



РОЛЬ $TNF\alpha$ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОТ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ К НОВЫМ СТРАТЕГИЯМ ЛЕЧЕНИЯ

Исмаилова Нодира Абдурахмановна

Болкибоева Азиза Шерали кизи

Самаркандский государственный медицинский университет

Аннотация: Фактор некроза опухоли альфа ($TNF\alpha$) является важным медиатором воспаления и ключевым элементом патогенеза множества хронических воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, болезнь Крона, псориаз и другие. $TNF\alpha$ регулирует активацию воспалительных каскадов, что приводит к повреждению тканей и поддержанию хронического воспаления. В последние десятилетия терапия, направленная на ингибирование $TNF\alpha$, стала важным методом лечения этих заболеваний. Применение моноклональных антител и других препаратов, блокирующих $TNF\alpha$, доказало свою эффективность в снижении воспаления и улучшении клинических проявлений заболеваний. Однако, несмотря на высокую эффективность, использование ингибиторов $TNF\alpha$ связано с рядом побочных эффектов, таких как повышение риска инфекций и аллергические реакции. В статье рассматриваются механизмы действия $TNF\alpha$, его роль в патогенезе воспалительных заболеваний, а также современные стратегии его ингибирования, включая преимущества и ограничения терапевтических методов.

Ключевые слова: $TNF\alpha$, воспаление, хронические заболевания, ревматоидный артрит, болезнь Крона, ингибиторы $TNF\alpha$, терапевтические стратегии, моноклональные антитела, воспалительные каскады, побочные эффекты.

Введение. Значимость хронических воспалительных заболеваний (ХВЗ) в клинической практике обусловлена их широкой распространённостью,



существенным влиянием на качество жизни пациентов и высоким экономическим бременем для системы здравоохранения. ХВЗ включают такие состояния, как ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, псориаз и анкилозирующий спондилит, которые характеризуются длительным течением, прогрессирующим повреждением тканей и органов систем, а также значительным риском инвалидизации [5,13].

Хронические воспалительные заболевания оказывают значительную социальную и экономическую нагрузку на общества. Для пациентов, страдающих от ХВЗ, характерна необходимость постоянного медицинского наблюдения, регулярного приема лекарств, включая дорогостоящие биологические препараты, а также частых госпитализаций. Эти факторы значительно увеличивают расходы на здравоохранение, создавая дополнительное финансовое бремя как для пациентов, так и для системы здравоохранения в целом. Больные ХВЗ часто теряют трудоспособность, что приводит к снижению экономической активности и снижению уровня жизни. При этом затраты на лечение могут значительно превышать затраты на лечение острых заболеваний, так как хроническое воспаление требует долгосрочного и многопрофильного подхода. Одним из важнейших аспектов, который влияет на пациентов с ХВЗ, является значительное ухудшение качества их жизни [26]. Постоянные боли, воспаление и ограничение подвижности, а также нарушение функции органов, поражённых воспалением, приводят к физическим и эмоциональным страданиям. Эти симптомы часто становятся причиной депрессии и других психоэмоциональных расстройств. Пациенты сталкиваются с ограничением их социальной активности, что снижает их способность к трудовой деятельности [21]. Нарушение привычного образа жизни, невозможность осуществлять повседневные действия, такие как уход за собой или работа, ведет к снижению социальной интеграции и изоляции пациентов. Это делает хронические воспалительные заболевания не только медицинской, но и социальной проблемой, требующей комплексного подхода в лечении и реабилитации. Хронические воспалительные процессы, продолжающиеся на



протяжении длительного времени, увеличивают риск развития вторичных заболеваний, что делает ХВЗ более опасными и многогранными. Прогрессирующее воспаление, нарушающее нормальную работу различных систем организма, может привести к системным осложнениям. Наиболее часто встречаются сердечно-сосудистые патологии, такие как ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда, остеопороз, который развивается вследствие нарушений в метаболизме костной ткани, а также онкологические заболевания, такие как рак кишечника. Хроническое воспаление способствует поддержанию и усилению этих патологий, а также ухудшению общей функциональной активности организма [22].

Таким образом, ХВЗ не только ухудшают состояние пациента, но и увеличивают вероятность развития более серьезных, угрожающих жизни заболеваний. Для эффективного контроля хронических воспалительных заболеваний требуется использование комплексных терапевтических стратегий, включающих различные виды лечения.

На сегодняшний день одним из наиболее перспективных направлений является регуляция цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF α), который играет ключевую роль в патогенезе большинства ХВЗ. TNF α является важным медиатором воспаления, активируя многочисленные сигнальные пути, которые способствуют развитию воспалительного процесса и повреждению тканей. Использование биологических препаратов, направленных на блокирование действия TNF α , доказало свою эффективность в лечении таких заболеваний, как ревматоидный артрит, болезнь Крона, псориаз и других ХВЗ. Однако успешное лечение требует не только фармакологического вмешательства, но и комплексного подхода, включающего реабилитационные мероприятия, психотерапию и поддерживающую терапию. Это позволяет не только снизить уровень воспаления, но и улучшить общую функциональную активность пациентов, повысив их качество жизни [4,13,16].

Фактор некроза опухоли альфа (TNF α) играет центральную роль как ключевой медиатор воспаления, участвуя в регуляции иммунного ответа и патологических процессах, связанных с хроническими воспалительными заболеваниями. Его значимость объясняется широким спектром биологических эффектов и влиянием на активацию многих сигнальных путей.

TNF α играет ключевую роль в воспалительном процессе, выполняя несколько важных функций. Во-первых, он активирует воспалительный ответ, стимулируя экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6) и хемокинов, что способствует привлечению лейкоцитов к очагу воспаления [7]. Во-вторых, TNF α индуцирует сосудистую проницаемость, увеличивая проницаемость эндотелиальных клеток сосудов, что способствует экссудации плазмы и проникновению иммунных клеток в ткани [18]. В-третьих, он регулирует клеточную апоптозу и некроптоз, активируя пути, ведущие к клеточной гибели, что необходимо для удаления повреждённых клеток [15]. В-четвёртых, TNF α активирует путь NF- κ B, который регулирует экспрессию генов, поддерживающих воспаление и иммунный ответ, способствуя хронизации воспаления [11]. Наконец, TNF α играет роль в ангиогенезе и ремоделировании тканей, регулируя выражение VEGF, что способствует заживлению тканей и хронизации воспаления [6].

Повышенная экспрессия TNF α играет важную роль в патогенезе различных хронических воспалительных заболеваний. В ревматоидном артрите TNF α способствует разрушению суставов через активацию остеокластов и воспаление в синовиальной ткани. В болезни Крона его секреция усиливает воспаление и повреждение кишечной стенки. В псориазе TNF α участвует в гиперпролиферации кератиноцитов и поддерживает хроническое воспаление кожи.

Цель. Целью данной обзорной статьи является анализ роли фактора некроза опухоли альфа (TNF α) в патогенезе хронических воспалительных заболеваний (ХВЗ) с акцентом на молекулярные механизмы его действия и современные стратегии терапевтического ингибирования.

Экспрессия и секреция фактора некроза опухоли альфа (TNF α) регулируются сложными молекулярными механизмами, обеспечивающими его участие в иммунном ответе и воспалительных процессах. TNF α синтезируется преимущественно в виде мембраносвязанного предшественника, который подвергается протеолитическому расщеплению с образованием активной растворимой формы под действием металлопротеиназы TACE (TNF- α converting enzyme). Этот процесс обеспечивает его биологическую активность в тканях и циркуляции [10,25].

Основными клетками-продуцентами TNF α являются:

1. **Макрофаги** — ключевые эффекторные клетки врождённого иммунитета, активно секретирующие TNF α в ответ на стимуляцию патогенами или поврежденными тканями. Макрофаги инициируют каскад воспалительных реакций через активацию провоспалительных цитокинов и привлечение иммунных клеток [14].

2. **Т-лимфоциты (особенно CD4⁺ Th1-клетки)** — важный источник TNF α в адаптивном иммунном ответе. Они усиливают воспаление при хронических заболеваниях, участвуя в патогенезе аутоиммунных и инфекционных патологий [23].

Кроме того, TNF α может продуцироваться нейтрофилами, дендритными клетками, натуральными киллерами (NK-клетками) и некоторыми фибробластами, что подчеркивает его системное влияние на регуляцию воспалительных и иммунных процессов [3].

TNF α взаимодействует с двумя типами специфических рецепторов — TNFR1 (рецептор фактора некроза опухоли типа 1) и TNFR2 (рецептор фактора некроза опухоли типа 2) (таб.1). Оба рецептора относятся к суперсемейству рецепторов факторов некроза опухоли, однако различаются по структуре, механизмам активации и физиологическим функциям [24].

Таблица 1. Сравнительные характеристики TNFR1 и TNFR2: экспрессия, активация, сигнальные пути и функции



Характеристика	TNFR1 (TNF Receptor 1)	TNFR2 (TNF Receptor 2)
Экспрессия	Присутствует на всех типах клеток организма	Ограничена иммунными клетками (Т-лимфоциты, регуляторные Т-клетки), эндотелиальными клетками и нейронами
Активация	Основным лигандом является растворимый TNF α , мембраносвязанная форма также может активировать	Предпочтительно связывает мембраносвязанную форму TNF α
Сигнальные пути	1. Путь NF- κ B — регулирует экспрессию генов, связанных с воспалением и выживаемостью клеток. 2. Путь MAPK — способствует клеточной пролиферации и стрессовым реакциям. 3. Каскад активации каспаз — приводит к апоптозу.	1. Активация NF- κ B и антиапоптозных белков — способствует клеточной выживаемости и регенерации. 2. Активация TRAF2 — усиливает пролиферацию и защиту клеток от апоптоза.
Функции	Запуск воспалительных реакций, активация	Поддерживает регенерацию тканей,

	иммунного ответа и индукция клеточной гибели	модулирует активность иммунных клеток и способствует развитию иммунной толерантности
Клиническое значение	Мишень при хронических воспалительных заболеваниях, таких как артрит, болезнь Крона, псориаз	Перспективная мишень для иммуномодулирующей терапии, поддерживающей иммунный гомеостаз

Механизмы активации сигнальных каскадов NF-κB, MAPK и каспаз через взаимодействие с рецепторами TNFα (TNFR1 и TNFR2) играют ключевую роль в регуляции воспалительных процессов, апоптоза и клеточного выживания [27].

NF-κB является ключевым транскрипционным фактором, регулирующим гены, связанные с воспалением, иммунным ответом и клеточной выживаемостью. Его активация начинается с взаимодействия TNFα с TNFR1, что приводит к сборке комплекса адаптерных белков (TRADD, RIPK1, TRAF2), активации IKK-комплекса и деградации IκBα, освобождающего NF-κB для транслокации в ядро. Параллельно TNFR1 активирует сигнальные пути MAPK, включая ERK, JNK и p38, что контролирует клеточную пролиферацию и стрессовые ответы. В условиях отсутствия факторов выживания активация каспаз через TRADD и FADD запускает апоптоз [19,20].

Фактор некроза опухоли альфа (TNFα) является центральным медиатором воспаления и разрушительных процессов при ревматоидном артрите (РА). Этот цитокин активно участвует в патогенезе заболевания, способствуя развитию гиперплазии синовиальной оболочки — ключевого патологического изменения при РА. Гиперплазированная синовиальная ткань, богатая воспалительными клетками, проникает в суставную полость, разрушая



хрящ и кость. TNF α стимулирует инфильтрацию иммунных клеток, включая макрофаги и лимфоциты, которые дополнительно усиливают воспалительный каскад. Одним из важных эффектов TNF α является индукция неоангиогенеза, способствующего увеличению кровоснабжения воспалённой ткани и поддерживающего хроническое воспаление.

В костной ткани TNF α играет двоякую роль: он активирует остеокласты через сигнальный путь RANKL, что усиливает резорбцию костной ткани, и подавляет функцию остеобластов, препятствуя нормальному remodelированию и восстановлению кости. Это приводит к прогрессирующей деструкции суставов и их деформации. Клинические симптомы ревматоидного артрита, такие как хроническая боль, утренняя скованность и прогрессирующая деформация суставов, обусловлены избыточной активностью TNF α .

Терапия, нацеленная на блокаду TNF α , значительно изменила подход к лечению РА. Ингибиторы TNF α , такие как инфликсимаб и адалимумаб, снижают выраженность воспаления, предотвращают разрушение суставов и замедляют прогрессирование болезни. Эти препараты улучшили качество жизни пациентов с РА, обеспечивая клиническую ремиссию и сохраняя функцию суставов. Благодаря их применению таргетная терапия TNF α стала важной частью современной стратегии лечения ревматоидного артрита [9,17].

В воспалительных заболеваниях кишечника TNF α усиливает врожденный и адаптивный иммунитет, нарушая барьерные функции кишечника и поддерживая хроническое воспаление. Его блокада улучшает состояние при болезни Крона и язвенном колите, снижая риск осложнений [2,8].

Псориаз и псориатический артрит — хронические воспалительные заболевания, которые имеют общие патогенетические механизмы, связанные с дисрегуляцией иммунной системы. Важную роль в их развитии играет фактор некроза опухоли альфа (TNF α), взаимодействующий с интерлейкинами IL-17 и IL-23. Эти цитокины создают порочный круг воспаления, который поддерживает и усиливает патологический процесс. TNF α является ключевым

медиатором воспаления, активируя каскад иммунных реакций, что приводит к гиперпролиферации кератиноцитов в коже и разрушению суставных структур у пациентов с псориатическим артритом.

IL-17 усиливает воспалительный ответ, привлекая нейтрофилы и другие клетки иммунной системы, а также стимулируя выработку провоспалительных медиаторов. IL-23, в свою очередь, поддерживает активность Th17-клеток, которые секретируют IL-17, замыкая патогенный цикл. В результате такого взаимодействия воспаление становится хроническим, а повреждение тканей — прогрессирующим.

Современная терапия, направленная на блокаду TNF α , IL-17 или IL-23, значительно улучшает состояние пациентов. Препараты, ингибирующие эти цитокины, уменьшают выраженность воспаления, снижают гиперпролиферацию кератиноцитов и предотвращают деструкцию суставов. Применение таких биологических агентов способствует не только клиническому улучшению, но и замедлению прогрессирования заболевания, повышая качество жизни больных. Ингибиторы TNF α , например, адалимумаб и этанерцепт, а также препараты, нацеленные на IL-17 и IL-23, такие как секукинумаб и устекинумаб, стали основой терапии для пациентов с тяжелыми формами псориаза и псориатического артрита. Таким образом, таргетное воздействие на ключевые цитокины является важнейшим направлением в лечении этих заболеваний, меняя их прогноз и позволяя достичь длительной ремиссии [1,12].

Заключение

TNF α (фактор некроза опухоли альфа) представляет собой ключевой медиатор воспаления, который играет центральную роль в патогенезе множества хронических воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, болезнь Крона, псориаз и другие. Его участие в активации воспалительных каскадов, включая пути NF- κ B, MAPK и каспаз, способствует развитию воспаления, разрушению тканей и поддержанию хронического воспалительного процесса.



Ингибирование TNF α стало одной из важнейших терапевтических стратегий в лечении этих заболеваний. Использование моноклональных антител, таких как инфликсимаб и адалимумаб, а также димерных фрагментов антител, таких как этанерцепт, демонстрирует высокую эффективность в снижении воспаления и улучшении клинических симптомов, таких как боль, ограничение подвижности суставов и другие. Эти препараты помогают замедлить прогрессирование заболевания и уменьшить разрушение тканей.

Однако применение ингибиторов TNF α связано с рядом побочных эффектов, таких как повышенный риск инфекций, аллергические реакции и другие осложнения, что требует строгого мониторинга состояния пациента. В связи с этим, важно продолжать исследования в области разработки более точных и безопасных терапевтических стратегий, направленных на блокирование TNF α или его сигнальных путей, а также на комбинированное использование с другими биологическими препаратами.

Таким образом, ингибирование TNF α представляет собой важный инструмент в лечении хронических воспалительных заболеваний, но требует тщательного подхода к выбору терапии и мониторингу состояния пациентов для достижения оптимальных клинических результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амбарчян Э. Т. и др. Изменение толщины эпикардальной жировой ткани у детей с псориазом на фоне биологической терапии: проспективное когортное исследование //Вопросы современной педиатрии. – 2023. – Т. 22. – №. 5. – С. 406-414.
2. Вахитов Т. Я. и др. Субпопуляции Т-хелперов, ключевые цитокины и хемокины в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (часть 2) //Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16. – №. 1. – С. 41-51.
3. Ганковская Л. В. и др. Роль факторов врожденного иммунитета в патогенезе пародонтита //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – №. 2. – С. 100-107.



4. Жукова Ю. В. КО-экспрессия и среднее количество рецепторов к фактору некроза опухоли альфа на субпопуляциях иммунокомпетентных клеток в норме и у пациентов с ревматоидным артритом : дис. – Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, 2021.
5. Иванчиков В. В. и др. Клинический случай анти-TNF-индуцированного псориаза и псориатической алопеции у подростка с язвенным колитом //Вопросы современной педиатрии. – 2023. – Т. 22. – №. 5. – С. 470-476.
6. Казакова А. Д. и др. Особенности транскриптомного профиля моноцитов больных колоректальным раком до и после химиотерапии: магистерская диссертация по направлению подготовки: 04.04. 01-Химия. – 2022.
7. Казанцева С. Р. и др. Изучение связи полиморфных вариантов генов цитокинов TNF- α , IL-10, IL-6 с ответом на терапию метотрексатом при ювенильном идиопатическом артрите //Медицинская генетика. – 2023. – Т. 22. – №. 8. – С. 13-19.
8. Назаренко О. Н. и др. Диагностика и лечение язвенного колита у детей //deti. recipe. by deti. recipe. com. ua. – 2021. – С. 634.
9. Никифорова М. А. и др. Разработка и валидация методики на основе функционального клеточного теста для определения нейтрализующих антител к адалимумабу в сыворотке крови человека //Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2024. – Т. 13. – №. 1. – С. 208-215.
10. Новицкий В. В. и др. Роль нарушения продукции фактора некроза опухоли альфа мононуклеарами крови в механизмах модуляции апоптоза при гепатите С //Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7. – №. 4. – С. 417-420.
11. Петричук С. В. и др. Оценка эффективности анти-TNF терапии у детей с иммунозависимыми заболеваниями по активности NF- κ B в популяциях лимфоцитов //Российский иммунологический журнал. – 2022. – Т. 25. – №. 4. – С. 491-498.
12. Романова Е. Л. и др. Ген-генные взаимодействия цитокинов и с-реактивного белка при псориазе у жителей кемеровской области //Медицинская иммунология. – 2024.



13. Рыбачков В. В. и др. Частота мутаций генов TNF α , VEGFA, IL6 при язвенном колите //Вестник Национального медико-хирургического центра им. НИ Пирогова. – 2022. – Т. 17. – №. 2. – С. 49-51.
14. Соколов Д. И., Сельков С. А. Децидуальные макрофаги: роль в иммунологическом диалоге матери и плода //Иммунология. – 2014. – Т. 35. – №. 2. – С. 113-117.
15. Те М. А. и др. Влияние доставки оксида азота на процессы апоптоза, некроптоза и пироптоза в почечной паренхиме при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование //Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21. – №. 3. – С. 26-33.
16. Хайрутдинов В. Р., Самцов А. В. Псориаз //Современные представления о дерматозе: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2021.
17. Хальчицкий С. Е. и др. Биомаркеры терапевтического ответа и прогноза течения заболевания при несистемном ювенильном идиопатическом артрите //журнал прикладных и фундаментальных исследований. – С. 49.
18. Щербак С. Г. и др. Жировая ткань, липидный метаболизм и иммунный ответ //Университетский терапевтический вестник. – 2021. – Т. 3. – №. 3. – С. 47-58.
19. Chen X. et al. Cadmium exposure triggers oxidative stress, necroptosis, Th1/Th2 imbalance and promotes inflammation through the TNF- α /NF- κ B pathway in swine small intestine //Journal of hazardous materials. – 2022. – Т. 421. – С. 126704.
20. Hariharan A. et al. The role and therapeutic potential of NF-kappa-B pathway in severe COVID-19 patients //Inflammopharmacology. – 2021. – Т. 29. – С. 91-100.
21. Jang D. et al. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune disease and current TNF- α inhibitors in therapeutics //International journal of molecular sciences. – 2021. – Т. 22. – №. 5. – С. 2719.
22. Placha D., Jampilek J. Chronic inflammatory diseases, anti-inflammatory agents and their delivery nanosystems //Pharmaceutics. – 2021. – Т. 13. – №. 1. – С. 64.



23. Prete G. D. Human Th1 and Th2 lymphocytes: their role in the pathophysiology of atopy //Allergy. – 1992. – T. 47. – №. 5. – C. 450-455.
24. Shi G., Hu Y. TNFR1 and TNFR2, which link NF- κ B activation, drive lung cancer progression, cell dedifferentiation, and metastasis //Cancers. – 2023. – T. 15. – №. 17. – C. 4299.
25. Song Y. et al. RNA interference-mediated suppression of TNF- α converting enzyme as an alternative anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis //Journal of Controlled Release. – 2021. – T. 330. – C. 1300-1312.
26. Van Loo G., Bertrand M. J. M. Death by TNF: a road to inflammation //Nature Reviews Immunology. – 2023. – T. 23. – №. 5. – C. 289-303.
27. Wang Y. et al. A TNF- α blocking peptide that reduces NF- κ B and MAPK activity for attenuating inflammation //Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2023. – T. 92. – C. 117420.