

ІНГІБИТОРИ ЯНУС-КІНАЗ У ДЕРМАТОЛОГІЇ: СЬОГОДЕННЯ ТА МАЙБУТНЄ

Д-р мед. наук І. М. СЕРБІНА, Ю. С. ОВЧАРЕНКО

*Харківська медична академія післядипломної освіти,
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна*

Розглянуто сигнальну систему JAK-STAT, залучену у патогенез цілої низки запальних та аутоімунних захворювань. Механізм дії інгібіторів янус-кіназ пов'язаний із пригніченням широкого спектра патогенетично значущих прозапальних цитокінів, що може забезпечувати швидкий ефект при імуноопосередкованих дерматологічних захворюваннях. Розшифрування нових механізмів патогенезу псоріазу, атопічного дерматиту, гніздової алопеції, вітиліго створило передумови для вдосконалення фармакотерапії дерматозів із використанням інгібіторів янус-кіназ.

Ключові слова: система JAK-STAT, інгібітори янус-кіназ, псоріаз, атопічний дерматит, гніздова алопеція, вітиліго.

Останнім часом з'являються дедалі нові факти про значущість сигнальної системи JAK-STAT (Janus kinases – Signal Transducer and Activator of Transcription) у розвитку цілої низки запальних та аутоімунних захворювань [1]. JAK-STAT – це система (або шлях), що складається з янус-кінази, сигнального білка-трансдуктора та активатора транскрипції, вона передає інформацію від позаклітинних поліпептидних сигналів через трансмембранні рецептори безпосередньо до промоторів генів-мішеней у ядрі без участі вторинних месенджерів. Передача позаклітинних сигналів відбувається при цьому на цитокінові рецептори, що впливають на різні шляхи сигнальної трансдукції [2].

До сімейства JAK належать тирозинкінази (ТЮК), що діють всередині клітини як перетворювачі сигналів і включають молекули JAK1, JAK2, JAK3 і тирозинкіназу 2 (ТЮК2). Сімейство білків STAT складається із семи протеїнів (STAT 1, 2, 3, 4, 5а, 5b і 6) і є іншим фундаментальним компонентом каскаду [3].

Зв'язування цитокіну з мембранним рецептором клітини призводить до активації JAK, тим самим запускаються процеси автофосфорилювання. Потім JAK бере участь у фосфорилюванні самого мембранного рецептора, сприяючи з'єднанню STAT-білків із гомологічним доменом фосфорилюваного рецептора клітинної мембрани. Результатом цього є активація фосфорилювання STAT-білків ферментною системою янус-кіназ. Фосфорилювані STAT-білки димеризуються і транслоціюються в ядро для регуляції експресії генів. Таким чином, послідовний каскад фосфорилювання призводить до активації транскрипційних факторів, які індуюють синтез цитокінів або металопротеїназ, що підтримують процеси запалення [3, 4].

Система JAK-STAT відіграє важливу роль у здійсненні імунологічних процесів, а також гемопоезу. Мутації гена JAK3 і генів, що кодують

білки STAT, призводять до розвитку важкого комбінованого імунодефіциту [5].

Сигнальний шлях JAK-STAT асоційований з активністю таких цитокінів, як IFN- γ , $-\beta$, $-\alpha$, IL-2, 4, 7, 9, 15, 21, 5, 6, 12, 13, 23. Незважаючи на те, що сигнальний шлях JAK-STAT не асоційований безпосередньо з TNF- α , IL-1 та 17, в ряді випадків інгібітори JAK здатні опосередковано впливати на активність цих цитокінів шляхом пригнічення інших STAT-залежних цитокінів. Зазвичай цитокіни, які передають сигнал через рецептори типу I/II, активують як мінімум один член сімейства JAK і один або кілька білків STAT. Зв'язування цих цитокінів із рецепторами викликає активацію JAK-STAT-сигнального шляху, що регулює велику кількість генів «ранньої відповіді» [6, 7].

Накопичення даних про клітинні та молекулярні механізми розвитку запальних і аутоімунних захворювань шкіри допомагають розробити нові лікувальні стратегії. З огляду на те, що імунна відповідь координується і регулюється різними медіаторами, більшість з яких є прозапальними цитокінами, шлях JAK-STAT розглядається як терапевтична мішень при імуноопосередкованих запальних захворюваннях [3]. Серед таких агентів особливе місце посідають інгібітори JAK, які отримали свою назву на честь міфічного римського божества Януса дволикого, завдяки присутності в одній молекулі двох кіназних доменів, звернених у різні боки [8, 9].

Інгібітори JAK, так звані якініби, – низькомолекулярні хімічно синтезовані препарати таргетної дії, що інгібують внутрішньоклітинні «сигнальні» молекули JAK та переривають вплив інтерлейкінів на клітину [10].

Залежно від чутливості до різних ізоформ інгібітори JAK поділяються на неселективні та селективні. Найважливішою фармакологічною характеристикою цих препаратів є оборотність інгібіції ферментів, що визначає швидкий розвиток і при-

пинення протизапального та імуномодуючого ефекту у процесі лікування пацієнтів [11].

Останніми роками інгібітори JAK продемонстрували свою ефективність при таких захворюваннях, як ревматоїдний артрит, мієлофіброз і справжня поліцитемія. Першим інгібітором JAK, схваленим агентством Food and Drug Administration (FDA) для лікування аутоімунних захворювань, був тофацитиніб. Спочатку цей препарат було розроблено для профілактики відторгнення органів після трансплантації [12]. Інгібітори JAK першого покоління (руксолітиніб, барицитиніб, дельгоцитиніб, тофацитиніб) є погано селективними та пригнічують різні JAK, тоді як інгібітори другого покоління, а саме – ритлцитиніб, дейкравацитиніб, упадацитиніб і аброцитиніб мають більш вузький спектр дії і більш специфічні [11].

Завдяки інгібіторам JAK розширюються можливості терапії різних дерматологічних запальних захворювань. Зменшуючи дію спектра цитокінів, які активують відповідний шлях JAK-STAT, інгібітори JAK можуть виявитися більш ефективними, ніж класичні біопрепарати, що націлені тільки на один цитокін. Ще однією перевагою інгібіторів JAK є невеликий розмір структурних молекул, що полегшує проникнення через епідермальний бар'єр і дає змогу використовувати їх для місцевого застосування [10, 13].

Інгібітори JAK мають прийнятне співвідношення ризику і користі, хоча в більшості випадків дані було отримано при дослідженні ревматоїдного артриту. Найчастішими з побічних ефектів є інфекції верхніх дихальних, сечовивідних шляхів і шлунково-кишкового тракту. Тофацитиніб був пов'язаний із розвитком інфекції оперізувального герпесу в 1–3% випадків. Крім того, були повідомлення про реактивацію туберкульозу із застосуванням тофацитинібу і барицитинібу [14, 15]. Різні метааналізи та систематичні огляди не виявили збільшення частоти новоутворень при прийомі тофацитинібу [16, 17]. В інших дослідженнях повідомляється, що частота новоутворень аналогічна такій при прийомі біопрепаратів. Однак агресивна В-клітинна лімфома спостерігалася у пацієнтів із мієлопроліферативними пухлинами, які отримували руксолітиніб [18, 19].

Оскільки інгібітори JAK2 впливають на еритропоєз, мієлопоєз і активацію тромбоцитів, вони несуть ризики анемії, нейтропенії та тромбоцитопенії. З огляду на високу ефективність як інгібітора JAK2 руксолітиніба, він частіше за інші препарати цієї групи спричиняє мієлосупресію [20, 21]. Дія інгібіторів JAK1 пов'язана з підвищенням рівнів загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності, ліпопротеїнів високої щільності та тригліцеридів, хоча вони повертаються до нормальних значень через 1–3 міс. Можливе тимчасове підвищення рівнів ферментів печінки, креатинфосфокінази і креатиніну, яке можна зупинити при припиненні прийому препарату. Втрата активності ТУК2 може збільшити ризик розвитку тяжкої

шкірної інфекції, спричиненої вірусом герпесу, стафілококами і мікобактеріями [21–23].

Профіль безпеки місцевих інгібіторів JAK кращий, ніж у пероральних препаратів, через їх мінімальну системну абсорбцію. Можливими є подразнення шкіри і фолікуліт залежно від основи крему або мазі. У дослідженні крему «Руксолітиніб» повідомлялося про появу еритеми, гіперпігментації та акне [24, 25].

До початку лікування інгібіторами пацієнту рекомендується проведення скринінгу: клінічний аналіз крові, визначення рівня креатиніну, печінкових показників, ліпідограма, гепатит В і С, виключення туберкульозу, ВІЛ. Надалі повторне обстеження виконується через місяць від початку лікування і в подальшому кожні три місяці. Дослідження для виключення туберкульозу призначається раз на рік [5].

Порушення регуляції сигнального шляху JAK-STAT спостерігається при різних запальних і аутоімунних дерматологічних захворюваннях. Молекули JAK надекспресуються в епідермісі, дермі при псоріазі, атопічному дерматиті, гніздовій алопеції (ГА) та вітиліго. Перелік захворювань, у терапії яких можуть бути ефективно застосовані інгібітори JAK, стає дедалі більшим (червоний вовчак, дерматоміозит, червоний плоский лишай тощо) [5, 26].

До ключових медіаторів псоріазу належать ІЛ-12 та -23, дія яких реалізується через сигнальний шлях JAK-STAT. ІЛ-23 стимулює Т-хелпери 17-го типу, що супроводжується надмірним утворенням ІЛ-17, цитокіну, який відіграє важливу роль у патогенезі псоріазу. Незважаючи на те, що рівень ІЛ-17 безпосередньо не пов'язаний з активацією сигнального шляху JAK-STAT, блокування ІЛ-23 опосередковано призводить до зниження його рівня [27, 28]. Тофацитиніб – інгібітор JAK, який блокує переважно JAK1, JAK3 і меншою мірою – JAK2. Препарат схвалений FDA для лікування псоріатичного та ревматоїдного артриту в дорослих [29].

Ефективність тофацитинібу при середньотяжкому і тяжкому псоріазі оцінювалася у третій фазі рандомізованого контрольованого дослідження [30]. Показник PASI-75 у групах, які вживали тофацитиніб у дозі 5 мг (2 рази на день) і 10 мг (2 рази на день), становив 39,5 і 63,6% відповідно. Порівняння тофацитинібу з етанерцептом або плацебо в лікуванні псоріазу показало, що його доза 10 мг 2 рази на день дорівнювала за ефективністю прийому 50 мг етанерцепту 2 рази двічі на тиждень і була більш ефективною, ніж плацебо. Побічні ефекти тофацитинібу аналогічні при прийомі 5 і 10 мг, найчастішими з них є помірне цитопенія, інфекції верхніх дихальних, сечовивідних шляхів, головний біль і діарея.

Згідно із систематичним оглядом щодо застосування інгібіторів JAK для лікування псоріазу та псоріатичного артриту було проаналізовано 34 дослідження. У 79% цих робіт вивчався тофацитиніб. Два масштабних дослідження третьої фази використання тофацитинібу в лікуванні бляшко-

вого псоріазу порівняно з плацебо продемонстрували 75 % поліпшення індексів PASI і PGA для доз 5 і 10 мг 2 рази на день після 16 тиж терапії. Шкірні прояви псоріазу зменшувалися вже після першого дня прийому препарату, а статистично значущі відмінності з плацебо за індексами PASI, PGA і DLQI відзначалися вже з другого тижня терапії [31].

У другій фазі клінічного дослідження топічного тофацитинібу у вигляді мазі, що містить 1 і 2 % тофацитинібу, був установлений сприятливий профіль безпеки з прийнятною переносимістю. Показано, що до 12-го тижня дослідження у пацієнтів, які зовнішньо застосовували препарат, спостерігалось зниження індексу BSA на 31 %, PASI – на 34 % [32].

Барицитиніб – селективний інгібітор JAK1 і JAK2. У другій фазі клінічного дослідження було показано ефективність цього засобу в терапії середньотяжкого і тяжкого псоріазу. Пацієнти приймали барицитиніб у дозі 8 і 10 мг раз на день протягом 12 тиж, що сприяло значному поліпшенню показника PASI-75 ($p < 0,05$). Руксолітиніб у формі крему (1 і 1,5 %) наносився 2 рази на день протягом 4 тиж. Зазначалося достовірне зменшення площі осередків ($p < 0,05$) [20, 33].

Центральну роль у патогенезі вітиліго відіграє цитокін IFN- γ , під впливом якого відбувається активація CD8⁺ Т-лімфоцитів, що руйнують меланоцити. З огляду на те що дія IFN- γ здійснюється за участю сигнального шляху JAK-STAT, терапія інгібіторами JAK може бути ефективною [26].

Одне з досліджень показало, що пероральний прийом тофацитинібу в дозі 5 мг на добу привів до майже повної репігментації обличчя і рук у пацієнта з прогресуючим вітиліго через п'ять місяців і без побічних ефектів; проте поліпшення не було збережено після припинення лікування [34]. У пацієнта з мультифокальним несементарним вітиліго, який почав приймати тофацитиніб у дозі 5 мг двічі на день протягом 6 міс для лікування супровідного atopічного дерматиту, було відзначено зниження індексу VASI від 4,68 на початковому рівні до 3,95 через 5 міс. При цьому було зафіксовано два епізоди інфекції верхніх дихальних шляхів і діарею, які не вимагали переривання лікування [35]. Багатоцентрове ретроспективне дослідження показало, що частота репігментації була вищою в пацієнтів, які отримували NB-UVB і тофацитиніб по 10 мг на день, ніж у хворих, яким призначали тільки фототерапію (92 проти 77 %) [36].

У пілотному дослідженні було проаналізовано результати лікування 16 пацієнтів із несементарним вітиліго, які отримували 2%-вий крем тофацитинібу, з них у 13 відзначено репігментацію. Середній термін спостереження становив 153 дні. Відповідь була більш вираженою для уражень обличчя і для типів шкіри IV–VI за Фітцпатріком [37].

Місцеве застосування тофацитинібу також, імовірно, приводить до більшої репігментації

під впливом світла. Показник VASI для обличчя покращився на 70 % у групі з 11 пацієнтів із вітиліго в ділянці шкіри обличчя, які отримували для місцевого застосування крем тофацитиніб 2 % двічі на день разом із NB-UVB 3 рази на тиждень протягом 2–4 міс [38].

Оцінювалася ефективність руксолітинібу – інгібітора JAK1 і JAK2 – у терапії пацієнта із гніздовою алопецією (ГА) та вітиліго в дозі 20 мг 2 рази на день протягом 20 тиж. Репігментація обличчя почалася через 12 тиж, досягнувши 51 % через 20 тиж (проти 0,8 % на початковому рівні). Статистично значуще підвищення загального бала за шкалою VASI спостерігалось у пацієнтів із вітиліго, які отримували крем руксолітиніб 1,5 % двічі на день і додатково NB-UVB, з особливо вираженою відповіддю при вітиліго в ділянці обличчя. Ефект зберігався до 6 міс [39].

Патогенез atopічного дерматиту є складним, оскільки включає надмірну активність Т-лімфоцитів. У гостру фазу захворювання переважає Th2-відповідь, коли відбувається стимуляція Th2-клітин із наступною гіперпродукцією IgE; у хронічну – перемикає з Th2- на Th1-імунну відповідь [40]. Ключовими цитокинами, залученими в патофізіологічні механізми при цьому, є IL-4, 5, 13, 31 та IFN- γ , яким для передачі сигналу потрібна участь системи JAK-STAT. Основними компонентами передачі сигналів IL-4, які мають вирішальне значення для диференціювання Th2-клітин і продукції IL-5, 10 та 13, є JAK1, JAK3 і STAT6. Останній регулює гени, що беруть участь у диференціюванні Th2-клітин і В-клітин, перемикає з IgG на IgE і виробленні молекул головного комплексу гістосумісності II класу. Різні поліморфізми STAT6 пов'язані з більшою сприйнятливістю до atopічного дерматиту і високим рівнем IgE [41, 42].

У літературі описано клінічні випадки успішного застосування системного тофацитинібу у 6 пацієнтів із середньотяжким і тяжким atopічним дерматитом, що не відповідали на проведену раніше терапію. Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 рази на день сприяв зниженню показника SCORAD на 66,6 % і зменшенню свербіжності та порушень сну на 69,9 %. Незважаючи на відсутність контрольної групи, досягнення позитивного результату у пацієнтів, рефрактерних до традиційної системної терапії, дає змогу говорити про ефективність тофацитинібу [43].

За даними другої фази подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження за участю 69 пацієнтів із середньотяжким atopічним дерматитом було виявлено зниження рівня значення EASI на 81,7 % на четвертому тижні терапії топічним тофацитинібом 2 % (порівняно з 29,9 % у групі плацебо). Місцеві інгібітори JAK можуть бути корисною альтернативою для пацієнтів із кортикостероїдною фобією [24].

Пероральний інгібітор JAK1 аброцитиніб знижує рівень IL-4 та 13, що робить можливим його застосування в терапії atopічного дермати-

ту. В одному з досліджень у 838 хворих оцінювали ефективність аброцитинібу в дозі 200 мг і 100 мг, дупілумабу і групу плацебо при atopічному дерматиті. Відповідь на терапію за шкалою EASI75 на 12-му тижні відзначено у 70,3; 58,7; 58,1 і 27,1 % пацієнтів відповідно. Згідно з результатами дослідження аброцитинібу у дозі 200 мг або 100 мг 1 раз на день асоційований з достовірним зменшенням вираженості ознак і симптомів atopічного дерматиту помірного ступеня порівняно з плацебо. Аброцитинібу в дозі 200 мг перевершував дупілумаб у зниженні інтенсивності свербіжів на другому тижні [44].

Барицитинібу був нещодавно схвалений Європейським агентством з лікарських засобів для лікування atopічного дерматиту середнього та важкого ступенів тяжкості у дорослих пацієнтів, які були кандидатами на системну терапію, у рекомендованій дозі 4 мг на добу [45].

ГА — хронічне автоімунне запальне захворювання, опосередковане Т-лімфоцитами в умовах порушення імунної толерантності волоссяних фолікулів і активації сигнального шляху JAK-STAT [46, 47].

CD8 + Т-клітини + NKG2D продукують IFN- γ , який зв'язується зі своїм рецептором на поверхні волоссяних фолікулів при ГА і активує шлях JAK1/2 — STAT1. Це, у свою чергу, призводить до вироблення IL-15, який, зв'язуючись зі своїм рецептором на поверхні Т-клітин, активує JAK1/3 — STAT5 і спричиняє продукцію IFN- γ , підтримуючи імунне запалення. Аналіз біопсії шкіри пацієнтів із ГА виявив надекспресію JAK3, хоча і меншою мірою, ніж JAK1 і JAK2 [48].

На сьогодні JAK-інгібітори є найбільш перспективними специфічними таргетними агентами в лікуванні ГА. Фармакологічне інгібування сімейства ферментів JAK сприяє відновленню росту волосся і реверсуванню дистрофії нігтів у низки пацієнтів із раніше рефрактерною ГА. Якщо при подальших дослідженнях ці засоби виявляться ефективними, вони зможуть стати першим методом лікування ГА, схваленим FDA [49, 50].

Зараз немає підтвердженої дози для терапії ГА, лікування трьома JAK-інгібіторами (тофацитинібу — 5 мг 2 рази на добу, руксолітинібу — 20 мг на добу і барицитинібу — 7 мг на добу перші 6 міс, потім 7 мг уранці та 4 мг увечері) є експериментальним. Крім вивчення ефективності та профілю безпеки JAK-інгібіторів, питання про припинення лікування залишається найбільш дискусійним [31, 50].

Вперше про ефективність перорального тофацитинібу при ГА було повідомлено у пацієнта з універсальною формою, який отримував лікування з приводу супровідного псоріазу тофацитинібом у дозі 15 мг на добу. Повне відростання волосся було відзначено після 8 міс терапії [51].

Відкрите дослідження за участю 66 пацієнтів із ГА при понад 50%-вій втраті волосся, тотальній і універсальній формах показало, що застосування тофацитинібу в дозі 5 мг на добу два рази на день

протягом 3 міс сприяло зміні показника SALT від 5 % до 50 % у 32 % пацієнтів і > 50 % — у 32 %. Однак середня тривалість від відповіді на терапію до рецидиву після припинення лікування становила 8,5 тиж. Інфекції було зареєстровано у 25,8 % випадків [52].

Описано досвід застосування тофацитинібу у 13 підлітків віком 12–17 років із ГА: у дев'яти пацієнтів зафіксовано значне зростання волосся, а процентна зміна середнього бала за шкалою SALT становила 61 %. Інше дослідження показало, що у всіх восьми підлітків з універсальною алопецією, які отримували тофацитинібу по 5 мг двічі на день, діагностовано поліпшення із середнім збільшенням на 58 % показника SALT через 6 міс. Повідомлено, що побічні ефекти були слабо вираженими. Незважаючи на невеликий розмір вибірки цих досліджень, вони ілюструють ефективність системного застосування тофацитинібу для лікування ГА у підлітків і ще раз свідчать про необхідність проведення подальших досліджень із цією групою препаратів [53].

Ефективність руксолітинібу оцінювалася у 12 пацієнтів із помірною та важкою формами ГА (20 мг два рази на день протягом 3–6 міс). Результати показали, що 75 % пацієнтів відзначили повне відновлення, часткове зростання діагностували в 92 % випадків наприкінці лікування. Однак протягом тримісячного періоду після припинення прийому препарату дев'ять пацієнтів відзначили втрату волосся різного ступеня [54].

З огляду на серйозні побічні ефекти, які можуть виникнути в результаті довготривалої системної терапії інгібіторами JAK, вивчається можливість використання місцевих інгібіторів JAK при ГА. Однак цей метод лікування ще не було оцінено у великих дослідженнях. На сьогоднішній день є дані про дівчину-підлітка з універсальною алопецією, у якої спостерігалася значне зростання волосся з використанням крему руксолітинібу 0,6 % [25]. Повідомляється про 6 дітей віком від 3 до 16 років із різними формами ГА, які отримували місцеві інгібітори JAK — 1 % і 2 % креми тофацитинібу і руксолітинібу. Відзначено позитивні результати, які були стабільними більше року [55].

Топічні інгібітори JAK можуть бути терапією другої лінії для пацієнтів із різними формами ГА, у тому числі тотальною та універсальною алопеціями, для яких системна терапія цими препаратами неможлива [56]. Крім того, потенціал топічної форми вивчається в лікуванні супрациліарної форми ГА та типу «барбе». На додаток до зазначених переваг топічна форма є економічно доцільною, якщо порівнювати її з пероральною. Для визначення ефективності й чинників, пов'язаних зі сприятливими результатами, потрібні контрольовані дослідження з більшими когортами [2, 50].

Таким чином, інгібітори JAK — новий клас швидкодійних протизапальних та імуномодуючих препаратів. Розшифрування механізмів патогенезу псоріазу, atopічного дерматиту, ГА,

вітیلیго та інших запальних захворювань шкіри допомагає розробити нові лікувальні стратегії. Інгібітори JAK, унікальний механізм дії яких пов'язаний з оборотним пригніченням сигналізації широкого спектра патогенетично значущих прозапальних цитокінів, можуть забезпечувати швидкий і стабільний ефект при імуноопосередкованих дерматологічних захворюваннях за рахунок

впливу на різноманітні патогенетичні механізми. Важливе значення в дерматології має розробка топічних лікарських форм інгібіторів JAK. Клінічні випробування з JAK-інгібіторами в теперішній час тривають, що дає змогу розширити уявлення про ефективність і безпеку цих препаратів, визначити оптимальні дози й тривалість лікування, доцільність підтримуючої терапії.

Список літератури

1. The emerging role of Janus kinase inhibitors in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases / W. Damsky et al. // *J. of Allergy and Clinical Immunology*. 2021. Vol. 147, Iss. 3. P. 814–826. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.022
2. *Garcia-Melendo C., Cubiró X., Puig L.* Janus Kinase Inhibitors in Dermatology: Part 1 – General Considerations and Applications in Vitiligo and Alopecia Areata // *Actas Dermo-Sifiliográficas (Engl. Ed.)*. 2021. Vol. 112, Iss. 6. P. 503–515. doi: <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2021.03.012>
3. T-cell pathology in skin inflammation / R. W. K. Sabat, L. Loyal, W. D. Döcke, L. Ghoreschi // *Semin. Immunopathol.* 2019. Vol. 41. P. 359–377. doi: 10.1007/s00281-019-00742-7
4. *Bonilla-Herna M. G., Miranda-Carís M. E., Martín-Mola E.* New drugs beyond biologics in rheumatoid arthritis: the kinase inhibitors // *Rheumatology (Oxford)*. 2011. Vol. 50, Iss. 9. P. 1542–1550. doi: 10.1093/rheumatology/ker192
5. *Damsky W., King B. A.* JAK inhibitors in dermatology: the promise of a new drug class // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017. Vol. 76, Iss. 4. P. 736–744. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.005
6. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases / D. M. Schwartz, M. Bonelli, M. Gadina, J. J. O’Shea // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016. Vol. 12, Iss. 1. P. 25–36. doi: 10.1038/nrrheum.2015.167
7. *Gündüz Ö.* JAK/STAT pathway modulation: does it work in dermatology? // *Dermatol. Ther.* 2019. Vol. 32, Iss. 3. P. e12903. doi: 10.1111/dth.12903
8. *Мазуров В. И., Беляева И. Б.* Клиническая значимость ингибиторов янус-киназ в терапии ревматоидного артрита: достижения и перспективы // *Современная ревматология*. 2019. Т. 13, № 4. С. 116–123. doi: 10/14412/1996-7012-2019-4-116-123
9. Selective JAKinibs: prospects in inflammatory and autoimmune diseases / A. T. Virtanen, T. Haikarainen, J. Raivola, O. Silvennoinen // *BioDrugs*. 2019. Vol. 33. P. 15–32. doi: 10.1007/s40259-019-00333-w
10. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases / D. M. Schwartz et al. // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2017. Vol. 16, Iss. 12. P. 843–862. doi: 10.1038/nrd.2017.201
11. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects / S. Banerjee et al. // *Drugs*. 2017. Vol. 77, Iss. 5. P. 521–546. doi: 10.1007/s40265-017-0701-9
12. *Baker K. F., Isaacs J. D.* Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn’s disease and ulcerative colitis? // *Ann. Rheum. Dis.* 2018. Vol. 77, Iss. 2. P. 175–187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
13. *Garcia-Melendo C., Cubiró X., Puig L.* Janus Kinase Inhibitors in Dermatology: Part 2: Applications in Psoriasis, Atopic Dermatitis, and Other Dermatoses // *Actas Dermosifiliogr. (Engl. Ed.)*. 2021. Vol. 112, Iss. 7. P. 586–600. doi: <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2021.05.008>
14. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis / M. C. Genovese et al. // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. P. 1243–1252. doi: 10.1056/NEJMoa1507247
15. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials / V. Strand et al. // *Arthritis Res. Ther.* 2015. Vol. 17. P. 362. doi: 10.1186/s13075-015-0880-2
16. *Maneiro J. R., Souto A., Gomez-Reino J. J.* Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis // *Semin Arthritis Rheum.* 2017. Vol. 47, Iss. 2. P. 149–156. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.02.007
17. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme / J. R. Curtis et al. // *Ann. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 75. P. 831–841. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205847
18. Aggressive B-cell lymphomas in patients with myelofibrosis receiving JAK1/2 inhibitor therapy / E. Porpaczy et al. // *Blood*. 2018. Vol. 132. P. 694–706. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-01-895136>
19. *Sivaraman P., Cohen S. B.* Malignancy and Janus kinase inhibition // *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2017. Vol. 43. P. 79–93. doi: 10.1016/j.rdc.2016.09.008
20. A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis / K. A. Papp et al. // *Br. J. Dermatol.* 2016. Vol. 174. P. 1266–1276. doi: 10.1111/bjd.14403
21. *Plosker G. L.* Ruxolitinib: a review of its use in patients with myelofibrosis // *Drugs*. 2015. Vol. 75. P. 297–308. doi: 10.1007/s40265-015-0351-8
22. JAK-STAT in lipid metabolism of adipocytes / D. Xu, C. Yin, S. Wang, Y. Xiao // *JAKSTAT*. 2013. Vol. 2. P. e27203. doi: 10.4161/jkst.27203
23. Human TYK2 deficiency: mycobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome / A. Y. Kreins

- et al. // J. Exp. Med. 2015. Vol. 212. P. 1641–1662. doi: 10.1084/jem.20140280
24. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial / R. Bissonnette et al. // Br. J. Dermatol. 2016. Vol. 175. P. 902–911. doi: 10.1111/bjd.14871
 25. *Craiglow B. G., Tavares D., King B. A.* Topical ruxolitinib for the treatment of alopecia universalis // JAMA Dermatol. 2016. Vol. 152. P. 490–491. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.4445
 26. *Solimani F., Meier K., Ghoreschi K.* Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology // Front Immunol. 2019. Vol. 10. P. 2847. doi: 10.3389/fimmu.2019.02847
 27. *Calautti E., Avalle L., Poli V.* Psoriasis: a STAT3-centric view // Int. J. Mol. Sci. 2018. Vol. 19. P. 171. doi: 10.3390/ijms19010171
 28. *Hawkes J. E., Chan T. C., Krueger J. G.* Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies // J. Allergy Clin. Immunol. 2017. Vol. 140. P. 645–653. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.004
 29. *Di Lernia V., Bardazzi F.* Profile of tofacitinib citrate and its potential in the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis // Drug Des. Devel. Ther. 2016. Vol. 10. P. 533–539. doi: 10.2147/DDDT.S82599
 30. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial / H. Bachelez et al. // Lancet. 2015. Vol. 386, Iss. 9993. P. 552–561. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62113-9
 31. *Shreberk-Hassidim R., Ramot Y., Zlotogorski A.* Janus kinase inhibitors in dermatology: A systematic review // J. Am. Acad. Dermatol. 2017. Vol. 76, Iss. 4. P. 745–753. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.004
 32. Treatment of plaque psoriasis with an ointment formulation of the Janus kinase inhibitor, tofacitinib: a Phase 2b randomized clinical trial / K. A. Papp et al. BMC Dermatol. 2016. Vol. 3, Iss. 16 (1). P. 15. doi: 10.1186/s12895-016-0051-4
 33. Downmodulation of key inflammatory cell markers with a topical Janus kinase 1/2 inhibitor / N. Punwani et al. // Br. J. Dermatol. 2015. Vol. 173, Iss. 4. P. 989–999. doi: 10.1111/bjd.13994
 34. *Craiglow B. G., King B. A.* Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: a pathogenesis-directed therapy // JAMA Dermatol. 2015. Vol. 151, Iss. 10. P. 1110–1112. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.1520
 35. Oral tofacitinib: a promising treatment in atopic dermatitis, alopecia areata and vitiligo / M. Vu et al. // Clin. Exp. Dermatol. 2017. Vol. 42, Iss. 8. P. 942–944. doi: 10.1111/ced.13290
 36. Micro-focused phototherapy associated to Janus kinase inhibitor: a promising valid therapeutic option for patients with localized vitiligo / S. Gianfaldoni et al. // Open Access Maced. J. Med Sci. 2018. Vol. 6. P. 46–48. doi: 10.3889/oamjms.2018.042
 37. Open-label pilot study of tofacitinib 2% for the treatment of refractory vitiligo / P. Mobasher et al. // Br. J. Dermatol. 2020. Vol. 182, Iss. 4. P. 1047–1049. doi: 10.1111/bjd.18606
 38. *McKeseey J., Pandya A. G.* A pilot study of 2% tofacitinib cream with narrowband ultraviolet B for the treatment of facial vitiligo // J. Am. Acad. Dermatol. 2019. Vol. 81, Iss. 2. P. 646–648. doi: 10.1016/j.jaad.2019.04.032
 39. Importance of light in the treatment of vitiligo with JAK-inhibitors / D. Joshipura et al. // J. Dermatol. Treat. 2018. Vol. 29, Iss. 1. P. 98–99. doi: 10.1080/09546634.2017.1339013
 40. *Weidinger S., Novak N.* Atopic dermatitis // Lancet. 2016. Vol. 387. P. 1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
 41. The transcription factor STAT3 is required for T helper 2 cell development / G. L. Stritesky et al. // Immunity. 2011. Vol. 34, Iss. 1. P. 39–49. doi: 10.1016/j.immuni.2010.12.013
 42. *Bao L., Zhang H., Chan L. S.* The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. JAKSTAT. 2013. Vol. 2, Iss. 3. P. e24137. doi: 10.4161/jkst.24137
 43. *Levy L. L., Urban J., King B. A.* Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate // J. Am. Acad. Dermatol. 2015. Vol. 73. P. 395–399. doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.045
 44. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis / T. Bieber et al. // N. Engl. J. Med. 2021. Vol. 384. P. 1101–1112. doi: 10.1056/NEJMoa2019380
 45. Olumiant. European Medicines Agency. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant>
 46. *Сербина И. М.* Патогенез гнездной алопеции: иммунные механизмы // Междунар. мед. журн. 2016. Т. 22, № 3. С. 65–71.
 47. *Paus R.* The Evolving Pathogenesis of Alopecia Areata: Major Open Questions // J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 2020. Vol. 20, Iss. 1. P. S6–S10. doi: 10.1016/j.jisip.2020.04.002
 48. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition / L. Xing et al. // Nat. Med. 2014. Vol. 20. P. 1043–1049. doi: 10.1038/nm.3645
 49. Janus kinase (JAK) inhibitors for the treatment of skin and hair disorders: a review of literature / A. Samadi et al. // J. Dermatolog. Treat. 2017. Vol. 28, Iss. 6. P. 476–483. doi: 10.1080/09546634.2016.1277179
 50. *Iorizzo M., Tosti A.* Emerging drugs for alopecia areata: JAK inhibitors // Expert Opin. Emerg. Drugs. 2018. Vol. 23, Iss. 1. P. 77–81. doi: 10.1080/14728214.2018.1444750
 51. *Craiglow B. G., King B. A.* Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis // J. Invest. Dermatol. 2014. Vol. 134. P. 2988–2990. doi: 10.1038/jid.2014.260
 52. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata / M. K. Crispin et al. // JCI Insight. 2016. Vol. 1, Iss. 15. P. e89776. doi: 10.1172/jci.insight.89776
 53. *Craiglow B. G., Liu L., King B.* Tofacitinib for the treatment of alopecia areata and variants in adolescents // J. Am. Acad. Dermatol. 2017. Vol. 76. P. 29–32. doi: 10.1016/j.jaad.2016.09.006
 54. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata / J. Mackay-Wiggan

- et al. // JCI Insight. 2016. Vol. 1, Iss. 15. P. e89790. doi: 10.1172/jci.insight.89790
55. Topical Janus kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata / C. B. Bayart et al. // J. Am. Acad. Dermatol. 2017. Vol. 77, Iss. 1. P. 167–170. doi: 10.1016/j.jaad.2017.03.024
56. Putterman E., Castelo-Soccio L. Topical 2% tofacitinib for children with alopecia areata, alopecia totalis, and alopecia universalis // J. Am. Acad. Dermatol. 2018. Vol. 78, Iss. 6. P. 1207–1209. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.031

ИНГИБИТОРЫ ЯНУС-КИНАЗ В ДЕРМАТОЛОГИИ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

И. М. СЕРБИНА, Ю. С. ОВЧАРЕНКО

Рассмотрена сигнальная система JAK-STAT, вовлеченная в патогенез целого ряда воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Механизм действия ингибиторов янус-киназ связан с подавлением широкого спектра патогенетически значимых провоспалительных цитокинов, что может обеспечивать быстрый эффект при иммуноопосредованных дерматологических заболеваниях. Расшифрование новых механизмов патогенеза псориаза, атопического дерматита, гнездовой алопеции, витилиго создало предпосылки для совершенствования фармакотерапии дерматозов с использованием ингибиторов янус-киназ.

Ключевые слова: система JAK-STAT, ингибиторы янус-киназ, псориаз, атопический дерматит, гнездовая алопеция, витилиго.

JANUS KINASE INHIBITORS IN DERMATOLOGY: PRESENT AND FUTURE

I. M. SERBINA, Yu. S. OVCHARENKO

The JAK-STAT signaling pathway involved in pathogenesis of a number of inflammatory and autoimmune diseases has been considered. The mechanism of action of Janus kinase inhibitors is associated with the inhibition of a wide range of pathogenetically important pro-inflammatory cytokines, which may provide a rapid effect in immune compromised dermatological diseases. Decoding new mechanisms of pathogenesis of psoriasis, atopic dermatitis, alopecia areata, vitiligo created the preconditions for improving the pharmacotherapy of dermatoses with the use of Janus kinase inhibitors.

Key words: JAK-STAT system, Janus kinase inhibitors, psoriasis, atopic dermatitis, alopecia areata, vitiligo.

Надійшла 20.05.2021