свободного и общего инсулина, в особенности у пациентов, которые получали инсулинотерапию на момент включения в исследование или ранее [30].

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИММУНОГЕННОСТИ БИОПОДОБНЫХ И РЕФЕРЕНСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА

Иммуногенность, эффективность и безопасность большей части зарегистрированных к настоящему моменту биоподобных ЛП инсулина изучены в КИ методом сравнения этих ЛП с референсным препаратом.

Биоподобный инсулин гларгин MYL-1501D у 558 пациентов с СД 1 типа (СД1) в течение 52 нед. применения показал сравнимый с референсным препаратом профиль иммуногенности при аналогичной эффективности, безопасности и частоте местных реакций на введение инсулина (1,8% и 2,2% в группах MYL-1501D и референсного инсулина гларгин соответственно, $p=0,752$) [34]. Аналогичные результаты были получены для MYL-1501D у 560 пациентов с СД2, при этом АТ к инсулину определялись у 25,4% и 27,0% в группах MYL-1501D и референсного инсулина гларгин соответственно, $p=0,693$, а перекрестно реагирующие АТ к инсулину — у 26,1% и 25,5% в группах MYL-1501D и референсного инсулина гларгин соответственно, $p=0,921$ [35].

Биоподобный инсулин гларгин LY2963016 обладал схожими характеристиками как у пациентов с СД1 (через 24 нед. лечения индуцированные терапией АТ к инсулину в группе LY2963016 отмечены у 30,2% пациентов, в группе референсного инсулина гларгин — у 33,7%, $p=0,404$; через 52 нед. лечения — у 40,4% и 39,3% в группах LY2963016 и референсного инсулина гларгин соответственно, $p=0,859$), так и у пациентов с СД2 (через 24 нед. лечения индуцированные терапией АТ к инсулину в группе LY2963016 отмечены у 15,3%, в группе референсного инсулина гларгин — у 11,0%, $p=0,100$) [36–38].

При исследовании биоподобного инсулина лизпро SAR342434 через 24 нед. лечения также не было получено различий в иммуногенности SAR342434 по сравнению с референсным инсулином лизпро ни у 480 пациентов с СД1 (22,6% пациентов с АТ к ЛП в группе SAR342434 и 24,2% в группе референсного инсулина лизпро) [39], ни у 505 пациентов с СД2 (18,8% и 14,5% пациентов с индуцированным лечением образованием АТ; 3,6% и 4,0% пациентов с хотя бы одной реакцией гиперчувствительности; 0,4% и 1,6% — с реакцией в месте инъекции в группах SAR342434 и референсного инсулина лизпро соответственно) [40]. При этом отмечалось, что у пациентов в обоих исследованиях был крайне высокий уровень перекрестной реактивности к инсулину гларгин (84,4–92,7% у пациентов с СД1 и 81,0–89,9% у пациентов с СД2) и метаболиту М1 инсулина гларгин (71,0–79,7% у пациентов с СД1 и 65,2–85,5% у пациентов с СД2), причем формирование АТ не влияло ни на эффективность, ни на безопасность терапии [41].

Биоподобный инсулин аспарт SAR341402 у 497 пациентов с СД1 и у 100 пациентов с СД2 также показал иммуногенность, сопоставимую с референсным инсулином аспарт (доля пациентов с индуцированным терапией образованием АТ — 16,9% для SAR341402 и 20,5% для референсного инсулина аспарт). При этом у большинства пациентов (83,9–98,1%) была зарегистрирована перекрестная реактивность SAR341402 с человеческим инсулином без влияния на эффективность и безопасность лечения [42].

В Российской Федерации также были проведены исследования биоподобного ГИИЧ НПХ (нейтральный протамин Хагедорна). Особенностью биоподобных ГИИЧ является то, что многие из них были созданы до появления законодательства в области доказательств биоподобия инсулинов, и сравнительные исследования иммуногенности проводились на пострегистрационном этапе. Частота развития иммунного ответа не отличалась в группах биоподобного и референсного ГИИЧ (через 12 нед. лечения — 5,8% и 2,1% соответственно, $p=0,279$; через 24 нед. лечения — 3,9% и 3,1% соответственно, $p=1,000$) [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из приведенных нами данных, можно сделать вывод, что инсулинотерапия не может приводить к развитию иммунного ответа по типу активации Fc-рецептора и комплемента, а также по типу «цитокинового шторма», поскольку молекула инсулина не имеет Fc-фрагмента и не запускает сигнальный путь цитокинов. Тем не менее при введении инсулина у значительного количества пациентов образуются АТ к инсулину, в т. ч. нейтрализующие и реагирующие перекрестно с другими используемыми инсулинами. Однако образование АТ в большинстве случаев не приводит к развитию клинически значимых реакций и не требует интенсификации терапии или отмены инсулинотерапии. Таким образом, для инсулинотерапии образование АТ является скорее лабораторным, а не клинически значимым показателем.

Литература

1. ICH guideline S6 (R1) — preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. 2011. (Electronic resource). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s6-r1-pre-clinical-safety-evaluation-biotechnology-derived-pharmaceuticals> (access date: 27.02.2020).
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3.11.2016 № 89 «Об утверждении правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». (Электронный ресурс). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207925/ (дата обращения: 27.02.2020). [Resolution No. 89 of November 3, 2016 On Approval of the Rules for Conducting Studies of Biologicals in the Eurasian Economic Union. (Electronic resource). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207925/ (access date: 27.02.2020) (in Russ.)].
3. Food and Drug Administration. Immunogenicity assessment for therapeutic protein products. 2014. (Electronic resource). URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/immunogenicity-assessment-therapeutic-protein-products> (access date: 27.02.2020).
4. European medicines agency. Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins. 2017. (Electronic resource). URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf (access date: 27.02.2020).
5. Krishna M., Nadler S.G. Immunogenicity to biotherapeutics — the role of anti-drug immune complexes. *Front Immunol.* 2016;7:21.
6. Gunn G.R., Sealey D.C., Jamali F. et al. From the bench to clinical practice: understanding the challenges and uncertainties in immunogenicity testing for biopharmaceuticals. *Clin Exp Immunol.* 2016;184(2):137–146.
7. Harth S., Ten Haaf A., Loew C. et al. Generation by phage display and characterization of drug-target complex-specific antibodies for pharmacokinetic analysis of biotherapeutics. *MAbs.* 2019;11(1):178–190.
8. Vultaggio A., Petroni G., Pratesi S. et al. How the immune system responds to therapeutic biological agents. *J Int Med Res.* 2016;44(1):38–42.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>