

УДК 616.379-008.64:616-006-002.4-08

**Домбровська Н.С.**

## **ПРОЗАПАЛЬНИЙ ЦИТОКІН А ФАКТОР НЕКРОЗУ ПУХЛИН АЛЬФА ТА ЙОГО ЗНАЧЕННЯ В РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ**

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ

*ФНП-α є одним з перших цитокінів, роль якого вивчена при ожирінні та ІР, і зараз він розглядається як фактор, що зв'язує ці процеси: підвищена його секреція виступає одним з факторів, що викликають ці стани. При ЦД він впливає на метаболізм глюкози, чутливість периферійних тканин до інсуліну, ренін-ангіотензинову систему, бере участь у розвитку оксидативного стресу, має цитотоксичну дію, сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції, здатний індукувати апоптоз інсулін-продукуючих клітин. ФНП-α розглядається в якості одного з численних факторів ризику розвитку ЦД 2 типу. Механізми, за допомогою яких ФНП-α індукує резистентність до інсуліну, до кінця не ясні і вимагають уточнення.*

Ключові слова: фактор некрозу пухлин альфа, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, інсулінорезистентність.

*Дана робота є фрагментом НДР «Визначення клініко-функціональних та вікових особливостей перебігу незлоякісної ендокринної патології у осіб, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС та оптимізація діагностики і корекції виявлених порушень», № держ. реєстрації 0116U003570, 2016-2018 рр.*

В Україні діабет посідає третє місце за поширеністю після серцево-судинних і онкологічних захворювань. За останні десять років поширеність цукрового діабету в Україні збільшилася в півтора рази, і станом на 1 січня 2015 року за даними центру медичної статистики МОЗ України в країні зареєстровано 1 198 047 хворих, що складає близько 2,9 % від усього населення. Слід підкреслити той факт, що підвищення частоти захворюваності на ЦД 2 типу в останні десятиріччя супроводжується глобальним збільшенням кількості людей з надмірною масою тіла або ожирінням, як в загальній популяції, так і серед УЛНА на ЧАЕС. Відповідно до матеріалів центру медичної статистики МОЗ України за 2015 рік підвищений індекс маси тіла в межах 25 – 30 кг/м<sup>2</sup> реєструється у 39,7 %, а ожиріння (ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) – 15,1 % [1–3].

Жирова тканина традиційно визнавалася енергозберігаючим депо, проте, відповідно до сучасних уявлень, вона вважається активним ендокринним органом, що секретує безліч субстанцій регуляції фізіологічних та метаболічних процесів, які отримали назву «адипоцитокіни» («адипокіни») завдяки наявності у них структурної подібності до цитокінів. Деякі з адипокінів суттєво впливають на чутливість до інсуліну, глюкозний метаболізм, інсулінорезистентність (ІР) та низькоградієнтне запалення і можуть забезпечувати взаємозв'язок між ожирінням і розвитком метаболічного синдрому (МС), цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу). Доведено, що хімічні сигнали з білої жирової тканини безпосередньо пов'язані з ІР та запаленням, тому вважається, що рівні адипоцитокінів в крові можуть виступати біомаркерами оцінки ризику розвитку патологічних процесів, пов'язаних з ожирінням [4,5,6,7,8].

Відповідно до сучасних уявлень є підстави вважати, що імунна система і в тому числі цитокіни (адипоцитокіни) відіграють суттєву роль в патогенезі ЦД 2 типу [8,9,10].

Цитокіни умовно підрозділяються на три гру-

пи, а саме: цитокіни, адипокіни та хемокіни [11].

Фактор некрозу пухлин альфа (ФНП-α) є типовим прозапальним цитокіном та одночасно адипокіном. ФНП-α – мембранний білок з молекулярною масою 26 кДа, що складається з 233 амінокислот і має бета-складчасту структуру. Активною формою білка є гомотример, здатний зв'язуватися з рецептором й олігомеризувати його, що необхідно для трансдукції внутрішньоклітинного сигналу цитокіну [3,9,10,11,12,13].

У фізіологічних умовах ФНП-α експресується на низькому рівні та концентрація його в крові становить 1–5 пкг/мл. Тривалий час вважалося, що ФНП-α продукується переважно моноцитами/макрофагами у відповідь на вплив різних видів імунних модуляторів [3,6,12,13,14,15].

Вперше продукція ФНП-α жировою тканиною описана в експерименті в 1993 році, що призвело до змін уявлень про його значення в регуляції енергетичного метаболізму [16]. В подальших дослідженнях описані його зміни при ЦД 2 типу у людини [17,18,19].

Дослідження останніх десятиріч свідчать про те, що ФНП-α в значних кількостях утворюється в жировій тканині, але не завжди повністю надходить в кровеносне русло, а використовується локально [14,19].

ФНП-α - багатофункціональний адипоцитокін, що має широкий спектр біологічної дії та участі в патогенезі багатьох патологічних процесів [4,11,12,20].

При ЦД він впливає на метаболізм глюкози та ренін-ангіотензинову систему, бере участь у розвитку оксидативного стресу, володіє цитотоксичною дією [21].

Нині ФНП-α також визнаний одним із маркерів низькоградієнтного запалення. Він приймає участь у моделюванні та синергічній дії інших цитокінів: ІФН-α, ІЛ-1-α, ІЛ-6, ІЛ-18, лептину, адипонектину й резистину. ФНП-α підсилює експресію адгезивних молекул на поверхні клітин та обумовлює запальну інфільтрацію тканин; активує метаболізм арахідонової кислоти і відповід-

но продукцію простагландинів і тромбоксану, що сприяє ушкодженню судин і тромбоутворенню; стимулює в адипоцитах і макрофагах секрецію хемокіну MCP-1, що підсилює запальний процес в жировій тканині [17,18,19]. ФНП- $\alpha$  - один із цитокінів, що індуюють апоптоз інсулін-продукуючих клітин [5].

В ендотеліальних клітинах ФНП- $\alpha$  істотно зменшує утворення оксиду азоту, що сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції [9,13,14,15].

ФНП- $\alpha$  також можна визнати медіатором, що перетворює запалення жирової тканини в безперервний процес. Під дією цього цитокіну активуються внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, що включають I $\kappa$ B (Inhibitor of kappa B), IKK $\beta$  (I $\kappa$ B Kinase $\beta$ ), NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor-kappa B), що призводить до індукції секреції та експресії молекул адгезії та підвищенню вмісту в клітинах реактивних форм кисню [17,18,19].

Різноспрямовані ефекти ФНП- $\alpha$ , з найбільшою ймовірністю, пов'язані з тим, що у цитокіну існують різні рецептори (TNFR) – TNFR1 і TNFR2 [22,23].

ФНП- $\alpha$  є одним з перших цитокінів, роль якого вивчена при ожирінні та IP і нині він розглядається як фактор, що пов'язує ожиріння та IP: підвищена секреція ФНП- $\alpha$  виступає одним із факторів, що викликають ці стани. Це підтверджено наявністю позитивного кореляційного зв'язку рівня ФНП- $\alpha$  в крові з ожирінням та IP як *in vitro* так і *in vivo* [16,17,18,19,24,25,26,27,28,29,30].

Не має сумніву, що ФНП- $\alpha$  може грати ключову роль в порушенні чутливості адипоцитів до інсуліну. ФНП- $\alpha$  впливає на експресію генів в метаболічно активних тканинах: жировій тканині, печінці та м'язах. При експериментальному і клінічному ожирінні спостерігається надекспресія мРНК ФНП- $\alpha$  в адипоцитах [31].

Механізми, за допомогою яких ФНП- $\alpha$  індуює резистентність до інсуліну, повністю не зрозумілі та потребують уточнення. Було показано, що нокаут генів ФНП- $\alpha$  і/або рецепторів ФНП- $\alpha$  у мишей з ожирінням привів до поліпшення чутливості до інсуліну [25].

Негативний вплив ФНП- $\alpha$  на регуляцію внутрішньоклітинного сигналіну інсуліну був вивчений в різних експериментальних дослідженнях і, ймовірно, включає в себе активацію різних мітоген-активованих протеїнкіназ (MAPK), серед яких c-Jun N-кінцеві кінази (JNK) і p38 MAPK; порушення інсулін-стимульованого фосфорилування IRS-1 (фосфорилування серину) і самого інсулінового рецептора [25,30,31].

ФНП- $\alpha$  знижує експресію матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) GLUT-4, що супроводжується порушенням транспорту глюкози в адипоцити [32,33]. Було продемонстровано, що ФНП- $\alpha$  знижує також експресію гена ліпопротеїнази, додатково підсилюючи ступінь IP [42]. ФНП- $\alpha$  може активувати *de novo* синтез кераміди за допомогою індукції сфінгомелінази. [34]. У свою чергу, кераміди одночасно з діалілгліцери-

лом (ДАГ) активують різні кінази, що блокують трансдукцію внутрішньоклітинного сигналу інсуліну [35]. Послаблення проведення інсулінового сигналу обумовлене активацією серінкінази, що підвищує фосфорилування серину в субстраті інсулінового рецептора-1 і -2, знижує активність тирозинкінази рецептора інсуліну і веде до його деградації. Крім того, ФНП- $\alpha$  послаблює дію інсуліну і опосередковано, шляхом підвищення рівня неетерифікованих жирних кислот в сироватці крові, що веде до IP у багатьох тканинах [32,33,34,35].

ФНП- $\alpha$  через специфічні рецептори знижує активність тирозинової протеїнкінази в міо- і ліпоцитах, активуючи ліполіз [32,33]. В жировій тканині ФНП- $\alpha$  пригнічує гени, що залучені в процес засвоєння і депонування неетерифікованих вільних жирних кислот і глюкози та підвищує експресію генів, що беруть участь в транскрипції факторів ліпо- і адипогенезу, а також змінює секрецію жировими тканинами таких адипокінів, як лептин, адипонектин та ІЛ-6. Імовірно, саме тому ФНП- $\alpha$  називають чинником зворотного зв'язку щодо надмірних енергетичних запасів в організмі [34,35].

Крім активації ліполізу, ФНП- $\alpha$  змінює диференціацію адипоцитів через пригнічення дії макрофагів на трансформацію преадипоцитів в зрілі адипоцити, тобто може сприяти розвитку гіпертрофії адипоцитів та збільшенню ступеня ожиріння, стимулювати фіброз жирової тканини. Як відомо, великі адипоцити нечутливі до інсуліну, а малі – навпаки [32].

Доведено, що функціональні порушення в жировій тканині можуть навіть призвести до розвитку діабету через надмірне відкладення жиру в неспеціалізованих тканинах (м'язах, печінці та підшлунковій залозі) [44].

В гепатоцитах ФНП- $\alpha$  пригнічує експресію генів, що беруть участь в засвоєнні та метаболізмі глюкози, а також в оксидації жирних кислот, і крім того, підвищує експресію генів, що регулюють синтез холестеролу і жирних кислот [21]. Під дією ФНП- $\alpha$  стимулюється утворення С-реактивного протеїну, який синтезується переважно в печінці й здатний приєднуватися до ліпопротеїдів низької густини, активувати макрофаги і прискорювати атерогенез [32].

ФНП- $\alpha$  сприяє ураженню ендотелію, а також є потужним індуктором апоптозу ендотеліальних клітин при ЦД 2 типу та вважається важливим чинником патогенезу судинних уражень, в тому числі й пошкодження нирок при ЦД (наявність кореляції ФНП- $\alpha$  з важкістю діабетичної хвороби нирок у вигляді як гломерулярного, так і тубулоінтерстиціального ураження) [36]. Доведено також здатність ФНП- $\alpha$  активувати ендотелій до клітинної адгезії. У зв'язку з цим він вважається маркером раннього судинного ураження при ЦД 2 типу, підґрунтям якого виступає ендотеліальна дисфункція [36]. Дані порівняльних досліджень ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6 щодо їх впливу на розвиток ендотелію

теліальної інсулінорезистентності свідчать про домінування ФНП- $\alpha$  [37].

Більшість досліджень свідчить про підвищення рівня ФНП- $\alpha$  в периферичній крові у хворих ЦД 2 типу [4,49,50,51,52].

Результати досліджень вітчизняних учених показали наявність значних індивідуальних коливань концентрації ФНП- $\alpha$  в периферичній крові, аж до нульових значень [4,37,38,39].

Підсумки виконання Програми «EPIC-Potsdam» (понад 27 тисяч учасників) показали, що рівень ФНП- $\alpha$  підвищується задовго до клінічно діагностованого ЦД 2 типу та може бути маркером для формування груп ризику серед нормоглікемічних пацієнтів [40]. Разом з тим, особливо виражене підвищення рівня ФНП- $\alpha$  при ЦД2 типу встановлено при наявності супутнього ожиріння [41,42].

Більш високий рівень ФНП- $\alpha$  визначається у пацієнтів, хворих на ЦД 2 типу, які мають мікро- та макросудинні ускладнення (кардіоваскулярні захворювання, діабетична нефропатія, ретинопатія) [43,44,45,46,47].

ФНП- $\alpha$  розглядається у якості одного із численних факторів ризику розвитку ЦД 2 типу. За результатами мета-аналізу 19 досліджень, що включали 24929 осіб (4751 випадок) відносний ризик становив 1,16 (0,87; 1,45) [48].

Питання про асоціацію ожиріння з ЦД2 типу і ФНП- $\alpha$  є кардинальним питанням сучасної діабетології [49]. Це підтверджується результатами цілого ряду досліджень, які свідчать, що нормалізація способу життя (із застосуванням фізичного навантаження) і харчування призводить до зниження маси тіла та одночасно до нормалізації рівня ФНП- $\alpha$  в периферичній крові [50].

На підставі отриманих даних, стосовно ролі та місця ФНП- $\alpha$  в розвитку цукрового діабету 2 типу та його ускладнень, були зроблені спроби розробити експериментальні терапевтичні підходи для лікування резистентності до інсуліну із застосуванням блокаторів цитокіну, що не показали обнадійливих результатів. Якщо у мишей введення химерних антитіл нейтралізувало ФНП- $\alpha$  та супроводжувалося підвищенням чутливості до інсуліну, то у здорових добровольців подібного ефекту не спостерігалось [51,52].

В інших дослідженнях були отримані практично аналогічні дані - лише деякі маркери глікемічного контролю та ІР були знижені при призначенні протизапальних препаратів. Так, лікування пацієнтів з ревматоїдним артритом та ІХС інфліксимабом - препаратом, що містить антитіла до ФНП- $\alpha$ , супроводжувалося поліпшенням чутливості до інсуліну, зниженням концентрації глюкози та інсуліну [53]. Слід зазначити, що при проведенні подібних досліджень не повідомлялося про зниження маркерів запалення, пов'язаних з ІР (наприклад ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$ ).

Суттєва зміна уявлень щодо патогенезу ЦД 2 типу свідчать про істотну можливу роль в його розвитку імунної системи, в тому числі й цитокі-

нів (адипоцитокінів), а саме прозапального цитокіну – фактору некрозу пухлин альфа.

## Література

1. Тронько М.Д. Сучасний стан і перспективи розвитку фундаментальної та клінічної ендокринології на 2015-2020 роки. Доповідь на VIII з'їзді Асоціації ендокринологів України м. Київ, 20-22 жовтня 2014 року / М.Д. Тронько // Ендокринологія. – 2015. – № 1 (20). – С. 373–380.
2. Kolb H. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation / H. Kolb, T. Mandrup-Poulsen // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53 (1). – P. 10–20.
3. Камінський О.В. Незлоякісні захворювання ендокринної системи через 30 років після аварії на ЧАЕС / О.В. Камінський, О.В. Копилова, Д.Є. Афанасьєв, О.В. Пронін // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології : зб. наук. праць. – К. : ДІА, 2015. – Вип. 20. – С. 341–355.
4. Зак К.П. Сахарный диабет. Иммуитет. Цитокины / К.П. Зак, Н.Д. Тронько, В.В. Попова, А.К. Бутенко. – К. : Книга-плюс, 2015. – 488 с.
5. Шварц В.Я. Жировая ткань как эндокринный орган / В.Я. Шварц // *Проблемы эндокринологии*. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 38–44.
6. Romacho T. Adipose tissue and its role in organ crosstalk / T. Romacho, M. Elsen, D. Röhrborn, J. Eckel // *Acta Physiol. (Oxf.)*. – 2014. – Vol. 210, № 4. – P. 733–753.
7. Donath M.Y. Type 2 diabetes as an inflammatory disease / M.Y. Donath, S.E. Shoelson // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11 (2). – P. 98–107.
8. Gregor M.F. Inflammatory mechanisms in obesity / M.F. Gregor, G. Hotamisligil // *Annu Rev Immunol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 415–445.
9. Pickup J.C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes / J.C. Pickup // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 813–823.
10. Marques-Vidal P. Adipocytokines, hepatic and inflammatory biomarkers and incidence of type 2 diabetes. The CoLaus study / P. Marques-Vidal, R. Schmid, M. Bochud [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7 (12). – P. e51768.
11. Бережная Н.М. Семейства интерлейкинов: биология и онкогенез / Н.М. Бережная. – К.: Наукова думка, 2013. – 575 с.
12. Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factor / P. Vassalli // *Annu. Rev. Immunol.* – 1992. – № 10. – P. 411–452.
13. Guha M. Molecular mechanisms of tumor necrosis factor alpha gene expression in monocytic cells via hyperglycemia-induced oxidant stress-dependent and -independent pathways / M. Guha, W. Bai, J. L. Nadler [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275 (23). – P. 17728–17739.
14. Deng Y. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome / Y. Deng // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010. – Vol. 1212. – P. 1–19.
15. Weisberg S.P. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.] // *Jr. J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 1796–1808.
16. Hotamisligil G.S. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance / G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman // *Science*. – 1993. – Vol. 259. – P. 87–91.
17. Daniele G. The inflammatory status score including IL-6, TNF- $\alpha$ , osteopontin, fractalkine, MCP-1 and adiponectin underlies whole-body insulin resistance and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus / G. Daniele, R. Guardaro Mendoza, D. Winner [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2014. – Vol. 51 (1). – P. 123–131.
18. Popko K. Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- $\alpha$  and the development of inflammation in obese subjects / K. Popko, J. Gorska, A. Stelmaszczyk-Emmel [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* – 2010. – № 15, Suppl. II. – P. 120–122.
19. Tateya S. Recent advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance / S. Tateya, F. Kim, Y. Tamori // *Frontiers in endocrinology*. – 2013. – Vol. 4. – P. 1–14.
20. Sack M. N. Tumor necrosis factor in myocardial hypertrophy and ischaemia – an anti-apoptotic perspective / M. N. Sack, R. M. Smith, L. H. Opie // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – Vol. 3. – P. 688–695.
21. Yudkin J.S. Insulin resistance and the metabolic syndrome – or the pitfalls of epidemiology / J.S. Yudkin // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50 (8). – P. 1576–1586.
22. Fernandez-Real J. M. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor- $\alpha$  receptors 1 and 2 are independent determinants of total and LDL-cholesterol concentrations in healthy subjects / J. M. Fernandez-Real, C. Gutierrez, W. Ricart [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1999. – Vol. 146. – P. 321–327.
23. Chu N. F. Plasma insulin, leptin and soluble TNF receptors levels in relation to obesity related atherogenic and thrombotic cardiovascular disease risk factors among men / N. F. Chu, D. Spiegelman, G. S. Hotamisligil [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2001. – Vol. 157 (2). – P. 495–503.

24. Чернявская И.В. Взаимосвязь липоцитокинов с активностью иммунной системы при сахарном диабете 2 типа в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (обзор литературы и собственные наблюдения) / И.В. Чернявская, Е.Г. Дорош, Л.Г. Полозова [и др.] // Проблемы эндокринной патологии. – 2015. – № 1. – С. 103–112.
25. Moller D. E. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes / D. E. Moller // Trends Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 11 (6). – P. 212–217.
26. Skoog T. Plasma tumour necrosis factor- $\alpha$  and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men / T. Skoog, W. Dichtl, S. Boquist [et al.] // Eur. Heart. J. – 2002. – Vol. 23. – P. 376–383.
27. Lechleitner M. Tumour necrosis factor-alpha plasma levels in elderly patients with type 2 diabetes mellitus – observations over 2 years // M. Lechleitner, M. Herold, C. Dzien-Bischinger [et al.] // Diabet Med. – 2002. – Vol. 19. – P. 949–953.
28. Plomgaard P. Associations between insulin resistance and TNF-alpha in plasma, skeletal muscle and adipose tissue in humans with and without type 2 diabetes / P. Plomgaard, A.R. Nielsen, C.P. Fischer [et al.] // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50 (12). – P. 2562–2571.
29. Nieto-Vazquez I. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha / I. Nieto-Vazquez, S. Fernandez-Veledo, D.K. Kramer [et al.] // Arch. Physiol. Biochem. – 2008. – Vol. 114 (3). – P. 183–194.
30. Marques-Vidal P. Association between circulating cytokine levels, diabetes and insulin resistance in a population-based sample (Colaus study) / P. Marques-Vidal, F. Bastardot, R. von Känel [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2013. – Vol. 78 (2). – P. 232–241.
31. Lo J. Effects of TNF- $\alpha$  neutralization on adipocytokines and skeletal muscle adiposity in the metabolic syndrome / J. Lo, L. E. Bernstein, B. Canavan [et al.] // American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism. – 2007. – Vol. 293. – P. 102–109.
32. Зайчик А. Ш. Патологическая физиология. Т. 2. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения) / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2007. – С. 325–344.
33. Ярмыш Н.В. Адипоцитокины в развитии инсулинорезистентности при ожирении / Н.В. Ярмыш, Н.А. Кравченко, Е.И. Войтенко // Проблемы эндокринной патологии. – 2010. – № 3. – С. 110–121.
34. Кравчун Н. О. Фактор некрозу пухлин- $\alpha$  та цукровий діабет 2 типу / Н. О. Кравчун // Пробл. эндокринної патології. – 2005. – № 3. – С. 3–8.
35. Kahn B.V. Obesity and insulin resistance / B. V. Kahn, J. S. Flier // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 106, № 4. – P. 473–481.
36. Jousen A. M. TNF- $\alpha$  mediated apoptosis plays an important role in the development of early diabetic retinopathy and long-term histopathological alterations / A. M. Jousen, S. Doehmen, M. L. Le [et al.] // Molec. Vision. – 2009. – Vol. 15. – P. 1418–1428.
37. Урбанович А.М. Вміст резистину плазми крові та маркерів неспецифічного запалення у хворих на цукровий діабет 2 типу з різною компенсацією захворювання / А.М. Урбанович // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2015. – № 4, Т. 2. – С. 112–116.
38. Горшунська М.Ю. Васпін у хворих на цукровий діабет 2 типу / М.Ю. Горшунська // Проблемы эндокринной патологии. – 2015. – № 3. – С. 24–31.
39. Воронков Л.Г. Стан гормонів жирової тканини, циркулюючого фактору некрозу пухлин  $\alpha$  та показників ліпідного обміну залежно від наявності інсулінорезистентності в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка / Л.Г. Воронков, М.Р. Льницька, Т.І. Гавриленко [та ін.] // Укр. кард. журн. – 2014. – № 5. – С. 80–87.
40. Spranger J. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study / J. Spranger, A. Kroke, M. Möhlig [et al.] // Diabetes. – 2003. – Vol. 52 (3). – P. 812–817.
41. Miyazaki Y. Tumor necrosis factor alpha and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients / Y. Miyazaki, R. Pipek, L.J. Mandarino, R.A. DeFronzo // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2003. – Vol. 27 (1). – P. 88–94.
42. Monroy A. Impaired regulation of the TNF-alpha converting enzyme/tissue inhibitor of metalloproteinase 3 proteolytic system in skeletal muscle of obese type 2 diabetic patients: a new mechanism of insulin resistance in humans / A. Monroy, S. Kamath, A.O. Chavez [et al.] // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52 (10). – P. 2169–2181.
43. Bing Hong Seong The effects of adiponectin and inflammatory cytokines on diabetic vascular complications in obese and non-obese patients with type 2 diabetes mellitus / Seong Bing Hong, Jung Jin Lee, So Hun Kim [et al.] // J. Diabetes Research and Clinical Practice. – 2016. – № 3. – P. 58–65.
44. Hamid S. Relationship of cytokines and AGE products in diabetic and non-diabetic patients with cataract / S. Hamid, A. Gui, O. Hamid // International Journal of Health Sciences, Qassim University. – 2016. – Vol. 10, № 4. – P. 507–517.
45. Mu Z.P. Association between Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis / Z.P. Mu, Y.G. Wang, C.Q. Li [et al.] // Neurobiol. – 2016. – V.54(2). – P. 983–996.
46. Rajkovic N. Relationship between obesity, adipocytokines and inflammatory markers in type 2 diabetes: relevance for cardiovascular risk prevention / N. Rajkovic, M. Zalakar, K. Lacic [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2014. – Vol. 11 (4). – P. 4049–4065.
47. Chu C.S. Postchallenge responses of nitrotyrosine and TNF-alpha during 75-g oral glucose tolerance test are associated with the presence of coronary artery diseases in patients with prediabetes / C.S. Chu, K.T. Lee, K.H. Cheng [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2012. – Vol. 7. – P. 11–21.
48. Liu C. Adiponectin, TNF- $\alpha$  and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / C. Liu, X. Feng, Q. Li [et al.] // Cytokine. – 2016. – Vol. 86. – P. 100–109.
49. Eckel R.H. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? / R.H. Eckel, S.E. Kahn, E. Ferrannini [et al.] // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34 (6). – P. 1424–1430.
50. Kasapis C. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review / C. Kasapis, P.D. Thompson // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45 (10). – P. 1563–1569.
51. Ofei F. Effect of an engineered human anti-TNF- $\alpha$  antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM / F. Ofei, S. Hurel, J. Newkirk [et al.] // Diabetes. – 1996. – Vol. 45. – P. 881–885.
52. Bernstein L.E. Effects of etanercept in patients with the metabolic syndrome / L.E. Bernstein, J. Berry, S. Kim [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2006. – Vol. 166. – P. 902–908.
53. Gonzalez-Gay M. A. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis / M. A. Gonzalez-Gay, J. M. De Matias, C. Gonzalez-Juanatey [et al.] // Clinical and Experimental Rheumatology. – 2006. – Vol. 24. – P. 83–86.

### Реферат

ПРОвоспалительный ЦИТОКИН – ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ АЛЬФА И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Домбровская Н.С.

Ключевые слова: фактор некроза опухолей альфа, сахарный диабет 2 типа, ожирение, инсулинорезистентность.

ФНО- $\alpha$  является одним из первых цитокинов, роль которого изучена при ожирении и ИР и сейчас он рассматривается как фактор, связывающий эти процессы: повышенная его секреция выступает одним из факторов, вызывающих эти состояния. При СД он влияет на метаболизм глюкозы, чувствительность периферических тканей к инсулину, ренин-ангиотензиновую систему, участвует в развитии оксидативного стресса, обладает цитотоксическим действием, способствует развитию эндотелиальной дисфункции, способен индуцировать апоптоз инсулин-продуцирующих клеток. ФНО- $\alpha$  рассматривается в качестве одного из многочисленных факторов риска развития СД 2 типа. Механизмы, с помощью которых ФНО- $\alpha$  индуцирует резистентность к инсулину, до конца не ясны и требуют уточнения.

**Summary**

TUMOUR NECROSIS FACTOR ALPHA AS PROINFLAMMATORY CYTOKINE AND ITS IMPORTANCE IN DEVELOPMENT OF TYPE 2 DIABETES

Dombrovska N.S.

Key words: tumour necrosis factor alpha, type 2 diabetes, obesity, insulin resistance.

TNF- $\alpha$  is one of the first cytokines, which role in the development of obesity and insulin resistance has been examined and now is considered as a factor linking these processes: its increased secretion is one of the factors causing these conditions. In DM it affects the glucose metabolism, the sensitivity of peripheral tissues to insulin, renin-angiotensin system, and is involved in the development of oxidative stress. It possesses cytotoxic activity, promotes endothelial dysfunction, and is able to induce apoptosis of insulin-producing cells. TNF- $\alpha$  is considered as one of the many risk factors in the development of type 2 diabetes. The mechanism, by which TNF- $\alpha$  induces insulin resistance, is not entirely clear and should be clarified.

УДК 618.2-055.25

**Кузнєцов В.Г., Макаренко О.М.**

**ГОРМОНАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ ЛАКТАЦІЇ ТА ГІПОГАЛАКТІЯ**

Перший Київський медичний коледж

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

*Вплив нейрогуморальної регуляції лактаційної функції молочної залози описано у аналітичному огляді. Проведено системний аналіз дії основних лактаційних гормонів (пролактину, окситоцину) та інших маловивчених гормонів стимуляторів лактогенезу, їх синергічна дія. На основі експериментальних та клінічних даних відзначено, що вивчення ролі гормональної регуляції лактації, розвитку гіпогалактії у нормі та при супутній патології в перспективі має практичне значення.*

Ключові слова: молочна залоза, гіпогалактія, гормони.

В сучасному технологічному і стрімко прогресуючому світі проблема розладів лактації стає все більш складною та актуальною проблемою, яка вже давно вийшла за рамки медико-біологічної проблеми і є соціальною. Як було показано у ряді клінічних спостережень, діти у матерів з гіпогалакцією помітно відстають у фізичному розвитку, незважаючи на застосування багатоконпонентних і збалансованих штучних харчових сумішей [1].

Визначальними моментами в реалізації функції лактації служать диференціювання спеціалізованих органів для утворення молока – секреторних відділів молочних залоз, а також сам процес його ініціації і секреції – фаза лактації. Обидва ці явища є гормонзалежними і характеризуються своє послідовністю [2].

У регуляції першого етапу диференціювання молочних залоз приймають вирішальне участь естрогени, прогестини і пролактин. При цьому естрогени ініціюють зростання і розгалуження проток і регулюють експресію рецепторів клітинами залози до дії прогестинів і пролактину, що стимулюють формування альвеолярного апарату. Проте крім зазначених основних гормонів на лактаційну функцію у нормі впливають і інші гормони, зокрема соматотропін, інсулін, глюкокортикоїди і тиреоїдні гормони.

Діяльність молочної залози регулюється центральною нервовою системою і гормонами: гіпофіза (пролактином і соматотропний гормон), плаценти (естрон, естріол, естрадіол, прогестерон, плацентарний лактоген), гормоном підшлункової залози – інсуліном, а також нейромедіаторами – ацетилхоліном, адреналіном і норад-

реналіном [3].

Патофізіологія недостатності лактації досліджена недостатньо, проте в експерименті встановлено, що дефіцит деяких нейромедіаторів та гормонів (зокрема пролактину) в організмі матерів-годувальниць, в тому числі в материнському молоці, призводить до зміни формування дофамінергічної системи потомства [4]. Участь холінергічного відділу вегетативної іннервації в забезпеченні скорочувальної реакції міоепітелія вивчено недостатньо. В міжальвеолярних проміжках сполучної тканини виявлені закінчення нервових волокон, що містять холіноестеразу, що дозволяє припустити наявність джерел ацетилхоліну в альвеолярному відділі молочної залози. Активація адренергічної системи робить регулюючий вплив на судинну, і рухову функції молочної залози шляхом зміни просвіту кровеносних судин, активності міоепітеліальних клітин і гладком'язових елементів молочного апарату. Під дією адреналової системи внаслідок звуження кровеносних судин обмежується доступ необхідних метаболітів в секреторні клітини молочної залози, спазм гладко-м'язових елементів молочних проток загальмовує виведення молока. Очевидно, описаний ефект обумовлений чутливістю скорочувальних елементів молочної залози до адреналіну, оскільки досліди з ізольованою молочною залозою підтвердили посилення швидкості виділення молока. Тобто стресові, нервові та емоційні чинники, що викликають зміни плазматичного катехоламінів і глюкокортикоїдів, та їх синергія мають безпосередній вплив на рефлекс виведення молока [5].

В експерименті встановлено дефіцит АКТГ і