УДК 616.1-091.8+615.065+577.24+616-002+616.127
DOI: 10.56871/UTJ.2025.49.77.004

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ α НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

© Егор Сергеевич Процак[1], Юрий Юрьевич Борщев[1], Михаил Михайлович Галагудза[1, 2]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
[2] Лаборатория радио- и оптоэлектронных приборов ранней диагностики патологий живых систем, Институт аналитического приборостроения Российской академии наук. 198095, г. Санкт-Петербург, ул. Ивана Черных, д. 31–33, лит. А

Контактная информация: Михаил Михайлович Галагудза — д.м.н., профессор, директор Института экспериментальной медицины. E-mail: galagudza@almazovcentre.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5129-9944 SPIN: 2485-4176

Для цитирования: Процак Е.С., Борщев Ю.Ю., Галагудза М.М. Влияние фактора некроза опухолей α на сердечно-сосудистую систему: механизмы действия и терапевтические подходы. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):36–48. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.49.77.004

Поступила: 02.09.2024 ***Одобрена: 21.10.2024*** ***Принята к печати: 01.12.2024***

РЕЗЮМЕ. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в структуре смертности и инвалидизации. Важную роль в патогенезе ССЗ играет хроническое воспаление низкой степени активности. В обзоре рассматривается роль фактора некроза опухолей α (ФНОα) в развитии воспалительного процесса и течении ССЗ. ФНОα, являясь ключевым медиатором воспаления, активно участвует в патогенезе различных ССЗ, таких как атеросклероз, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность. Представлены данные о механизмах действия ФНОα, а также об эффективности анти-ФНОα препаратов в клинической и экспериментальной кардиологии. Отдельно рассмотрена возможность использования управляемого изменения кишечной микробиоты как метода воздействия на уровень ФНОα. Систематизированы данные по влиянию ФНОα на миокард в условиях хронического воспаления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ФНОα, цитокины, воспаление, микробиота, миокард, сердце

INFLUENCE OF TUMOR NECROSIS FACTOR α ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM: MECHANISMS OF ACTION AND THERAPEUTIC APPROACHES

© Egor S. Protsak[1], Yuri Yu. Borshchev[1], Mikhail M. Galagudza[1, 2]

[1] Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation
[2] Institute for Analytical Instrumentation, Russian Academy of Sciences. 31–33, lit. A Ivan Chernykh str., Saint Petersburg 198095 Russian Federation

Contact information: Mikhail M. Galagudza — Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Institute of Experimental Medicine. E-mail: galagudza@almazovcentre.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5129-9944 SPIN: 2485-4176

For citation: Protsak ES, Borshchev YuYu, Galagudza MM. Influence of tumor necrosis factor α on the cardiovascular system: mechanisms of action and therapeutic approaches. University Therapeutic Journal**.** 2025;7(1):36–48. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.49.77.004

Received: 02.09.2024 ***Revised: 21.10.2024*** ***Accepted: 01.12.2024***

ABSTRACT. Cardiovascular diseases (CVDs) rank first in terms of mortality and disability rates. Chronic low-grade inflammation plays a crucial role in the pathogenesis of CVDs. This article examines the role of tumor necrosis factor α (TNFα) in the development of inflammatory

processes and its impact on the progression of cardiovascular diseases. TNFα, as a key mediator of inflammation, is actively involved in the pathogenesis of various cardiovascular conditions, including atherosclerosis, hypertension, and heart failure. The article discusses the mechanisms of TNFα action and the effectiveness of anti- TNFα therapies in clinical and experimental cardiology. Additionally, the potential of modulating gut microbiota as a means to influence TNFα levels is explored. The aim of this review article is to systematize the current data on the impact of TNFα on the myocardium under conditions of chronic inflammation.

KEYWORDS: TNFα, cytokines, inflammation, microbiota, myocardium, heart

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в структуре смертности и инвалидизации во всем мире. Одним из факторов возникновения, прогрессии и исходов ССЗ является хроническое воспаление низкой степени активности. Возникновению системного воспаления способствует множество различных заболеваний, среди которых наиболее распространенными являются ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия. Учитывая, что эти заболевания формируют метаболический синдром, в последние годы сформировалась концепция так называемого метавоспаления как важнейшего фактора риска развития ССЗ [1, 2]. Существенное значение для развития системного хронического воспаления имеют эндогенные факторы, в первую очередь возраст и генотип. Кроме того, во многих случаях не исключается и инфекционная этиология хронического низкоинтенсивного воспаления. Сочетание этих этиологических факторов в различных комбинациях приводит к количественным и качественным изменениям цитокинового профиля тканей и крови. В дальнейшем именно цитокинам принадлежит ведущая роль в развитии вазомоторной, барьерной и адгезионной форм дисфункции эндотелия, представляющих собой начальные звенья патогенеза атеросклероза. Фактор некроза опухолей α (ФНОα) — ключевой провоспалительный цитокин, оказывающий на клетки миокарда как прямое, так и опосредованное за счет высвобождения других медиаторов воспаления и изменения активности иммунных клеток негативное воздействие. В условиях хронического воспаления изменение уровня ФНОα является важной потенциальной мишенью для терапевтического воздействия.

Цель данной обзорной статьи — систематизация информации по воздействию ФНОα на миокард в условиях хронического воспаления. Обзор был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA (http://www.prisma-statement.org). Поиск исследований осуществлялся в 2023–2024 гг. на английском и русском языках независимо двумя людьми в базах PubMed, Scopus, Google Scholar, eLIBRARY без ограничения периода публикации. При поиске были использованы следующие ключевые слова: фактор некроза опухолей альфа, воспаление, миокард, сердце, кардиопротекция, инфаркт миокарда, ишемия. Кроме того, дополнительно были просмотрены списки литературы публикаций, отобранных для обзора.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ФНОα И ЕГО РОЛЬ В КЛЕТОЧНОМ И СИСТЕМНОМ СИГНАЛИНГЕ

Более 100 лет назад Вильям Коли использовал препарат, содержащий бактериальный экстракт для лечения пациентов с опухолями. На фоне введения препарата наблюдалась регрессия опухолевых образований, однако у пациентов наблюдалась сильная воспалительная реакция [3].

Позже, в 1975 г., ФНОα был впервые выявлен при изучении геморрагического некроза. Было обнаружено, что в сыворотке животных, получавших бактериальные эндотоксины, содержится фактор, вызывающий некроз опухолей [4]. В начале 1980-х гг. несколько исследовательских групп описали, что вещество, названное кахексином, играет роль в развитии истощения у больных хроническими заболеваниями [5, 6]. В дальнейшем было подтверждено, что кахексин и фактор некроза опухолей — одна и та же молекула [7, 8]. К настоящему времени за ФНОα признается роль одного из центральных медиаторов в иммунной системе.

ФНОα — классический провоспалительный цитокин, обеспечивающий сигналинг между клетками иммунной системы [9]. ФНОα принимает участие в регуляции функции иммунной системы [10], может вызывать геморрагический некроз посредством избирательного разрушения сосудов опухоли

и выработки специфического Т-клеточного иммунитета, оказывая противоопухолевый эффект [11], вызывает высвобождение других цитокинов, потенцируя воспалительный ответ [12].

Семейство ФНО насчитывает 18 цитокинов [13]. Примеры членов семейства ФНО, связанных с развитием и определяющих активность аутоиммунных заболеваний, включают ФНОα, ФНОβ, лимфотаксин-бета, ФНОα-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL) [14, 15]. Основная характеристика членов суперсемейства ФНО — цитоплазматический домен смерти, активирующий апоптоз. Гомология между цитоплазматическими доменами внутри семейства отсутствует [15, 16].

ФНОα вырабатывается в основном моноцитами / макрофагами. При этом ряд других типов клеток, таких как Т- и В-лимфоциты, тучные клетки, натуральные киллеры, нейтрофилы, фибробласты и остеокласты, также могут секретировать ФНОα, но в меньших количествах [17].

Ген ФНОα (*TNF*) расположен в хромосоме 6. Он состоит из четырех экзонов и кодирует трансмембранный белок массой 26 кДа, содержащий 233 аминокислоты (мФНО) [18], который экспрессируется на поверхности клетки, где он либо продолжает находиться, либо ферментативно расщепляется с образованием растворимой формы ФНО массой 17 кДа, содержащей 157 аминокислот (рФНО). Затем рФНО высвобождается и становится доступным для определения в плазме крови [19]. мФНО и рФНО реализуют функции, опосредованные одним из двух рецепторов: рецептором ФНО1 (ФНОр1), экспрессируемым во всех тканях человека, и рецептором ФНО2 (ФНОр2), экспрессируемым в основном в иммунных клетках, нейронах и эндотелиальных клетках [20, 21]. мФНО функционирует как лиганд, передающий межклеточные взаимодействия, и при связывании с ФНОр2 (его основной биологической целью) [22] способен вызывать более сильную реакцию, чем рФНО. мФНО также функционирует как рецептор, инициируя каскад клеточных сигналов посредством передачи сигналов внутрь клетки, на которой он экспрессирован [23].

ФНОр1 и -2 схожи по своим внеклеточным структурам в местах связывания мФНО и рФНО, но имеют различные внутриклеточные структуры, которые связываются с рядом адаптерных белков [24].

Цитоплазматический хвост ФНОр1 содержит домен смерти (ДС), который при активации рецептора через ряд биохимических реакций запускает апоптоз [25]. ФНОр2 не имеет внутриклеточного ДС и вместо этого рекрутирует белки ФНОр-ассоциированного фактора 1 и 2 [26].

ЭФФЕКТЫ ФНОα НА МИОКАРД И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Активация ФНОр1 и -2 может приводить к активации ядерного транскрипционного фактора каппа В (NF-κB), что способствует выживанию клетки. ФНОр1 способен вызывать реакцию гибели клеток в зависимости от преобладающих физиологических обстоятельств; однако регуляция ФНОр1 и -2 зависит от клеточной среды и до конца не изучена [27].

ФНОα оказывает отрицательное инотропное действие на кардиомиоциты, снижая цитозольный уровень Ca^{2+} [28], индуцирует синтез других провоспалительных медиаторов (индуцируемой NO-синтазы, активных форм кислорода), вызывает апоптоз и изменение внеклеточного матрикса, а также способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию [29]. Высокие уровни ФНОα усиливают синтез белка и гипертрофию кардиомиоцитов за счет выработки активных форм кислорода, что еще больше снижает сократимость сердца [30].

Под действием ФНОα нарушается функция симпатической нервной системы, что приводит к дисфункции β-адренорецепторов и ускорению ремоделирования сердца [31]. В ответ на блокаду рецепторов увеличивается выработка катехоламинов, что вызывает положительную обратную связь с увеличением уровней ФНОα в плазме и формированием порочного круга [32]. Влияние ФНОα на симпатическую систему, блокаду адренорецепторов и отрицательный инотропный эффект описаны в экспериментах *in vivo* и *in vitro* [33, 34].

РОЛЬ ФНОα В РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Патогенез ССЗ включает как хроническое низкоинтенсивное воспаление, так и острое воспаление, происходящее в условиях острого коронарного синдрома. Хроническое воспаление может возникать как ответ на незавершенный процесс редукции острого воспаления у людей с факторами риска ССЗ, такими как метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет [35]. Признано, что

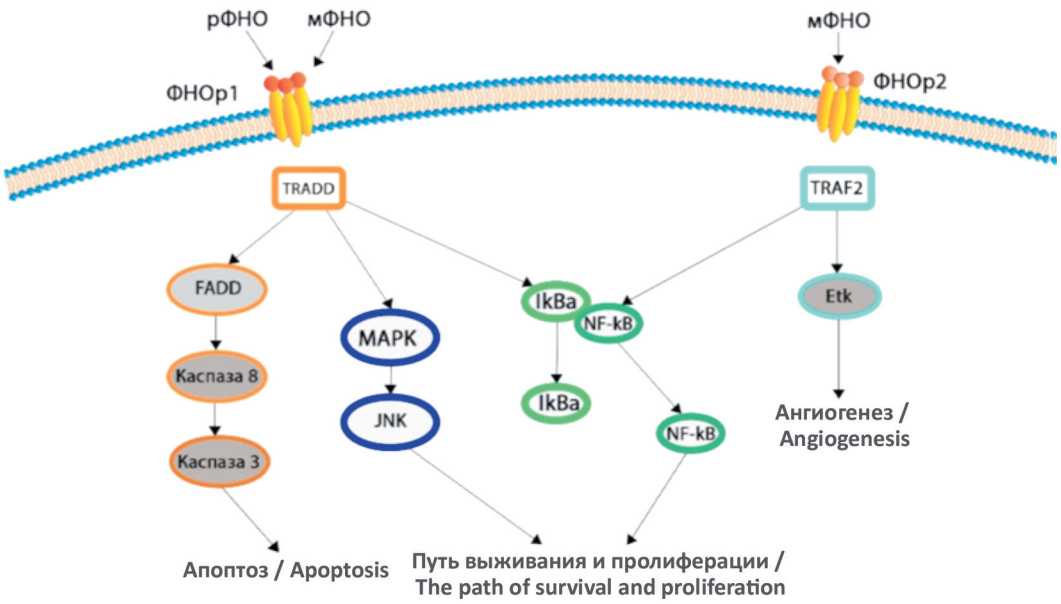


Рис. 1. Схема сигналинга ФНОα: рФНО — растворимая форма ФНОα; мФНО — связанная с мембраной форма ФНОα; ФНОр1 — рецептор ФНО 1-го типа; ФНОр2 — рецептор ФНО 2-го типа; Etk — эндотелиальная / эпителиальная тирозинкиназа; FADD — белок, ассоциированный с Fas и содержащий домен смерти; IκBα — ингибитор ядерного фактора каппа-бета; JNK — стрессактивируемые протеинкиназы; MAPK — митоген-нактивируемая протеинкиназа; NF-κB — ядерный фактор каппа B; TRADD — ассоциированный с ФНОр1 домен смерти; TRAF2 — ФНОр ассоциированный фактор 2

Fig. 1. TNFα signaling scheme: rFNO — soluble form of TNFα; mFNO — membrane-bound form of TNFα; FNOr1 — TNF receptor type 1; FNOr2 — TNF receptor type 2; Etk — endothelial / epithelial tyrosine kinase; FADD — protein associated with Fas and containing a death domain; IκBα — inhibitor of the nuclear factor kappa beta; JNK — stress-activated protein kinases; MAPK - mitogen-activated protein kinase; NF-κB — nuclear factor kappa B; TRADD — FNR1-associated death domain; TRAF2 — FNR-associated factor 2

системное воспаление коррелирует с проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН) и играет роль в развитии, прогрессировании и осложнениях этого синдрома [36]. Маркеры воспаления считаются прогностическим фактором неблагоприятных исходов, независимым от обычных показателей ухудшения ХСН, — фракции выброса левого желудочка или функционального класса NYHA (Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) [37]. В рамках развития инфаркта миокарда уровень системного воспаления определяет устойчивость клеток миокарда к ишемии, активность реперфузионного повреждения, а на более поздних сроках вносит вклад в ремоделирование миокарда и развитие ХСН [38, 39].

Механизм ишемически-реперфузионного повреждения включает повреждение и гибель клеток во время фазы ишемии, а также последующий воспалительный каскад, опосредованный реакцией иммунной системы на некроз миокарда. В рамках острого ишемически-реперфузионного повреждения миокарда снижение ФНОα может оказывать кардиопротективное влияние не только за счет уменьшения провоспалительной активности и активации иммунных клеток (например, уменьшая миграцию нейтрофилов к месту воспаления [40]), но и за счет влияния на коморбидный фон. Например, гипергликемия усугубляет ишемически-реперфузионное повреждение, вызывая хронический окислительный стресс и воспаление [41]. В свою очередь, снижение ФНОα уменьшает инсулинорезистентность периферических тканей, тем самым уменьшая гипергликемию. После клеточного повреждения высвобождаются молекулярные паттерны, связанные с повреждением, которые активируют клетки врожденного иммунитета через рецепторы распознавания образов и продуцируют различные провоспалительные цитокины и хемокины, что приводит к воспалению [42, 43].

Параллельно с воспалением начинается процесс его разрешения, заключающийся в элиминации фактора, индуцировавшего воспаление, ограничение вторичного повреждения, опосредованного самим воспалением,

и возврат организма к начальному состоянию [44]. Данный процесс активный и опосредован высвобождением медиаторов, поддерживающих разрешение воспаления (резольвины, протектины, марезины) и ограничение активности воспалительных клеток [45–47]. Данные молекулы уменьшают инфильтрацию нейтрофилами, провоспалительную активность цитокинов (ФНОα, ИЛ-6 и др.), активируют противовоспалительные цитокины (ИЛ-10), а также стимулируют фагоцитарную активность макрофагов.

Решающим фактором для начала репарации после повреждения, вызванного инфарктом миокарда, является удаление нейтрофилов, подвергшихся апоптозу, макрофагами посредством эфероцитоза [48]. Например, аннексин A1 и лактоферрин, выделяемые нейтрофилами, подвергшимися апоптозу, ограничивают миграцию новых нейтрофилов в очаг инфаркта, ограничивая вторичное повреждение [49]. Другой медиатор, связанный с разрешением воспаления, — резольвин D1 — усиливает сигнал к фагоцитозу от макрофагов, подвергшихся апоптозу, что приводит к уменьшению воспаления в рамках развития атеросклероза [50]. Макрофаг, поглощающий нейтрофилы, подвергшиеся апоптозу, переходит в иммунологически нейтральный фенотип. При отсутствии соответствующего клиренса апоптозных клеток, в рамках нарушения синтеза факторов разрешения воспаления, происходит переход воспаления в хроническую форму [51]. Подобный эффект возникает при старении. Взаимодействие процесса инициирования и разрешения воспаления нарушается [52, 53]. В перспективе изолированное воздействие на сигнальные пути, ведущие к разрешению воспаления, может позволить осуществлять профилактику атеросклероза, острого коронарного синдрома и ишемической кардиомиопатии, а также ХСН.

ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ АНТИ-ФНОα ПРЕПАРАТОВ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В настоящее время одобрено пять препаратов, блокирующих ФНОα: инфликсимаб (Ремикад), адалимумаб (Хумира), голимумаб (Симпони), цертолизумаба пегол (Цимзия) и этанерцепт (Энбрел).

Инфликсимаб — химерное моноклональное антитело, разработанное Вильчеком и Ли [54], состоящее из вариабельных областей мышиной анти-ФНОα гибридомы A2 и константной области человеческого IgG1. Он связывает как трансмембранный, так и растворимый ФНОα, препятствуя связыванию с их рецепторами и нейтрализуя их биологические эффекты [55]. Инфликсимаб был впервые одобрен FDA (Food and Drug Administration, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств) в 1998 г. для лечения пациентов с болезнью Крона [56]. Впоследствии он получил одобрение для лечения пациентов с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом и псориазом [57]. Введение инфликсимаба связано с проявлением тяжелых побочных эффектов, таких как пневмония, гепатотоксичность, лимфома и реактивация туберкулеза [58].

Этанерцепт — это рекомбинантный Fc-гибридный белок, который включает два человеческих ФНОр2, конъюгированных с доменами CH2 и CH3 Fc-области человеческого IgG1, имитирующих активность ФНОр [59]. Этанерцепт был одобрен FDA для лечения пациентов с ревматоидным артритом в 1998 г. [60]. В дальнейшем препарат был одобрен для лечения ювенильного идиопатического артрита, анкилозирующего спондилита, псориаза. Этанерцепт менее иммуногенен, чем инфликсимаб; однако его комплексы нестабильны из-за отсутствия шарнирной области в Fc-регионе и, как следствие, снижения возможности изменения конформации, в результате чего активность этанерцепта слабее других блокаторов [61]. Кроме того, этанерцепт не специфичен для ФНОα. Он может распознавать и связывать другие молекулы семейства ФНО, такие как ФНОβ, который является цитокином, участвующим в регуляции иммунных клеток кишечника [62]. Долгосрочное введение этанерцепта может вызывать тяжелые инфекции и сепсис. Использование этанерцепта не рекомендуется пациентам с активными инфекциями [63].

Адалимумаб — полностью человеческое моноклональное антитело. Менее иммуногенен, чем инфликсимаб, из-за отсутствия мышиных Fab [64]. Наиболее значимые побочные явления включают тромбоцитопению, лейкопению, злокачественные новообразования и реактивацию туберкулеза [65].

Голимумаб — наименее иммуногенный блокатор ФНО [66]. Может связывать как трансмембранную форму ФНО, так и растворимую. Обладает большей аффинностью, чем адалимумаб и инфликсимаб. Голимумаб снижает уровень ИЛ-6, ИЛ-8, амилоида A, амилоида P и ферритина в сыворотке, а также

ингибирует клеточную экспрессию молекул адгезии, включая Е-селектин, молекулу внутриклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и сосудистую клеточную молекулу адгезии 1 (VCAM-1) [67]. В 2009 г. голимумаб получил одобрение FDA для лечения ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита [68]. В 2013 и 2020 гг., соответственно, он был также одобрен для лечения язвенного колита и ювенильного идиопатического артрита.

В 2008 г. цертолизумаба пегол был разрешен FDA для лечения пациентов с болезнью Крона [69]. В дальнейшем был одобрен для лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, псориаза. Состоит из фрагмента гуманизированного IgG1, конъюгированного с двумя цепями полиэтиленгликоля 20 кДа, которые увеличивают период жизни препарата [70]. Он способен связывать как растворимые, так и трансмембранные формы ФНОα, нейтрализуя связывание с их рецепторами [71]. Цертолизумаба пегол не имеет Fc-области, которая может вызвать опосредованную комплементом цитотоксичность [72].

В настоящее время разрабатываются препараты нового поколения, направленные против ФНОα, отличающиеся по структуре от IgG (такие как фрагментные антитела, малые молекулы, антисмысловые олигонуклеотиды и малые интерферирующие РНК). В 2022 г. озорализумаб, являющийся антителом нового поколения в формате тяжелой цепи с вариабельным доменом, был впервые за последние 10 лет одобрен в Японии в качестве нового препарата, направленного против ФНОα [73].

БЛОКАДА ФНОα ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Экспериментальные данные показывают, что генетическая инактивация ФНОα уменьшает размер атеросклеротических поражений как у мышей дикого типа с дефицитом ФНОα, содержащихся на атерогенной диете, так и у мышей с дефицитом аполипопротеина Е и ФНОα, независимо от типа диеты [74–77]. В эксперименте на кроликах, подвергшихся баллонной ангиопластике, антитела против ФНОα подавили его активность на 60–75% и снизили макрофагальную инфильтрацию, однако не оказали влияния на формирование неоинтимы [78]. В эксперименте на крысах с ожирением подавление ФНОα увеличило чувствительность тканей к инсулину, что, в свою очередь, уменьшало выраженность дисфункции эндотелия. Нейтрализация ФНОα этанерцептом значительно снижала уровни ФНОα у мышей с дефицитом β_2-адренорецепторов, что приводило к усилению фосфорилирования остатков тирозина в составе рецептора инсулина и снижению инсулинорезистентности [79].

Однократное введение этанерцепта во время реперфузии после инфаркта миокарда позволило ограничить размер некроза и уменьшить раннюю диастолическую дисфункцию левого желудочка у крыс, подвергшихся 60-минутной коронарной окклюзии [80]. Системное ингибирование ФНОα оказывало кардиопротекторное действие у крыс с непрерывной инфузией ФНОα [81], у мышей с гиперэкспрессией ФНОα в миокарде [82] и на экспериментальных моделях сердечной недостаточности [83, 84]. В эксперименте с ишемически-реперфузионным повреждением миокарда у крыс, протокатеховая кислота снижала объем некроза и ФНОα. *In vitro* протокатеховая кислота уменьшала уровень апоптоза и экспрессии каспазы-3, что указывает на снижение ФНОα как одного из возможных механизмов действия [85].

Доклинические данные позволяют предположить, что блокада ФНОα окажет кардиопротективное действие у пациентов с ССЗ. Однако рандомизированные клинические исследования (этанерцепт в исследовании RENEWAL [86] и инфликсимаб в исследовании ATTACH [87]) на пациентах с ХСН показали время- и дозозависимое повышение летальности и увеличение количества госпитализаций, связанных с ухудшением ХСН. *In vitro* наблюдалось значительное увеличение цитотоксичности ФНОα (от 1,5 до 1,75 раз) при избытке этанерцепта за счет смещения равновесия между моно-, ди- и тримерами ФНОα в пользу более активных гомотримеров. Увеличение биоактивности ФНО не наблюдалось ни с одним из мономерных рецепторов p55 и p75, что позволяет предположить, что уникальная димерная конфигурация этанерцепта ответственна за увеличение биоактивности ФНОα [88]. Данный эффект предложен в качестве потенциального механизма ухудшения течения ХСН у некоторых пациентов.

Необходимо заметить, что эффективность и длительность иммуносупрессивного действия лекарственных препаратов прямо коррелирует с опасностью возникновения инфекционных заболеваний, среди которых важное место принадлежит туберкулезу [89, 90].

ВЛИЯНИЕ СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА УРОВЕНЬ ФНОα

Кишечный барьер, включающий слизь, эпителиальный слой, клетки иммунной системы, является динамичным образованием, взаимодействующим с раздражителями и реагирующим на них [91]. Основная функция кишечного эпителия заключается в ограничении взаимодействия между содержимым просвета кишечника, включая микроорганизмы и их метаболиты, и внутренней средой организма [92].

Кишечный барьер также включает в себя нормальную кишечную флору и может регулировать ее состав [93]. Изменение проницаемости кишечного эпителия может возникать из-за нарушения состава кишечного микробиома, воспаления в стенке кишки, изменения перистальтики и всасывания нутриентов [94], что приводит к системным нарушениям пищеварения, транслокации бактерий и попаданию патоген-ассоциированных молекулярных паттернов в собственную пластинку слизистой оболочки [95]. Это приводит к изменению воспалительного статуса организма [96, 97]. Следовательно, управляемое изменение микробиоты за счет введения пробиотических препаратов может влиять на проницаемость кишечного эпителия, что приводит к изменению цитокинового профиля [98].

В экспериментальной работе на крысах было показано влияние качественного состава жиров в диете на состав кишечной микробиоты, что, в свою очередь, изменяет цитокиновый профиль и чувствительность миокарда к ишемически-реперфузионному повреждению [99]. Введение смеси *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* в эксперименте на крысах с воспроизведением системного воспалительного ответа привело к снижению размера инфаркта миокарда и уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8, ФНОα [100].

Терапия пробиотиком (*Bifidobacterium bifidum W23, Bifidobacterium lactis W51, Enterococcus faecium W54, Lactobacillus acidophilus W22, Lactobacillus brevis W63,* and *Lactococcus lactis W58*) у спортсменов в течение 14 недель привела к снижению концентрации ФНОα по сравнению с плацебо [101]. Исследование пробиотика, содержащего *Lactobacillus acidophilus LA-5, Bifidobacterium animalis subsp. lactis-12, Lactobacillus paracasei subsp. paracasei, Bacillus coagulans BC513*, на пациентах с повышенным уровнем стресса также показало снижение уровня ФНОα [102]. В клиническом исследовании применение пробиотика на основе *Lactobacillus paracasei HII01* у пациентов с 2-м типом сахарного диабета привело к снижению уровня ФНОα и глюкозы крови [103]. У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа уровень ФНОα снизился после приема пробиотика, содержащего *Lactobacillus salivarius subsp. Salicinius AP-32, L. johnsonii MH-68, Bifidobacterium animalis subsp. Lactis CP-9*. Концентрации ИЛ-8, ИЛ-17, макрофагальный воспалительный протеин 1β, ФНОα были достоверно меньше по сравнению с плацебо. Устойчивый эффект гликемического контроля и иммуномодуляции наблюдался даже через 3 месяца после прекращения приема пробиотиков [104]. Таким образом, терапия пробиотиками способна оказать значимое влияние на уровень ФНОα в плазме крови и другие проявления системного воспаления, потенциально ослабляя и вторичные негативные последствия гиперцитокинемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФНОα представляет собой важнейший провоспалительный цитокин, гиперпродукция которого играет ключевую патогенетическую роль в развитии аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний. Кроме того, хорошо известны негативные эффекты высоких концентраций ФНОα на миокард, включающие отрицательный инотропный эффект, модуляцию вегетативной регуляции, дисфункцию эндотелия, усиление апоптоза кардиомиоцитов и других клеток организма. Биологические анти-ФНОα препараты революционизировали терапию таких заболеваний, как воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит и др. При этом результаты клинического тестирования эффективности данной группы препаратов у пациентов с острым коронарным синдромом и хронической сердечной недостаточностью оказались отрицательными и сопровождались ухудшением конечных точек. Отсутствие эффективности блокаторов ФНОα при ССЗ требует дополнительного анализа в рамках концепции «обратной трансляции» результатов клинических исследований. В то же время существуют многочисленные альтернативные способы оптимизации цитокинового профиля при системном воспалении, основанные на модификации образа жизни, изменении характера

питания, использовании технологий нейромодуляции и воздействии на кишечную микробиоту. Результаты последних исследований вселяют надежду на то, что указанные неинвазивные и безопасные способы минимизации системного воспаления найдут применение в клинической практике для превенции и лечения ССЗ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-15-00139), https://rscf.ru/project/23-15-00139.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 23-15-00139), https://rscf.ru/project/23-15-00139.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aravindhan V., Madhumitha H. Metainflammation in Diabetic Coronary Artery Disease: Emerging Role of Innate and Adaptive Immune Responses. J Diabetes Res. 2016;2016:6264149. DOI: 10.1155/2016/6264149.
2. Scheithauer TPM., Rampanelli E., Nieuwdorp M., Vallance B.A., Verchere C.B., van Raalte D.H., Herrema H. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. Front Immunol. 2020;11:571731. DOI: 10.3389/fimmu.2020.571731.
3. Wiemann B., Starnes C.O. Coley's toxins, tumor necrosis factor and cancer research: a historical perspective. Pharmacol Ther. 1994;64(3):529–564. DOI: 10.1016/0163-7258(94)90023-x.
4. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L., Green S., Fiore N., Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proc Natl Acad Sci USA. 1975;72(9):3666–3670. DOI: 10.1073/pnas.72.9.3666.
5. Kawakami M., Cerami A. Studies of endotoxin-induced decrease in lipoprotein lipase activity. J Exp Med. 1981;154(3):631–639. DOI: 10.1084/jem.154.3.631.
6. Beutler B., Mahoney J., Le Trang N., Pekala P., Cerami A. Purification of cachectin, a lipoprotein lipase-suppressing hormone secreted by endotoxin-induced RAW 264.7 cells. J Exp Med. 1985;161(5):984–995. DOI: 10.1084/jem.161.5.984.
7. Beutler B., Greenwald D., Hulmes J.D., Chang M., Pan Y.C., Mathison J., Ulevitch R., Cerami A. Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. Nature. 1985;316(6028):552–554. DOI: 10.1038/316552a0.
8. Pennica D., Hayflick J.S., Bringman T.S., Palladino M.A., Goeddel D.V. Cloning and expression in Escherichia coli of the cDNA for murine tumor necrosis factor. Proc Natl Acad Sci U S A. 1985;82(18):6060–6064. DOI: 10.1073/pnas.82.18.6060.
9. Croft M. The role of TNF superfamily members in T-cell function and diseases. Nat Rev Immunol. 2009;9(4):271–285. DOI: 10.1038/nri2526.
10. Ousman S.S., David S. MIP-1alpha, MCP-1, GM-CSF, and TNF-alpha control the immune cell response that mediates rapid phagocytosis of myelin from the adult mouse spinal cord. J Neurosci. 2001;21(13):4649–4656. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-13-04649.2001.
11. Lejeune F.J. Clinical use of TNF revisited: improving penetration of anti-cancer agents by increasing vascular permeability. J Clin Invest. 2002;110(4):433–435. DOI: 10.1172/JCI16493.
12. Ferreira S.H., Lorenzetti B.B., Cunha F.Q., Poole S. Bradykinin release of TNF-alpha plays a key role in the development of inflammatory hyperalgesia. Agents Actions. 1993;38:7–9. DOI: 10.1007/BF01991120.
13. Chu W.M. Tumor necrosis factor. Cancer Lett. 2013;328(2):222–225. DOI: 10.1016/j.canlet.2012.10.014.
14. Croft M., Duan W., Choi H., Eun S.Y., Madireddi S., Mehta A. TNF superfamily in inflammatory disease: translating basic insights. Trends Immunol. 2012;33(3):144–152. DOI: 10.1016/j.it.2011.10.004.
15. Vinay D.S., Kwon B.S. The tumour necrosis factor/TNF receptor superfamily: therapeutic targets in autoimmune diseases. Clin Exp Immunol. 2011;164(2):145–157. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04375.x.
16. Vinay D.S., Kwon B.S. Genes, Transcripts and Proteins of CD137 Receptor and Ligand. In: Chen, L. (eds) CD137 Pathway: Immunology and Diseases. Springer, Boston, MA. 2006. DOI: 10.1007/0-387-32829-7_1.
17. Grivennikov S.I., Tumanov A.V., Liepinsh D.J., Kruglov A.A., Marakusha B.I., Shakhov A.N., Murakami T.,

Drutskaya L.N., Förster I., Clausen B.E., Tessarollo L., Ryffel B., Kuprash D.V., Nedospasov S.A. Distinct and nonredundant in vivo functions of TNF produced by t cells and macrophages/neutrophils: protective and deleterious effects. Immunity. 2005;22(1):93–104. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.11.016.

18. Pennica D., Nedwin G.E., Hayflick J.S., Seeburg P.H., Derynck R., Palladino M.A., Kohr W.J., Aggarwal B.B., Goeddel D.V. Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. Nature. 1984;312(5996):724–729. DOI: 10.1038/312724a0.
19. Black R.A., Rauch C.T., Kozlosky C.J., Peschon J.J., Slack J.L., Wolfson M.F., Castner B.J., Stocking K.L., Reddy P., Srinivasan S., Nelson N., Boiani N., Schooley K.A., Gerhart M., Davis R., Fitzner J.N., Johnson R.S., Paxton R.J., March C.J., Cerretti D.P. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells. Nature. 1997;385(6618):729–733. DOI: 10.1038/385729a0.
20. Faustman D., Davis M. TNF receptor 2 pathway: drug target for autoimmune diseases. Nat Rev Drug Discov. 2010;9(6):482–493. DOI: 10.1038/nrd3030.
21. Carpentier I., Coornaert B., Beyaert R. Function and regulation of tumor necrosis factor receptor type 2. Curr Med Chem. 2004;11(16):2205–2212. DOI: 10.2174/0929867043364694.
22. Grell M., Douni E., Wajant H., Löhden M., Clauss M., Maxeiner B., Georgopoulos S., Lesslauer W., Kollias G., Pfizenmaier K., Scheurich P. The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 80 kDa tumor necrosis factor receptor. Cell. 1995;83(5):793–802. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90192-2.
23. Eissner G., Kolch W., Scheurich P. Ligands working as receptors: reverse signaling by members of the TNF superfamily enhance the plasticity of the immune system. Cytokine Growth Factor Rev. 2004;15(5):353–366. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2004.03.011.
24. Tartaglia L.A., Weber R.F., Figari I.S., Reynolds C., Palladino MA. Jr., Goeddel D.V. The two different receptors for tumor necrosis factor mediate distinct cellular responses. Proc Natl Acad Sci USA. 1991;88(20):9292–9296. DOI: 10.1073/pnas.88.20.9292.
25. Hsu H., Xiong J., Goeddel D.V. The TNF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NF-kappa B activation. Cell. 1995;81(4):495–504. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90070-5.
26. Rothe M., Sarma V., Dixit V.M., Goeddel D.V. TRAF2-mediated activation of NF-kappa B by TNF receptor 2 and CD40. Science. 1995;269(5229):1424–1427. DOI: 10.1126/science.7544915.
27. Pimentel-Muiños F.X., Seed B. Regulated commitment of TNF receptor signaling: a molecular switch for death or activation. Immunity. 1999;11(6):783–793. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80152-1.
28. Bartekova M., Radosinska J., Jelemensky M., Dhalla N.S. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. Heart Fail Rev. 2018;23(5):733–758. DOI: 10.1007/s10741-018-9716-x.
29. Urschel K., Cicha I. TNF-α in the cardiovascular system: From physiology to therapy. International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research. 2015. DOI: 10.2147/IJICMR.S64894.
30. Higuchi Y., Otsu K., Nishida K., Hirotani S., Nakayama H., Yamaguchi O., Matsumura Y., Ueno H., Tada M., Hori M. Involvement of reactive oxygen species-mediated NF-kappa B activation in TNF-alpha-induced cardiomyocyte hypertrophy. J Mol Cell Cardiol. 2002;34(2):233–240. DOI: 10.1006/jmcc.2001.1505.
31. Prabhu S.D., Frangogiannis N.G. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis. Circ Res. 2016;119(1):91–112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303577.
32. Hotamisligil G.S. The role of TNFalpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. J Intern Med. 1999;245(6):621–625. DOI: 10.1046/j.1365-2796.1999.00490.x.
33. Gulick T., Chung M.K., Pieper S.J., Lange L.G., Schreiner G.F. Interleukin 1 and tumor necrosis factor inhibit cardiac myocyte beta-adrenergic responsiveness. Proc Natl Acad Sci USA. 1989;86(17):6753–6757. DOI: 10.1073/pnas.86.17.6753.
34. Müller-Werdan U., Schumann H., Fuchs R., Reithmann C., Loppnow H., Koch S., Zimny-Arndt U., He C., Darmer D., Jungblut P., Stadler J., Holtz J., Werdan K. Tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) is cardiodepressant in pathophysiologically relevant concentrations without inducing inducible nitric oxide-(NO)-synthase (iNOS) or triggering serious cytotoxicity. J Mol Cell Cardiol. 1997;29(11):2915–2923. DOI: 10.1006/jmcc.1997.0526.
35. Fuster J.J., Ouchi N., Gokce N., Walsh K. Obesity-Induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease. Circ Res. 2016;118(11):1786–1807. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306885.
36. Pfisterer M., Buser P., Rickli H., Gutmann M., Erne P., Rickenbacher P., Vuillomenet A., Jeker U., Dubach P., Beer H., Yoon S.I., Suter T., Osterhues H.H., Schieber M.M., Hilti P., Schindler R., Brunner-La Rocca H.P. TIME-CHF Investigators. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. JAMA. 2009;301(4):383–392. DOI: 10.1001/jama.2009.2.
37. Rauchhaus M., Doehner W., Francis D.P., Davos C., Kemp M., Liebenthal C., Niebauer J., Hooper J., Volk H.D., Coats A.J., Anker S.D. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart

failure. Circulation. 2000;102(25):3060–3067. DOI: 10.1161/01.cir.102.25.3060.
38. Jastrzębska M., Czok M.E., Guzik P. Autoimmune diseases, their pharmacological treatment and the cardiovascular system. Cardiol J. 2013;20(6):569–576. DOI: 10.5603/CJ.2013.0156.
39. Pischon T., Hu F.B., Rexrode K.M., Girman C.J., Manson J.E., Rimm E.B. Inflammation, the metabolic syndrome, and risk of coronary heart disease in women and men. Atherosclerosis. 2008;197(1):392–399. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.022.
40. Yago T., Petrich B.G., Zhang N., Liu Z., Shao B., Ginsberg M.H., McEver R.P. Blocking neutrophil integrin activation prevents ischemia-reperfusion injury. J Exp Med. 2015;212(8):1267–1281. DOI: 10.1084/jem.20142358.
41. Zhang Y., Yuan D., Yao W., Zhu Q., Liu Y., Huang F., Feng J., Chen X., Huang Y., Chi X., Hei Z. Hyperglycemia Aggravates Hepatic Ischemia Reperfusion Injury by Inducing Chronic Oxidative Stress and Inflammation. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:3919627. DOI: 10.1155/2016/3919627.
42. Maehara N., Taniguchi K., Okuno A., Ando H., Hirota A., Li Z., Wang C.T., Arai S., Miyazaki T. AIM/CD5L attenuates DAMPs in the injured brain and thereby ameliorates ischemic stroke. Cell Rep. 2021;36(11):109693. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109693.
43. Zindel J., Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation. Annu Rev Pathol. 2020;15:493–518. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032847.
44. Serhan C.N. The resolution of inflammation: the devil in the flask and in the details. FASEB J. 2011;25(5):1441–1448. DOI: 10.1096/fj.11-0502ufm.
45. Halade G.V., Kain V., Ingle K.A., Prabhu S.D. Interaction of 12/15-lipoxygenase with fatty acids alters the leukocyte kinetics leading to improved postmyocardial infarction healing. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2017;313(1):H89–H102. DOI: 10.1152/ajpheart.00040.2017.
46. Kain V., Liu F., Kozlovskaya V., Ingle K.A., Bolisetty S., Agarwal A., Khedkar S., Prabhu S.D., Kharlampieva E., Halade G.V. Resolution Agonist 15-epi-Lipoxin A_4 Programs Early Activation of Resolving Phase in Post-Myocardial Infarction Healing. Sci Rep. 2017;7(1):9999. DOI: 10.1038/s41598-017-10441-8.
47. Sharma M., Schlegel M.P., Afonso M.S., Brown E.J., Rahman K., Weinstock A., Sansbury B.E., Corr E.M., van Solingen C., Koelwyn G.J., Shanley L.C., Beckett L., Peled D., Lafaille J.J., Spite M., Loke P., Fisher E.A., Moore K.J. Regulatory T Cells License Macrophage Pro-Resolving Functions During Atherosclerosis Regression. Circ Res. 2020;127(3):335–353. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316461.
48. Ortega-Gómez A., Perretti M., Soehnlein O. Resolution of inflammation: an integrated view. EMBO Mol Med. 2013;5(5):661–674. DOI: 10.1002/emmm.201202382.
49. Blume K.E., Soeroes S., Keppeler H., Stevanovic S., Kretschmer D., Rautenberg M., Wesselborg S., Lauber K. Cleavage of annexin A1 by ADAM10 during secondary necrosis generates a monocytic “find-me” signal. J Immunol. 2012;188(1):135–145. DOI: 10.4049/jimmunol.1004073.
50. Gerlach B.D., Marinello M., Heinz J., Rymut N., Sansbury B.E., Riley C.O., Sadhu S., Hosseini Z., Kojima Y., Tang D.D., Leeper N.J., Spite M., Barroso M., Rayner K.J., Fredman G. Resolvin D1 promotes the targeting and clearance of necroptotic cells. Cell Death Differ. 2020;27(2):525–539. DOI: 10.1038/s41418-019-0370-1.
51. Maskrey B.H., Megson I.L., Whitfield P.D., Rossi A.G. Mechanisms of resolution of inflammation: a focus on cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31(5):1001–1006. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.213850.
52. Halade G.V., Kain V., Black L.M., Prabhu S.D., Ingle K.A. Aging dysregulates D- and E-series resolvins to modulate cardiosplenic and cardiorenal network following myocardial infarction. Aging (Albany NY). 2016;8(11):2611–2634. DOI: 10.18632/aging.101077.
53. Lopez E.F., Kabarowski J.H., Ingle K.A., Kain V., Barnes S., Crossman D.K., Lindsey M.L., Halade G.V. Obesity superimposed on aging magnifies inflammation and delays the resolving response after myocardial infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015;308(4):H269–80. DOI: 10.1152/ajpheart.00604.2014.
54. Malaviya A.N., Mehra N.K. A fascinating story of the discovery & development of biologicals for use in clinical medicine. Indian J Med Res. 2018;148(3):263–278. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1471_18.
55. Zidi I., Mestiri S., Bartegi A., Amor N.B. TNF-alpha and its inhibitors in cancer. Med Oncol. 2010;27(2):185–198. DOI: 10.1007/s12032-009-9190-3.
56. Kornbluth A. Infliximab approved for use in Crohn’s disease: a report on the FDA GI Advisory Committee conference. Inflamm Bowel Dis. 1998;4(4):328–329. DOI: 10.1002/ibd.3780040415.
57. St Clair E.W., van der Heijde D.M., Smolen J.S., Maini R.N., Bathon J.M., Emery P., Keystone E., Schiff M., Kalden J.R., Wang B., Dewoody K., Weiss R., Baker D. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum. 2004;50(11):3432–3443. DOI: 10.1002/art.20568.
58. Bratcher J.M., Korelitz B.I. Toxicity of infliximab in the course of treatment of Crohn’s

disease. Expert Opin Drug Saf. 2006;5(1):9–16. DOI: 10.1517/14740338.5.1.9.
59. Goffe B., Cather J.C. Etanercept: An overview. J Am Acad Dermatol. 2003;49(2 Suppl):S105–11. DOI: 10.1016/mjd.2003.554.
60. Zhao S., Mysler E., Moots R.J. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. Immunotherapy. 2018;10(6):433–445. DOI: 10.2217/imt-2017-0155.
61. Horiuchi T., Mitoma H., Harashima S., Tsukamoto H., Shimoda T. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. Rheumatology (Oxford). 2010;49(7):1215–1228. DOI: 10.1093/rheumatology/keq031.
62. Koroleva E.P., Fu Y.X., Tumanov A.V. Lymphotoxin in physiology of lymphoid tissues — Implication for antiviral defense. Cytokine. 2018;101:39–47. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.08.018.
63. Goffe B. Etanercept (Enbrel) — an update. Skin Therapy Lett. 2004;9(10):1–4,9.
64. Levin A.D., Wildenberg M.E., van den Brink G.R. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2016;10(8):989–97. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw053.
65. Wallis R.S. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. Lancet Infect Dis. 2008;8(10):601–611. DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70227-5.
66. Shealy D.J., Cai A., Staquet K., Baker A., Lacy E.R., Johns L., Vafa O., Gunn G. 3rd, Tam S., Sague S., Wang D., Brigham-Burke M., Dalmonte P., Emmell E., Pikounis B., Bugelski P.J., Zhou H., Scallon B.J., Giles-Komar J. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor α. MAbs. 2010;2(4):428–439. DOI: 10.4161/mabs.12304.
67. Oldfield V., Plosker G.L. Golimumab: in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. BioDrugs. 2009;23(2):125–135. DOI: 10.2165/00063030-200923020-00005.
68. Nelson A.L., Dhimolea E., Reichert J.M. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. Nat Rev Drug Discov. 2010;9(10):767–774. DOI: 10.1038/nrd3229.
69. Lang L. FDA approves Cimzia to treat Crohn's disease. Gastroenterology. 2008;134(7):1819. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.04.034.
70. Palframan R., Airey M., Moore A., Vugler A., Nesbitt A. Use of biofluorescence imaging to compare the distribution of certolizumab pegol, adalimumab, and infliximab in the inflamed paws of mice with collagen-induced arthritis. J Immunol Methods. 2009;348(1-2):36–41. DOI: 10.1016/j.jim.2009.06.009.
71. Nesbitt A., Fossati G., Bergin M., Stephens P., Stephens S., Foulkes R., Brown D., Robinson M., Bourne T. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. Inflamm Bowel Dis. 2007;13(11):1323–32. DOI: 10.1002/ibd.20225.
72. Lis K., Kuzawińska O., Bałkowiec-Iskra E. Tumor necrosis factor inhibitors — state of knowledge. Arch Med Sci. 2014;10(6):1175–1185. DOI: 10.5114/aoms.2014.47827.
73. Takeuchi T. Structural, nonclinical, and clinical features of ozoralizumab: A novel tumour necrosis factor inhibitor. Mod Rheumatol. 2023;33(6):1059–1067. DOI: 10.1093/mr/road038.
74. Canault M., Peiretti F., Mueller C., Kopp F., Morange P., Rihs S., Portugal H., Juhan-Vague I., Nalbone G. Exclusive expression of transmembrane TNF-alpha in mice reduces the inflammatory response in early lipid lesions of aortic sinus. Atherosclerosis. 2004;172(2):211–218. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.10.004.
75. Canault M., Peiretti F., Poggi M., Mueller C., Kopp F., Bonardo B., Bastelica D., Nicolay A., Alessi M.C., Nalbone G. Progression of atherosclerosis in ApoE-deficient mice that express distinct molecular forms of TNF-alpha. J Pathol. 2008;214(5):574–583. DOI: 10.1002/path.2305.
76. Brånén L., Hovgaard L., Nitulescu M., Bengtsson E., Nilsson J., Jovinge S. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(11):2137–2142. DOI: 10.1161/01.ATV.0000143933.20616.1b.
77. Ohta H., Wada H., Niwa T., Kirii H., Iwamoto N., Fujii H., Saito K., Sekikawa K., Seishima M. Disruption of tumor necrosis factor-alpha gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. Atherosclerosis. 2005;180(1):11–17. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.11.016.
78. Zhou Z., Lauer M.A., Wang K., Forudi F., Zhou X., Song Xy., Solowski N., Kapadia S.R., Nakada M.T., Topol E.J., Lincoff A.M. Effect of anti-tumor necrosis factor-alpha polyclonal antibody on restenosis after balloon angioplasty in a rabbit atherosclerotic model. Atherosclerosis. 2002;161(1):153–159. DOI: 10.1016/s0021-9150(01)00640-2.
79. Jiang Y., Zhang Q., Ye E.A., Steinle J.J. Etanercept restores normal insulin signal transduction in β2-adrenergic receptor knockout mice. J Neuroinflammation. 2014;11:137. DOI: 10.1186/s12974-014-0137-z.
80. Toufektsian M.C., Robbez-Masson V., Sanou D., Jouan M.G., Ormezzano O., de Leiris J., Boucher F. A single intravenous sTNFR-Fc administration at the time of reperfusion limits infarct size--implications in reperfusion strategies in man. Cardiovasc Drugs Ther. 2008;22(6):437–442. DOI: 10.1007/s10557-008-6130-y.
81. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb FJ. Jr., Michael L.H., Didenko V.V., Hornsby P.J., Seta Y., Oral H., Spinale F.G., Mann D.L. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote

progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. Circulation. 1998;97(14):1382–1391. DOI: 10.1161/01.cir.97.14.1382.

82. Li X., Moody M.R., Engel D., Walker S., Clubb FJ. Jr., Sivasubramanian N., Mann D.L., Reid M.B. Cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha causes oxidative stress and contractile dysfunction in mouse diaphragm. Circulation. 2000;102(14):1690–1696. DOI: 10.1161/01.cir.102.14.1690.
83. Moe G.W., Marin-Garcia J., Konig A., Goldenthal M., Lu X., Feng Q. In vivo TNF-alpha inhibition ameliorates cardiac mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and apoptosis in experimental heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;287(4):H1813–20. DOI: 10.1152/ajpheart.00036.2004.
84. Iversen P.O., Nicolaysen G., Sioud M. DNA enzyme targeting TNF-alpha mRNA improves hemodynamic performance in rats with postinfarction heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001;281(5):H2211–7. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.281.5.H2211.
85. Tang X.L., Liu J.X., Dong W., Li P., Li L., Lin C.R., Zheng Y.Q., Cong W.H., Hou J.C. Cardioprotective effect of protocatechuic acid on myocardial ischemia/reperfusion injury. J Pharmacol Sci. 2014;125(2):176–183. DOI: 10.1254/jphs.13247fp.
86. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M., Swedberg K., Borer J.S., Colucci W.S., Djian J., Drexler H., Feldman A., Kober L., Krum H., Liu P., Nieminen M., Tavazzi L., van Veldhuisen D.J., Waldenstrom A., Warren M., Westheim A., Zannad F., Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). Circulation. 2004;109(13):1594–1602. DOI: 10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2.
87. Chung E.S., Packer M., Lo K.H., Fasanmade A.A., Willerson J.T. Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. Circulation. 2003;107(25):3133–3140. DOI: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2.
88. Mann D.L., Bozkurt B., Torre-Amione G., Soran O.Z., Sivasubramanian N. Effect of the soluble TNF-antagonist etanercept on tumor necrosis factor bioactivity and stability. Clin Transl Sci. 2008;1(2):142–145. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2008.00013.x.
89. Насонов Е.Л., Козлов Р.С., Якушин С.Б. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден — значит вооружен. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006; 8(4):314–324.
Nasonov E.L., Kozlov R.S., Yakushin S.B. Infektsionnye oslozhneniya terapii blokatorami faktora nekroza opukholi: preduprezhden — znachit vooruzhen. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2006;8(4):314–324. (In Russian).
90. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогоцкая Л.В., Гунтупова Л.Д., Куликовская Н.В. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. Туберкулез и болезни легких. 2011;88(6):42–50.
Borisov S.E., Lukina G.V., Slogotskaya L.V., Kochetkov Ya.A., Guntupova L.D., Kulikovskaya N.V. Skrining i monitoring tuberkuleznoy infektsii u revmatologicheskikh bolnykh, poluchayushchikh genno-inzhenernye biologicheskie preparaty. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2011;88(6):42–50. (In Russian).
91. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. Gut. 2019;68(8):1516–1526. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318427.
92. Odenwald M.A., Turner J.R. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14(1):9–21. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.169.
93. Li X.Y., He C., Zhu Y., Lu N.H. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. World J Gastroenterol. 2020;26(18):2187–2193. DOI: 10.3748/wjg.v26.i18.2187.
94. Буровенко И.Ю., Борщев Ю.Ю., Минасян С.М., Процак Е.С., Шептицкий В.А., Галагудза М.М. Изучение всасывания моносахаридов в изолированном кишечнике и устойчивости миокарда к ишемии-реперфузии у крыс после введения антимикробных препаратов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;163(3):43–50. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-43-50.
Burovenko I.Yu., Borshchev Yu.Yu., Minasian S.M., Protsak E.S., Sheptitski V.A., Galagudza M.M. The study of absorption of monosaccharides in the isolated intestine and resistance of the myocardium to ischemia-reperfusion in rats after administration of antimicrobial agents. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2019;163(3):43–50. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-43-50. (In Russian).
95. Борщев Ю.Ю., Сонин Д.Л., Минасян С.М., Процак Е.С., Семенова Н.Ю., Галагудза М.М. Роль кишечной микробиоты в развитии артериальной гипертензии: механизмы и терапевтические цели. Артериальная гипертензия. 2024;30(2):159–173. DOI: 10.18705/1607-419X-2024-2359.
Borshchev Yu.Yu., Sonin D.L., Minasian S.M., Protsak E.S., Semenova N.Yu., Galagudza M.M. The role of intestinal microbiota in the development of arterial hypertension: mechanisms and therapeutic targets. Arterial'naya gipertenziya. 2024;30(2):159–173. DOI: 10.18705/1607-419X-2024-2359. (In Russian).
96. Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. Front Immunol. 2017;8:598. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00598.

97. Régnier M., Van Hul M., Knauf C., Cani P.D. Gut microbiome, endocrine control of gut barrier function and metabolic diseases. J Endocrinol. 2021;248(2):R67–R82. DOI: 10.1530/JOE-20-0473.
98. Chopyk D.M., Grakoui A. Contribution of the Intestinal Microbiome and Gut Barrier to Hepatic Disorders. Gastroenterology. 2020;159(3):849–863. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.077.
99. Борщев Ю.Ю., Буровенко И.Ю., Карасева А.Б., Минасян С.М., Процак Е.С., Борщев В.Ю., Семенова Н.Ю., Борщева О.В., Суворов А.Н., Галагудза М.М. Влияние Качественный состав высокожировой диеты у крыс с синдромом системного воспалительного ответа на устойчивость миокарда к ишемически-реперфузионному повреждению и уровень цитокинов. Медицинская иммунология (Россия). 2021;23(5):1089–1104. DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-2166.
Borschev Yu.Yu., Burovenko I.Yu., Karaseva A.B., Minasyan S.M., Protsak E.S., Borschev V.Yu., Semenova N.Yu., Borshcheva O.V., Suvorov A.N., Galagudza M.M. Effect of the qualitative composition of a high-fat diet in rats with systemic inflammatory response syndrome upon myocardial resistance to ischemic-reperfusion injury and cytokine levels. Meditsinskaya immunologiya (Rossiya). 2021;23(5):1089–1104. DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-2166. (In Russian).
100. Borshchev Y.Y., Burovenko I.Y., Karaseva A.B., Minasian S.M., Protsak E.S., Borshchev V.Y., Semenova N.Y., Borshcheva O.V., Suvorov A.N., Galagudza M.M. Probiotic Therapy with Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium animalis subsp. lactis Results in Infarct Size Limitation in Rats with Obesity and Chemically Induced Colitis. Microorganisms. 2022;10(11):2293. DOI: 10.3390/microorganisms10112293.
101. Lamprecht M., Bogner S., Schippinger G., Steinbauer K., Fankhauser F., Hallstroem S., Schuetz B., Greilberger J.F. Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. J Int Soc Sports Nutr. 2012;9(1):45. DOI: 10.1186/1550-2783-9-45.
102. Soldi S., Tagliacarne S.C., Valsecchi C., Perna S., Rondanelli M., Ziviani L., Milleri S., Annoni A., Castellazzi A. Effect of a multistrain probiotic (Lactoflorene® Plus) on inflammatory parameters and microbiota composition in subjects with stress-related symptoms. Neurobiol Stress. 2018;10:100138. DOI: 10.1016/j.ynstr.2018.11.001.
103. Toejing P., Khampithum N., Sirilun S., Chaiyasut C., Lailerd N. Influence of Lactobacillus paracasei HII01 Supplementation on Glycemia and Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. Foods. 2021;10(7):1455. DOI: 10.3390/foods10071455.
104. Wang C.H., Yen H.R., Lu W.L., Ho H.H., Lin W.Y., Kuo Y.W., Huang Y.Y., Tsai S.Y., Lin H.C. Adjuvant Probiotics of Lactobacillus salivarius subsp. Salicinius AP-32, L. johnsonii MH-68, and Bifidobacterium animalis subsp. lactis CP-9 Attenuate Glycemic Levels and Inflammatory Cytokines in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:754401. DOI: 10.3389/fendo.2022.754401.