

Т. М. Амброзова

Харківський національний медичний університет, г. Харків

РОЛЬ ФАКТОРУ НЕКРОЗУ ПУХЛИН-А ПРИ КОМОРБІДНОСТІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ОЖИРІННЯ

ФНП-α – прозапальний цитокін, підвищений рівень якого в плазмі при ожирінні пов'язаний з розвитком гіперглікемії та інсулінорезистентності. ФНП-α розглядається як медіатор інсулінорезистентності, що пов'язано з тим, що експресія ФНП-α найбільш виражена в адипоцитах вісцеральної жирової тканини, також при ожирінні з ліпоцитів під впливом ліпопротеїналізи вивільняється надмірна кількість жирних кислот, які знижують чутливість печінки та інших тканин до інсуліну за рахунок порушень у пострецепторній передачі інсулінового сигналу. Вісцеральна жирова тканина є головним джерелом вільних жирних кислот. При збільшенні вільних жирних кислот в портальному кровотоці та за умов гіперактивації ФНП-α порушується робота інсулінових рецепторів, що призводить до посилення ліпогенезу та інсулінорезистентності. Данні наукових досліджень свідчать про те, що ФНП-α надлишково синтезується жировою тканиною при асоціації артеріальної гіпертензії та ожиріння і відіграє значну роль у розвитку інсулінорезистентності. Активація експресії ФНП-α сприяє прогресуванню дисметаболических порушень при коморбідності артеріальної гіпертензії та ожиріння.

Ключові слова: фактор некрозу пухлин-α, артеріальна гіпертензія, ожиріння.

В останні роки була сформована концепція, відповідно до якої в патогенезі ожиріння значну роль відіграє запальний процес. На думку вчених, мінімальне системне запалення здійснює вагомий внесок у патобіологію ожиріння, артеріальної гіпертензії (АГ), інсулінорезистентності (ІР) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу) [7]. Фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α) вже детально вивчений як гуморальний чинник вторинної альтерації, цитокін – регулятор імунної відповіді, ендогенний піроген, індуктор апоптозу та паранеопластичний фактор. Сучасні дискусії щодо ролі ФНП-α розглядають його як медіатор ІР, бо доведено, що при станах, асоційованих з ІР (АГ, ожиріння, МС), його продукція значно зростає. Цей цитокін гальмує тирозин-протеїназну активність рецептора інсуліну і експресію глюкозного переносника GLUT-4 у м'язах та ліпоцитах.

За умов переважання жиром запускаються молекулярні механізми гіперпродукції прозапальних цитокінів (ІЛ-6,8,1), що призводить до зростання концентрації С-реактивного протеїну, експресії молекул клітинної адгезії на ендотеліоцитах (компонентом яких є СРП) та до зсуву гемостазу крові в сторону порушень фібринолізу, що збільшує прокоагулянтну активність крові. Встановлено, що ФНП-α сприяє гіперлептемії.

Взаємодія ФНП-α із рецепторами призводить до активації факторів транскрипції (NF-κB, AP-1), які є регуляторами генів широкого спектра медіаторів. До них належать прозапальні медіатори, такі як ІЛ-1, ІЛ-6, простагландини, фактор активації тромбоцитів, фактори росту, а також гормони (адреналін).

Відомі два типи ФНП: ФНП-α (кахетин) та ФНП-β (лімфотоксин). ФНП-α продукується різними типами клітин, насамперед клітинами імунної системи (макрофаги, Т-лімфоцити) та клітинами інших систем (гладком'язові клітини ендотелію, фібробласти), клітини пухлин, ФНП-α синтезуються переважно лімфоцитами. Останні наукові дані встановили, що біла жирова тканина є джерелом ФНП-α, ІЛ-6 та їх розчинних рецепторів, що дозволило віднести ці прозапальні плейотропні цитокіни до адипокінів.

ФНП-α – плейотропний цитокін із широким спектром імунологічних (дія на Т-лімфоцитит, моноцити/макрофаги) та неімунологічних реакцій (цитотоксичні та прозапальні ефекти). Широкий спектр дії ФНП-α пояснюється наявністю рецепторів (ФНП-р) практично на всіх ядерних клітинах [19], а реалізація біологічної дії відбувається шляхом зв'язування з відповідним рецептором [12,30]. ФНП-α здатний взаємодіяти з рецепторами, що ініціює такі процеси, як цитотоксичність, проліферація фібробластів, синтез простагландину E2, активність супероксиду дисмутази, активація проліферації Т-клітин, ІР, дермального некрозу [6,29].

Клінічні та експериментальні дослідження останніх років демонструють, що ФНП-α залучений до патофізіологічних ланцюгів та клінічних ознак інфаркту міокарда, АГ, серцевої недостатності. *In vivo* ФНП-α індукує синтез прозапальних ІЛ-1 та ІЛ-6, сприяє формуванню гіперглікемії, викликає молочно-кислий ацидоз, кахексію та ожиріння, а *in vitro* стимулює продукцію ІЛ-6, нітриту оксиду, молекул адгезії та прокоагуляційну активність крові.

Сучасні дослідження встановили, що в процесах ремоделювання міокарда важливу роль відіграють імунозапальні медіаторні каскади за участю різних медіаторів, у тому числі цитокінів. Встановлено, що підвищений рівень ФНП-α у гіпертензивних пацієнтів асоціюється зі збільшенням маси міокарда ЛШ. ФНП-α впливає на ремоделювання міокарда за рахунок стимуляції експресії колагенази, що призводить до руйнування колагену та порушення зв'язків між кардіоміоцитами [5].

Отримані дані клінічних досліджень свідчать, що гемодинамічне переважання тиском є вагомим стимулом до гіперпродукції ФНП-α, а зниження концентрацій цього адипокіну відповідно до зростання віку та тривалості АГ незалежно від рівня АТ можна пояснити зменшенням кількості кардіоміоцитів під впливом ремоделювання серця [1,18]. При тривалому перебігу АГ у відповідь на хронічне механічне переважання тиском відбувається і ремоделювання судин, що проявляється структурними та функціональними змінами – зменшується діаметр просвіту судин, збільшується співвідношення товщини інтима-медія, що сприяє

підвищенню периферичного судинного опору та прогресуванню АГ [2,4,17]. Також істотну роль у процесах структурно-функціональної перебудови судин відіграє клітинна активація, що проявляється порушенням морфології та фенотипу клітин із подальшою гіпертрофією, гіперплазією відкладенням колагену та еластину в екстрацелюлярному судинному матриксі.

У розвитку ускладнень АГ та атеросклерозу важливу роль відіграє ожиріння. Це пов'язане з тим, що сучасні вчені розглядають ожиріння як хронічне субклінічне запалення [10]. З іншого боку, встановлено, що адипоцити при ожирінні експресують підвищений рівень ФНП- α , який стимулює синтез інших прозапальних цитокінів, С-реактивного протеїну, фібриногену та чинників порушень фібринолізу, що призводить до прогресування хронічного асептичного запалення та тромбоеморагічних ускладнень при поєднанні АГ з ожирінням [26,33,34]. Таким чином, подібні взаємні відносини прозапальних цитокінів та адипокінів пояснюють зв'язок ожиріння з серцево-судинними захворюваннями, проте первинність та вторинність цих процесів досі є предметом наукових дискусій

ФНП- α – прозапальний плейотропний медіатор міжклітинних взаємодій імунної відповіді. Встановлена також його роль у формуванні та фенотипічній експресії ожиріння, а саме як адипозостатичного фактора, що індукується по мірі розвитку ожиріння з метою лімітувати його прогресування [26].

У клінічних дослідженнях встановлено збільшення рівня ФНП- α у жінок, а також збільшення в 2 рази на адипоцитах рецепторів 1-го типу рФНП- R_1 та в 6 разів рецепторів 2-го типу рФНП- R_2 [34]. У дослідженні *in vitro* продемонстровано, що ФНП- α та його рецептори експресують у жирових клітинах підшкірно-жирової тканини та валідно збільшуються при ожирінні [20]. Так, у дослідженні Winkler G. та ін. (2003) встановлена кореляція між експресією ФНП- α у підшкірній і вісцеральній жировій тканині та кількістю й розмірами адипоцитів, концентрацією в плазмі ФНП- α , розчинного рецептора рФНП- α та рівнем С-пептиду [31].

Разом із тим в інших дослідженнях отримані результати, які відрізняються за спрямованістю змін ФНП- α і рецептора рФНП- α в осіб із ожирінням. Так, Hauner H. та співавт. (1998) встановили підвищення плазмових концентрацій обох рецепторів ФНП- α у хворих з ожирінням, але при цьому не встановлено відмінних змін у рівні концентрацій ФНП- α порівняно з особами з нормальною масою тіла [15].

За даними дослідження Olszanecka-Glinianowicz M. та ін. (2004), простежуються протилежні тенденції: виявлено підвищення концентрації ФНП- α у жінок із надлишковою масою тіла та ожирінням, але відсутні різниці в плазмовій концентрації розчинного рецептора рФНП- α у осіб із надлишковою масою та ожирінням порівняно з особами з нормальною масою тіла [22]. Ці дані співвідносяться з іншим дослідженнями, де не встановлено відмінностей між плазмовим рівнем концентрацій ФНП- R_1 і ФНП- R_2 у жінок із нормальною масою тіла та жінок з ожирінням і нормальною й порушеною толерантністю до глюкози [35].

На противагу цих досліджень група дослідників на чолі з Dzienis-Straczkowska S. встановили підвищену концентрацію двох розчинних рецепторів ФНП- α в осіб із нормальною й порушеною толерантністю до глюкози порівняно з контрольною групою, яка була представлена особами з НМТ [8].

Залежно від приросту жирової тканини та прогресування ожиріння формується дисфункція жирової тканини, яка проявляється порушенням диференціації жирових клітин, змінами синтезу адипоцитами біологічно активних речовин, серед них важливе значення приділено адипокінам, що впливають на формування ІР. При ожирінні активується продукція адипоцитокінів, які індуюють ІР – ФНП- α та ІЛ-6, та пригнічується синтез інсулін сенсibiliзуючих адипокінів – адипонектин.

Останніми роками в експериментальних і клінічних дослідженнях незалежними експертами чітко встановлене підвищення рівня ФНП- α при ожирінні та ІР. У жінок з ожирінням відзначалося не тільки збільшення рівня ФНП- α , але й у 6 разів зростав рівень рецепторів рФНП- R_2 , причому останній показник чітко корелював зі ступенем ІР [9]. У дослідженні відзначалася позитивна кореляція між рецепторами першого й другого типу ФНП- α і концентрацією інсуліну в плазмі в загальній групі осіб з ожирінням і в підгрупі осіб з ІМТ >40 кг/м² [22].

За даними Kern P. A. та ін. у хворих з ожирінням встановлено збільшення в 2–3 рази експресії РНК ФНП- α і рівня самого цитокіну в жировій тканині [16]. А в дослідженні Notamisliligil G. S. та ін. (1995) ці показники корелювали з ІМТ і кількістю жирової тканини, а втрата маси тіла супроводжувалася зменшенням рівня ФНП- α і підвищенням чутливості до інсуліну [14]. В осіб з ожирінням підвищена експресія ФНП- α у жировій тканині й м'язах позитивно корелює з рівнем гіперінсулінемії натще [14,27]. Таким чином, проведені дослідження підтвердили, що біосинтез ФНП- α асоціюється з ІР та ожирінням, а це свідчить про безпосередню роль цього мультифункціонального цитокіну в розвитку синдрому ІР при формуванні МС [13].

На думку Xu H. та ін. (2003) хронічне запалення, у формуванні якого важливу роль відіграє дисбаланс продукції адипокінів, є основною субстратною основою формування ІР, що асоційована з ожирінням [32].

Адипокіни відіграють роль сполучної ланки між ожирінням, ІР та функціональною активністю β -клітин підшлункової залози, тим самим вони беруть активну участь у формуванні ЦД 2 типу [11].

Цей напрямок досліджень був започаткований у середині 1990-х років, коли Notamisliligil G. S. та ін. встановили в експерименті на мишах з ожирінням наявність взаємозв'язку між рівнем експресії ФНП- α у жировій тканині й вираженістю ІР. При цьому нейтралізація цього цитокіну в системній протоці підвищувала чутливість тканин до інсуліну, але після однократного внутрішньовенного введення рекомбінантного рецептора ФНП- α не відзначалося підвищення чутливості до інсуліну в осіб з ожирінням та ІР [25].

В осіб з ожирінням та супутнім ЦД 2 типу зафіксована збільшена експресія ФНП- α у жировій тканині й м'язах, при цьому вміст цитокіну збільшується пропорційно підвищенню маси тіла й об'єму жирової тканини [14].

Також встановлена патогенетична роль ФНП- α як прозапального медіатора міжклітинних взаємодій при патології серцево-судинної системи. На основі численних досліджень сформовано гіпотезу, згідно з якою даний адипокін є медіатором АГ, що асоційована з ожирінням. Патогенез АГ у сполученні з метаболічними порушеннями є мультифакторіальним, серед його основних ланок – ІР, активація САС та РААС, дисфункція адипокінів. Патогенез ожиріння і АГ комплексний і характеризується участю деяких генів і середовищних факторів [23]. Генетичний аналіз дозволяє припустити, що деякі гени, які детермінують ожиріння, можливо, мають певну роль у розвитку АГ, обумовленої надлишковою масою тіла, і один із таких генів кодує ФНП- α [3].

Сегрегаційний аналіз підтвердив, що у ожиріння та асоційованій з ним АГ можуть бути загальні генетичні детермінанти. Завдяки дослідженню гіпертензивних нащадків франко-канадського походження було з'ясовано, що таким кандидатним геном може бути локус гена ФНП- α [23,24]. Кількісний аналіз пар сибсов демонстрував значний ефект локусу гена на 3 основні показники ожиріння – ІМТ, загальний обсяг жирової тканини (товщина жирової складки) і загальний обсяг жиру (за даними дослідження біоімпедансу). При обліку гендерних особливостей у парах сибсов кількісний аналіз установив, що вплив генетичного фактора на тип розподілу жирової тканини найбільш виражений у чоловіків (ділянка живота) і в жінок (ділянка стегон). Гаплотип-тест відносного ризику виявив достовірну асоціацію між локусом гена ФНП- α ожиріння і асоційованою з ним АГ, особливо асоціації простежені у осіб з 1–2 ступенем ожиріння. Разом із тим, дослідники не виключають ролі генетичних чинників на формування розподілу жирової тканини.

У дослідженні Salmenniemi U. та ін. (2000) представлені результати аналізу 119 нащадків пробандів із ЦД 2 типу [28]. Всім особам проведені наступні обстеження: еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп-тест, оцінка розподілу внутрішньоабдомінального й підшкірного жиру за допомогою комп'ютерної томографії, рівень інсуліну натще, ліпідний профіль, велоергометрія, калориметрія. За допомогою імуноферментних методик у плазмі крові визначали рівень ФНП- α , ІЛ-1,6,10, рівень Е- та Р-селектину, молекул адгезії. За результатами дослідження хворих розподілили на тертили, причому верхня відрізна лінія включала осіб із наявністю МС із високим обсягом внутрішньоабдомінального жиру, низьким рівнем адипонектину й підвищеним рівнем прозапальних цитокінів і молекул адгезії.

У патогенезі серцево-судинних захворювань, а саме АГ, ІХС у осіб із супутнім ожирінням вагомим науковим напрямком є вивчення механізмів взаємовпливу ФНП- α із маркерами ендотеліальної дисфункції. Загальна гіпотеза включає пряму асоціацію підвищеної продукції прозапальних цитокінів із погіршенням функцій ендотелію судин, що сприяє прогресуванню кардіоваскулярних захворювань та розвитку їх основних ускладнень.

У дослідженнях різних науковців виявлений вірогідний зв'язок між високою концентрацією адипокінів ФНП- α та ІЛ-6 і ендотеліальною дисфункцією, яку оцінювали за відповіддю судин на L-аргінін, що є попередником NO. У цих дослідженнях отримані аналогічні дані, які вказують на те, що після зменшення ІМТ валідно знижується концентрація в плазмі ФНП- α та ІЛ-6 і поліпшується вазодилаторна відповідь судин на L-аргінін [21,36].

Група дослідників із Польщі в 2004 році представила роботу, мета якої полягала у дослідженні впливу надлишкової маси тіла й ожиріння на концентрацію в сироватці метаболітів оксиду азоту, а також визначення наявності асоціації між концентрацією в плазмі ФНП- α , його рецепторів і концентрацією NO [22]. Обстежено 154 жінки з ожирінням (ІМТ >30 кг/м²), із надлишковою (ІМТ 25–29,9 кг/м²) і нормальною (ІМТ <25 кг/м²) масою тіла. Для оцінки вільного жиру застосовували метод імпедансу з використанням Bodystar analyzer. Встановлено, що концентрація NO була вірогідно вищою в осіб з ожирінням і надлишковою масою тіла порівняно з контролем, хоча не було розходжень цього показника між групами з ожирінням і надлишковою масою тіла. У загальній групі пацієнтів виявлена достовірна позитивна лінійна кореляція між ІМТ, концентрацією NO та інсуліном, а також між обсягом жиру й концентрацією NO. Більше того, концентрація NO і ФНП- α корелювала з концентрацією інсуліну. Інтерпретацію отриманих даних автори пропонують у вигляді гіпотези, яка пояснює високу концентрацію NO в осіб з ожирінням підвищеною продукцією оксиду азоту, що індукується високим рівнем ФНП- α , в умовах надлишкового вивільнення його адипоцитами жирової тканини, що у свою чергу стимулює синтез індучибельної NO синтази – iNOS.

Висновок

Отже, наявні наукові факти щодо ролі ФНП- α у патофізіології ожиріння та асоційованих із ним захворювань – синдрому ІР, АГ, метаболічного синдрому неоднозначні, що вимагає проведення подальших досліджень, а це дозволить встановити чіткі науково обґрунтовані концепції патогенетичної та терапевтичної ролі ФНП- α .

Література

1. Ащеулова Т. В. Фактор некрозу пухлин- α та маса міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію / Т. В. Ащеулова // Медицина сьогодні і завтра. – 2001. – № 1. – С. 29–31.
2. Ковалева О. Н. Цитокини и ремоделирование миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии / О. Н. Ковалева, Т. В. Ащеулова // Кардиология, основанная на доказательствах: тезисы докл. Рос. нац. конгр. кардиол. – 2000. – С. 139.
3. Allison D. B. Genetic, environmental, and phenotypic links between body mass index and blood pressure among women / D. B. Allison, S. Heshka, M. C. Neale [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 1995. – Vol. 55. – P. 335–341.
4. Asheulova T. Influence of tumor necrosis factor- α activity on left ventricular systolic function in hypertension / T. Asheulova, O. Kovalyova // 3rd International Congress on Coronary Artery Disease "From prevention to intervention". – 2000. – 76 p.
5. Asheulova T. Tumor necrosis factor- α in hypertensive patients: relation to the left ventricular mass / T. Asheulova, O. Kovalyova // European Heart Journal: XXII Congress of the European Society of Cardiology. – 2000. – 99 p.
6. Bazzoni F. The tumor necrosis factor ligand and receptor families / F. Bazzoni, B. Beutler // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 1717–1725.
7. Das U. N. Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? / U. N. Das // Exp. Biol. Med. – 2002. – Vol. 227. – P. 987–997.

8. Dzienis-Straczowska S. Soluble tumor necrosis factors in young obese subjects with normal and impaired glucose tolerance / S. Dzienis-Straczowska, M. Straczowski, Z. Stepien [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 26. – P. 875–880.
9. Fernander-Real J. M. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor receptor 2 and insulin resistance / J. M. Fernander-Real, M. Broch, W. Ricart [et al.] // *Diabetes*. – 1998. – Vol. 47. – P. 1757–1762.
10. Festa A. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) / A. Festa, R. Jr. D'Agostino, G. Howard [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 42–47.
11. Greenberg A. S. Identifying link between obesity, insulin resistance and β -cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes / A.S. Greenberg, M.L. McDaniel // *Europ. J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 32, Suppl. 3. – P. 24–34.
12. Heller R. A. Complementary DNA cloning of a receptor for tumor necrosis factor and demonstration of shed form of the receptor / R. A. Heller, K. Song, M. A. Onasch [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1990. – Vol. 87. – P. 6151–6155.
13. Hotamisligil G. S. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance / G. S. Hotamisligil, N. S. Shargill, B.M. Spiegelman // *Science*. – 1993. – Vol. 5091. – P. 87–91.
14. Hotamisligil G. S. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance / G. S. Hotamisligil, P. Arner [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 95. – P. 2409–2415.
15. Hauner H. Plasma concentration of soluble TNF- α receptors in obese subjects / H. Hauner, A. Mehder, B. Haastert [et al.] // *Int. J. Obes.* – 1998. – Vol. 22. – P. 1239–1243.
16. Kern P. A. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase / P. A. Kern, M. Saghizadeh [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 95. – P. 2111–2119.
17. Kovalyova O. Left ventricular remodeling and tumor necrosis factor- α on hypertension / O. Kovalyova, O. Nyzhegorodtseva // *Eur. J. Echocardiography*. – 2002. – Vol. 3 (Suppl. 1). – P. 15.
18. Kovalyova O. Tumor necrosis factor- α activity in hypertensive patients / O. Kovalyova, T. Asheulova // *Archives des maladies du Coeur et des Vaisseaux*. – 2002. – T. 95, № special III. – P. 78.
19. Loetscher H. Molecular cloning and expression of the human 55 kd tumor necrosis factor receptor / H. Loetscher, V. C. E. Pan, H. W. Lahm [et al.] // *Cell*. – 1990. – Vol. 61. – P. 351–359.
20. Mohamed A. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vitro / A. Mohamed, S. Goodrick, K. Bulmer [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 82. – P. 971–975.
21. Nicoletti G. Effect of multidisciplinary program of weight reduction on endothelial functions in obese women / G. Nicoletti, G. Giugliano, A. Pontillo [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2003. – Vol. 26. – P. 5–8.
22. Olszanecka-Glinianowicz M. Serum concentration of nitric oxide, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and TNF soluble receptors in women with overweight and obesity / M. Olszanecka-Glinianowicz, M. Glinianowicz, B. Zahorska-Markiewicz [et al.] // *Metabolism*. – 2004. – Vol. 53. – № 10. – P. 1268–1273.
23. Pausova Z. Gene-environment interactions in hypertension / Z. Pausova, J. Tremblay, P. Hawet // *Curr. Hypertens. Rep.* – 1999. – № 1. – P. 42–50.
24. Pausova Z. Role of tumor necrosis factor- α gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians / Z. Pausova, B. Deslaurils, D. Gandet [et al.] // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36. – P. 14–19.
25. Paquot N. No increased insulin sensitivity after a single intravenous administration of a recombinant human tumor necrosis factor receptor: Fe fusion protein in obese insulin-resistant patients / N. Paquot, M. J. Castillo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 1316–1319.
26. Spiegelman B. M. Through thick and thin: wasting, obesity and TNF- α / B. M. Spiegelman, G. S. Hotamisligil // *Cell*. – 1993. – Vol. 73. – P. 625–627.
27. Saghizadeh M. The expression of TNF- α by human muscle: relationship to insulin resistance / M. Saghizadeh, J. M. Ong, W. T. Barvey [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 97. – P. 1111–1116.
28. Salmenniemi U. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin cytokines and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome / U. Salmenniemi, E. Ruotsalainen, J. Pihlajamäki [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 110. – P. 3842–3848.
29. Tartaglia L. A. A novel domain within the 55 kd TNF receptor signals cell death / L. A. Tartaglia, T. M. Ayres, G. H. W. Wong [et al.] // *Cell*. – 1993. – Vol. 74. – P. 845–853.
30. Walach D. Tumor necrosis factor receptor and Fas signaling mechanisms / D. Walach, E. E. Varfolomeev, M. L. Malinin [et al.] // *Annu. Rev. Immunol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 331–367.
31. Winkler G. Expression of tumor necrosis factor- α (TNF- α) protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF- α , soluble serum TNF-receptor-2 concentration and C-peptide level / G. Winkler, S. Kiss, L. Keszthelyi [et al.] // *Pour. J. Endocrin.* – 2003. – Vol. 143. – P. 129–135.
32. Xu H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance / H. Xu, G. T. Barner, Q. Vang [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 1821–1830.
33. Zahorska-Markiewicz B. Serum concentration of tumor necrosis factor α in obese women / B. Zahorska-Markiewicz, J. Janowska, M. Olszanecka-Glinianowicz [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 1999. – № 22 (Suppl. 7). – P. 66.
34. Zahorska-Markiewicz B. Serum concentration of TNF- α and soluble TNF- α receptors in obesity / B. Zahorska-Markiewicz, J. Janowska, M. Olszanecka-Glinianowicz [et al.] // *Int. J. Obesity*. – 2000. – № 24. – P. 1392–1395.
35. Zahorska-Markiewicz B. Serum NO (nitric oxide) and TNF- α in obesity / B. Zahorska-Markiewicz, M. Olszanecka-Glinianowicz, J. Janowska [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2001. – Vol. 25 (Suppl. 2). – P. 129.
36. Ziccardi P. Reduction of inflammatory cytokine concentration and improvement of endothelial function in obese women after weight loss over one year / P. Ziccardi, F. Nappo, G. Giugliano [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 105. – P. 804–809.

Реферати

РОЛЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ- α ПРИ КОМОРБИДНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ОЖИРЕНИЯ

Амброзова Т.Н.

ФНО- α - провоспалительный цитокин, повышенный уровень которого в плазме при ожирении связан с развитием гипергликемии и инсулинорезистентности. ФНО- α рассматривается как медиатор инсулинорезистентности, что связано с тем, что экспрессия ФНО- α наиболее выражена в адипоцитах висцеральной жировой ткани, а также при ожирении в липоцитах под влиянием липопротеинлипазы высвобождается избыточное количество жирных кислот, которые снижают чувствительность печени и других тканей к инсулину за счет нарушений в пострецепторной передаче инсулинового сигнала. Висцеральная жировая ткань является главным источником свободных жирных кислот. При увеличении свободных жирных кислот в портальном кровотоке и в условиях

TUMOR NECROSIS FACTOR- α IN COMORBIDITY OF ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY

Ambrosova T.N.

TNF- α – proinflammatory cytokine which elevated in plasma in obesity, is associated with the development of hyperglycemia and insulin resistance. TNF- α is considered as a mediator of insulin resistance, due to the fact that the expression of TNF- α is expressed in adipocytes visceral adipose tissue, but also in fat cells in obese influenced by lipoprotein released excessive amounts of fatty acids, which reduce the sensitivity of the liver and other tissues to insulin due to irregularities in the postreceptor insulin signal transmission. Visceral adipose tissue is the primary source of free fatty acids. By increasing the free fatty acids in the portal circulation and in conditions of

гиперактивации ФНО- α нарушается работа инсулиновых рецепторов, что приводит к усилению липогенеза и инсулинорезистентности. Данные научных исследований свидетельствуют о том, что ФНО α избыточно синтезируется жировой тканью при ассоциации артериальной гипертензии и ожирения и играет значительную роль в развитии инсулинорезистентности. Активация экспрессии ФНО- α способствует прогрессированию дисметаболических нарушений при коморбидности артериальной гипертензии и ожирения.

Ключевые слова: фактор некроза опухолей - α , артериальная гипертензия, ожирение.

hyperactivation of TNF - α disrupted insulin receptors, which leads to increased lipogenesis and insulin resistance. Research has indicated that excessive TNF- α is synthesized in adipose tissue. Association hypertension and obesity plays a significant role in the development of insulin resistance. The increased expression of TNF - α contributes to the progression of dysmetabolic disorders in .comorbidity of hypertension and obesity.

Key words: tumor necrosis factor - α , arterial hypertension, obesity.

Стаття надійшла 14.11.2013 р.

УДК 615.212.7(09):616.89-008.441.13(477)

М.В. Логаш, П.Б. Покопало
Львівський національний медичний університет, м. Львів

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ІСТОРІЇ ОПІАТІВ В КОНТЕКСТІ СУЧАСНИХ ПРОБЛЕМ НАРКОЗАЛЕЖНОСТІ

Стає зрозуміло, що ті проблеми, які має суспільство з опіатами сьогодні, переважно створені самим людством на різних етапах історії, а основними причинами було ігнорування та зневажливе ставлення до проблеми наркоманії, як такої, використання опіоїдів без належного вивчення їх дії та можливих ускладнень, а також величезний вплив політичних, економічних та суспільних чинників на суто медичні проблеми.

Ключові слова: опіати, опіоїди, наркоманія, історія опіатів, замісна терапія.

Опіоїди не можна розглядати лише як групу препаратів із фармакологічного довідника. Їх взаємовідносини з людством набагато складніше - в різні періоди часу опіати були не лише медичним препаратом чи наркотичним засобом - вони впливали на історію країн, змінювали макроекономіку та викликаючи війни. Всі найбільш жахливі та трагічні моменти, що були пов'язані із історією опіатів, були наслідком зневажливого ставлення людства до них та використання їх без достатнього вивчення їх дії та можливих наслідків. Але парадокс полягає в тому, що частина історії періодично повторюється, показуючи тим, що людство не робить висновків із власних помилок. Тому для розуміння важливості подальших досліджень впливу опіатів та комплексності цих досліджень, ми вважаємо за необхідність зробити короткий опис історії, виділивши певні аспекти.

Історія опіатів налічує не одне століття - згідно неперевіжених даних, опій використовувався в східній медицині 5000 р.до н.е. 3400 рік до н.е. - мак використовують шумери, називаючи його "квіткою радості". Опій використовують єгиптяни, а пізніше греки та римляни. 430 рік до н.е. - Гіппократ описує застосування опія в лікуванні певних захворювань. Від арабських торговців опій розповсюджується майже всією Євразією. 1300 рік - Свята інквізиція накладає табу на опій в Європі, але не через побічну дію, а з релігійних мотивів - оскільки він походить зі сходу. 1527 рік - опій повертається в медицину Європи, особливо цьому сприяли роботи Парацельса, який описав настоянку опія (laundaum), та її лікувальні властивості. Після цього настоянки з додаванням опія широко використовувались для лікування найрізноманітніших захворювань. 1 травня 1753 року Карл Лінней публікує роботу "Види рослин" (Species plantarum), де в тому числі отримує свою офіційну назву і опійний мак - *Papaver somniferum*.

З XVIII століття європейські країни активно починають розвивати торгівлю опієм, розповсюджуючи його по всьому світу. Англія, Франція та Сполучені штати отримували величезний економічний та політичний зиск, продаючи опій в східну Азію та, фактично, примушуючи, в першу чергу Китай, до споживання опію. Спроби імператорської влади Китаю зупинити це призвело до "опійних війн" внаслідок яких Китай втратив Гонконг та остаточно увійшов в період занепаду на тлі глобальної наркоманії. Але країни заходу самі випустили монстра, яким не могли керувати - наркоманія неконтрольовано поширювалась Європою та Сполученими Штатами Америки, при чому до опія приєдналися гашиш та кокаїн. Поширенню опіатів сприяло і отримання в 1804 році алкалоїду опія - морфіну. Морфін став першим алкалоїдом, отриманим із рослин, що дало поштовх для подальшого отримання подібним способом цілої низки алкалоїдів. На морфін лікарі поклали величезні сподівання, будучи переконаними, що це і є ідеальний опіат, без наслідків та з чудовими лікувальними властивостями, особливо після того, як був винайдений спосіб введення морфіну за допомогою ін'єкції (лікар Олександр Вуд винайшов у 1853 році шприц у тому вигляді, в якому ми його знаємо і донині). Морфін широко використовували для "лікування" опіатної та алкогольної залежності. Отже, це була перша спроба застосування замісної терапії в лікуванні залежності від опіатів. Абсурдним виглядає сьогодні і глибоке переконання, що панувало в медичних колах того часу, що лікарям можна вживати морфій самостійно без контролю зі сторони, адже вони розуміють можливі наслідки і можуть свідомо контролювати цей процес. Популярність морфіну, як засобу для "покращення" самопочуття та зняття стресу набуло катастрофічного розмаху в Сполучених Штатах після громадянської війни 1861-1865 р.р., а в Європі після Франко-Пруської війни 1870-1871 р.р., коли величезна кількість солдат, що вживали морфій під час бойових дій, повернулись додому наркоманами, що викликало низку соціальних та економічних проблем в цих державах. Морфінову залежність солдат назвали "армійською хворобою". Дещо пізніше виникає термін "наркоманія", як визначення хвороби.