

## С.В. Тополянская

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), кафедра госпитальной терапии № 2, Москва, Россия

# ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА И ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ

## S.V. Topolyanskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), RF Health Ministry, Hospital Therapy Department № 2, Moscow, Russia

# Tumor Necrosis Factor-Alpha and Age-Related Pathologies

### Резюме

В обзоре отражены современные представления о понятии «*inflammaging*» и роли субклинического воспаления при различной возраст-ассоциированной патологии. Особое внимание уделено фактору некроза опухоли- $\alpha$  — ключевому цитокину, принимающему важное участие как в патогенезе хронических воспалительных заболеваний, так и в процессах старения. Повышенное содержание фактора некроза опухоли- $\alpha$  приводит к возникновению и прогрессированию различных заболеваний, к усугублению старческой астении, к инвалидизации и смертности лиц пожилого и старческого возраста. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  оказывает влияние на различные факторы риска сердечно-сосудистой патологии, способствует возникновению и прогрессированию атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Этот цитокин может усугублять также различные метаболические нарушения, в первую очередь, инсулинорезистентность и сахарный диабет. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  — ключевой цитокин, стимулирующий костную резорбцию (с возникновением остеопороза) и саркопению. Имеющиеся в настоящее время данные подтверждают важную роль фактора некроза опухоли- $\alpha$  при различных возраст-ассоциированных заболеваниях.

**Ключевые слова:** воспаление, цитокины, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), атеросклероз, старение, старческий возраст, долгожители

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 26.05.2020 г.

Принята к публикации 08.07.2020 г.

**Для цитирования:** Тополянская С.В. ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА И ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(6): 414-421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421

### Abstract

Modern concepts about the «*inflammaging*» and the role of subclinical inflammation in various age-associated pathology are described in the review. Particular attention is paid to the tumor necrosis factor- $\alpha$ , a key cytokine that plays an important role in the pathogenesis of chronic inflammatory diseases as well as in aging. The increased levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  leads to the onset and progression of various diseases, to severity of frailty, to disability and mortality of elderly persons. Tumor necrosis factor- $\alpha$  affects different risk factors for cardiovascular diseases, contributes to the onset and progression of atherosclerosis and related pathology. This cytokine can also aggravate various metabolic disorders, mainly — insulin resistance and diabetes mellitus. Tumor necrosis factor- $\alpha$  is a key cytokine that stimulates bone resorption (up to osteoporosis) and sarcopenia (up to cachexia). Currently available data confirm the important role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in various age-associated disorders.

**Key words:** inflammation, cytokines, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), atherosclerosis, aging, old age, long-livers

\*Контакты: Светлана Викторовна Тополянская, e-mail: sshekshina@yahoo.com

\*Contacts: Svetlana V. Topolyanskaya, e-mail: sshekshina@yahoo.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-8432>

**Conflict of interests**

The authors declare no conflict of interests

**Sources of funding**

The authors declare no funding for this study

Article received on 26.05.2020

Accepted for publication on 08.07.2020

**For citation:** Topolyanskaya S.V. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Age-Related Pathologies. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(6): 414-421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421

Хроническое субклиническое воспаление все чаще рассматривают в качестве одного из ключевых феноменов в процессе старения и определяют термином «inflammaging» [1]. Для такого рода воспаления характерны пять основных признаков: незначительное, бессимптомное, контролируемое, хроническое и системное. В отличие от обычного ответа на тот или иной патогенный агент, воспаление по мере старения не исчезает, а стабильно сохраняется, приводя к различным патологическим изменениям [2].

Наряду с термином «inflammaging», некоторые авторы предлагают понятие «anti-inflammaging», означающее, что долгожители способны, по-видимому, справляться с хроническим субклиническим воспалением посредством противовоспалительного ответа [3, 4]. Если «inflammaging» считают ключом к пониманию процессов старения и возраст-ассоциированных заболеваний, то «anti-inflammaging» можно рассматривать, очевидно, как один из секретов долгожительства.

Примечательно, что несмотря на повышенное содержание провоспалительных цитокинов (в том числе, фактора некроза опухоли- $\alpha$ ), у долгожителей сохраняется нередко хорошее здоровье и не развиваются какие-либо тяжелые возраст-ассоциированные заболевания. С этой точки зрения субклиническое воспаление у долгожителей можно рассматривать как следствие благоприятной компенсаторной реакции, направленной на уменьшение хронической антигенной нагрузки. Однако чрезмерная активация воспалительного ответа может оказаться вредоносной, поэтому скорость достижения порога провоспалительного состояния и персональная способность адаптироваться к различным стрессовым воздействиям имеют, по всей вероятности, решающее значение для развития возраст-ассоциированных заболеваний [5].

Как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях установлено, что провоспалительные цитокины (прежде всего, фактор некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкин-6) играют важную роль в возникновении и прогрессировании субклинического воспаления, связанного с процессами старения. Повышение содержания этих цитокинов в сыворотке крови лиц пожилого и старческого возраста сопряжено с увеличением заболеваемости, инвалидизации и смертности [6, 7]. При ста-

рении повышается экспрессия фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-6, а дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами приводит к возникновению субклинического воспаления, ускоряет процессы старения и способствует возникновению различных возраст-ассоциированных заболеваний. Провоспалительные цитокины вызывают клеточное старение, стимулируя гиперпродукцию активных форм кислорода, при этом повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) активирует, в свою очередь, провоспалительные цитокины, блокирует клеточный цикл и поддерживает клеточное старение [2].

В иммунном ответе у пожилых людей важную роль играет такой классический провоспалительный цитокин как ФНО- $\alpha$ , описанный в 1975 году как циркулирующий противоопухолевый цитокин. Прежде считали, что ФНО- $\alpha$  продуцируют, главным образом, такие клетки, как активированные макрофаги и лимфоциты, но, впоследствии, была найдена его экспрессия в эндотелиальных и эпителиальных клетках, в гладкомышечных клетках сосудов и в кардиомиоцитах [8, 9].

Позднее было обнаружено, что ФНО- $\alpha$  представляет собой ключевой цитокин и существенный компонент иммунной системы, стимулирующий экспрессию необходимых для контроля воспаления и повреждения тканей генов. Семейство ФНО- $\alpha$  рассматривают как группу цитокинов, обладающих важными функциями при различных иммунных реакциях, в процессе воспаления, дифференцировки, контроля пролиферации различных клеток и их апоптоза [10, 11]. ФНО- $\alpha$  расценивают как основной провоспалительный медиатор, ответственный за активацию иммунной системы при инфекционных процессах. Бактериальные агенты и многие другие стимулы индуцируют синтез ФНО- $\alpha$ , который (наряду с другими провоспалительными медиаторами) рекрутирует и активирует нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты в местах повреждения тканей и инфицирования [10].

Уровень ФНО- $\alpha$  повышается с возрастом и связан с различными возраст-ассоциированными заболеваниями. Установлено, что фактор некроза опухоли- $\alpha$  увеличивается у пожилых людей и даже у долгожителей [6, 7, 12]. Увеличение уровня ФНО- $\alpha$  сопровождается повышением риска развития сер-

дечно-сосудистых заболеваний [12]. По данным ряда авторов, ФНО- $\alpha$  играет определенную роль в патогенезе атеросклероза и болезни Альцгеймера [12].

Повышенное содержание ФНО-альфа в крови пожилых людей рассматривают как фактор, позволяющий предсказывать наступление летального исхода, независимо от сопутствующей патологии [6, 13]. Связь между ФНО- $\alpha$  и смертностью, независимо от деменции и сердечно-сосудистых заболеваний, позволяет предполагать, что ФНО- $\alpha$  оказывает влияние и помимо сердечно-сосудистой патологии [6]. В другом исследовании также продемонстрировано, что более высокие уровни ФНО- $\alpha$  связаны с повышенной смертностью среди пожилых людей [14]. Кроме того, взаимосвязь между высокой концентрацией ФНО- $\alpha$  в плазме крови и смертностью у долгожителей позволяет предположить, что этот цитокин обладает специфическими биологическими эффектами и может рассматриваться как маркером старческой астении у людей очень преклонного возраста [13].

В исследовании генетических полиморфизмов ФНО- $\alpha$  у долгожителей, 80-летних и более молодых людей не выявлено различий в распределении генотипов ФНО- $\alpha$  в позиции -308 данных возрастных группах, однако генотип GA (ФНО- $\alpha$ -308AG) был связан с более низкой частотой деменции у долгожителей. У немногих долгожителей (носителей AA-генотипа) был более высокий риск смертности и, как правило, наблюдался повышенный уровень ФНО- $\alpha$  в плазме крови [15]. Другими авторами отмечена большая продолжительность жизни женщин с генотипом ФНО- $\alpha$ -308AG, по сравнению с женщинами, имеющими генотип GG [16]. В генетических исследованиях обнаружено также, что аллель A гена ФНО- $\alpha$ -308 (ФНО- $\alpha$ -308A) ассоциируется с риском развития ишемической болезни сердца [17].

Многофункциональный провоспалительный цитокин ФНО- $\alpha$  оказывает влияние на несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, на инсулинерезистентность, дислипидемию, эндотелиальную дисфункцию и эндотелиальную активацию молекул клеточной адгезии [18]. Высокий уровень ФНО- $\alpha$  у долгожителей со-пряжен с низким лодыжечно-плечевым индексом, указывающим на периферический атеросклероз. Другие эффекты ФНО- $\alpha$  также могут способствовать развитию и прогрессированию атеросклероза и высокому риску тромбоэмбологических осложнений. Речь идет о стимуляции ФНО- $\alpha$  синтеза других провоспалительных медиаторов, например, интерлейкина-6, С-реактивного белка, фибронектина, а также лейкоцитов [8]. Вместе с тем, ФНО- $\alpha$  индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток и повышает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, индуцируя экспрессию молекул клеточной адгезии (Е-селектина, ICAM-1 (CD54)

и VCAM-1 (CD106)), а также экспрессию эндотелиальными клетками различных цитокинов, включая интерлейкин-6 [8].

Было показано, что уже на ранней стадии атеросклероза ФНО- $\alpha$  стимулирует эндотелиальную дисфункцию, увеличивает проницаемость эндотелия, способствует миграции лейкоцитов в сосудистую стенку. Повышенная сосудистая проницаемость способствует, в свою очередь, образованию атеросклеротических бляшек. На более поздних этапах этот провоспалительный цитокин увеличивает апоптоз гладкомышечных клеток сосудов и макрофагов (что способствует разрыву атеросклеротической бляшки), индуцирует синтез матриксных металлопротеиназ и прокоагулянтную активность, уменьшая транскрипцию генов антикоагулянтов — тромбомодулина и протеина C [19].

ФНО- $\alpha$  способствует дислипидемии за счет повышения уровня триглицеридов, общего холестерина, а также холестерина липопротеидов низкой плотности и снижения концентрации липопротеидов высокой плотности. ФНО- $\alpha$  участвует в метаболизме липидов, уменьшая активность 7-гидроксилазы и липопротеинлипазы и стимулируя выработку в печени триглицеридов [18].

Результаты клинических и экспериментальных исследований указывают на важную роль ФНО- $\alpha$  в атерогенезе и возникновении сосудистой дисфункции при артериальной гипертензии и патологическом ремоделировании миокарда [9, 20]. На протяжении последних 20 лет в кардиологии прочно закрепилась концепция о том, что не только дислипидемия, но и воспаление активно участвуют в атеросклеротическом процессе и в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС) [21, 22]. И хроническая ИБС, и острый инфаркт миокарда представляют собой воспалительные процессы, в которых важную роль играют такие провоспалительные цитокины, как ФНО- $\alpha$ , а также острофазовые белки, например, С-реактивный белок [22, 23].

ФНО- $\alpha$  рассматривают как ключевой провоспалительный цитокин, участвующий в процессах атерогенеза и поддерживающий слабо выраженное системное воспаление в сердечно-сосудистой системе. Эффекты ФНО- $\alpha$  в отношении сердечно-сосудистой системы включают в себя не только его влияние на сосудистую дисфункцию, но и воздействие на кардиомиоциты [9]. Прямое доказательство стимулированной ФНО- $\alpha$  сосудистой дисфункции представлено в исследовании на здоровых добровольцах: внутриартериальное введение им высокой дозы этого цитокина в течение 30 минут приводило к острому местному сосудистому воспалению. Одновременно отмечались нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации и стойкое увеличение высвобождения активатора плазминогена из эндотелиальных клеток [24]. Введение здоровым добровольцам более низкой дозы ФНО- $\alpha$  сопрово-

ждалось повышением базального сосудистого сопротивления, которое блокировалось предварительной обработкой неселективным ингибитором циклооксигеназы [25]. Можно полагать, что наблюдаемые эффекты ФНО- $\alpha$  опосредованы не только снижением биодоступности оксида азота, но также увеличением циклооксигеназ-зависимой продукции вазоконстрикторов [26].

У здоровых людей концентрации ФНО- $\alpha$  в сердце низкие и не влияют на сократительную функцию. Однако введение экзогенного ФНО- $\alpha$  угнетает сократительную активность кардиомиоцитов. Этот провоспалительный цитокин способен также уменьшать поглощение ионов кальция саркоплазматическим ретикулумом и чувствительность миофиламентов к кальцию. Помимо снижения сократимости кардиомиоцитов, ФНО- $\alpha$  способен индуцировать их гипертрофию [9].

Окклюзия коронарных артерий при инфаркте миокарда вызывает быстрое увеличение содержания провоспалительных цитокинов, включая ФНО- $\alpha$ . Хотя раннее увеличение ФНО- $\alpha$  после инфаркта миокарда способствует стабилизации функции левого желудочка, длительная стимуляция ФНО- $\alpha$  провоцирует его дисфункцию в более поздних фазах после острого коронарного синдрома. Хроническое воздействие высокой концентрации ФНО- $\alpha$  приводит к дисфункции левого желудочка и повышению активности матриксных металлопротеиназ, способствующих деградации матрикса и, в конечном итоге, увеличению апоптоза кардиомиоцитов [27].

В ряде исследований показано, что высокие уровни ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови могут сохраняться многие месяцы после перенесенного инфаркта миокарда [22,28]. По наблюдениям некоторых авторов, длительное сохранение высокого содержания ФНО- $\alpha$  становится фактором риска развития повторных сердечно-сосудистых событий. Провоспалительные цитокины (включая ФНО- $\alpha$ ) производятся преимущественно в перииинфарктной зоне, поэтому стойкое повышение уровня цитокинов после инфаркта миокарда может быть результатом усиленной инфильтрации сердечной мышцы воспалительными клетками. Экспрессия ФНО- $\alpha$  после инфаркта миокарда может сохраняться с течением времени и в неповрежденных кардиомиоцитах, что позволяет говорить о возможной долгосрочной роли этого цитокина в ремоделировании миокарда и сосудов [28].

В целом, влияние ФНО- $\alpha$  на кардиомиоциты достаточно многогранно и зависит от воздействия на определенный тип рецептора и от формы цитокина (связанной с мембраной или растворимой). При воздействии на рецепторы 1-го типа ФНО- $\alpha$  вызывает угнетение сократительной способности миокарда. Эта дисфункция может возникать за счет стимуляции окислительного стресса при образовании активных форм кислорода и усиленной

продукции синтазы оксида азота (сопровождающейся выработкой оксида азота и пероксинитрита), активации фосфолипазы А2, арахидоновой кислоты и сфингомиelinазы [9, 29]. ФНО- $\alpha$  может обладать самостоятельными отрицательными инотропными эффектами и подавлять экспрессию сократительных белков (в частности, тяжелых цепей  $\alpha$ -миозина и сердечного  $\alpha$ -актина). Кроме того, ФНО- $\alpha$  может перекрестно взаимодействовать с системой  $\beta$ -адренергических рецепторов и угнетать сократительную способность кардиомиоцитов путем изменения передачи сигналов на эти рецепторы [29].

Помимо уменьшения сократительной способности, ФНО- $\alpha$  усиливает транскрипцию генов, способствующих гипертрофии миокарда при сердечной недостаточности. Вместе с тем, этот провоспалительный цитокин стимулирует апоптоз кардиомиоцитов, кардиальный фиброз, патологическое ремоделирование миокарда, что способствует прогрессированию сердечной недостаточности [30, 31]. Под влиянием ФНО- $\alpha$  в сердце наблюдается активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что приводит к усилинию ремоделирования левого желудочка, увеличению содержания коллагена и апоптозу кардиомиоцитов [32].

Возрастание содержания ФНО- $\alpha$  у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) продемонстрировано в ряде исследований, подтвердивших роль этого провоспалительного цитокина в патогенезе ХСН, особенно с сохраненной фракцией выброса [29, 33]. Экспрессия ФНО- $\alpha$  кардиомиоцитами ведет к угнетению их сократительной активности. Вместе с тем, ФНО- $\alpha$  может взаимодействовать с  $\beta$ -адренергическими рецепторами и тем самым усугублять отрицательный инотропный эффект [9, 29, 34-38].

ФНО- $\alpha$ , наряду с другими провоспалительными цитокинами, играет определенную роль в патогенезе фибрилляции предсердий. В ряде исследований последних лет было установлено, что риск фибрилляции предсердий при повышенном уровне ФНО- $\alpha$  заметно возрастает [39]. Конкретная патогенетическая связь между провоспалительными цитокинами (в том числе, ФНО- $\alpha$ ) и фибрилляцией предсердий пока еще не ясна, тем не менее предложен ряд концепций, связывающих хроническое воспаление с развитием и прогрессированием структурного и электрофизиологического ремоделирования предсердий [39-40].

Как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях установлено, что ФНО- $\alpha$  способен оказывать негативное влияние на ремоделирование левого желудочка и других камер сердца посредством индукции матриксных металлопротеиназ и активации протеолитических процессов [41]. Наряду с этим была обнаружена достоверная прямая корреляция между уровнем ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови и диаметром левого предсердия [42].

При стойком, но незначительном повышении уровня ФНО- $\alpha$  активируется множество механизмов, способствующих вазоконстрикции, и, соответственно, артериальной гипертензии [9]. Сывороточный ФНО- $\alpha$  достоверно и независимо связан с артериальным давлением у практически здоровых людей. В исследовании Bautista L.E. et al. (2005) средний уровень ФНО- $\alpha$  в плазме крови был в четыре раза выше у пациентов с артериальной гипертензией [43]. В физиологических условиях существует сложная перекрестная регуляция между РААС и передачей сигналов ФНО- $\alpha$ . Так, ФНО- $\alpha$  ингибитирует экспрессию гена ренина в клетках надпочечников и в юкстагломерулярных клетках почек [9]. В то же время отмечается сокращение продукции ангиотензиногена в клетках проксимальных канальцев почек на фоне ФНО- $\alpha$  [44].

Обусловленная ФНО- $\alpha$  индукция такого мощного вазоконстриктора, как эндотелин, обуславливает выраженный сосудосуживающий эффект [45]. Рецептор эндотелина В2, опосредующий такую вазоконстрикцию, гладкомышечными клетками в норме не экспрессируется, однако его количество повышается при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы (например, при заболеваниях периферических артерий, легочной гипертензии, ишемической болезни сердца и ишемическом инсульте). Такие изменения дают основание предполагать возможное вовлечение ФНО- $\alpha$  в развитие вышеуказанных патологических процессов [9]. Кроме того, ФНО- $\alpha$  индуцирует выработку тромбоксана А2 эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, а также уменьшает инсулин-опосредованную вазодилатацию [9, 25].

По данным некоторых авторов, ФНО- $\alpha$  представляет собой один из ключевых цитокинов, провоцирующих и усиливающих воспалительный ответ после инсульта. В ряде исследований установлено, что ФНО- $\alpha$ -позитивные клетки удается обнаружить в головном мозге больных с тяжелым ишемическим инсультом с третьего дня после острого нарушения мозгового кровообращения (ОИМК), при этом данные клетки сохраняются до 15 месяцев после сосудистого события. Сывороточная концентрация ФНО- $\alpha$  возрастает в течение 6 часов после инсульта и сохраняется повышенной на протяжении 10 дней [46].

Повышение содержания ФНО- $\alpha$  способствует и различным метаболическим нарушениям. В исследовании Swaroop J.J. et al. (2012) у больных сахарным диабетом 2 типа установлена значимая взаимосвязь между уровнем ФНО- $\alpha$  и функционированием  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, индексом инсулинерезистентности и содержанием инсулина [47]. Многие авторы полагают, что ФНО- $\alpha$  представляет собой один из ключевых цитокинов, участвующих в возникновении инсулинерезистентности и сахарного диабета 2 типа. Повышенный уровень ФНО- $\alpha$  индуцирует резистентность к инсулину

в адипоцитах и в периферических тканях, нарушая передачу сигналов инсулина посредством фосфорилирования серина [48]. ФНО- $\alpha$  вмешивается также в эндотелиальные пути передачи сигналов инсулина и усугубляет инсулинерезистентность [49-50]. Наряду с этим установлена прямая взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов, включая ФНО- $\alpha$ , и концентрацией креатинина в крови, а также тяжестью хронической болезни почек [51]. Показано, что повышенные уровни ФНО- $\alpha$  и других провоспалительных медиаторов способствуют более быстрому снижению скорости клубочковой фильтрации и прогрессированию хронической болезни почек даже с учетом влияния других факторов [51]. В почках провоспалительные цитокины индуцируют экспрессию реактивных радикалов кислорода, липидов и молекул адгезии, стимулируют патологическое накопление матрикса и прокоагулянтную активность клеток эндотелия [51-53].

Кроме того, ФНО- $\alpha$  представляет собой ключевой фактор, стимулирующий патологическую костную резорбцию при различных воспалительных заболеваниях. Этот провоспалительный цитокин может непосредственно стимулировать синтез предшественников остеокластов, а также косвенно усиливать остеокластогенез посредством повышения экспрессии RANKL (основного медиатора остеокластогенеза — цитокина семейства факторов некроза опухоли) на предшественниках остеокластов. Наряду с этим установлено, что ФНО- $\alpha$  способен ингибировать и образование кости путем подавления дифференцировки остеобластов [54].

ФНО- $\alpha$  (известный как кахектин) вызывает увеличение расхода базальной энергии, анорексию и потерю мышечной массы *in vivo*. Найдена определенная взаимосвязь между содержанием ФНО- $\alpha$  и истощением (вплоть до кахексии) при хронических воспалительных заболеваниях, включающих в себя инфицирование вирусом иммунодефицита человека, ревматоидный артрит и онкологические заболевания [55]. Высокие уровни ФНО- $\alpha$  в крови сочетаются с более низкой мышечной массой и силой у пожилых людей [13]. По мнению ряда авторов, повышение концентрации ФНО- $\alpha$  сопряжено с возникновением старческой астении, значительным снижением мышечной силы, риском цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний, а также с более быстрым снижением когнитивных способностей у пожилых людей [56].

Влияние ФНО- $\alpha$  и других провоспалительных цитокинов на саркопению может объясняться несколькими факторами. Так, на протяжении многих лет считали, что индукция распада мышечных белков является основным путем, лежащим в основе взаимосвязи между воспалением и саркопенией. Впоследствии были установлены дополнительные механизмы воздействия провоспалительных цитокинов (прежде всего, ФНО- $\alpha$ ) на мышцы, включаю-

**Рисунок 1. ФНО- $\alpha$  и возраст-ассоциированные заболевания**

Примечание: ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли-альфа, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

**Figure 1. TNF- $\alpha$  and age-related diseases**

Note: TNF- $\alpha$  — tumor necrosis factor-alpha, CAD — coronary artery disease, CHF — chronic heart failure

щие стимуляцию митохондриальной дисфункции и окислительного стресса. В свою очередь, влияние ФНО- $\alpha$  на митохондриальную дисфункцию может опосредоваться оксидом азота, который играет значимую роль в функционировании митохондрий. Известно, что ФНО- $\alpha$  является сильным индуктором синтеза оксида азота и тем самым способствует стимуляции апоптоза и увеличению продукции активных форм кислорода [57]. В то же время в ряде экспериментальных и клинических работ было показано, что ФНО- $\alpha$  способен как ингибиовать выработку эритропоэтина, так и активировать гепсидин, что может вызывать анемию хронического воспаления. Установлено, что этот цитокин участвует в сложном механизме, регулирующем синтез эритропоэтина в ответ на гипоксический стимул, а также снижает чувствительность клеток эритроидного ряда к воздействию эритропоэтина. Стимуляция синтеза активных форм кислорода под воздействием ФНО- $\alpha$  тоже вносит определенный вклад в подавление выработки эритропоэтина. Наряду с этим выявлено ингибирующее влияние ФНО- $\alpha$  на образование и дифференцировку стволовых клеток эритроидного ряда [58]. В недавнем экспериментальном исследовании показано, что ФНО- $\alpha$  играет определенную роль и в регуляции мегакариоцитарного ростка кроветворения. Этот провоспалительный цитокин стимулировал гиперреактивность тромбоцитов и возникновение тромбозов на мышиной модели старения. Напротив, нейтрализация ФНО- $\alpha$  и его рецепторов уменьшала гиперреактивность тромбоцитов. На основании полученных данных авторы этой работы предположили, что «inflammaging» способ-

ствует гиперреактивности тромбоцитов и увеличивает риск тромбообразования при старении [59]. В клиническом исследовании с участием 424 лиц старческого возраста, наблюдавшихся в течение 8 лет, обнаружено постепенное увеличение концентрации ФНО- $\alpha$  в плазме крови, что ассоциировалось с когнитивной дисфункцией. Повышение уровня ФНО- $\alpha$  было сопряжено с уменьшением объема серого вещества и увеличением гипертенсивности белого вещества головного мозга по результатам магнитно-резонансной томографии. Кроме того, в этой работе отмечена обратная корреляция между концентрацией ФНО- $\alpha$  и когнитивными нарушениями, оцененными с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) [60]. Учитывая данные результаты, можно предположить, что содержание ФНО- $\alpha$  в крови будет являться одним из потенциальных биомаркеров возрастных изменений в головном мозге.

Данные клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о важной роли ФНО- $\alpha$  в иммунном ответе пожилых людей и повышении уровня цитокина по мере старения. Этот провоспалительный цитокин связан с различными возраст-ассоциированными заболеваниями и, по всей вероятности, с увеличением смертности. ФНО- $\alpha$  может оказывать влияние на некоторые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и способствовать развитию и прогрессированию атеросклероза. Необходимы дальнейшие исследования по изучению роли фактора некроза опухоли- $\alpha$  в субклиническом воспалении и в развитии различных патологических состояний у лиц старческого возраста и долгожителей.

**Список литературы/ References:**

1. Franceschi C., Bonafe M., Valentin S., et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;908:244–54. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
2. Xia S., Zhang X., Zheng S., et al. An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment. *J. Immunol. Res.* 2016; 2016(8):1–8. DOI:10.1155/2016/8426874.
3. Minciullo P.L., Catalano A., Mandrappino G., et al. Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2016;64(2):111–26. DOI: 10.1007/s00005-015-0377-3.
4. Franceschi C., Capri M., Monti D., et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech. Ageing Dev.* 2007;128(1):92–105. DOI: 10.1016/j.mad.2006.11.016.
5. Franceschi C., Olivieri F., Marchegiani F., et al. Genes involved in immune response/inflammation, IGF1/insulin pathway and response to oxidative stress play a major role in the genetics of human longevity: The lesson of centenarians. *Mechanisms of Ageing and Development.* 2005;126 (2):351–61. DOI: 10.1016/j.mad.2004.08.028.
6. Bruunsgaard H., Andersen-Ranberg K., Hjelmborg J.V.B., et al. Elevated levels of tumor necrosis factor alpha and mortality in centenarians. *Am J Med.* 2003;115(4):278–83. DOI:10.1016/S0002-9343(03)00329-2.
7. Bruunsgaard H., Ladelund S., Pedersen A.N., et al. Predicting death from tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in 80-year-old people. *Clin Exp Immunol.* 2003;132:24–31. DOI:10.1046/j.1365-2249.2003.02137.x.
8. Kany S., Vollrath J.T., Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;20(23):6008. DOI: 10.3390/ijms20236008.
9. Urschel K., Cicha I. TNF- $\alpha$  in the cardiovascular system: From physiology to therapy. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research.* 2015;7:9–25. DOI: 10.2147/IJICMR.S64894.
10. Wallach D. The cybernetics of TNF: Old views and newer ones. *Seminars in Cell and Developmental Biology.* 2016;50:105–14. DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.10.014.
11. Bradley J. TNF-mediated inflammatory disease. *J. Pathol.* 2008;214(2):149–60. DOI: 10.1002/path.2287.
12. Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V., et al. Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol.* 2018;9(9):586. DOI:10.3389/fimmu.2018.00586.
13. Brüünsgaard H., Pedersen B.K. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2003;23(1):15–39. DOI: 10.1016/S0889-8561(02)00056-5.
14. Roubenoff R., Parise H., Payette H., et al. Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: The Framingham Heart Study. *Am. J. Med. Elsevier Inc.* 2003;115(6):429–35. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.05.001.
15. Bruunsgaard H., Benfield T.L., Andersen-Ranberg K., et al. The tumor necrosis factor alpha – 308G > a polymorphism is associated with dementia in the oldest old. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004;52 (8):1361–6. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2004.52369.x.
16. Cederholm T., Persson M., Andersson P., et al. Polymorphisms in cytokine genes influence long-term survival differently in elderly male and female patients. *J. Intern. Med.* 2007;262 (2):215–23. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01803.x.
17. Zhang P., Wu X., Li G., et al. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms and susceptibility to ischemic heart disease. *Medicine (United States).* 2017;96(14):e6569. DOI: 10.1097/MD.0000000000006569.
18. Bruunsgaard H., Skinhøj P., Pedersen A.N., et al. Ageing, tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and atherosclerosis. *Clin. Exp. Immunol.* 2000;121(2):255–60. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2000.01281.x.
19. Ait-Oufella H., Taleb S., Mallat Z., et al. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011;31(5):969–79. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207415.
20. Kim H.L., Lee J.P., An J.N., et al. Soluble tumor necrosis factor receptors and arterial stiffness in patients with coronary atherosclerosis. *Am. J. Hypertens.* 2017;30(3):313–8. DOI: 10.1093/ajh/hpw134.
21. Kaptoge S., Seshasai S.R.K., Gao P., et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(9):578–89. DOI: 10.1093/eurheartj/eht367.
22. Heinisch R.H., Zanetti C.R., Comin F., et al. Serial changes in plasma levels of cytokines in patients with coronary artery disease. *Vasc. Health Risk Manag.* 2005;1(3):245–50.
23. Moreira D.M., da Silva R.L., Vieira J.L., et al. Role of Vascular Inflammation in Coronary Artery Disease: Potential of Anti-inflammatory Drugs in the Prevention of Atherothrombosis: Inflammation and Anti-Inflammatory Drugs in Coronary Artery Disease. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2015;15(1):1–11. DOI: 10.1007/s40256-014-0094-z.
24. Chia S., Qadan M., Newton R., et al. Intra-arterial tumor necrosis factor- $\alpha$  impairs endothelium-dependent vasodilatation and stimulates local tissue plasminogen activator release in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(4): 695–701. DOI: doi.org/10.1161/01.ATV.0000065195.22904.FA
25. Nakamura M., Yoshida H., Arakawa N., et al. Effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  on basal and stimulated endothelium-dependent vasomotion in human resistance vessel. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000;36(4):487–92. DOI: 10.1097/00005344-200010000-00011.
26. Fang W., Wei J., Han D., et al. MC-002 exhibits positive effects against platelets aggregation and endothelial dysfunction through thromboxane A2 inhibition. *Thromb. Res.* 2014;133(4):610–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.01.029.
27. Sun M., Dawood F., Wen W.H., et al. Excessive tumor necrosis factor activation after infarction contributes to susceptibility of myocardial rupture and left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2004;110(20):3221–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000147233.10318.23.
28. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M., et al. Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101(18):2149–53. DOI: 10.1161/01.CIR.101.18.2149.
29. Schumacher S.M., Naga Prasad S.V. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Heart Failure: An updated review. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20 (11):117. DOI: 10.1007/s11886-018-1067-7.
30. Zhu J.X., Liu M.Y., Kennedy R.H., et al. TNF- $\alpha$ -induced impairment of mitochondrial integrity and apoptosis mediated

- by caspase-8 in adult ventricular myocytes. *Cytokine.* 2006;34(1-2):96-105. DOI: 10.1016/j.cyto.2006.04.010.
31. Awad A.E., Kandalam V., Chakrabarti S., et al. Tumor necrosis factor induces matrix metalloproteinases in cardiomyocytes and cardiofibroblasts differentially via superoxide production in a PI3K $\gamma$ -dependent manner. *Am. J. Physiol. — Cell Physiol.* 2010;298(3):679-92. DOI: 10.1152/ajpcell.00351.2009.
32. Flesch M., Hoper A., Dell' Italia L., et al. Activation and functional significance of the renin-angiotensin system in mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation.* 2003;108(5):598-604. DOI: 10.1161/01.CIR.0000081768.13378.BF.
33. Tromp J., Khan M.A., Klip U.T., et al. Biomarker profiles in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(4):e003989. DOI: 10.1161/JAHA.116.003989.
34. Senni M., D'Elia E., Emdin M., et al. Biomarkers of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017;243:79-108. DOI: 10.1007/164\_2016\_86.
35. Putko B.N., Wang Z., Lo J., et al. Circulating Levels of Tumor Necrosis Factor-Alpha Receptor 2 Are Increased in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Relative to Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Evidence for a Divergence in Pathophysiology. *PLoS One.* 2014;9(6):e99495. DOI: 10.1371/journal.pone.0099495.
36. Bozkurt B., Mann D.L., Deswal A. Biomarkers of inflammation in heart failure. *Heart Failure Reviews.* 2010;15(4):331-41. DOI: 10.1007/s10741-009-9140-3.
37. Ueland T., Gullestad L., Nymo S.H., et al. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure. *Clin. Chim. Acta.* 2015;443:71-7. DOI: 10.1016/j.cca.2014.09.001.
38. Vaz Pérez A., Doehner W., Haehling S., et al. The relationship between tumor necrosis factor- $\alpha$ , brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2010;141(1):39-43. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.11.146.
39. Ren M., Li X., Hao L., Zhong J.. Role of tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of atrial fibrillation: A novel potential therapeutic target? *Ann. Med. Informa Healthcare.* 2015;47(4):316-24. DOI: 10.3109/07853890.2015.1042030.
40. Scott L., Li N., Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2019;287:195-200. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.020.
41. Bradham W.S., Bozkurt B., Gunasinghe H., et al. Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodeling in progression of heart failure: A current perspective. *Cardiovasc. Res.* 2002. 53 (4): 822-830. DOI: 10.1016/s0008-6363(01)00503-x.
42. Deng H., Xue Y.M., Zhan X.Z., et al. Role of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Chin Med J (Engl).* 2011;124(13):1976-82. DOI: 10.3760/cma.j.is sn.0366-6999.2011.13.010.
43. Bautista L.E., Vera L.M., Arenas I.A., et al. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- $\alpha$ ) and essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2005;19(2):149-54. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001785.
44. Satou R., Miyata K., Katsurada A., et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  suppresses angiotensinogen expression through formation of a p50/p50 homodimer in human renal proximal tubular cells. *Am. J. Physiol. — Cell Physiol.* 2010;299(4):750-9. DOI: 10.1152/ajpcell.00078.2010.
45. Zhang W., Li X.-J., Zeng X., et al. Activation of nuclear factor- $\kappa$ B pathway is responsible for tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced up-regulation of endothelin B2 receptor expression in vascular smooth muscle cells in vitro. *Toxicol. Lett.* 2012;209(2):107-12. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.12.005.
46. Jayaraj R.L., Azimullah S., Beiram R., et al. Neuroinflammation: Friend and foe for ischemic stroke. *J. Neuroinflammation.* 2019;16(1):142. DOI: 10.1186/s12974-019-1516-2.
47. Swaroop J.J., Rajarajeswari D., Naidu J.N. Association of TNF- $\alpha$  with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Indian J. Med. Res.* 2012;135(1):127-30. DOI: 10.4103/0971-5916.93435.
48. 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):105-10. DOI: 10.1002/jcb.26174.
49. Zhang L., Wheatley C.M., Richards S.M., et al. TNF- $\alpha$  acutely inhibits vascular effects of physiological but not high insulin or contraction. *Am. J. Physiol. — Endocrinol. Metab.* 2003;285(3):E654-660. DOI: 10.1152/ajpendo.00119.2003.
50. Li G., Barrett E.J., Barrett M.O., et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces insulin resistance in endothelial cells via a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent pathway. *Endocrinology.* 2007;148(7):3356-63. DOI: 10.1210/en.2006-1441.
51. Amdur R.L., Feldman H.I., Gupta J., et al. Inflammation and progression of CKD: The CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(9):1546-56. DOI: 10.2215/CJN.13121215.
52. Yu X., Yang Z., Yu M. Correlation of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 with hypertensive renal damage. *Ren. Fail.* 2010;32:475-9. DOI: 10.3109/08860221003664280.
53. Carlsson A.C., Larsson T.E., Helmersson-Karlqvist J., et al. Soluble TNF Receptors and Kidney Dysfunction in the Elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(6):1313-20. DOI: 10.1681/ASN.2013080860.
54. Zhao B. TNF and Bone Remodeling. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2017;15(3):126-34. DOI: 10.1007/s11914-017-0358-z.
55. Reid M.B., Li Y.P. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and muscle wasting: A cellular perspective. *Respir. Res.* 2001;2(5):269-72. DOI: 10.1186/rr67.
56. Michaud M., Balandry L., Moulis G., et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013;14(12):877-82. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.05.009.
57. Marzetti E., Calvani R., Cesari M., et al. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: from signaling pathways to clinical trials. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2013;45(10):2288-301. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.06.024.
58. MacCiò A., Madeddu C. Management of Anemia of inflammation in the elderly. *Anemia.* 2012; 2012:563251. DOI: 10.1155/2012/563251.
59. Davison-Castillo P., McMahon D., Aguilera S., et al. TNF- $\alpha$ -driven inflammation and mitochondrial dysfunction define the platelet hyporeactivity of aging. *Blood.* 2019;134(9):727-40. DOI: 10.1182/blood.2019000200.
60. Lindbergh C.A., Casaleotto K.B., Staffaroni A.M., et al. Systemic tumor necrosis factor- $\alpha$  trajectories relate to brain health in typically aging older adults. *The Journals of Gerontology: Series A.* 2019;glz209. DOI: 10.1093/gerona/glz209.