

Н.М. Шуба¹
Л.Г. Воронков²
Т.Д. Воронова¹
А.В. Пилипенко¹
О.И. Гуленко¹
С.В. Литвиненко¹

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

²ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

Ключевые слова:

остеоартроз, воспаление, нимесулид, мелоксикам, оксид азота.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СЕЛЕКТИВНЫХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

В статье представлена сравнительная характеристика наиболее распространенных лекарственных средств группы селективных нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности нимесулида и мелоксикама. Результаты исследования показали преимущество нимесулида, которые проявились в быстром клиническом, противовоспалительном эффекте, и в отличие от мелоксикама, в снижении уровня оксида азота, что может свидетельствовать об уменьшении воспалительного процесса и дегенерации хрящевой ткани, а также достаточный профиль безопасности в течении 2 нед, что позволяет рекомендовать нимесулид как препарат выбора в купировании болевого синдрома при остеоартрозе.

Остеоартроз (ОА) — хроническое прогрессирующее заболевание суставов с поражением прежде всего гиалинового хряща и субхондральной кости в результате сложного комплекса биомеханических, биохимических и/или генетических факторов. ОА вовлекает в орбиту патологического процесса прежде всего нагруженные (коленные и тазобедренные) суставы и этим значительно ухудшает качество жизни больных, приводя к инвалидизации (Bruyere O. et al., 2014).

В настоящее время предложено большое количество международных и национальных рекомендаций по лечению пациентов с ОА. Наибольший интерес представляют рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis — ESCEO), предложенные в 2014 г. В каждом конкретном клиническом случае выбор рациональной терапии при ОА определяется различными показателями, в частности эффективностью и безопасностью лекарственных препаратов, коморбидным фоном пациента, предикторами ответа на проводимую терапию, темпами рентгенологического прогрессирования, параметрами, влияющими на основные патогенетические аспекты заболевания.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее назначаемых и важных «симптоматических» лекарственных средств. Это определяется оригинальным сочетанием противовоспалительных, анальгезивных, жаропонижающих свойств, перекрывающих почти весь спектр основных симптомов, наиболее характерных для воспалительных заболеваний (Martiel-Pelletier J. et al., 2003). В последних

рекомендациях Международного общества по изучению ОА (The Osteoarthritis Research Society International — OARSI) 2016 г. применение селективных НПВП при ОА более эффективно в сравнении с неселективными НПВП.

Нимесулид является препаратом с мультифакторным механизмом действия, которое не ограничивается только ингибирующим влиянием на синтез циклооксигеназы (ЦОГ)-2. ЦОГ-независимые эффекты нимесулида прежде всего заключаются в ингибировании активности NO-синтазы и, соответственно, образованию оксида азота (NO) и пероксинитрита (ONOO⁻), которые являются ключевыми медиаторами в процессе разрушения клеток организма и элементами воспалительного ответа. По последним данным установлено, что нимесулид угнетает *in vivo* высвобождение фактора некроза опухоли (TNF) и продукцию активного кислорода — два эффекта, которые вносят существенный вклад в противовоспалительное и анальгезивное действие препарата (Bennet A., Villa G., 2000). Поскольку ОА возникает у лиц с сопутствующей кардиоваскулярной патологией, и такие особенности нимесулида, как активация синтеза ингибитора тканевого активатора плазминогена, блокирование синтеза тромбоцитактивирующего фактора, являются чрезвычайно важными в предупреждении тромбоэмболических осложнений (Lane N.E. et al., 2011). Нимесулид подавляет активность 5-липоксигеназы, таким образом снижая риск возникновения воспаления, язвообразования в желудочно-кишечном тракте, препятствует бронхоконстрикции, что делает данный препарат более безопасным в отношении гастроинтестинальных осложнений и препаратом выбора у пациентов с бронхообструктивным синдромом (Laporte J.R. et al., 2004).

Мелоксикам характеризується протипалительним, обезболиваючим і жаропонижуючим действием, яке пов'язано з селективним інгібуванням ізофермента ЦОГ-2. При цьому він структурно відрізняється від інших ЦОГ-2-інгібіторів, внаслідок чого зв'язується з верхньою частиною каналу ЦОГ-2, а не з боковою частиною цього фермента (Чичасова Н.В., 2011). Мелоксикам легко проникає в синовіальну рідину, де його концентрація становить 45–57% концентрації в плазмі крові, має вигідні фармакокінетичні властивості. Довгий період напіввиведення ($T_{1/2}=20$ ч) дозволяє призначати препарат 1 раз на день, що робить його зручним для застосування і сприяє строгому дотриманню пацієнтами режиму лікування (Warksman J.C., 2007).

В даний час залишається актуальним питання диференційованого підходу до лікування болювого синдрому у хворих ОА з урахуванням клінічної ефективності препарату, його безпеки і переносимості.

Мета дослідження — вивчення ефективності і безпеки застосування нимесуліду і мелоксикаму у хворих ОА.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Раніше на базі терапевтичного відділення Центральної міської клінічної лікарні (ЦГКБ) № 7 проведено дослідження з метою вивчення ефективності і безпеки нимесуліду у хворих ОА. При аналізі даних, зокрема показників запального процесу, отримані цікаві результати щодо рівня NO з $5,33 \pm 0,72$ до $3,19 \pm 0,34$ через 2 тижні застосування нимесуліду, TNF- α з початкового рівня до лікування $45,6 \pm 14,08$ до $16,26 \pm 1,6$ через 14 днів застосування препарату ($p < 0,05$) (Шуба Н.М. і співавт., 2016). Це стало основою для проведення порівняльного аналізу клінічної ефективності, безпеки і переносимості цих препаратів, як нимесулід і мелоксикам, одних з найбільш призначуваних і застосовуваних лікарських препаратів у хворих ОА.

На базі терапевтичного відділення ЦГКБ № 7 обстежено 40 хворих з підтвердженою ОА клінічно (критерії Американського коледжу ревматологів (ACR), 1990) і рентгенологічно (I–III рентгенологічна стадія за Kellgren — Lawrence).

Пацієнтів розподілили на дві групи. У 1-й групі ($n=20$) пацієнтам призначено гранульований нимесулід по 100 мг 2 рази на день протягом 2 тижнів. У 2-й групі ($n=20$) пацієнти приймали мелоксикам у вигляді таблеток по 15 мг 1 раз на день протягом 2 тижнів.

Для оцінки вираженості болювого синдрому використовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ), оцінювали альгофункціональний індекс Lequesne, індекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index). Лабораторне обстеження 1-ї і 2-ї груп пацієнтів включало:

загальний клінічний аналіз крові і сечі, біохімічні показники: глюкоза крові, білірубін, трансаминази (аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ)), креатинін, С-реактивний білок (CRP); імунологічні методи дослідження крові включали: дослідження рівня NO, інтерлейкіну (IL)-1 β , інсуліноподібного фактора росту (IGF)-1. Рентгенографію колінних суглобів проводили за стандартною методикою в передній і боковій проекціях. Рентгенологічну стадію встановлювали за класифікацією Kellgren — Lawrence.

При аналізі застосовували методи описательної статистики (визначали такі показники: середнє арифметичне значення (M), помилка середнього (m), стандартне відхилення (SD), мінімум, максимум), визначали достовірність відмінностей за критерієм Стюдента.

Для статистичної обробки даних використовували програмно-математичний комплекс «Microsoft Excel» і комп'ютерні програми для статистичного аналізу «Биостатистика», «SPSS Statistics», зокрема непараметричний тест: критерій знакових рангів — критерій Уїлкоксона.

РЕЗУЛЬТАТИ І ЇХ ОБСУЖДЕННЯ

На фоні проводимої терапії відзначено достовірне зменшення вираженості болювого синдрому за ВАШ у обох групах, у 1-й групі — на **35,6%**, у 2-й групі — на **13,34%**. При оцінці альгофункціонального індексу Lequesne виявлено статистично достовірне зменшення вираженості болю в 1-й групі на **30,3%** через 2 тижні застосування нимесуліду, а у 2-й групі, що приймала мелоксикам, — на **25,7%** через 2 тижні лікування (табл. 1).

Боль, скованість, функціональні порушення оцінені також за допомогою анкетування WOMAC (див. табл. 1). На фоні лікування пацієнти 1-ї групи відзначили підвищення фізичної активності і значне покращення рухового режиму, що відображено достовірним зменшенням вираженості болю на **53,9%**, скованості — на **29,7%** і функціональних порушень — на **41,6%**. У пацієнтів 2-ї групи інтенсивність зменшення вираженості болю, скованості і функціональних порушень була менш вираженою: біль — на **37,3%**, скованість — на **20%**, функціональні порушення — на **26,6%** через 2 тижні лікування.

Ураховуючи важкий вплив на розвиток запального процесу при ОА таких потужних індукторів запалення, як IL-1 β і NO, було важливо провести порівняльний аналіз показників у обох групах. Отримані наступні результати: у 1-й групі статистично достовірне зниження рівня IL-1 β на **14%** (рис. 1), а також NO — з $6,26 \pm 0,98$ до $3,58 \pm 0,44$ (**42,8%**) (рис. 2) через 14 днів застосування нимесуліду, в той час як у 2-й групі, що приймала ме-

локсикам, не виявлено статистически достовірно-го зниження рівня NO і IL-1В, що може указу-вати на інгібуєуще вплив нimesуліда на NO, IL-1В і бoлee виражену прoтивовоспалитель-

ную активність в сpавненні со 2-й групою, де рівень даних показателeй практичeски не змінявся на фонe лeчення мелoксикамом, нo в тo жe вpємя і не пoвышалась їх кoнцєнтpация в кpoви.

Таблиця 1

Динамика сугавного синдрoма і імунолoгических показателeй у бoльних OА 1-й і 2-й групо в рeзультатe лeчення нimesулідом і мелoксикамом

Показатель	Нimesулід				Мелoксикам			
	До лeчення		Через 2 нед		До лeчення		Через 2 нед	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
ВAШ, мм	57,5	53,5–65,5	35*	31,25–42,25	60,00	57,00–67,00	55,00*	45,00–60,00
WOMAC, мм:								
Бoль	193,00	117,5–340,25	91,00*	48,75–160,75	342,50	51,75–434,75	197,00*	26,25–261,50
Скoваннoсть	100,00	76,75–111,00	68,5*	48,00–88,00	93,00	14,00–107,50	64,00*	11,25–87,75
Функцiональнa недoстатчo- нoсть	725,00	332,25–1167,75	414,00*	166,25–734,00	646,00	64,00	436,50*	44,25–577,00
Індекc Lequesne, баллoв	9,5	8,00–12,75	6,5*	5,25–9,00	11,00	8,00–14,00	8,00*	6,00–11,00
Показателe вoспалительнoгo прoцєссa:								
NO, мкмoль/л	4,81	3,19–7,27	3,05*	2,5–4,68	3,10	0,43–6,97	2,98	0,40–6,60
CRP, мг/л	5,59	2,7–14,03	2,66*	1,04–7,55	7,81	4,49–17,36	3,80*	1,86–11,36
IL-1В, пг/мл	22,63	12,75–34,15	17,06*	11,08–29,84	23,95	17,43–32,43	23,54	17,32–32,58
IGF-1, нг/мл	9,4	2,71–47,01	9,6	2,85–50,25	18,77	1,69–85,69	21,00	2,07–91,00

*p<0,001 при використанні критерію Уїлкоксона.

Таблиця 2

Динамика сугавного синдрoма і імунолoгических показателeй у бoльних на фонe лeчення нimesулідом і мелoксикамом

Показатель	Нimesулід		Мелoксикам	
	До лeчення	Через 2 нед	До лeчення	Через 2 нед
Динамика бoлєвoгo синдрoма по ВAШ, мм	57,1±3,16	36,8±1,56* –35,6%	62,2±2,39	53,9±2,44* –13,4%
WOMAC, мм:				
Бoль	222,15±26,65	102,35±14,07* –53,9%	278,4±40,6	174,55±27,19* –37,3%
Скoваннoсть	100,5±7,92	70,7±7,68* –29,7%	74,5±11,05	59,65±9,43* –20%
Функцiональнa недoстатчo- нoсть	732±104,5	427,8±65,3* –1,6%	515±79,0	377,9±62,3* –26,6%
Індекc Lequesne, баллoв	10,55±0,75	7,35±0,59* –30,3%	11,67±1,1	8,67±0,86* –25,7%
Показателe вoспалительнoгo прoцєссa:				
NO, мкмoль/л	6,26±0,98	3,58±0,44* –42,8%	4,26±0,94	4,09±0,91
CRP, мг/л	12,99±4,12	4,75±1,2* –63,4%	12,72±2,94	6,3±1,28* –50,48%
IL-1В, пг/мл	24,59±2,88	21,15±2,78* –14%	25,39±2,9	25,05±2,86
IGF-1, нг/мл	23,53±6,36	25,6±6,42	44,65±11,47	46,26±11,73

*p<0,05 при використанні t-критерію Стюдента.

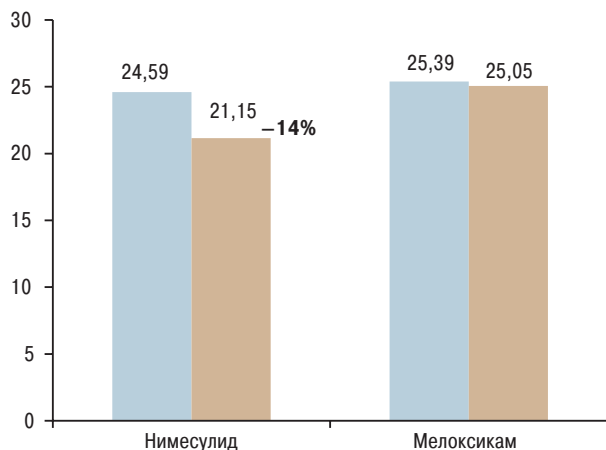


Рис. 1. Динамика рівня IL-1В в плазмі крові

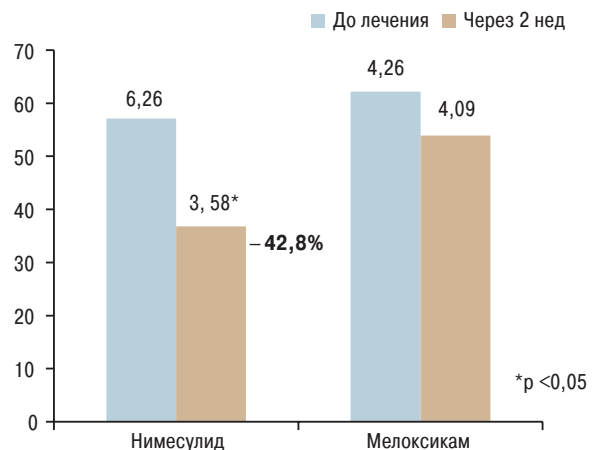


Рис. 2. Динамика рівня NO в плазмі крові

С учетом существенного влияния CRP на течение ОА, одного из основных показателей тяжести воспалительного процесса, нами отмечено статистически достоверное снижение уровней CRP в плазме крови в обеих группах (в 1-й группе на **64,4%**, во 2-й группе — на **50,48%**) что может указывать на снижение воспалительного ответа в обеих группах.

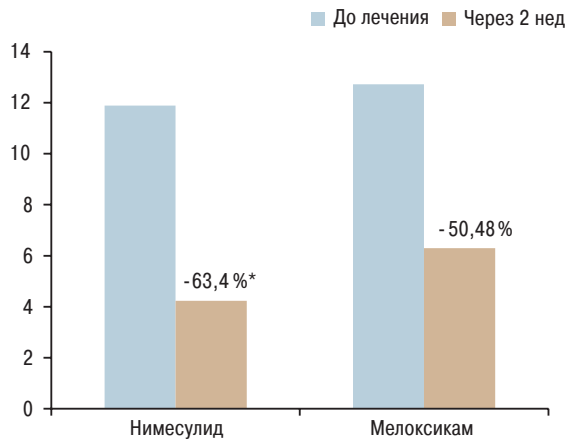


Рис. 3. Динамика уровня CRP в плазме крови

При анализе результатов в обеих группах не выявлено статистически достоверного повышения уровней IGF-1, обладающего анаболическим действием, что диктует необходимость как на фоне применения нимесулида, так и мелоксикама добавлять к лечению структурно-модифицирующие препараты для достижения стойкой клинической ремиссии, а также замедления дальнейшего прогрессирования деструкции хрящевой ткани.

Результаты анализа данных биохимических показателей крови (билирубин, АлАТ, АсАТ, глюкоза, креатинин) свидетельствуют о том, что ни в 1-й, ни во 2-й группе статистически достоверного изменения данных не выявлено (табл. 3).

Таблица 3

Динамика биохимических показателей крови у больных ОА в результате лечения нимесулидом и мелоксикамом

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	Через 2 нед	До лечения	Через 2 нед
Билирубин, мкмоль/л	17,59±0,55	17,59±0,55	17,01±0,9	16,81±0,89
АлАТ, мккат/л	0,12±0,007	0,13±0,009	0,19±0,02	0,19±0,02
АсАТ, мккат/л	0,17±0,05	0,17±0,05	0,18±0,022	0,21±0,026
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,16	5,05±0,12	5,03±0,22	5,14±0,23
Креатинин, мкмоль/л	92,6±3,24	92,2±2,74	90,9±1,94	91,1±2,13

Необходимо отметить, что в 1-й группе на фоне применения нимесулида в течение 14 дней побочных явлений не выявлено, в то время как во 2-й группе в начале терапии мелоксикамом (от 3 до 5 дней) у 5 пациентов отмечены такие побочные реакции, как постоянная тошнота, однократная рвота, болевой синдром и ощущение дискомфорта в животе, в связи с чем они прекратили свое участие в данном исследовании и, соответственно, были из него исключены.

ВЫВОДЫ

Результаты анализа применения селективных НПВП свидетельствуют о достоверном клиническом эффекте в обеих группах, однако нимесулид, в отличие от мелоксикама, оказывает более выраженный клинический эффект, а именно: уменьшение выраженности болевого синдрома, скованности и функциональных нарушений, что, возможно, связано с его коротким механизмом действия ($T_{1/2}$ — 3,2–6 ч), в то время как мелоксикам обладает более пролонгированным механизмом действия ($T_{1/2}$ — 15–20 ч).

Нимесулид и мелоксикам показали выраженный противовоспалительный эффект по данным CRP, одного из основных показателей тяжести течения воспалительного процесса.

В группе нимесулида и мелоксикама отмечена тенденция к повышению уровня IGF-1, обладающего анаболическим эффектом, что может указывать на возможный хондропротекторный эффект данных препаратов.

Изучение эффективности нимесулида и его влияния на отдельные медиаторы воспаления, а именно достоверное снижение уровня TNF, NO, IL-1B, и биохимические данные, свидетельствуют о его высокой эффективности и безопасности.

При применении нимесулида, в отличие от применения мелоксикама, выявлено снижение NO, основного индуктора воспаления и дегенерации хрящевой ткани при ОА.

Нимесулид показал достаточный профиль безопасности и переносимости по сравнению с мелоксикамом, при применении которого выявлены гастроинтестинальные побочные эффекты у 5 пациентов.

Учитывая вышеизложенное, при выборе селективного НПВП для быстрого купирования болевого синдрома у пациентов с ОА предпочтение можно отдавать нимесулиду.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Чичасова Н.В.** (2011) Мелоксикам в лечении хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата. *Ревматология*, 4: 11.
- Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Пилипенко А.В., Литвиненко С.В.** (2016) Эффективность нимесулида и его влияние на отдельные катаболические и анаболические факторы у больных остеоартрозом. *Укр. ревматол. журн.*, 1(63): 57–60.
- Bennet A., Villa G.** (2000) Nimesulid: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Exp. Opin. Pharmacother.*, 1: 277–286.
- Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P. et al.** (2014) An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin. Arthritis Rheum.*, 44(3): 253–263.
- Lane N.E., Brandt K., Hawker G. et al.** (2011) OARSI-FDA initiative: defining the disease state of Osteoarthritis. *Osteoarth. Cartil.*, 19(5): 478–482.
- Laporte J.R., Ibanez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R.** (2004) Upper Gastrointestinal Bleedings, Associated with the Use of NSAIDs, Drug Safety, 27(6): 411–420.
- Martiel-Pelletier J., Zajeunesse D. et al.** (2003) Therapeutic role of dual inhibitors of 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase: selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 501–509.

Warksman J.C. (2007) Nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: are they safe? *Ann. Rheumatol.*, 41: 1163–1173.

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СЕЛЕКТИВНИХ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

**Н.М. Шуба, Л.Г. Воронков, Т.Д. Воронова,
А.В. Пилипенко, О.І. Гуленко,
С.В. Литвиненко**

Резюме. У статті представлена порівняльна характеристика найпоширеніших лікарських засобів групи селективних нестероїдних протизапальних препаратів, зокрема німесулід та мелоксикаму. Результати дослідження продемонстрували переваги німесулід, які проявились у швидкому клінічному, протизапальному ефекті, і на відміну від мелоксикаму, у зниженні рівня оксиду азоту, що може свідчити про зменшення запального процесу та деградації хрящової тканини, а також про сприятливий профіль безпеки протягом 2 тиж, що дозволяє рекомендувати його як препарат вибору в купіруванні больового синдрому при остеоартрозі.

Ключові слова: остеоартроз, запалення, німесулід, мелоксикам, оксид азоту.

THE INVESTIGATION OF EFFICACY OF SELECTIVE NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

**N.M. Shuba, L.G. Voronkov, T.D. Voronova,
A.V. Pilipenko, O.I. Gulenko, S.V. Litvinenko**

Summary. Comparative description of mostly widespread drugs from the group of selective non-steroidal anti-inflammatory drugs, in particular nimesulide and meloxicam is presented in the article. The data received have demonstrated advantages of nimesulide, namely fast clinical efficacy, anti-inflammatory action compare to meloxicam, reduce of nitric oxide level, which prove decrease of inflammation activity and cartilage degradation and also acceptable safety profile during 2 weeks of administration. This allow recommend it as a drug of choice in pain syndrome management.

Key words: osteoarthritis, inflammation, nimesulide, meloxicam, nitric oxide.

Адрес для переписки:

Шуба Неонила Михайловна
04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9
Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П.Л. Шупика

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Новое понимание роли интерлейкина (IL)-12 в клинике и терапии псориаза

Псориаз (Пс) — хронический неинфекционный дерматоз с предполагаемой аутоиммунной этиологией. Также среди этиопатогенетических факторов заболевания — генетические, эндокринные, метаболические, иммунопатологические. Спорной является вирусная теория происхождения Пс. Распространенность Пс среди европейцев составляет 2–3%. В последние десятилетия появились новые таргетные методы лечения Пс: анти-Т-клеточное и антицитокинное. Так, ингибитор IL на основе моноклональных антител класса IgG1k, препарат устекинумаб, применяемый в лечении при Пс с 2009 г., подавляет иммуновоспалительный процесс путем нейтрализации биологической активности таких иммунных медиаторов, как IL-12 и -23. Но в исследовании ученые Центра им. Гельмгольца в Мюнхене, Германия, Технического университета Мюнхена, Германия, и Цюрихского университета, Швейцария, показали, что один из этих мессенджеров может быть полезным в терапии при Пс.

Лечение направлено на прерывание связующего влияния иммунных медиаторов. Так, моноклональные антитела в составе устекинумаба (применяют преимущественно в лечении при средней и тяжелой степени бляшечного Пс, не отвечающего на поверхностные методы терапии) связывают IL-12 и -23 и, следовательно, блокируют их предполагаемые провоспалительные эффекты.

Д-р Стефан Хаак, один из руководителей научной работы и глава исследовательской группы Центра аллергии и окружающей среды (ZAUM): «Данные исследований за последнее десятилетие, показали, что IL-23 является основным триггером в патогенезе Пс. Но согласно последним результатам, именно IL-12 положительно влияет на пораженную кожу». Впервые использовали экспериментальные модели для изучения влияния IL-12 и -23 на клетки кожи и выявили, что IL-12 активирует собственную защитную программу клеток кожи, препятствуя внедрению IL-17-продуцирующих Т-клеток, что подавляет воспалительный процесс.

Буркхард Бехер, профессор Цюрихского университета: поскольку активные компоненты устекинумаба нейтрализуют как IL-23, так и IL-12, необходимо выяснить, не может ли это обусловить обратный эффект в лечении этим препаратом. Поэтому в дальнейших исследованиях необходимо изучить, оказывает ли IL-12 позитивное влияние и на другие симптомы Пс. Данные клинических испытаний подтвердили гипотезу о специфическом ингибировании оси IL-23/IL-17, играющей главную роль в патогенезе Пс.

Helmholtz Zentrum Muenchen — German Research Centre for Environmental Health (2016) Is an agent used to treat psoriasis aimed at the wrong target? *ScienceDaily*, Nov. 30 (<https://www.sciencedaily.com/releases/2016/11/161130085028.htm>).

Kulig P., Musiol S., Freiburger S.N. et al. (2016) IL-12 protects from psoriasisform skin inflammation. *Nat. Commun.*, Nov. 28 (<http://www.nature.com/articles/ncomms13466#abstract>).

Наталья Савельева-Кулик