

## ГЕННО-ИНЖЕНЕРНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ ПРИМЕНЕНИЯ В ДЕРМАТОЛОГИИ (ОБЗОР)

Читинская государственная медицинская академия,

кафедра нормальной физиологии им. профессора Б. И. Кузника, г. Чита

Кибалина И. В., Панова М. А., Санжижапова О. А., Сормолотова И. Н.,  
Заболотская М. Л.

E-mail: [ritachik@yandex.ru](mailto:ritachik@yandex.ru)

---

**Резюме.** Совершенно новым направлением патогенетической терапии иммуноопосредованных кожных заболеваний в настоящее время является высокотехнологичная медицинская помощь с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), с успехом применяемая в дерматологии. ГИБП относятся к перспективным медикаментозным средствам для лечения больных с иммуновоспалительными дерматозами, так как непосредственно направлены на подавление конкретного звена патологического процесса, который не удастся контролировать другими видами фармакотерапии.

**Ключевые слова:** генно-инженерная биологическая терапия, дерматозы, история применения, атопический дерматит, псориаз.

**Abstract.** A completely new direction of pathogenetic therapy of immuno-mediated skin diseases is currently high-tech medical care using genetically engineered biological drugs (GIBP), which is successfully used in dermatology. GIBP are promising medications for the treatment of patients with immuno-inflammatory dermatoses, as they are directly aimed at suppressing a specific link of the pathological process that cannot be controlled by other types of pharmacotherapy.

**Keywords:** genetically engineered biological therapy, dermatoses, history of application, atopic dermatitis, psoriasis.

---

## **Введение**

Экологические условия, особенности образа жизни, питания, стрессовые факторы, хронические заболевания, производственные вредности – все эти факторы в совокупности приводят к тому, что в последнее время фиксируется высокая распространенность иммуновоспалительных кожных заболеваний. Это обширная группа дерматозов, для которых характерно длительное хроническое течение с короткими периодами ремиссий и частыми обострениями. Развитие среднетяжелых и тяжелых форм данных заболеваний влечет за собой инвалидизацию населения, снижение качества жизни, нарушение психоэмоционального состояния пациентов, постоянную зависимость от гормональных препаратов, цитостатической и иммуносупрессивной терапии. В связи с этим становится актуальным поиск новых методов лечения, избирательно влияющих на патологический процесс, одним из которых в настоящее время является ГИБТ (генно-инженерная биологическая терапия).

**Целью обзора** является изучить становление и развитие высокотехнологичной помощи с использованием генно-инженерной биологической терапии, а также рассмотреть перспективы ее применения в лечении кожной патологии.

## **Материалы и методы**

В обзоре проведен анализ данных оригинальных статей российских и зарубежных исследователей, посвященных вопросам применения ГИБП в дерматологической практике. Для поиска литературы использованы базы данных PubMed, MedLine, Embase, Web of Science и РИНЦ. Использованные методы: исторический, описательный.

## **Результаты и обсуждения**

Предпосылки возникновения ГИБТ непосредственно связаны с открытием цитокинов – биологически активных молекул, играющих важную роль в регуляции большого количества физиологических процессов в организме, а также участвующих в развитии ряда

иммуноопосредованных заболеваний. Их основными продуцентами являются лимфоциты, макрофаги, гранулоциты, Т-хелперы, дендритные клетки, ретикулярные фибробласты, эндотелиальные клетки и другие типы клеток.

Изучение цитокинов началось в 20-е годы XX века, когда высказывались предположения о способности лейкоцитов вырабатывать биологически активные вещества, влияющие на иммунологические реакции.

В 40-е годы XX века были описаны первые эффекты кахектина – фактора, присутствовавшего в сыворотке крови и способного вызывать кахексию или снижение массы тела. Ученым удалось выделить данный медиатор и показать его идентичность фактору некроза опухолей, эффекты которого были детально изучены только в 1975 году [18].

В 70-е годы XX века описаны новые лимфокины и монокины (по названию продуцирующих клеток), среди которых были молекулы, стимулирующие рост и функциональную активность В-клеток и Т-лимфоцитов. В 1974 году С. Коен предложил для обозначения данных веществ более подходящий термин – «цитокины».

В 1975 году ученые Э. Карсуэлл, Л. Олд и Р. Кэссэл выделили в крови мышей, сенсibilизированных вакциной БЦЖ и реактивированных введением бактериального липополисахарида, белок, вызывающий некроз некоторых опухолей, который впоследствии получил название фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). В дальнейшем было проведено множество исследований, которые показали, что данный цитокин играет важную роль в регуляции дифференцировки, роста и метаболизма многих клеток, а также выступает в роли медиатора воспалительных процессов. Кроме этого, нарушение его регуляции у человека ассоциировано с развитием ряда аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный и псориатический артриты, язвенный колит, болезнь Крона, реакции «трансплантат против хозяина», рассеянный склероз [13].

К началу 80-х годов было открыто более десятка иммунологически активных молекул с различным биологическим действием. Ген интерлейкина-17 (IL-17) впервые был найден в ДНК Т-клеток мыши в 1993 году. Позже было показано, что при ревматоидном артрите IL-17 индуцирует синтез других цитокинов в синовиальной жидкости. Эти исследования явились началом изучения патогенетической роли IL-17 в развитии различных аутоиммунных заболеваний [7].

В последние несколько десятилетий научный прогресс не стоит на месте – проводятся исследования в области иммунологии, совершенствуются знания о механизмах патогенеза различных заболеваний, разрабатываются новые подходы к терапии. Установление роли цитокинов в патогенезе аутоиммунных заболеваний послужило основанием для разработки так называемой «антицитокиновой» терапии, а именно создания группы препаратов на основе моноклональных антител. В августе 1998 г. первый препарат из группы блокаторов ФНО- $\alpha$ , инфликсимаб, был зарегистрирован для лечения среднетяжелых и тяжелых форм болезни Крона [7, 18].

С 2001 г. инфликсимаб появился в России, однако широкое его применение в клинической практике началось совсем недавно. Изначально он начал использоваться в терапии ревматоидного артрита и иммуновоспалительных заболеваний кишечника, затем стали активно проводиться клинические исследования первых биологических препаратов для лечения псориаза и псориатического артрита, появилась возможность их применения в клинической практике [20]. Таким образом, изучение контрольных точек иммунного ответа и механизмов его регуляции дало мощный толчок для появления новой патогенетической терапии различных иммуновоспалительных заболеваний в ревматологии, гастроэнтерологии, дерматологии и других областях медицины.

Воспаление является типовым патологическим процессом, лежащим в основе развития многих аутоиммунных, аллергических и инфекционных заболеваний, при котором происходит активация нейтрофилов,

макрофагов и других клеток иммунной системы, синтезирующих различные цитокины. Это обуславливает успешное применение генно-инженерных препаратов (ГИБП) в терапии различных патологий. Рассмотрим некоторые из них.

Аутоиммунные ревматологические заболевания в настоящее время являются важной медико-социальной проблемой, это обусловлено их достаточно широкой распространенностью среди детского населения (ювенильный артрит) и лиц трудоспособного возраста, трудностью ранней диагностики, развитием широкого спектра коморбидных состояний, высоким процентом инвалидизации и неблагоприятным жизненным прогнозом. Согласно результатам многочисленных клинических испытаний, применение ГИБТ в терапии ревматоидного артрита позволило значительно снизить активность воспалительного процесса и остановить прогрессирование деструкции суставов у больных с недостаточным эффектом от базисной противовоспалительной терапии. Существуют данные о том, что ГИБП помогают достичь ремиссии и остановить инвалидизацию у ранее некурабельных пациентов с ювенильным артритом. В последних исследованиях было продемонстрировано значительное снижение скорости рентгенологического прогрессирования анкилозирующего спондилита при ранней и непрерывной терапии ингибиторами ключевого провоспалительного цитокина ФНО $\alpha$  [12, 14, 20]. Клинические испытания также подтверждают эффективность ГИБП в лечении системной красной волчанки, что дает возможность ведения пациентов на низких поддерживающих дозах глюкокортикостероидов и способствуют снижению риска развития необратимых органических повреждений [19]. При системной склеродермии применение ГИБТ способствует уменьшению плотности кожи, улучшению лабораторных показателей (снижение скорости оседания эритроцитов, отрицательный С-реактивный белок), стабилизации показателей спирометрии и отсутствию одышки при физической нагрузке, устранению чувства «стянутости» и снижению болезненности в суставах [14].

Появление ГИБП кардинально изменило течение воспалительных заболеваний кишечника, таких как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона у лиц, рефрактерных к стандартной базисной терапии, делая возможным достижение клинической и эндоскопической ремиссии и поддержание ее без стероидов, улучшая качество жизни и снижая потребности в госпитализациях и операциях [9].

Биологическая терапия является одним из новых направлений в лечении аллергопатологий. По данным исследований использование ГИБТ у пациентов с тяжелой неконтролируемой атопической бронхиальной астмой позволило достичь контроля симптомов и уменьшить объем противовоспалительной терапии с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов [1, 6].

В течение последних нескольких лет особое распространение в мире получила новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2), центральным звеном в патогенезе которой является развитие так называемого «цитокинового шторма» с нарушением синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных и противовоспалительных цитокинов и хемокинов. Существуют клинические исследования успешного применения ГИБТ у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением SARS-CoV-2, однако некоторые из них имеют противоречивые результаты, что требует дальнейшего изучения [16].

Лекарственные препараты на основе моноклональных антител нашли широкое применение и в онкологии. Они используются для лечения гемобластозов, а также солитарных опухолей различных локализаций [8, 15].

Резюмируя вышеперечисленное, можно сделать вывод, что ГИБТ является перспективным направлением в лечении многих иммуновоспалительных заболеваний. Однако, не стоит забывать о возможности развития нежелательных побочных эффектов, к которым прежде всего относится высокий риск развития инфекционных осложнений, реакции гиперчувствительности, изменения в лабораторных

показателях крови. Поэтому в каждом конкретном случае терапия должна быть назначена пациенту обоснованно врачом соответствующей специальности с учетом показаний, противопоказаний и возможности развития нежелательных эффектов.

Особый интерес представляет ее применение в лечении кожных проявлений псориаза и его осложнений (псориатического артрита и ониходистрофии), а также атопического дерматита и других иммуноопосредованных хронических кожных дерматозов.

Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи, которые с уверенностью можно назвать социально значимыми, так как достаточно часто приводит к инвалидизации населения, в том числе лиц трудоспособного возраста и детей, что приносит значительный психоэмоциональный дискомфорт. Несмотря на отсутствие единого федерального регистра больных псориазом, по некоторым данным за последние несколько лет существенно возрос процент впервые выявленных случаев заболевания, а также развития более тяжелых осложненных форм псориаза [4, 13].

Псориаз – хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, а также дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, клинически характеризующееся формированием кожных проявлений. Частым осложнением псориаза является псориатическая артропатия (ПсА), которая может развиваться одновременно с высыпаниями на коже или предшествовать им. Суставной синдром при этом сопровождается покраснением кожи над пораженными суставами, отеком, болезненностью, ограничением их подвижности, наличием утренней скованности. Могут наблюдаться деформации суставов, анкилозы, энтезиты (воспаление сухожилий в области их прикрепления к костям), дактилиты, спондилит. При псориазе очень часто поражаются ногти в виде точечных углублений, напоминающих



поверхность наперстка (симптом «наперстка»), также под ногтевой пластинкой вблизи околоногтевых валиков или лунки можно увидеть небольшие красноватые и желтовато-буроватые пятна (симптом «масляного пятна»). Иногда встречается подногтевой гиперкератоз с развитием деформации ногтя [2, 24].

В лечении псориаза и его осложнений в России традиционно применяется наружная терапия с использованием топических ГКС, аналогов активного витамина Д и кератолитических средств, дезинтоксикационная терапия, гипосенсибилизирующие средства, антигистаминные лекарственные препараты, базисная противовоспалительная терапия, а также фототерапия. В настоящее время метотрексат является «золотым стандартом» в лечении псориаза и широко применяется в терапии псориатического артрита. Препарат относится к группе антиметаболитов, обладает противоопухолевым, цитостатическим, иммунодепрессивным действием. Основными ограничениями в применении метотрексата является его гепатотоксичность, анемия, иммунодефицитные состояния, инфекционные заболевания, печеночная и почечная недостаточность. При наличии противопоказаний к назначению метотрексата используются такие базисные препараты, как сульфасалазин, лефлуномид и циклоспорин А. Однако их применение характеризуется противоречивыми результатами и в большинстве случаев недостаточной эффективностью [3].

При отсутствии клинического эффекта от применения других системных методов терапии (включая циклоспорин, ацитретин, метотрексат и ПУВА-терапию) либо в случаях непереносимости или наличия противопоказаний к их применению пациентам с распространенными высыпаниями (псориазом средней и тяжелой степени тяжести) в настоящее время широко применяются иммуносупрессоры из группы ГИБП. Основными мишенями ГИБТ в патогенезе псориаза в настоящее время являются ФНО- $\alpha$ , ИЛ-12/23, ИЛ-17, ИЛ-23, Т-лимфоциты и В-клетки. Клинический опыт применения моноклональных антител в



терапии псориаза свидетельствует об их высокой эффективности и безопасности. Они уменьшают клинические симптомы заболевания, ингибируют прогрессирование суставных и кожных проявлений, обладают более высокой специфичностью действия по сравнению с обычными базисными противовоспалительными препаратами, тем самым способствуя значительному улучшению качества жизни пациентов [10, 11, 13, 23, 24].

Особое место в структуре кожных заболеваний, помимо псориаза, занимают аллергодерматозы, основным из которых является атопический дерматит (АтД). Несмотря на различную этиологию этих заболеваний, в их патогенезе есть общие механизмы, связанные с повышенной продукцией различных цитокинов, что также позволяет использовать «антицитокиновые» препараты в лечении хронических аллергических кожных заболеваний.

АтД – наследственно-обусловленное аллергическое заболевание кожи с хроническим рецидивирующим течением, сопровождающееся мучительным зудом и значительно снижающее качество жизни пациентов. При тяжелом течении заболевания кожный процесс носит распространенный или диффузный характер с длительными обострениями, редкими и непродолжительными ремиссиями. Отмечается выраженный зуд, приводящий к нарушениям сна. Для данной группы больных социально-экономическое бремя заболевания больше, нежели при легком течении, ввиду значительного негативного влияния болезни на физическую активность пациента и производительность труда. АтД тяжелого течения часто ассоциирован с высоким риском развития аллергического ринита, аллергического конъюнктивита и бронхиальной астмы [1, 6].

По данным современной научной литературы в патогенезе АтД важную роль играет наследственность, приводящая к нарушению кожного барьера, дефектам иммунной системы, гиперчувствительности к аллергенам и неспецифическим раздражителям, колонизации кожи

патогенными микроорганизмами, а также дисбалансу вегетативной нервной системы с повышением продукции медиаторов воспаления [5, 22].

В настоящее время разработано пять биологических препаратов для подавления иммунного воспаления, обусловленного Т-хелперами 2 типа. Так, омализумаб ингибирует связывание IgE-антител с рецепторами, расположенными на поверхности тучных клеток. Действие меполизумаба и реслизумаба направлено на блокаду ИЛ-5, а бенрализумаба – на  $\alpha$ -субъединицу рецептора ИЛ-5. Дупилумаб блокирует передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 путем связывания IL-4R $\alpha$  – общей субъединицы рецепторов данных цитокинов [5, 21].

Показанием к назначению препаратов данной группы является АтД среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов с 6 лет и старше при неэффективности лечения топическими средствами, длительном отсутствии ремиссии, частом обострении, достигающем 3–4 раза в год, непрерывно рецидивирующем течении и отсутствии стойкой ремиссии, интенсивном зуде, не купирующемся антигистаминными препаратами. Существуют клинические исследования, свидетельствующие о том, что применение генно-инженерной биологической терапии при АтД позволяет контролировать течение заболевания и улучшить качество жизни пациентов [21, 25].

### **Выводы**

На основании проведенного литературного анализа можно сделать заключение, что современные достижения медицины в понимании сложных механизмов, лежащих в основе развития иммуноопосредованных кожных заболеваний, выявили множество новых потенциальных целей для фармакологического вмешательства. Это послужило толчком для разработки ГИБП, которые в настоящее время с успехом используются в дерматологии, ревматологии, гастроэнтерологии и других областях медицины. Однако их применение в клинической практике требует дальнейших клинических испытаний и более детального изучения патогенеза иммунных процессов, что в будущем позволит открыть

значительный потенциал для разработки новых подходов к лечению аутоиммунных патологий.

### Список литературы:

1. Новиков Д.К., Аляхнович Н.С., Выхристенко Л.Р. [и др.]. Аллергия: инновации представлений, диагностики, лечения и подготовки врачей. Медицинские новости. 2020; 4 (307): 4-14.

2. Петров В.И., Шаталова О.В., Попов В.В., Щава С.Н. Анализ эффективности и безопасности генно-инженерной биологической терапии умеренно тяжелых и тяжелых форм псориаза. Вестник ВолГМУ. 2022; 4: 3-9. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-4-3-9>

3. Бабушкин А.М., Трикаш Ю.В. Опыт применения препарата устекинумаб у пациентов с тяжелыми формами псориаза. Здравоохранение Югры: опыт и инновации. 2019; 4: 65-68.

4. Багаева А.М., Бакунина Н.С., Тоскин И.А. Международный опыт включения оценки качества жизни больных с псориазом в систему мониторинга состояния здоровья населения: систематический обзор. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022; 3: 355-392. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-3-355-392>

5. Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Опрятин Л.А. [и др.]. Биологическая терапия среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 432-443. <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2145>

6. Ревякина В.А., Геппе Н.А., Малахов А.Б. [и др.]. Биологические препараты в терапии атопического дерматита и бронхиальной астмы: фокус на дупилумаб. Педиатрия. Consilium Medicum. 2021; 2: 129-137. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.201053>

7. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Сухоруков В.С. Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63 (1): 28-33. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-28-33>

8. Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И. [и др.]. Возможности комбинированной иммуотаргетной терапии метастатического почечно-клеточного рака. Обзор литературы. Поволжский онкологический вестник. 2022; 1 (49): 1-11.

9. Головенко О.В. Современные принципы консервативного лечения легкой и среднетяжелой форм язвенного колита. Лечащий врач. 2022; 11: 82-89. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.11.014>

10. Жукова О.В., Артемьева С.И. Современные достижения в биологической терапии псориаза: эффективность препарата гуселькумаб в реальной клинической практике. Медицинский совет. 2022; 16 (3): 71-78. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-71-78>

11. Зильберберг Н.В., Кашеева Я.В., Кохан М.М. Опыт применения препарата секукинумаб в терапии больных псориазом. Лечащий врач. 2021; 10: 41-45. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.10.007>

12. Картышева К.Ю., Оконенко Т.И., Румянцев Е.Е. [и др.]. Значение генно-инженерных препаратов в терапии новой коронавирусной инфекции и ревматоидного артрита. Вестник НовГУ. 2022; 2 (127): 76-79. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).76-79](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).76-79)

13. Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н. Выживаемость биологической терапии у детей, страдающих псориазом: когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2021; 5: 451-458. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2323>

14. Королев М.А., Летягина Е.А., Сизиков А.Э. [и др.]. Иммуновоспалительные ревматические заболевания и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра пациентов Новосибирской области, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами. Терапевтический архив. 2022; 94 (5): 636-641. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201502>

15. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю. [и др.]. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса

противоопухолевых средств. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 1: 9-22. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22>

16. Инюткина А.А., Никулина В.П., Годков М.А. Особенности иммунного ответа при COVID-19. Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2023; 12 (1): 122–129. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-1-122-129>

17. Пядушкина Е.А., Деркач Е.В., Фролов М.Ю. [и др.]. Клинико-экономический анализ применения иксекизумаба у взрослых пациентов с активным псориазическим артритом в условиях здравоохранения российской федерации. Современная ревматология. 2021; 1: 119-127. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-1-119-127>

18. Колбин А.С., Гомон Ю.М., Проскурин М.А., Балыкина М.Ю. Клинико-экономический анализ таргетной терапии атопического дерматита тяжелого течения у взрослых. Качественная клиническая практика. 2022; 1: 17-29. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-1-17-29>

19. Соловьев С.К., Меснянкина А.А., Никишина Н.Ю. [и др.]. Лечение пациентов с системной красной волчанкой без глюкокортикоидов – миф или реальность? Современная ревматология. 2022; 16 (1): 77–83. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-1-77-83>

20. Эрдес Ш.Ф. Последние достижения и перспективы терапии аксиального спондилоартрита / анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2021; 2: 94–105. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-2-94-105>

21. Ratchataswan T., Banzon T.M., Thyssen J.P. et al. Biologics for Treatment of Atopic Dermatitis: Current Status and Future Prospect. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021; 9 (3): 1053-1065. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.034>

22. Frazier W., Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2020; 101 (10): 590-598.

23. Gordon K.B., Barren W.R., Gottlieb A.B. et al. Long-term efficacy of certolizumab pegol for the treatment of plaque psoriasis: 3-year results from two

randomized phase III trials (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *Br J Dermatol.* 2021; 184(4): 652-662. <https://doi.org/10.1111/bjd.19393>

24. Fotiadou C., Lazaridou E., Sotiriou E., Ioannides D. Targeting IL-23 in psoriasis: current perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2018; 4: 1-5. <https://doi.org/10.2147/PTT.S98893>

25. Armario-Hita J.C., Galán-Gutiérrez M., Dodero-Anillo J.M. et al. Updated Review on Treatment of Atopic Dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023; 33(3): 158-167.

---

**Как цитировать:**

Кибалина И. В., Панова М. А., Санжигжапова О. А., Сормолотова И. Н., Заболотская М. Л. Генно-инженерная биологическая терапия и перспективы ее применения в дерматологии (обзор). *Scientist.* 2024; 1 (27): 9-22.

---