Л.Н. Цветикова, Д.А. Атякшин, Н.В. Лобеева

РОЛЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-α В РАЗВИТИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И ВОСПАЛЕНИЯ

ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,
НИИ экспериментальной биологии и медицины

Резюме. Фактор некроза опухоли – α (ФНО-α) принимает участие в иммунорегуляции, развитии воспаления и гемодинамических нарушениях при различных заболеваниях человека как инфекционной, так и неинфекционной природы. ФНО-α может индуцировать апоптоз как через активацию каспаз-3, так и через активацию каспазы-8, что приводит к возрастанию внутриклеточного уровня активных форм кислорода и оксидативному стрессу. При оксидативном стрессе увеличивается экспрессия генов антиоксидантов и цитокинов (ФНО-α, интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-1, ИЛ-8) и факторов транскрипции (cJun, NF kappa β), что влияет на состояние иммунной системы и воспалительные процессы. ФНО-α может быть использован в комплексном анализе для оценки степени воспалительного процесса в динамике, а также обладают важной диагностической значимостью для прогнозирования и профилактики заболеваний.

Ключевые слова: иммунный статус, воспаление, оксидативный стресс цитокины, интерлейкины, фактор некроза опухоли—α (ФНО-α), апоптоз, каспазы.

Актуальность. По данным федеральной службы государственной статистики количество впервые выявленных «болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм» в 2013 г выросло на 25% по сравнению с данными 2000г. В связи с этим представляет интерес выявление роли фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) в развитии оксидативного стресса и воспаления.

Целью исследования является изучение отечественных и зарубежных источников литературы по данной теме. Систематизация полученных данных позволит выработать рекомендации по применению данного цитокина в качестве маркера некоторых заболеваний и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм.

Объектами исследования являются академические издания, монографии, аналитические обзоры, рефераты, статьи отечественных и зарубежных авторов.

Полученные результаты и их обсуждение. Молекулы ФНО (перевод с английского - Tumor necrosis factor (TNF) образуют семейство, которое включает порядка 15 цитокинов. Наиболее изученными являются три члена данного семейства: ФНО-α, ФНО-β и лимфотоксин-бета. Главными источниками ФНО являются активизированные моноциты/ макрофаги, субпопуляции Т – клеток, клетки Купфера и клетки эндотелия портальной вены. ФНО-α представляет собой гомотример гликопротеиновой природы, с молекулярной массой 17,4 кДа, включающий 157 негликозилированных аминокислот. ФНО-α принимает участие в иммунорегуляции, развитии воспаления и гемодинамических нарушениях при различных заболеваниях человека как инфекционной, так и неинфекционной природы, может играть значительную роль в патогенезе печени и миокарда. ФНО-α индуцирует активность JNK (c-Jun N-концевая протеинкиназа), экспрессию c-Jun (ген и белок, обеспечивающий активность одного из факторов транскипции - AP-1) и изменяет ДНК связывающую активность факторов транскрипции c-Jun и AP-1 (активирующий

протеин-1). В то же время JNK и принимает участие в регуляции транскрипции ФНО-α и процесса некроза. Ингибирование c-Jun блокирует выход цитохрома С, активацию каспаз -3 и -7. В то же время считают, что апоптоз возможен и при увеличении активности NF-kappaB, что может быть связано с возрастанием интенсивности пероксидного окисления липидов и уменьшением уровня глутатиона (GSH). Предполагают, что на начальной стадии воздействия ФНО-α (6-9 часов) происходит активация K^+ /Cl^- канала с участием ионов $Ca_2^{+\cdot}$ФНО-α индуцирует выход $Ca_2^{+\cdot}$ из эндоплазматического ретикулума, уменьшает экспрессию Bcl-2 и активирует каспазы -3, -10 и -12. На фоне развития апоптоза происходит ингибирование хелаторов ионов $Ca_2^{+\cdot}$, уменьшение уровня АТФ [1].

Биологическое действие ФНО–α проявляет после связывания с специфическими мембранными рецепторами – TNF R1 (I тип или CD120a, 55 кДа), расположенными в различных типах клеток, и TNF R2 (тип II или CD120b, 75 кДа), находящимися преимущественно в иммунных и эндотелиальных клетках, а также с рецепторами CD95 (Fas-R или Apo-1) [1].

Актиномицин- D (Акт-D) повышает чувствительность клеток через FADD- (с английского Fas-Associated protein with Death Domain – Fas-ассоциированный белок с клеточным доменом смерти) зависимый путь. TNF R1 (с английского Tumor Necrosis Factor Receptor - рецептор I типа к ФНО-α) и FADD активируют каспазу-8, которая индуцирует выход цитохрома С. В то же время, имеются данные о том, что ФНО-α с помощью p38MAPK (p38 митоген активирующая протеинкиназа, способная инактивировать ингибитор NF-kappaB) и киназы, регулирующей внеклеточные сигналы, подавляет активность трансформационного фактора роста-β (TGF-β), индуцирующего спонтанный апоптоз [1].

К настоящему времени установлено, что ФНО-α может индуцировать апоптоз как через активацию каспаз-3, так и через активацию каспазы-8 [1].

Развитие воспаления, заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем также сопряжено с индукцией апопотоза.

Стимуляция рецепторов различных типов клеток цитокинами, индуцирующими апоптоз, в частности ФНО-α, может приводить к возрастанию внутриклеточного уровня активных форм кислорода (АФК), принимающих участие в развитии апоптоза. В норме аэробная клетка располагает специальными механизмами предотвращения избыточного образования прооксидантов (АФК). Если в работе антиоксидантной системы возникают нарушения, то уровень АФК возрастает, что связано, как правило, с образованием пор в мембране митохондрий, и данный процесс рассматривается как необходимый этап развития апоптоза. Сдвиг баланса между содержанием антиоксидантов и прооксидантов в тканях в сторону прооксидантов называют оксидативным стрессом (ОС). Истощение компенсаторных возможностей системы энергообеспечения переводит клеточный метаболизм на энергодифицитный баланс, который способствует развитию в клетках каскада реакций, также ведущих к

апоптозу. Клетки, имеющие дефекты антиоксидантной защиты организма, являются наиболее чувствительными к воздействиям, вызывающим апоптоз.

Развитие ОС лежит в основе патогенеза различных заболеваний органов и систем, например, печени, почек, а также сердечно-сосудистой и нервной систем, а также в основе развития воспаления.

При ОС увеличивается экспрессия генов антиоксидантов, цитокинов (ФНО-α, интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-1, ИЛ-8) и факторов транскрипции (cJun, NF kappa β).

АФК участвуют в механизмах защиты организма при развитии вирусных инфекций и рака, а также при нарушении питания тканей. Так, у больных хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) ФНО-α возрастает в 4,38 раза [4]. Повышение ФНО-α ассоциировано с ускоренным снижением индекса безжировой массы тела пациентов, у которых изначально были признаки кахексии [6]. Однако физическая активность пациентов с ХОБЛ уменьшает риск повышения уровня ФНО-α и СРБ и приводит к снижению частоты госпитализации и смертности [3].

Повышение уровня цитокинов ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, оксида азота, нарушение баланса глутатионового звена антиоксидантной защиты наблюдается при воздействии сигаретного дыма [2]. Уровень ИЛ-4 и Т-хелперов-2 возрастает у пациентов, страдающих ХОБЛ и являющихся пассивными курильщиками, в тоже время у пациентов, страдающих ХОБЛ и являющимися активными курильщиками возрастает уровень Т-хелперов-17 [5].

Возрастание ИЛ-6, ФНО-α, ингибирование пролиферации клеток, снижение регенерации ткани происходит при воздействии ангиотензина-II, увеличение которого отмечено у пациентов с хроническими заболеваниями [7].

Выводы. ФНО-α принимает участие в иммунорегуляции, развитии воспаления и гемодинамических нарушениях при различных заболеваниях человека как инфекционной, так и неинфекционной природы. ФНО-α может индуцировать апоптоз как через активацию каспаз-3, так и через активацию каспазы-8, что приводит к возрастанию внутриклеточного уровня активных форм кислорода и оксидативному стрессу. При оксидативном стрессе увеличивается экспрессия генов антиоксидантов и цитокинов (ФНО-α, интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-1, ИЛ-8) и факторов транскрипции (cJun, NF kappa β), что влияет на состояние иммунной системы и воспалительные процессы. ФНО-α может быть использован в качестве неспецифического маркера при комплексном анализе для оценки степени воспалительного процесса в динамике, а также обладают важной диагностической значимостью для прогнозирования и профилактики заболеваний.

Литература.

1. Цветикова Л.Н. Регуляция активности НАД- И НАДФ-изоцитратдегидрогеназ в печени крыс при индукции апоптоза и действии гепатопротекторов: дис… канд. биол. наук. – Воронеж. – 2010. – С. 15-26.

2. Cheng L. Forsythiaside inhibits cigarette smoke-induced lung inflammation by activation of Nrf2 and inhibition of NF-κB // Int Immunopharmacol. –2015. –V. 28(1). – P. 494-499.

3. Garcia-Aymerich J., Serra I., Gomez F.P. Physical activity and clinical and functional status in COPD // Chest. – 2009. – V. 136– P. 62-70.

4. Rosenberg S.R., Kalhan R. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease // Transl. Res. – 2012.– V. 159. – P. 228-237.

5. Solleiro-Villavicencio H. Chronic Obstructive Pulmonary Disease induced by exposure to biomass smoke is associated with a Th2 cytokine production profile // Clin Immunol. – 2015. – pii S1521-6616(15)30012-7.

6. Woodruff P.G. Novel outcomes and end points: biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease clinical trials // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2011. – V. 8. – P. 350-355.

7. Yoshida T., Delafontaine P. Mechanisms of Cachexia in Chronic Disease States [Электронный ресурс] // Am J Med Sci. 2015. Jun 16. URL: http://www.pubfacts.com/detail/26083652/Mechanisms-of-Cachexia-in-Chronic-Disease-States (дата обращения 09.09.2015).

Abstract.

L.N. Tsvetikova, D.A. Atyakshin, N.V. Lobeeva,.

ROLE OF TUMOR NECROSIS FACTOR-α IN THE DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATION

Voronezh State Medical University, Institute of experimental biology and medicine

The tumor necrosis factor – α (TNF-α) is involved in immune regulation, the development of inflammation and hemodynamic disturbances in different human diseases, both infectious and non-infectious nature. TNF-α can induce apoptosis through activation of caspase-3, and through the activation of caspase-8, which leads to increased intracellular levels of reactive oxygen species and oxidative stress. Gene expression of antioxidants and cytokines (TNF-α, interleukin-6 (IL-6), IL-1, IL-8) and transcription factors (SIP, NF kappa β) increases by oxidative stress and affects to the immune system and inflammatory processes. TNF-α can be used in complex analysis to assess the extent of the inflammatory process in the dynamics and have important diagnostic value for the prediction and prevention of diseases.

Keywords: immune status, inflammation, oxidative stress, cytokines, interleukins, tumor necrosis factor—α (TNF-α), apoptosis, caspase.

Reference.

1. Tsvetikova LN Regulation of activity above and NADP-isocitrate dehydrogenases in the liver of rats in the induction of apoptosis and hepatic action: dis ... cand. biol. Sciences. - Voronezh. -2010. - C. 15-26.

2. Cheng L. Forsythiaside inhibits cigarette smoke-induced lung inflammation by activation of Nrf2 and inhibition of NF-κB // Int Immunopharmacol. –2015. –V. 28(1). – P. 494-499.

3. Garcia-Aymerich J., Serra I., Gomez F.P. Physical activity and clinical and functional status in COPD // Chest. – 2009. – V. 136– P. 62-70.

4. Rosenberg S.R., Kalhan R. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease // Transl. Res. – 2012.– V. 159. – P. 228-237.

5. Solleiro-Villavicencio H. Chronic Obstructive Pulmonary Disease induced by exposure to biomass smoke is associated with a Th2 cytokine production profile // Clin Immunol. – 2015. – pii S1521-6616(15)30012-7.

6. Woodruff P.G. Novel outcomes and end points: biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease clinical trials // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2011. – V. 8. – P. 350-355.

7. Yoshida T., Delafontaine P. Mechanisms of Cachexia in Chronic Disease States [Электронный ресурс] // Am J Med Sci. 2015. Jun 16. URL: http://www.pubfacts.com/detail/26083652/Mechanisms-of-Cachexia-in-Chronic-Disease-States (дата обращения 09.09.2015).

Сведения об авторах: Цветикова Любовь Николаевна - к.б.н., старший научный сотрудник НИИ экспериментальной биологии и медицины (НИИ ЭБМ) ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, e-mail: tsvn@bk.ru, Атякшин Дмитрий Андреевич - д.м.н., директор НИИ экспериментальной биологии и медицины ВГМУ им. Н. Н. Бурденко; Лобеева Неля Васильевна - к.б.н., старший научный сотрудник НИИ ЭБМ ВГМУ им. Н. Н. Бурденко