

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527

Фактор некроза опухоли α и его роль в патологии

И.В. Терещенко¹, П.Е. Каюшев²¹МЦ «Профессорская клиника», Пермь, Россия²АО «МЦ «Философия красоты и здоровья», Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

За последние годы изменились представления о роли в организме фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Цель обзора — отразить новую информацию о действии ФНО- α при различных патологических состояниях. При подготовке обзора проведен поиск и анализ полнотекстовых обзорных и оригинальных статей на иностранном (английском) и русском языках с использованием баз данных eLIBRARY.RU, Google Scholar, Web of Science, Scopus и PubMed преимущественно за период с 2018 по 2022 г. Приоритет отдавался оригинальным статьям. ФНО- α — многофункциональный провоспалительный цитокин, который стимулирует продукцию других цитокинов, хемокинов, интерферона γ , участвует в воспалении при вирусных, бактериальных, аутоиммунных заболеваниях. Его гиперсекреция вызывает нарушение липидного, жирового и углеводного обмена, способствует атерогенезу, приводит к развитию артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, провоцирует остеолитический процесс, способствует апоптозу раковых клеток одних видов опухолей и стимулирует прогрессирование и метастазирование — других. Применение ингибиторов ФНО- α , подавление экспрессии его и его рецепторов пока разочаровало: примерно в 40–50% случаев ингибирование усугубляет патологию. Изучение действия данного цитокина продолжается.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ФНО- α , цитокины, воспаление, атеросклероз, онкогенез, ожирение, сахарный диабет, адипокины.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Фактор некроза опухоли α и его роль в патологии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(9):523–527. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527.

Tumor necrosis factor α and its role in pathologies

I.V. Tereshchenko¹, P.E. Kayushev²¹Medical Center Professorial Clinic, Perm, Russian Federation²Medical Center "Beauty and Health Philosophy", Perm, Russian Federation

ABSTRACT

Over the past years, the views on the role played by tumor necrosis factor α (TNF- α) in the body have changed. The aim of this review is to provide updates on TNF- α functions in various pathological conditions. While working on the review, the authors made search and analysis of full-text reviews and original articles in foreign (English) and Russian languages using such databases as eLIBRARY.RU, Google Scholar, Web of Science, Scopus and PubMed, mostly from 2018–2022. A priority was given to the original publications. TNF- α is a multifunctional pro-inflammatory cytokine which stimulates the production of other cytokines, chemokines, and interferon γ . Also, it is involved in the inflammatory processes during viral, bacterial, and autoimmune diseases. Its hypersecretion affects lipid, fat, and carbohydrate metabolism; promotes atherogenesis; leads to the development of arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, obesity, and non-alcoholic fatty liver disease; contributes to osteolysis; induces apoptosis of tumor cells in some types of cancer and stimulates metastatic spread and progression in other types. So far, the use of TNF- α inhibitors and the suppression of expression of TNF- α and its receptors has caused disappointment: approx. in 40–50% of cases the inhibition aggravated pathological conditions. The investigation of the cytokine activity is still going on.

KEYWORDS: TNF- α , cytokines, inflammation, atherosclerosis, oncogenesis, obesity, diabetes mellitus, adipokines.

FOR CITATION: Tereshchenko I.V., Kayushev P.E. Tumor necrosis factor α and its role in pathologies. Russian Medical Inquiry. 2022;6(9):523–527 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что с момента открытия фактора некроза опухоли α (ФНО- α) прошло более века, до настоящего времени не ясна его роль в организме. Известно, что этот белок вызывает геморрагический некроз некоторых опухолевых клеток, отсюда и его название. С открытием ФНО- α появилась надежда, что с его помощью можно будет излечивать рак. Однако дальнейшее изучение роли этого белка разочаровало: оказалось, что, наоборот, он может вызывать рак, стимулировать рост опухолей и ускорять метастазирование. К настоящему времени установлено его многофункциональное действие в организме, причем биологические эффекты зависят от концентрации его и его рецепторов в крови, их экспрессии.

ФНО- α — РЕГУЛЯТОР ИММУННЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ В ОРГАНИЗМЕ

Фактор некроза опухоли α является растворимым цитокином, который в основном вырабатывается клетками иммунной системы, главным образом моноцитами и макрофагами [1]. ФНО- α обладает способностью взаимодействовать с другими цитокинами и стимулировать секрецию интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), интерферона γ , хемокинов, при инфекциях активирует лейкоциты, усиливает продукцию других цитокинов [2]. В одних случаях он играет провоспалительную роль, в других — защитную, противовоспалительную [1, 3]. Этот фактор участвует в патогенезе как острых, так и хронических воспалительных заболеваний, особенно у пожилых, за что получил название «медиатор

воспаления». Его секреция усиливается при всех вирусных заболеваниях, при этом он вызывает гибель клеток, пораженных вирусами [4]. Именно ФНО- α играет главную роль в развитии критической формы COVID-19 и «цитокинового шторма» при данном заболевании за счет безудержной стимуляции секреции воспалительных цитокинов [5–8]. M.P. DeBerge et al. [3] установили, что ФНО- α играет двоякую роль при птичьей гриппе: с одной стороны, способствует инфицированию вирусом гриппа H5N1, с другой стороны, стимулируя секрецию ИЛ-1, эффективно уничтожает вирус. Ранее в эксперименте на мышах такие же данные получили K.J. Szretter et al. [4]. При ротавирусной инфекции роль ФНО- α пока не ясна, однако установлено его мощное, генетически обусловленное противовирусное действие [9]. ФНО- α участвует в контроле восприимчивости к хронической инфекции, обусловленной вирусом гепатита В [10]. При вирусном гепатите С обнаружены деструктивные воспалительные эффекты ФНО- α наряду с его противовирусным действием [11]. Он играет важную роль в репликации вируса герпеса, способствуя проникновению вируса в мозг [12]. ФНО- α участвует в патогенезе заболеваний, вызванных бактериальными возбудителями, например влияет на тяжесть течения пневмонии и их прогноз, на эффективность антибиотикотерапии [13]. При туберкулезе уровень сывороточного ФНО- α существенно выше у больных, чем у неинфицированных [14]. При сепсисе может наблюдаться падение уровня ФНО- α в крови, что угрожает развитием септического шока [15]. Важно проверять его уровень в динамике у септического больного для коррекции терапии.

Решающую роль ФНО- α играет в патогенезе асептических воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), анкилозирующий спондилит, псориаз. Повышенная концентрация ФНО- α в синовиальной жидкости воспаленных суставов определялась при ревматоидном артрите. Революцию в лечении перечисленных заболеваний произвело создание препаратов, ингибирующих ФНО- α . Однако до 40–50% пациентов не только не поддаются этому лечению, но и прерывают развитие тяжелых осложнений — присоединение инфекций, других аутоиммунных заболеваний *de novo* и т. д. [16]. К сожалению, пока нет способов прогнозирования этих осложнений у конкретного больного.

ФНО- α — ГЛАВНЫЙ ПЕРЕКЛЮЧАТЕЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В РАК

Хроническая гиперпродукция ФНО- α при воспалении, даже малоактивном, но персистирующем, является фактором риска онкогенеза, и при разных типах опухоли может влиять неоднозначно. Высказано предположение, что очень высокая секреция ФНО- α приводит к регрессии рака, хотя клинические исследования не оправдали ожиданий [2].

Y. Qu et al. [17] обнаружили уникальные супрессоры рака желудка при активации ФНО- α . Ранее была изучена его роль в развитии рака желудка при малоактивном воспалении из-за инфицирования *H. pylori* [18, 19]. Изучалась роль этого цитокина в онкогенезе при предраковых состояниях: колоректальных аденомах, миомах матки. Установлена повышенная канцерогенность при колоректальных аденомах, вызванная гиперпродукцией не только ФНО- α , но и его рецепторов; в ткани аденомы обнаружено высокое содержание его растворимого рецептора TNF-R1, который

по этой причине отнесен к биомаркерам колоректальной аденомы и может играть важную диагностическую роль на очень ранних стадиях ее метаплазии в рак (TNF-R1 почти не обнаруживался в нормальной слизистой оболочке толстой кишки) [20]. При миоме матки тоже наблюдается высокий уровень ФНО- α , который способствует трансформации миоцитов матки в клетки лейомиомы [21]. Большинство проопухолевых действий ФНО- α , очевидно, опосредуются через рецептор TNF-R1 [20]. Уровень воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-6, повышен при раке яичников [22], причем их экспрессия зависит от гистологического типа опухоли (максимальная при серозных и эндометриоидных карциномах) [23]. Основной механизм, приводящий к аномальной экспрессии ФНО- α при раке яичников, остается плохо изученным. W. Wang et al. [22] установили, что лизофосфатидная кислота — липидный медиатор, присутствующий в асцитической жидкости у пациенток с раком яичников, — управляет экспрессией ФНО- α и индуцирует ее. Высокая экспрессия ФНО- α и его рецепторов является маркером плохого прогноза и низкой выживаемости при раке эндометрия [24]. При раке молочной железы ФНО- α секретируется и стромальными клетками, в основном опухолеассоциированными макрофагами, и самими раковыми клетками. Высокое содержание этого провоспалительного цитокина обнаруживается в ткани опухоли как эстрогенположительной, так и эстрогенотрицательной и в ее микроокружении, и из-за стимуляции воспаления наблюдается прогрессирование онкологического процесса и метастазирование рака. Также от этого может зависеть приобретенная лекарственная устойчивость опухоли [25].

Не стоит перечислять опухоли прочих органов: ФНО- α , его рецепторы, их экспрессия всегда играют ключевую роль в возникновении рака, а также влияют на микроокружение опухоли, от которого зависит инвазия, прогрессирование и метастазирование рака. Микроокружение опухоли представляет собой сложную систему, включает раковые клетки и раковые стволовые клетки, внеклеточный матрикс и сосудистую сеть, опухолеассоциированные фибробласты, гладкомышечные и иммунные клетки. Адипоциты являются основными стромальными клетками в микроокружении опухоли. Взаимодействие между адипоцитами и раковыми клетками способствует миграции, инвазии и пролиферации раковых клеток и вызывает структурные и функциональные изменения в жировых клетках, приводя к образованию особых, ассоциированных с раком адипоцитов с дедифференцировкой. Клетки микроокружения опухоли продуцируют ФНО- α , растворимые рецепторы ФНО- α , ростовые факторы, цитокины. В микроокружении опухоли ФНО- α является одним из основных медиаторов воспаления, связанного с раком [26]. Ведутся поиски молекулярных механизмов воздействия ФНО- α на канцерогенез. Так, выявлен белок TNFAIP8, который ингибирует апоптоз и способствует клеточной пролиферации, инвазии, метастазированию опухолей, их лекарственной устойчивости. Экспрессия TNFAIP8 тесно связана с развитием различных видов рака, включая рак предстательной железы, печени, легких, молочной железы, толстой кишки, пищевода, яичников, шейки матки, поджелудочной железы и др. [27]. Очевидно, имеются и пока не изученные супрессоры онкогенеза через воздействие на ФНО- α .

Для лечения рака (достижения некроза клеток опухоли) пытались использовать системное введение ФНО- α , которое, к сожалению, сопровождалось высокой токсич-

ностью [28]. S.F. Josephs et al. [29] разработали метод введения ФНО- α в виде изолированной перфузии конечностей и экстракорпорального удаления растворимых рецепторов ФНО- α . Это дало отличные результаты при саркомах мягких тканей, очевидно, за счет усиленной гибели опухолевых клеток под влиянием лечения.

Роль ФНО- α в МЕТАБОЛИЗМЕ

УЧАСТИЕ ФНО- α в ЛИПИДНОМ ОБМЕНЕ

Фактор некроза опухоли α участвует в липидном, жировом, углеводном, минеральном обмене. Метаболизм холестерина регулируется ФНО- α : он способствует биосинтезу холестерина, атерогенных фракций липидов и аполипопротеинов в печени, одновременно уменьшая катаболизм холестерина и его экскрецию в виде желчных кислот, усиливает синтез триглицеридов [30, 31]. В настоящее время доказана его ключевая роль в патогенезе атеросклероза [32]. Атеросклероз — хроническое воспалительное заболевание. ФНО- α инициирует и поддерживает воспаление в сосудистых стенках. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия (АГ) сопровождаются гиперпродукцией ФНО- α и его рецепторов, усилением их экспрессии [31, 33]. Это не только приводит к хроническому воспалению, но и обуславливает перекрестные нарушения: повреждение и дисфункцию эндотелия, повышение продукции эндотелина; стимулирует пролиферацию мышечного слоя сосудов и гипертрофию сосудистой стенки; влияет на иммунные клетки микроокружения сосудов, в первую очередь на макрофаги, которые еще больше увеличивают продукцию и накопление ФНО- α , а значит, и воспаление, способствуют оксидативному стрессу, притяжению в сосудистую стенку липидов и кальция [34]. Результатом указанных процессов становится атеросклеротическая бляшка. Кроме того, под влиянием ФНО- α страдает гемостаз: активируются тромбоциты и коагуляция, что, в свою очередь, ассоциируется с повышенным риском инфаркта, инсульта, внезапной смерти [33]. Гиперсекреция ФНО- α сопровождается снижением сердечного выброса и минутного объема сердца, способствуя развитию хронической сердечной недостаточности. ФНО- α быстро увеличивает спонтанное высвобождение Ca^{2+} и способствует предсердному аритмогенезу через митохондриальный путь активных форм кислорода, т. е. антиоксидантная терапия является важной стратегией лечения фибрилляции предсердий, связанной с острым воспалением (гиперпродукцией ФНО- α) [35]. В связи с этим активно ведутся поиски новых путей воздействия на атерогенез и лечение заболеваний сердца. Предполагали, что необходимо устранить избыток ФНО- α в организме, подавить хроническое воспаление сосудистой стенки, и победа будет достигнута. Однако эксперименты с ингибированием ФНО- α разочаровали: атерогенез усиливался [36]. Возможно, статины, аспирин, метотрексат, колхицин обладают иммуномодулирующим эффектом и оказывают антиатерогенный эффект, подавляя в какой-то степени хроническое воспаление [32].

Роль ФНО- α в ОЖИРЕНИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА (СД2)

При открытии ФНО- α обратили внимание на его участие в жировом обмене. Избыточная секреция ФНО- α сопровождалась снижением массы тела вплоть до кахексии, и сначала его стали именовать «кахектин». Полагали, что он

обладает анорексигенным эффектом. Дальнейшее изучение этого цитокина показало, что он не является аноректиком подобно другим средствам, применяемым для лечения ожирения (например, сибутрамину). Его влияние на жировой обмен — сложное и многообразное, а дисфункция может способствовать как снижению массы тела, так и развитию ожирения. Так, усиление липогенеза реализуется через следующие процессы: резистентность к инсулину, т. е. создается гиперинсулинемия [37]; стимуляция синтеза жира [38–40]; стимуляция секреции ИЛ-6, вызывающего инсулинорезистентность и синтез жира [37]; усиление секреции адипокинов, тормозящих липолиз: лептина, PAI-1 [37]; торможение продукции адипонектина, снижающего инсулинорезистентность и воспаление в жировой ткани, подавляющего выброс глюкозы печенью [37]; снижение термогенеза, осуществляемого адипоцитами, особенно коричневыми [41]; ограничение образования катехоламинов в жировых отложениях и делает жир стабильным [42]; полифагия вследствие инсулинорезистентности [38–40].

Стимуляция липолиза опосредована следующими факторами: хроническое воспаление в жировой ткани, отложения ожирения, полиморбидность [43]; нарушение углеводного обмена (СД2 часто сопровождается снижением массы тела) [44]; частичный апоптоз жировых клеток [41]; увеличение образования бурого жира, перевод белых адипоцитов в бурые, что стимулирует термогенез и расход энергии (уменьшение запасов жира) [42]; частичное ингибирование действия инсулина на синтез жира [41]; антиадипогенное действие: торможение образования жировой ткани при ожирении («ожирение не бесконечно») [41]; уменьшение пула преадипоцитов и замедление их созревания [42].

Доказано, что адипоциты секретируют ФНО- α и ИЛ-6 [37, 43, 45]. Кроме того, жировая ткань богата макрофагами, моноцитами и другими иммунными клетками, которые в избытке продуцируют ФНО- α и прочие цитокины [46].

Из-за постоянной гиперпродукции провоспалительных цитокинов ожирение, даже так называемое «метаболически здоровое», всегда сопровождается хроническим вялотекущим воспалительным процессом в жировых отложениях. Затруднительно прогнозировать конечный результат воздействия перечисленных механизмов на массу тела, но при лечении ингибиторами ФНО- α масса тела не снижается, а возрастает [47].

Гиперпродукция ФНО- α приводит к инсулинорезистентности, ожирению, гиперлептинемии и в результате — к СД2. Первопричина этих расстройств — хроническое воспаление [44]. Применяемые в настоящее время препараты для лечения СД2 в какой-то степени устраняют воспаление. Ведутся поиски новых методов терапии СД2 подавлением избыточной секреции ФНО- α , т. е. воспаления [38, 39, 44].

Роль ФНО- α в ПАТОГЕНЕЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (НАЖБП), ФИБРОЗЕ ПЕЧЕНИ, ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОМ КАРЦИНОЗЕ

Фактор некроза опухоли α является ключевым в патогенезе НАЖБП и неалкогольного стеатогепатита [48]. При НАЖБП повышена его секреция [49], а значит, и других провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-6. Это вызывает персистирующее, вялотекущее воспаление печеночной ткани и апоптоз гепатоцитов, постепенно приводит к фиброзу печени, а хроническое воспаление — к развитию карциномы [48]. Кроме того, гиперсекреция

ФНО- α у больных НАЖБП всегда создает риск атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [49]. Интересно, что ФНО- α способен усиливать апоптоз клеток гепатоцеллюлярного рака, в том числе за счет увеличения притока внеклеточного кальция в ткань опухоли [35]. Для предупреждения развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы при НАЖБП и ожирении пытались применять препараты, ингибирующие выработку ФНО- α . Ожидаемого эффекта достигнуто не было, несмотря на достоверное снижение продукции воспалительных цитокинов [49].

ФНО- α и РЕЗОРБЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Фактор некроза опухоли α активно участвует в резорбции костной (и хрящевой) ткани за счет ускорения дифференцировки остеокластов и частичного снижения выработки анаболических факторов в костной ткани [50]. Следствием этого являются потеря костной массы и переломы. ФНО- α играет критическую роль в воспалительном остеолитическом процессе при аутоиммунных заболеваниях. Наиболее изучена такая патология костно-суставной ткани при ревматоидном артрите; проверяется в клинической практике воздействие препаратов, ингибирующих секрецию провоспалительных цитокинов. Как сказано ранее, примерно у 40–50% больных подавление ФНО- α , экспрессии его и его рецепторов не эффективно [17]. При гиперсекреции ФНО- α за счет воспаления может поражаться также мышечная ткань.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фактор некроза опухоли α — многофункциональный провоспалительный цитокин, который играет ключевую роль в патогенезе многих иммунно-воспалительных вирусных, бактериальных, аутоиммунных, метаболических заболеваний. Изучение роли ФНО- α в организме изменило представление о патогенезе атеросклероза, АГ, СД2, ожирения и других воспалительных заболеваний. Однако осталось много вопросов, ответов на которые в доступной литературе нет. Почему при одних видах рака ФНО- α вызывает апоптоз опухолевых клеток, способствуя выздоровлению, при других — усугубляет процессы прогрессирования канцерогенеза, и не ясно, вводить для лечения препарат ФНО- α или его ингибитор? Почему попытка лечения ингибиторами ФНО- α атеросклероза, подавление гиперсекреции этого цитокина и воспаления усугубляет дислипидемию и вызывает прогрессирование атерогенеза? Хотя в последние годы изучалась и была уточнена роль ФНО- α в метаболизме, пока не предложены новые принципы терапии метаболических заболеваний. К настоящему времени накоплен значительный опыт лечения ингибиторами ФНО- α ревматоидного артрита и некоторых других аутоиммунных заболеваний, но не объяснено, почему примерно у 40–50% больных вследствие лечения возникает ухудшение и как его предвидеть (прогнозировать не умеем). Уже доказана ключевая роль ФНО- α в генезе «цитокинового шторма» и критического течения COVID-19, которые тоже не умеем прогнозировать. Во всем мире изучение действия ФНО- α и поиски ответов на неясные вопросы продолжаются.

Литература / References

1. Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли альфа и возрастассоциированная патология. Архив внутренней медицины. 2020;10(6):414–421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421.

- [Topolyanskaya S.V. Tumor necrosis factor alpha and age-associated pathology. Archive of Internal Medicine. 2020;10(6):414–421 (in Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421.
- Akhmaldinova L., Sirota V., Zhumaliyeva V. et al. Inflammatory Serum Biomarkers in Colorectal Cancer in Kazakhstan Population. *Int J Inflamm.* 2020;2020:9476326. DOI: 10.1155/2020/9476326.
 - DeBerge M.P., Ely K.H., Enelow R.I. Soluble, but not transmembrane, TNF- α is required during influenza Infection to Limit the Magnitude of immune Responses and the Extent of Immunopathology. *J Immunol.* 2014;92(12):5839–5851. DOI: 10.4049/jimmunol.1302729.
 - Szretter K.J., Gangappa S., Lu X. et al. Role of Host Cytokine Responses in the Pathogenesis of avian H5N1 Influenza Viruses in Mice. *J Virol.* 2007;81(6):2736–2744. DOI: 10.1128/JVI.02336-06.
 - Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю. и др. COVID-19-ассоциированный вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синдром «цитокинового шторма»). Вестник Российской академии медицинских наук. 2021;76(1):51–66. DOI: 10.15690/vramn1410.
 - [Alekseeva E.I., Tepaev R.F., Shilkrot I.Y. et al. COVID-19-associated secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (cytokine storm syndrome). *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2021;76(1):51–66 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn1410.
 - Chen X.-Y., Yan B.-X., Man X.-Y. TNF α Inhibitor may be effective for severe COVID-19: learning from toxic epidermal Necrolysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620926800. DOI: 10.1177/1753466620926800.
 - Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71:762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
 - Fara A., Mitrev Z., Rosalia R.A. et al. Cytokine Storm and COVID-19: a Chronicle of proinflammatory Cytokines. *Open Biol.* 2020;10(9):200160. DOI: 10.1098/rsob.200160.
 - Hakim M.S., Ding S., Chen S. et al. TNF- α exerts potent anti-rotavirus Effects via the Activation of classical NF- κ B Pathway. *Virus Res.* 2018;253:28–37. DOI: 10.1016/j.virusres.2018.05.022.
 - Wozniowicz A., Rybicka M., Sznarkowska A. et al. TNF- α polymorphisms affect persistence and progression of HBV infection. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(10):e00935. DOI: 10.1002/mggg.3.935.
 - Laidlaw S.M., Marukian S., Gilmore R.H. et al. Tumor Necrosis Factor Inhibits Spread of Hepatitis C Virus Among Liver Cells, Independent from Interferons. *Gastroenterology.* 2017;153(2):566–578.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.021.
 - Vilela M.C., Lima G.K., Rodrigues D.H. et al. TNFR1 plays a critical Role in the Control of severe HSV-1 Encephalitis. *Neurosci Lett.* 2010;479(1):58–62. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.05.028.
 - Зинина Е.П., Царенко С.В., Логунов Д.Ю. и др. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021;1:77–89. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89.
 - [Zinina E.P., Tsarenko S.V., Logunov D.Y. et al. The role of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in bacterial pneumonia. *Review. Annals of Critical Care.* 2021;1:77–89 (in Russ.)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89.
 - Mirzaei A., Mahmoudi H. Evaluation of TNF- α cytokine production in patients with tuberculosis compared to healthy people. *GMS Hyg Infect Control.* 2018;13:Doc09. DOI: 10.3205/dgkh000315.
 - Surbatovic M., Raffay V., Jevdjic J. и др. Роль фактора некроза опухоли альфа в прогнозировании тяжести и исхода сепсиса у пациентов неотложного отделения с системным воспалением. Общая реаниматология. 2008;4(5):14. DOI: 10.15360/1813-9779-2008-5-14.
 - [Surbatovic M., Raffay V., Jevdjic J. et al. Tumor Necrosis Factor- α In Emergency Department Patients with Systemic Inflammation as a Predictor of Severity and Outcome of Sepsis. *General Reanimatology.* 2008;4(5):14 (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2008-5-14.
 - Li P., Zheng Y., Chen X. Drugs for Autoimmune Inflammatory Diseases: From Small Molecule Compounds to Anti-TNF Biologics. *Front Pharmacol.* 2017;8:460. DOI: 10.3389/fphar.2017.00460.
 - Qu Y., Wang X., Bai S. et al. The effects of TNF- α /TNFR2 in regulatory T cells on the Microenvironment and Progression of Gastric Cancer. *Int J Cancer.* 2022;150(8):1373–1391. DOI: 10.1002/ijc.33873.
 - Suganuma M., Watanabe T., Sueoka E. et al. Role of TNF- α -Inducing Protein Secreted by Helicobacter pylori as a Tumor Promoter in Gastric Cancer and Emerging Preventive Strategies. *Toxins.* 2021;13(3):181. DOI: 10.3390/toxins13030181.

19. Yamamoto T., Kita M., Ohno T. et al. Role of Tumor Necrosis Factor-alpha and Interferon-gamma in Helicobacter pylori Infection. *Microbiol Immunol.* 2004;48(9):647–654. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2004.tb03474.x.
20. Hosono K., Yamada E., Endo H. et al. Increased Tumor Necrosis Factor Receptor 1 expression in human colorectal adenomas. *World J Gastroenterol.* 2012;18(38):5360–5368. DOI: 10.3748/wjg.v18.i38.5360.
21. Ciebiera M., Włodarczyk M., Zgliczyńska M. et al. The Role of Tumor Necrosis Factor- α in the Biology of Uterine Fibroids and the Related Symptoms. *Int J Mol Sci.* 2018;19(12):3869. DOI: 10.3390/ijms19123869.
22. Wang W., Wu J., Mukherjee A. et al. Lysophosphatidic Acid induces Tumor Necrosis Factor-alpha to Regulate a proinflammatory Cytokine Network in Ovarian Cancer. *FASEB J.* 2020;34(10):13935–13948. DOI: 10.1096/fj.202001136R.
23. Gupta M., Babic A., Beck A.H. et al. TNF- α expression, risk factors, and inflammatory exposures in ovarian cancer: evidence for an inflammatory pathway of ovarian carcinogenesis? *Hum Pathol.* 2016;54:82–91. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.03.006.
24. Wieser V., Azim S.A., Sprung S. et al. TNF- α signaling predicts poor prognosis of patients with endometrial cancer. *Carcinogenesis.* 2020;41(8):1065–1073. DOI: 10.1093/carcin/bgaa034.
25. Cruceriu D., Baldasici O., Balacescu O. et al. The dual role of Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) in breast cancer: molecular Insights and therapeutic approaches. *Cell Oncol (Dordr).* 2020;43(1):1–18. DOI: 10.1007/s13402-019-00489-1.
26. Laha D., Grant R., Mishra P. et al. The Role of Tumor Necrosis Factor in Manipulating the immunological Response of Tumor Microenvironment. *Front Immunol.* 2021;12:656908. DOI: 10.3389/fimmu.2021.656908.
27. Niture S., Dong X., Arthur E. et al. Oncogenic Role of Tumor Necrosis Factor α -Induced Protein 8 (TNFAIP8). *Cells.* 2018;8(1):9. DOI: 10.3390/cells8010009.
28. Mercogliano M.F., Bruni S., Mauro F. et al. Harnessing Tumor Necrosis Factor Alpha to Achieve Effective Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(3):564. DOI: 10.3390/cancers13030564.
29. Josephs S.F., Ichim T.E., Prince S.M. et al. Unleashing endogenous TNF-alpha as a Cancer Immunotherapeutic. *J Transl Med.* 2018;16:242. DOI: 10.1186/s12967-018-1611-7.
30. Xu Y.L., Liu X.Y., Cheng S.B. et al. Genipose enhances Macrophage Autophagy through Downregulation of TREM2 in Atherosclerosis. *Am J Chin Med.* 2020;48(8):1821–1840. DOI: 10.1142/s0192415x20500913.
31. Lamb F.S., Choi H., Miller M.R. et al. TNFa and Reactive Oxygen Signaling in Vascular. Smooth Muscle Cells in Hypertension and Atherosclerosis. *Am. J. Hypertens.* 2020; 33(10):902–913. DOI: 10.1093/ajh/hpaa089.
32. Климчук А.В., Белоглазов В.А., Заяева А.А. и др. Атеросклероз: иммунологические аспекты патогенеза, роль воспаления, терапевтические стратегии, перспективы применения нанотехнологий. *Таврический медико-биолог. вестник.* 2021;24(3):77–89. DOI: 10.37279/2070-8092-2021-24-3-77-89. [Klimchuk A.V., Beloglazov V.A., Zayayeva A.A. et al. Atherosclerosis: immunological aspects of pathogenesis, the role of inflammation, therapeutic strategies, prospects for the use of nanotechnology. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik.* 2021;24(3):77–89 (in Russ.)]. DOI: 10.37279/2070-8092-2021-24-3-77-89.
33. Rolski F., Blyszczuk P. Complexity of TNF- α Signaling in Heart Disease. *J Clin Med.* 2020;9(10):3267. DOI: 10.3390/jcm9103267.
34. Farahi L., Sinha S.K., Lusi A.J. Roles of Macrophages in Atherogenesis. *Front Pharmacol.* 2021;12:785220. DOI: 10.3389/fphar.2021.785220.
35. Zuo S., Li L., Ruan Y. et al. Acute Administration of Tumour Necrosis Factor- α induces spontaneous Calcium Release via the reactive Oxygen Species Pathway in Atrial Myocytes. *Europace.* 2018;20(8):1367–1374. DOI: 10.1093/europace/eux271.
36. Knowles L., Nadeem N., Chowienzyk P.J. Do anti-Tumour Necrosis factor- α biologics Affect subclinical Measures of Atherosclerosis and Arteriosclerosis? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(5):837–851. DOI: 10.1111/bcp.14215.
37. Ковалева Ю.В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин. *Артериальная гипертензия.* 2015;21(4):356–370. DOI: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-356-370. [Kovalyova Yu.V. Adipose tissue hormones and their role for female fertility and metabolic disorders. *Arterial Hypertension.* 2015;21(4):356–370 (in Russ.)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-356-370.
38. Akash M.S.H., Rehman K., Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cell Biochem.* 2018;119(1):105–110. DOI: 10.1002/jcb.26174.
39. Tsalamandris S., Antonopoulos A.S., Oikonomou E. et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol.* 2019;14(1):50–59. DOI: 10.15420/ecr.2018.33.1.
40. Zatterale F., Longo M., Naderi J. et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol.* 2020;10:1607. DOI: 10.3389/fphys.2019.01607.
41. Aladhami A.K., Unger C.A., Ennis S.L. et al. Macrophage Tumor Necrosis Factor-alpha Deletion does not protect against Obesity-associated metabolic Dysfunction. *FASEB J.* 2021;35(7):e21665. DOI: 10.1096/fj.202100543RR.
42. Omran F., Christian M. Inflammatory Signaling and Brown Fat Activity. *Front Endocrinol.* 2020;11:156. DOI: 10.3389/fendo.2020.00156.
43. Sethi J.K., Hotamisligil G.S. Metabolic Messengers: Tumor Necrosis Factor. *Nat Metab.* 2021;3(10):1302–1312. DOI: 10.1038/s42255-021-00470-z.
44. Alzamil H. Elevated Serum TNF- α Is Related to Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus and Is Associated with Glycemic Control and Insulin Resistance. *J Obes.* 2020;2020:5076858. DOI: 10.1155/2020/5076858.
45. Tzanavari T., Giannogonas P., Karalis K.P. TNF-alpha and Obesity. *Curr Dir Autoimmun.* 2010;11:145–156. DOI: 10.1159/000289203.
46. Lu J., Zhao J., Meng H. et al. Adipose Tissue-Resident Immune Cells in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front Immunol.* 2019;10:1173. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01173.
47. Patsalos O., Dalton B., Leppanen J. et al. Impact of TNF- α Inhibitors on Body Weight and BMI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2020;11:481. DOI: 10.3389/fphar.2020.00481.
48. Yang Y.M., Seki E. TNF- α in Liver Fibrosis. *Curr Pathobiol Rep.* 2015;(4):253–261. DOI: 10.1007/s40139-015-0093-z.
49. Ruhi K., Saif Q., Haque S.F. et al. TNF- α is an Inflammatory Marker of Cardiovascular Risks in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Diagn Res.* 2011;5(6):1237–1240. DOI: 10.7860/JCDR/2011/1621.
50. Yao Z., Stephen J., Getting J. et al. Regulation of TNF-Induced Osteoclast Differentiation. *Cells.* 2022;11(1):132. DOI: 10.3390/cells11010132.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Терещенко Ирина Владимировна — д.м.н., профессор, врач-эндокринолог МЦ «Профессорская клиника»; 614000, Россия, г. Пермь, ул. Дружбы, д. 15а; ORCID iD 0000-0002-0390-3649.

Каюшев Петр Евгеньевич — к.м.н., хирург-эндоскопист, АО «МЦ «Философия красоты и здоровья»; 614000, Россия, г. Пермь, ул. КИМ, д. 64; ORCID iD 0000-0002-6810-2930.

Контактная информация: Терещенко Ирина Владимировна, e-mail: i_v_t@bk.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 27.06.2022.

Поступила после рецензирования 20.07.2022.

Принята в печать 12.08.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Irina V. Tereshchenko — Dr. Sc. (Med.), Professor, endocrinologist, Medical Center Professorial Clinic; 15a, Druzhby av., Perm, 614000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0390-3649.

Petr E. Kayushev — C. Sc. (Med.), endoscopic surgeon, Medical Center "Beauty and Health Philosophy"; 64, KIM str., Perm, 614000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6810-2930.

Contact information: Irina V. Tereshchenko, e-mail: i_v_t@bk.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 27.06.2022.

Revised 20.07.2022.

Accepted 12.08.2022.