

РОЛЬ TNF- α В РАЗВИТИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПОЛОСТИ РТА И АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

TNF-A ROLE IN THE DEVELOPMENT OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE ORAL CAVITY AND AUTOIMMUNE DISEASES

**T. Kosyreva
I. Katbeh
L. Saneeva
A. Khasan**

Summary. TNF- α is a pro-inflammatory cytokine involved in many cascading biochemical reactions of the immune response. It is produced by various immunocompetent cells, such as macrophages, activated monocytes, osteoclasts, as well as epithelial and endothelial cells. In modern medicine, there are two directions of development that contribute to the study of this cytokine. One of them is the use of TNF- α thymosin immunotherapy of oncological diseases, and the other is the use of TNF- α blockers to prevent the development of autoimmune, such as rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis [49].

We've conducted a study of various Russian and foreign sources, the analysis of which formed the hypothesis that the development of squamous cell carcinoma and autoimmune diseases are two sides of the same process: the body's immune response to the introduction of human papillomavirus. This assumption currently has no laboratory evidence.

The purpose of the study was to examine various Russian and foreign sources regarding TNF- α and its role in the development of tumors of various origins and autoimmune diseases.

Conclusion

After a detailed study of the sources presented in this review, a hypothesis has been formed, that these processes are conjugate and occur simultaneously. Conducting scientific research on its basis, will allow a better understanding of the mechanisms of the immune response at a more subtle level, which will ultimately allow for a better selection of immunotherapy for both cancer patients and patients with autoimmune diseases.

Keywords: TNF- α ; γ -interferon, squamous cell carcinoma; rheumatoid polyarthritis; cytokine therapy.

Косырева Тамара Федоровна

Д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов

kosyreva@med.rudn.ru

Катбех Имад

Аспирант, Российский университет дружбы народов

Санеева Лада Владимировна

Российский университет дружбы народов

Хасан Александр Мохаммед

Ординатор, Российский университет дружбы народов

alexander.khasan@mail.ru

Аннотация. TNF- α — провоспалительный цитокин, участвующий во многих каскадных биохимических реакциях иммунного ответа. В организме он продуцируется разными иммунокомпетентными клетками, такими как макрофаги, активированные моноциты, остеокласты, а также эпителиальными и эндотелиальными клетками. В современной медицине существует два направления развития, способствующие изучению данного цитокина. Одно из них использование TNF- α тимозина в иммунотерапии онкологических заболеваний, а другое использование блокаторов TNF- α для предотвращения развития аутоиммунных; таких как ревматоидный полиартрит и болезнь Бехтерева [49].

Нами было проведено изучение различных Российских и зарубежных источников, в результате анализа которых сформировалась гипотеза, что развитие плоскоклеточного рака и аутоиммунных заболеваний это две стороны одного и того же процесса: иммунного ответа организма на внедрение вируса папилломы человека. Данное предположение в настоящее время не имеет лабораторных подтверждений.

Цель исследования: изучить различные Российские и зарубежные источники, касающиеся TNF- α и его роли в развитии опухолей различного генеза и аутоиммунных заболеваний.

Выводы: после детального изучения источников, представленных нами в данном обзоре, была сформирована гипотеза о том, что данные процессы являются сопряженными и протекают одновременно.

Эта гипотеза позволит лучше понять механизмы иммунного ответа на более тонком уровне, что в конечном итоге позволит лучше подобрать иммунотерапию как онкологическим пациентам, так и пациентам с аутоиммунными заболеваниями.

Ключевые слова: TNF- α ; γ -интерферон, плоскоклеточный рак; ревматоидный полиартрит; цитокиноterapia;

Плоскоклеточный рак полости рта довольно распространенное заболевание, составляющее от 1 до 3,5% случаев онкологических заболеваний данной локализации [1,2], кроме того, данный вид онкологии поражает и другие органы пищеварительной и урогенитальной системы, большинство источников, изученных нами касающихся плоскоклеточного рака были посвящены раку кожи и матки [1–4,13–16]. Данный вид патологии вызывают различные штаммы вируса папилломы человека, широко распространенные в популяции [1].

Вирус папилломы человека является ДНК содержащим вирусом, отличается небольшим размером вириона, погруженным в белковый капсид [15]. Способность различных штаммов данного вируса к канцерогенезу выражена не одинаково, наиболее канцерогенными являются 16,18,31,33,35. [4,17]. Существует мнение, что помимо данного вируса, плоскоклеточный рак способен вызывать вирус Эпштейна Барра [18,19], более того не возможно в полной мере исключить синергичное воздействие на организм обоих вирусов, в связи с их широкой распространенностью в популяции [18,19]. Ряд авторов полагает, что вирус Эпштейна Барра, способствует возникновению ряда аутоиммунных заболеваний, таких как красная системная волчанка, ревматоидный полиартрит, гранулематоза Вегенера, рассеянного склероза [20–23].

В настоящее время в современной онкологии широко используется цитокиноterapia [5–7,24,27], в то же время в современной ревматологии одним из ведущих направлений является применение блокаторов провоспалительных цитокинов, для получения стойкой ремиссии у пациентов, страдающих от полиартритов и болезни Бехтерева [8–10,20,49]. Это два перспективных направления развития современной науки, как бы исключают друг друга, что наталкивает на мысль об их сопряженности.

TNF- α провоспалительный цитокин, участвующий во многих биохимических процессах в организме [25–28,46–50,52], в современной онкологии он используется в форме рекомбинантного препарата рефнол, являющегося по составу TNF- α с α 1 тимозином, вместе с препаратом ингарон, являющегося по составу γ -интерфероном; вместе или вместо химиотерапии. Препараты рефнол и ингарон, разработаны в России относительно недавно проф. В. А. Шмелевым, по мнению автора от зарубежных моноклональных аналогов они отличаются меньшей токсичностью [5–7,24]. Не секрет, что использование моноклональной иммунотерапии, способно вызвать многочисленные осложнения [29,30,37]. По утверждениям разработчика препарата, применение в курсе лечения онкологических пациентов двух рекомбинантных пре-

паратов, действующих синергично, позволяет снизить дозу препаратов, чем снижается их токсичность, практически не снижая их эффективности [5–7,24]. По свидетельству автора он наблюдал полное излечение пациента с опухолью головного мозга III стадии по системе TNM, после проведения цитокинотерапии [5], есть и другие сообщения о случаях полного выздоровления при проведении цитокинотерапии [9], в связи с этим интересны сообщения ряда авторов о двоякой роли TNF- α при травме и ишемии головного мозга [54] и возможности развития аутоиммунного воспаления ЦНС при применении данных препаратов [54].

Тем не менее внедрение данных препаратов в широкую практику вызвало ряд возражений специалистов [31–34,53,55] и неоднозначную реакцию пациентов, при изучении отзывов которых в различных форумах, можно сделать выводы, что цитокиноterapia помогает не всегда, а в определенном проценте случаев, следовательно действие TNF- α нуждается в дальнейшем изучении, тем более, что имеются отдельные сообщения, что применение TNF- α само по себе способно вызвать метастазирование плоскоклеточного рака полости рта [55]. Некоторые авторы полагают, что в отдаленном периоде при применении поддерживающих курсов цитокинотерапии, у пациентов может развиваться аутоиммунное заболевание, которое в состоянии предотвратить другой цитокин TNF β [28], также есть сообщение о развитии у пациентов нейропатий [53]. Свое предположение они основывают на том, что при лечении пациентов с ревматоидным полиартритом, болезнью Бехтерева, красной системной волчанкой, в настоящее время используются блокаторы TNF- α [11,22,23]. Но применение данных препаратов тоже не является в полной мере безопасным для пациентов, потому что рядом авторов описано озлокачествление рубцов при красной системной волчанке [1–4].

Таким образом, можно предположить, что при проведении лечения блокаторами TNF- α , мы в конечном итоге, способствуем развитию онкологии, а при проведении цитокинотерапии развитию аутоиммунных заболеваний. Конечно, для того чтобы прийти к окончательному заключению, необходимо всесторонне изучить данные, приведшие к подобному предположению, потому что не всегда данные исследования в полной мере статистически достоверны, ввиду того что они проведены на небольшом количестве пациентов [35,36]. Кроме того, для получения достоверных данных при проведении подобных исследований, помимо онкологов и иммунологов необходимо привлечь еще ревматологов, вирусологов и бактериологов, так как плоскоклеточный рак также, как и ревматоидный полиартрит полиэтиологическое заболевание [37–40]. Тем не менее определенная связь между ними существует, и при том, и при другом заболе-

Таблица 1. Результаты системного анализа отобранных материалов

Авторы	Год издания	Количество пациентов	Тип иммунотерапии	Основные выводы
Насонов Е. Л.	2001	28	Применение блокаторов TNF- α	Удалось добиться улучшения даже у пациентов резистентных к другим базисным ревматологическим препаратам
Каратеев Д. Е.	2004	238	Применение блокаторов TNF- α	Наряду с другой патогенетической терапией эффективны при тяжелых формах ревматоидного артрита
Буданов П. В и др.	2004	68	Цитокиноterapia α -INF	Применение в составе комплексной терапии позволяет добиться клинического и вирусологического выздоровления
Прилепская В. Н. и др.	2008	57	Цитокиноterapia α -INF	Способствует регрессу плоскоклеточного поражения шейки матки
Шмелев В. А.	2010	45	Цитокиноterapia рекомбинантным TNF- α 1 тимозином, и γ -INF	Увеличение цитостатического эффекта при проведении химиотерапии, снижение токсичности по сравнению с моноклональной цитокиноterapia
Владимирова Л. Ю. и др.	2013	82	Цитокиноterapia рекомбинантным TNF- α 1 тимозином	При применении препарата выявлен объективный противоопухолевый эффект
Владимирова Л. Ю. и др.	2014	56	Цитокиноterapia рекомбинантным TNF- α 1 тимозином	Претуморальное применение увеличивает эффективность терапии, сокращает сроки предоперационной подготовки
M. Fabris at al.	2015	187	Применение блокаторов TNF- α	Уровень остаточного TNF- α может быть использован в качестве маркера при определении тяжести спондилоартрита
P. Tsouni at. al	2015	12	Цитокиноterapia TNF- α	Потенциально способствует развитию периферической нейропатии
Титов К. С.	2016	33	Цитокиноterapia рекомбинантным TNF- α 1 тимозином, и γ -INF	У 2 пациентов полный эффект, у 8 частичный эффект, у 10 стабилизация более 3 месяцев
Козлов В. К.	2016	500	Цитокиноterapia γ -INF без применения TNF- α	Цитокиноterapia эффективна при лечении ВИЧ инфекции и сепсиса
Владимирова Л. Ю. и др.	2016	82	Цитокиноterapia рекомбинантным TNF- α 1 тимозином	Увеличение эффективности неoadьювантной лекарственной терапии у пациентов с РМЖ IIB-IIIВ стадиями
Z. Zheng at al.	2017	8	Цитокиноterapia TNF- α	Способствует метастазированию плоскоклеточного рака

вании наряду с основным возбудителем в качестве симбионта присутствует вирус Эпштейна Барра [1,2,18,21], он сопутствует как различным штаммам вируса папилломы человека [18], так и β — гемолитическому стрептококку группы А, вызывающему ревматоидный полиартрит [20,21]. Данный вирус интересен еще тем, что способствует развитию многих тяжелых заболеваний как аутоиммунного [18,20,21,38], так и другого генеза [18,20,21,38].

Вирусы довольно изменчивы [20,21,42], а одна и та же молекула TNF- α , синтезированная разными клетками в организме человека ведет себя не одинаково, что подтверждает исследование С. А. Недоспасова, проведенное на гуманизированных мышах [27,28]. Поэтому нам было интересно проследить влияние инфицирования данным вирусом на организм человека [18,20,21,38]. При изучении материалов научных исследований можно сделать вывод что вирус живой организм, которому нужно есть и размножаться, что объясняет выявление биохимических механизмов, позволяющих вирусу позиционировать себя организму [9,18,20,21], таким образом устраняя определенную форму иммунного ответа макроорганизма, вирус сохраняет себя для дальнейшего развития и размножения и данный путь, в конечном итоге приводит к развитию онкологии [29, 52].

Но макроорганизм так же не остается пассивным наблюдателем данного процесса и стремится уничтожить клетки, пораженные вирусом [9], но они так схожи со здоровыми, страдают и те и другие; данный процесс приводит к развитию аутоиммунных заболеваний.

Данные вирусы, являются медленными вирусами, то есть от момента инфицирования, до гибели макроорганизма проходит много лет. Постепенно иммунный ответ макроорганизма истощается и извращается, в результате чего происходит озлокачествление аутоиммунных поражений [1–4].

Тем не менее мы не призываем отказаться как от применения рефнота и ингарона, так и от применения блокаторов TNF- α и вернуться к препаратам предыдущего поколения, как это могло бы показаться, а выдвигаем гипотезу, что все эти процессы, являются частью течения одного и того же заболевания, вызываемого одним и тем же возбудителями. На наш взгляд осложнения, описанные выше, связаны с тем, что мы еще недостаточно изучили данный процесс, и пока еще не в состоянии подобрать точную дозировку данных препаратов, не ведущую к тяжелым отдаленным осложнениям. При этом нам следует учитывать, что данный цитокин в организме рабо-

тает не изолированно, а синергично с многими другими цитокинами [6–8] и наше вмешательство в этот сложный процесс не всегда корректно воспринимается организмом, то отвечая аутоиммунной реакцией на белки собственного тела [8,20,21], то синтезируя белки, необходимые для роста злокачественной опухоли [9,10,48,51].

К сожалению изучение действия цитокинов на той или иной линии гуманизированных мышей [27,28,46,47], тем более *in vitro* [41–45,46–48,54] это только модель, в реальности многие процессы в организме протекают одновременно, они взаимосвязаны системообразующим фактором, тем самым раковая опухоль схожа с колониями водорослей вольвокса, это не скопление раковых клеток, а многоклеточная колония одноклеточных организмов, то есть единый организм, способный распастаться и заново организовываться в другом месте, таким образом происходит метастазирование.

Таким образом вирус, являющийся на определенной стадии внутриклеточным паразитом, заинтересован в сбое иммунного ответа, для своего сохранения и размножения, сбой могут носить различный характер, в результате чего мы принимаем один процесс за несколько различных процессов.

В рамках проведенного исследования мы провели отбор научных статей по онкологии полости рта и плоскоклеточному раку других органов, а также ревматологии, иммунологии и вирусологии. Изучили Российские и зарубежные видеоматериалы научных конференций. Были использованы интернет ресурсы библиотеки РУДН, научной электронной библиотеки Library.ru, академии Google, издательства ELSEVIR, pubmed.com, видео ресурсы (Таб.1).

Критериями включения материала в обзор являлось упоминание в материалах источника TNF- α и других провоспалительных цитокинов, а также упоминание плоскоклеточного рака различных органов, а также ревматоидного полиартрита, красной системной волчанки, вируса папилломы человека и вируса Эпштейна Барра

После проведения системного анализа отобранных материалов нами была сформирована данная предварительная научная гипотеза.

С учетом системообразующего фактора, возникающего при взаимодействии вирусов с макроорганизмом и другими микроорганизмами, мы полагаем, что процесс возникновения онкологических и аутоиммунных заболеваний в действительности намного сложнее, чем

представлялось нам на моделях, построенных на изучении гуманизированных мышей и реакций, протекающих *in vitro*. Мы полагаем, что возникновение многих из осложнений, с которыми мы сталкиваемся при применении TNF- α или его блокаторов связаны с неполнотой наших знаний в области иммунологии; в результате чего наше вмешательство в организм пациента является нарушающим тонкую регуляцию механизма иммунного ответа.

Тем не менее данное направление следует развивать, так как совершенствование цитокинолтерапии вполне возможно позволит в будущем отказаться от тяжелых, травмирующих хирургических операций.

Выводы

Сформированная нами гипотеза даёт возможность наличия общего симбионта и схожего фонового инфицирования у различных возбудителей, вроде бы взаимно-исключающих заболеваний и позволяет в определенной мере предположить, что это единый процесс. Вполне возможно, что разработка новых лекарственных веществ, подавляющих вирусы Эпштейна-Барр и папилломы человека, позволит снизить уровень заболеваемости онкологическими и аутоиммунными заболеваниями. Распространенность носительства данных вирусов в популяции вовсе не является показателем их безопасности, вполне возможно, что мы недооцениваем своего противника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ш.Х. Танцев, А. С. Юсупов «Плоскоклеточный рак кожи». Пособие кафедры хирургии и онкологии с курсом патологической анатомии БГМСУ г. Уфа Журнал «Практическая онкология» Т. 13 № 2 2012 с. 80–91.
2. В.М. Литвиненко «Рак кожи — причины возникновения, классификация, способы лечения и профилактики». Пособие Кубанского государственного физико-технического факультета г. Краснодар 2007. Интернет-ресурс «Киберленинка» Журнал наука, техника и образование 2014.
3. В.Ф. Зайцев, С. А. Жидков, В. Е. Корин «Министерство здравоохранения республики Беларусь. Белорусский государственный медицинский институт. Кафедра военно-полевой хирургии. Рак кожи. Методические рекомендации. Минск 2007 с. 1–19».
4. Е.А. Шляхтунов, Н. Г. Лунд, Л. Н. Лунд, В. Л. Кожар, А. В. Прокшин «Рак кожи современное состояние проблемы» «Вестник Витебского государственного медицинского университета. Рецензируемый научно-практический журнал» Т. 13 № 3 2014.
5. В.А. Шмелев Презентация «Цитокинолтерапия» часть 1 youtube. 28 сентября 2013 Science&Technology.
6. В. А. Шмелев «В. А. Шмелев доктор медицинских наук, автор разработчик препаратов Ингарон, Рефнот, Неотин Н С. Профилактика и цитокинолтерапия онкологических заболеваний, эффективное улучшение или замена стандартных методов онкологов. Книга для больных их родных и близких, медперсонала.» Москва 2012.
7. Шмелев, В.А., Хаитов, Р.М. and Пинегин, Б.В., 2010. РЕФНОТ. Рекомбинантный Фактор Некроза Опухолей-Тимозин- α 1, препарат с низкой системной токсичностью для лечения онкологических заболеваний. М.: Рефнот-Фарм.
8. Козлов, В.К., 2010. Цитокинолтерапия: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность. 2010.
9. Н.В. Чердынцева, Н. В. Стахеева, М. В. Завьялова, Н. В. Литвяков. Презентация Томского НИИ Онкологии. «Иммунология злокачественных новообразований» научная конференция Крокус Экспо Москва 17–19 ноября 2015. Интернет ресурс youtube.com. 11 июля 2015.
10. Т.С. Гершенко, Е. В. Денисов, Н. В. Литвиненко, М. В. Завьялова, С. В. Вторушин, М. М. Циганов, В. М. Перемутер, Н. В. Чердынцева. «Внутриопухолевая гетерогенность природа и биологическое значение.» Обзор. Журнал Биохимия 2013 Т. 78, вып 11 с 1531–1549. УДК 576.385.
11. М.С. Друцкая, Г. А. Ефимова, Р. В. Зварцев, А. А. Чашина, Д. М. Чудаков, С. В. Тиллиб, А. А. Круглов, С. А. Недоспасов «Экспериментальные модели артрита, патогенез, которых связан с экспрессией фактора некроза опухоли (TNF)» Журнал Биохимия. Издательство Российская академия наук (Москва) Т. 79 № 12 с. 1648–1656 2014.
12. А.М. Сдвижников, Л.Г. Л. Г. Кожанов, А. И. Пачес, Н. Х. Шацкая «Некоторые вопросы организации диагностики и лечения рака слизистой оболочки полости рта в городе Москве» Сибирский онкологический журнал № 3 (39) с 81 2010.
13. А.Э. Аракелян «Злокачественные новообразования кожи век: клиничко-эпидемиологическая характеристика, особенности течения (на примере Челябинской области) На правах рукописи Диссертация. Челябинск 2016. С 162
14. А.С. Буйко «Злокачественные эпителиальные опухоли кожи век, встречаемость, факторы риска, классификация, диагностика, методы лечения и их результативность». Офтальмологический журнал № 1–2 с 49–59 2009.
15. П.В. Буданов, С. В. Вороной, А. Г. Асланов «Принципы лечения папилломовирусной инфекции». Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. Т 3 № 4 с 70–75 2004
16. В.Н. Прилепская, С. И. Роговская, Т. Н. Бебнева, Е. А. Межеветинова, Д. Д. Петрухин «Применение препаратов интерферона при лечении плоскоклеточных интерстициальных поражений шейки матки низкой степени». Журнал «Гинекология» АГ -инф 2008–3 с 15–21.
17. Д. Смеетс., К. Эртмер., Т. Брауншвейг, М. В. Болотин «Роль вируса папилломы человека (ВПЧ) при различных локализациях плоскоклеточного рака головы и шеи» Журнал «Опухоли головы и шеи» 1 2011 с 61–65.
18. Светицкий П.В., Златник Е. Ю., Зыкова Т. А., Нистратов Г. П., Аединова И. В., Волкова В. Л., Бауджадзе М. В., Богомолова О. А., Загора Г. И. «Течение рака полости рта с учетом ассоциированности с вирусом Эпштейна -Барр, папилломы человека и уровня некоторых цитокинов». Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, № 11 2014 с 120–122

19. Проф.С.Л. Дарьялова под редакцией акад РАМН В. И. Чисова учебник «Онкология» Москва издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» 2007 с 491.
20. И.В. Шестакова «Лечить или не лечить Эпштейн-Барр вирусную инфекцию подробный обзор различных тактик». Журнал «Инфекционные болезни» № 3 2013 с 12–20
21. И.В. Шестакова, Н. Д. Ющук «Эпштейн-Барр вирусная инфекция у взрослых: вопросы патогенеза, клиники и диагностики» Журнал «Лечащий врач» 2010–12–07 15:59
22. Роженцева Д.А., Данилова В. К., Казанцева М. И. «Современный взгляд на этиологию, патогенез и лечение системной красной волчанки». Журнал Международный студенческий научный вестник № 4 (часть 5) 2017
23. Роженцева Д.А., Данилова В. К., Казанцева М. И. «Патогенез и принципы патогенетической терапии системной красной волчанки» Материалы IX Международной студенческой научной конференции. Студенческий научный форум Пермь Москва 2017
24. С.К. Титов «Фактор некроза опухоли в лечении меланомы кожи» youtube. 11 июля 2016
25. Триголис Н.Н. «Высокий риск преждевременных родов и рождения ребенка с низким весом у женщин с заболеваниями пародонта» «Актуальные вопросы Экспериментальной, клинической и профилактической стоматологии» Волгоград 2009
26. Недоспасов, С.А., 2003. Фактор некроза опухолей и лимфотоксин: молекулярная генетика, регуляция и физиологическая роль. Генетика, 39(2), pp.207–207.
27. Друцкая М.С., Губернатор Е. О, Горшкова Е. А., Атретханы К. — С.Н., Носенко М. А., Гоголева В. С., Намаканова О. А., Зварцев Р. В., Круглов А. А., Недоспасов С. А. «Цитокины, обратная генетика и антицитокиновая терапия» Журнал «Билуэнь сибирской медицины» 2019; 18(1) с 38–48.
28. Круглов А.А., Носенко М. А., Корнеев К. В., Свириева Е. К., Друцкая М. С., Идальго Х., Недоспасов С. А. «Получение и предварительная характеристика мышей с генетическим дефектом IL-6 в дендритных клетках» Журнал «Иммунология» 2016 37(6) с 316–319.
29. А.А. Иванов, И. П. Белецкий «Терапия моноклональными антителами панacea или паллиатив?» ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Журнал «Ремедиум» ВАК март 2011 с 12–16
30. Д.В. Мальцев «Прорыв в иммунотерапии опухолей: возможности пембролизумаба» Журнал «Онкология Огляд» тематический номер грудень «Здоровья України» с 43–47
31. Насонов Е.Л. «Фактор некроза опухоли α новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита» Журнал «Клиническая фармакология» № 1 2001 с 64–70
32. «Рак молочной железы. Морфологическая диагностика и генетика» под редакцией Г. А. Франка, Л. Э. Завалишиной, К. М. Пожарисского М. Практическая медицина 2014 с 176
33. Владимирова Л.Ю., Непомнящая Е. М., Подзорова Н. А., Мягкова В. С., Рядинская Л. А. «Некоторые клинико-морфологические аспекты пертуморального применения рекомбинантного фактора некроза опухоли-тимозин $\alpha 1$ при местном распространенном раке молочной железы». УДК 618.19–006.6:[615.277.3+615.37]:616–091.8
34. Владимирова Л.Ю., Подзорова Н. А., Златник Е. Ю., Загора Г. И., Бахтин А. В., Мягкова В. С. «Опыт претуморального применения рекомбинантного фактора некроза опухоли - тимозина $\alpha 1$ при местном распространенном раке молочной железы IIB — IIIВ стадии». Фундаментальные исследования, № 7 (часть 5) 2014 с 921–926.
35. Владимирова Л.Ю., Подзорова Н. А., Непомнящая Е. М., Новикова И. А., Ульянова Е. П. «Возможности использования фактора некроза опухоли - тимозин $\alpha 1$ в неоадьювантной химиотерапии рака молочной железы» Журнал «Медицинский совет» № 10 с 38–43
36. Гордеев, А.В., Савушкина, Н.М. and Галушко, Е.А., 2018. Лихорадка неясного происхождения в ревматологии. Современная ревматология, 12(2). № 12(2) с 4–11
37. Сальникова, Т.С. and Балабанова, Р.М., 2003. К вопросу о ранней диагностике ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология, (2). с 7–10
38. Балабанова, Р.М. and Олюнин, Ю.А., 2005. Клиническая классификация ревматоидного артрита (проект для обсуждения). Научно-практическая ревматология, (2). с 83–84
39. Кузьмина, Н.Н. and Шайков, А.В., 2000. Ювенильный ревматоидный артрит: терминологические и классификационные аспекты. Научно-практическая ревматология, 1(1). с 35–40
40. Каратеев, Д.Е., 2004. Основные тенденции и варибельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения. Научно-практическая ревматология, (1). с 8–13
41. Нестерова, И.В., 2016. Иммуномодулирующая терапия направленного таргетного действия: сегодняшняя реальность и перспективы. Аллергология и иммунология, 17(1), pp.18–20.
42. Львов, Н.Д. and Дудукина, Е.А., 2013. Ключевые вопросы диагностики Эпштейн-Барр вирусной инфекции Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение, (3 (4)).
43. Цырендоржиев, Д.Д., Сенников, С.В., Орловская, И.А., Гилева, И.П., Курилин, В.В., Лопатникова, Ю.А., Александров, Т.И., Щелкунов, С.Н. and Козлов, В.А., 2014. Влияние TNF-связывающего белка CтmV вируса натуральной оспы на tnf-стимулированные функции мононуклеарных клеток крови и синовиальной жидкости у больных ревматоидным артритом. Иммунология, 35(3). с 163–168.
44. Еремеев, В.В. and Гергерт, В.Я., 2013. Изучение способности препарата глутоксим влиять на антимикобактериальную активность фагоцитов чувствительных и устойчивых к туберкулёзу мышей. Туберкулез и болезни легких, 7, pp.43–47.
45. Храменкова, О.М., Собченко, В.А., Бачура, Ю.М. and Темралеева, А.Д., 2016. Зеленые водоросли. с 49
46. Sallusto, F. and Lanzavecchia, A., 2018. Pillars Article: Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor α . J. Exp. Med. 1994. 179: 1109–1118. Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950), 200(3), p.887.

47. Dinarello, C.A., Cannon, J.G., Wolff, S.M., Bernheim, H.A., Beutler, B., Cerami, A., Figari, I.S., Palladino Jr, M.A. and O'Connor, J.V., 1986. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *The Journal of experimental medicine*, 163(6), pp.1433–1450.
48. Suda, T., Takahashi, T., Golstein, P. and Nagata, S., 1993. Molecular cloning and expression of the Fas ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family. *Cell*, 75(6), pp.1169–1178.
49. M. Fabris, L. Quartuccio, C. Sacco, S. Lombardi, R. Ramondo, D. Biasi, D. Punci, S Adami, I. Olivien, F. Curdo and S. De Vita. «The –308 TNF- α and the 17d IL-6 promoter polymorphisms associate with effective anti-TNF- α treatment in seronegative Spondyloarthritis» *J. « The Pharmacogenomics (2016) 7 July 2015 16 p 238–242*
50. Kelly, M.L., Wang, M., Crisostomo, P.R., Abarbanell, A.M., Herrmann, J.L., Weil, B.R. and Meldrum, D.R., 2010. TNF receptor 2, not TNF receptor 1 enhances mesenchymal stem cell-mediated cardiac protection following acute ischemia. *Shock (Augusta, Ga.)*, 33(6), p.602.
51. Boecke, A., Carstens, A.C., Neacsu, C.D., Baschuk, N., Haubert, D., Kashkar, H., Utermöhlen, O., Pongratz, C. and Krönke, M., 2013. TNF-receptor-1 adaptor protein FAN mediates TNF-induced B16 melanoma motility and invasion. *British journal of cancer*, 109(2), pp.422–432.
52. Jeng, J.H., Wang, Y.J., Chiang, B.L., Lee, P.H., Chan, C.P., Ho, Y.S., Wang, T.M., Lee, J.J., Hahn, L.J. and Chang, M.C., 2003. Roles of keratinocyte inflammation in oral cancer: regulating the prostaglandin E2, interleukin-6 and TNF- α production of oral epithelial cells by areca nut extract and arecoline. *Carcinogenesis*, 24(8), pp.1301–1315.
53. Tsouni, P., Bill, O., Truffert, A., Liaudat, C., Ochsner, F., Steck, A.J. and Kuntzer, T., 2015. Anti-TNF alpha medications and neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 20(4), pp.397–402.
54. Chadwick, W., Magnus, T., Martin, B., Keselman, A., Mattson, M.P. and Maudsley, S., 2008. Targeting TNF- α receptors for neurotherapeutics. *Trends in neurosciences*, 31(10), pp.504–511.
55. Zheng, Z., Luan, X., Zha, J., Li, Z., Wu, L., Yan, Y., Wang, H., Hou, D., Huang, L., Huang, F. and Zheng, H., 2017. TNF- α inhibits the migration of oral squamous cancer cells mediated by miR-765-EMP3-p66Shc axis. *Cellular signalling*, 34, pp.102–109.

© Косырева Тамара Федоровна (kosyreva@med.rudn.ru), Катбех Имад,
 Санеева Лада Владимировна, Хасан Александр Мохаммед (alexander.khasan@mail.ru).
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Российский университет дружбы народов