

Содержание гипоксия-индуцируемых факторов и медиаторов иммуносупрессии в крови при заболеваниях, ассоциированных с гипоксией

Чумакова С.П.¹, Уразова О.И.^{1,3}, Винс М.В.¹, Шипулин В.М.^{1,2}, Пряхин А.С.²,
Букреева Е.Б.¹, Буланова А.А.¹, Кошель А.П.^{1,4}, Новицкий В.В.^{1,3}

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр (НИМЦ) Российской Академии наук
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

³ Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники (ТУСУР)
634050, г. Томск, пр. Ленина, 40

⁴ Городская клиническая больница (ГКБ) № 3 им. Б.И. Альперовича
Россия, 634045, г. Томск, ул. Нахимова, 3

РЕЗЮМЕ

Цель. Выявить общие закономерности и особенности изменений содержания гипоксия-индуцируемых факторов-1 и -2 в ассоциации с дисбалансом цитокинов (интерлейкина (IL)-10, IL-13, галектина-2 и -9, интерферона γ (IFN γ)) в крови при заболеваниях, ассоциированных с гипоксией.

Материалы и методы. Обследованы 25 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с сердечной недостаточностью II–III по NYHA; 16 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) вне обострения; 16 больных с инфильтративным туберкулезом легких (ТЛ) до проведения противотуберкулезной терапии; 18 относительно здоровых доноров. В плазме крови определяли концентрацию HIF-1 α , HIF-2 α , IL-10 и -13, галектина-2 и -9, IFN γ методом иммуноферментного анализа.

Результаты. При заболеваниях, ассоциированных с хронической гипоксией (у больных ИБС, ХОБЛ, ТЛ), обнаруживаются положительные результаты определения HIF-1 α в крови ($24,00 \pm 8,54$; $75,00 \pm 10,83$; $43,75 \pm 12,40\%$ больных соответственно при «нулевых» значениях показателя у здоровых доноров) на фоне нормальной плазменной концентрации HIF-1 α , а также признаки иммуносупрессии. Иммунологическая недостаточность при ИБС и ТЛ обусловлена дефицитом IFN γ и галектина-2 в ассоциации с избытком галектина-9 (у больных ИБС $1,10 [0,52; 2,60]$ пг/мл; $p = 0,038$) или IL-13 (у пациентов с ТЛ $0,81 [0,79; 1,40]$ пг/мл; $p = 0,043$), а у больных ХОБЛ – профицитом галектина-9 и IL-13 ($8,50 [3,96; 15,00]$ пг/мл; $p = 0,001$ и $2,62 [1,20; 7,58]$ пг/мл; $p = 0,002$ соответственно) при нормальной концентрации IFN γ и галектина-2. Содержание IL-10 в крови проявляет тенденцию к увеличению при ИБС и ХОБЛ.

Заключение. У больных ИБС, ХОБЛ и ТЛ хроническая гипоксия ассоциирована с иммуносупрессией, опосредованной дисбалансом IL-10, IL-13, IFN γ , галектина-2 и -9, в крови и секрецией HIF-2 α , который обладает свойством стимулировать дифференциацию M2-макрофагов, синтезирующих противовоспалительные цитокины.

Ключевые слова: гипоксия, гипоксия-индуцируемый фактор (HIF), ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез, интерлейкины, галектины, иммуносупрессия.

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

✉ Чумакова Светлана Петровна, e-mail: chumakova_s@mail.ru.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект № 18-015-00160.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 5046 от 28.11.2016).

Для цитирования: Чумакова С.П., Уразова О.И., Винс М.В., Шипулин В.М., Пряхин А.С., Букреева Е.Б., Буланова А.А., Кошель А.П., Новицкий В.В. Содержание гипоксия-индуцируемых факторов и медиаторов иммуносупрессии в крови при заболеваниях, ассоциированных с гипоксией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (3): 105–112. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-105-112>.

The content of hypoxia-inducible factors and mediators of immunosuppression in the blood in diseases associated with hypoxia

Chumakova S.P.¹, Urazova O.I.^{1,3}, Vins M.V.¹, Shipulin V.M.^{1,2}, Pryakhin A.S.², Bukreeva E.B.¹, Bulanova A. A.¹, Koshel A.P.^{1,4}, Novitsky V.V.^{1,3}

¹ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634055, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center
111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

³ Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics
40, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

⁴ City Clinical Hospital № 3 named after B.I. Alperovich
3, Nakhimova Str., Tomsk, 634045, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the study was to identify general patterns and features of changes in the content of hypoxia-inducible factors-1 and -2 in association with an imbalance of cytokines (IL-10, IL-13, galectin-2 and -9, IFN-gamma) in the blood in diseases associated with hypoxia.

Materials and methods. We examined 25 patients with coronary heart disease (CHD) with heart failure II-III according to NYHA, 16 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without exacerbation, 16 patients with infiltrative pulmonary tuberculosis (TB) before anti-TB therapy, and 18 relatively healthy donors. Plasma concentrations of HIF-1alpha, HIF-2alpha, IL-10, IL-13, galectins-2 and -9, and IFN-gamma were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. Positive outcomes of quantity determination of HIF-2alpha in the blood ($24.00 \pm 8.54\%$, $75.00 \pm 10.83\%$, $43.75 \pm 12.40\%$ of patients, respectively, against «zero» values in healthy donors) and also signs of immunosuppression at normal plasma concentrations of HIF-1alpha were determined in diseases associated with chronic hypoxia (in patients with CHD, COPD, TB). Immunological insufficiency in CHD and TB is caused by a deficiency of IFN-gamma and galectin-2 in association with an excess of galectin-9 (in patients with CHD $1.10 [0.52; 2.60]$ pg/ml $p = 0.038$) or IL-13 (in patients with TB $0.81 [0.79; 1.40]$ pg/ml, $p = 0.043$), and in patients with COPD it is caused by a surplus of galectin-9 and IL-13 ($8.50 [3.96; 15.00]$ pg/ml, $p = 0.001$ and $2.62 [1.20; 7.58]$ pg/ml, $p = 0.002$, respectively) at normal concentrations of IFN-gamma and galectin-2. The content of IL-10 in the blood tends to increase in CHD and COPD.

Conclusion. In patients with CHD, COPD and TB, chronic hypoxia is associated with immunosuppression mediated by an imbalance of IL-10, IL-13, IFN-gamma, galectins (2 and 9) in the blood and the secretion of HIF-2alpha, which has the property to stimulate the differentiation of M2-macrophages synthesizing anti-inflammatory cytokines.

Key words: hypoxia, hypoxia-inducible factor (HIF), coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, tuberculosis, interleukin, galectin, immunosuppression.

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interests related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Russian Foundation of Basic Research, project No. 18-015-00160.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed informed consent to participate in the study. The study was approved by the local ethics committee of the Siberian State Medical University (Protocol No. 5046 of 28.11.2016).

For citation: Chumakova S.P., Urazova O.I., Vins M.V., Shipulin V.M., Pryakhin A.S., Bukreeva E.B., Bulanova A.A., Koshel A.P., Novitsky V.V. The content of hypoxia-inducible factors and mediators of immunosuppression in the blood in diseases associated with hypoxia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (3): 105–112. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-105-112>.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие увеличилось количество публикаций, посвященных изучению механизмов внутриклеточного сигналинга и процессов межклеточной кооперации при адаптации клеток к гипоксии. При этом большинство источников литературы по данной теме содержит информацию о нарастающем в условиях кислородной недостаточности образовании гипоксия-индуцируемого фактора-1 (HIF-1) [1–4]. Интерес ученых к оценке этого фактора при гипоксии, с одной стороны, обусловлен универсальностью данной реакции (гипоксия относится к типовым патологическим процессам) и, с другой стороны, тем, что кислород-зависимая субъединица HIF-1 α синтезируется в любой ядродержащей клетке организма. После ее взаимодействия с конститутивной субъединицей HIF β образуется транскрипционный фактор HIF-1, который перемещается в ядро клетки и активирует экспрессию генов ферментов гликолиза, антиапоптотических факторов и провоспалительных цитокинов, реализуя стресс-реакцию, включающую быструю адаптацию клетки к условиям дефицита кислорода, ее защиту от гибели и воспалительный ответ [1]. В связи с этим закономерно формируется представление, что гипоксия индуцирует воспаление и активацию иммунокомпетентных клеток.

Несмотря на увеличение доли CD4⁺ Т-лимфоцитов при хронической сердечной недостаточности, как ишемического, так и неишемического генеза, у этих больных обнаруживается дефицит интерферона-гамма (IFN γ) [5], что позволяет думать о качественной неполноценности клеточно-опосредованного иммунитета при гипоксии. Кроме того, при заболеваниях, ассоциированных с гипоксией (в частности, у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), туберкулезом легких (ТЛ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)) отмечается увеличение продукции основного иммуносупрес-

сорного цитокина – трансформирующего фактора роста-бета (TGF β) [6, 7]. Данный цитокин ингибирует Th1-путь иммунного ответа, синтез интерлейкина (IL)-2, а также IL-1 и других провоспалительных цитокинов, подавляет IL-2-зависимую пролиферацию Т-лимфоцитов, активность естественных киллеров и В-лимфоцитов, продукцию активных форм кислорода, но стимулирует дифференцировку иммуносупрессорных Т-регуляторных лимфоцитов, фибробластов, регенерацию тканей и фиброз органов [7, 8]. Поскольку наличие гипоксии при ИБС, ХОБЛ и ТЛ не вызывает сомнений, а профицит TGF β и опосредованные им иммуносупрессия и противовоспалительный ответ, очевидно, не соответствуют эффектам HIF-1, это может быть обусловлено изменением продукции HIF-2, имеющего также две субъединицы HIF β и HIF-2 α . При этом о модуляции синтеза последней при различных заболеваниях, ассоциированных с гипоксией, известно мало, как и о продукции других иммуносупрессорных и противовоспалительных медиаторов, таких как IL-10, IL-13, галектин-9, особенно в сочетании с дисбалансом цитокинов (IFN γ , TGF- β , галектин-2 и др.), стимулирующих иммунитет.

Цель исследования – выявить общие закономерности и особенности изменений содержания, гипоксия-индуцируемых факторов-1 и -2 в ассоциации с дисбалансом иммунорегуляторных цитокинов (IL-10, IL-13, галектин-2 и -9, IFN γ) в крови при заболеваниях, ассоциированных с гипоксией (ИБС, ХОБЛ, ТЛ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 75 человек в возрасте 45–65 лет: 25 больных ИБС и постинфарктным кардиосклерозом (19 мужчин и 6 женщин, средний возраст (52,18 \pm 4,37) лет) с сохранной фракцией выброса левого желудочка и сердечной недостаточностью II–III функционального класса по NYHA; 16 больных с

инфильтративным ТЛ (11 мужчин и 5 женщин, средний возраст $(47,81 \pm 4,12)$ лет) до проведения противотуберкулезной терапии; 16 больных с ХОБЛ вне обострения (12 мужчин и 4 женщины, средний возраст $(53,16 \pm 4,37)$ лет) и 18 относительно здоровых доноров (12 мужчин и 6 женщин, средний возраст $(49,82 \pm 5,19)$ лет), сопоставимых по полу и возрасту с группами пациентов. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения пациентов в исследование было наличие по данным анализа медицинских карт цианоза, одышки, слабости, а также: для больных ИБС – снижение степени насыщения гемоглобина кислородом менее 60% и парциального давления кислорода (pO_2) в венозной крови менее 37 мм рт. ст. [9]; для больных ХОБЛ – снижение объема форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) и индекса Тиффно менее 75%, а для больных ТЛ – снижение $ОФВ_1$ менее 75% и жизненной емкости легких менее 85%, что у больных ХОБЛ и ТЛ соответствует гипоксемии [9, 10]. Критериями исключения больных ИБС, ХОБЛ и ТЛ из исследования были возраст старше 65 или младше 45 лет, наличие гематологических, опухолевых или аутоиммунных заболеваний, вирус иммунодефицита человека, вирусный гепатит, мегалобластная или гипопластическая анемия, острый воспалительный процесс в момент исследования или менее чем за 3 нед до его проведения, лечение противовоспалительными (стероидными и нестероидными), иммуномодулирующими или антибактериальными средствами, отказ от исследования, а также наличие ХОБЛ или ТЛ у больных ИБС и наличие ИБС у пациентов с ХОБЛ или ТЛ.

Материалом для исследования служила гепаринизированная венозная кровь (25 Ед/мл), взятая утром натощак в асептических условиях в объеме 5 мл. Концентрацию цитокинов IL-10, IL-13, IFN γ , галектина-2 и -9, HIF-1 α и HIF α в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа, используя коммерческие наборы: «IL-10-ИФА-БЕСТ», «гамма-IFN-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, г. Новосибирск), Human IL-13 Platinum ELISA (eBioscience, Австрия), Human Galectin-2 ELISA Kit, Human Galectin-9 ELISA Kit, Human HIF-1 α альфа ELISA Kit и Human HIF-2 α альфа ELISA Kit (Clou-Clone-Corp., США).

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с помощью программы Statistica 10.0 и Microsoft Excel (StatSoft Inc., США). Для статистического описания результатов вычисляли медиану (Me), 1-й и 3-й квартили (Q_1 и Q_3); для оценки содержания HIF-2 α в крови рассчитывали выборочную долю встречаемости признака (наличие HIF-2 α в крови) и ее ошибку. С целью сравнительного анали-

за использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Результаты считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показано, что у всех обследованных больных содержание HIF-1 α в крови соответствует норме (таблица). Отсутствие при ИБС, ХОБЛ и ТЛ профицита HIF-1 α в крови на фоне гипоксии (см. критерии включения больных в исследование) можно объяснить формированием при данных заболеваниях хронической, а не острой гипоксии. Показано, что содержание HIF-1 α в клетках и в крови возрастает в ответ на быстрое уменьшение ее оксигенации и уже после нескольких эпизодов гипоксического preconditionирования тканей нормализуется [2]. При хронической гипоксии синтез HIF переключается с HIF-1 на HIF-2: HIF-1 α опосредует провоспалительную реакцию и быструю адаптацию клеток к острой гипоксии, а HIF-2 α запускает пролонгированную приспособительную реакцию тканей к дефициту кислорода, индуцируя неоангиогенез, фиброз и, как следствие, ремоделирование тканей [1, 4].

Сравнительный анализ концентрации HIF-2 α в крови у больных ИБС, ХОБЛ, ТЛ и здоровых лиц оказался затруднительным, так как имелось большое количество вариант с нулевым значением. Согласно данным производителя (Cloud-Clone-Corp., США), изложенным в инструкции к набору реагентов для оценки HIF-2 α , эта молекула в крови здоровых лиц не определяется или ее содержание ниже предела чувствительности набора. Поэтому был проведен сравнительный анализ частот встречаемости значений, отличных от нуля, в группах обследованных лиц. Исследование показало, что при всех трех видах патологии, ассоциированных с гипоксией, у больных, в отличие от здоровых доноров, обнаруживаются положительные результаты определения HIF-2 α в крови (см. таблицу). Наибольшее количество положительных результатов было у пациентов с ХОБЛ, по-видимому, ввиду фиброза стенки бронхов в результате продуктивного воспаления, обструкции дыхательных путей и деструктивных изменений в паренхиме легких. У больных ТЛ частота определения HIF-2 α в плазме крови была несколько ниже, возможно, по причине способности интактных участков легких компенсировать нарушения вентиляции. Наименьшая частота положительных результатов определения HIF-2 α выявлялась у больных ИБС, что, вероятно, объясняется категорией обследованных лиц, у которых фракция выброса левого желудочка была сохранной, и поэтому гипоксия, очевидно, носила повторяющийся (эпизодический)

характер (нарастает при умеренной физической нагрузке и практически отсутствует в покое).

Баланс между HIF-1 и HIF-2 имеет значительное влияние на состояние иммунной системы. Так, накопление HIF-1 в миелоидных клетках способствует синтезу провоспалительных цитокинов, а в лимфоцитах подавляет созревание регуляторных Foxp3⁺ Т-клеток (Treg), обладающих иммуносупрессорной функцией [11]. Повышение концентрации HIF-1 в среде способствует созреванию макрофагов в провоспалительные M1-клетки, профицит HIF-2 поляризует дифференциацию макрофагов в противовоспалительные M2-клетки [4], которые синтезируют спектр противовоспалительных цитокинов, способных индуцировать иммуносупрессию [12]. Учитывая вышесказанное, формирование у больных ИБС, ХОБЛ или ТЛ хронической гипоксии с накоплением HIF-2 α закономерно должно приводить к иммуносупрессии, что объясняет факт избыточной секреции TGF β различными клетками при этих заболеваниях [6, 7].

Анализ цитокинового спектра, а именно различное сочетание медиаторов в крови в зависимости от характера заболевания, подтверждал признаки иммуносупрессии у больных всех трех групп исследования. Так, у больных ИБС регистрировался высокий уровень галектина-9, у пациентов с ТЛ – профицит IL-13, а у лиц, страдающих ХОБЛ, присутствовали оба фактора одновременно. При этом у больных ИБС и пациентов с ТЛ обнаруживался дефицит иммуностимулирующих медиаторов IFN γ и галектина-2, чего не отмечалось у больных ХОБЛ. Содержание IL-10 в крови при ТЛ соответствовало

норме, но у больных ИБС и пациентов с ХОБЛ проявляло отчетливую тенденцию к увеличению IL-10 в крови (см. таблицу).

Увеличение концентрации IL-10 в крови при ИБС и ХОБЛ не достигало уровня статистической значимости различий сравнительно с группой здоровых доноров ($p < 0,05$), возможно, вследствие небольшого количества обследованных больных ХОБЛ и невысокой степени нарушений внутрисердечной гемодинамики при ИБС. В частности, как ранее нами было показано, у больных ИБС, страдающих ишемической кардиомиопатией с пониженной фракцией выброса левого желудочка, регистрируется выраженный профицит IL-10 в крови [13], который подтверждает значимость выявленной в настоящем исследовании тенденции. Поэтому не исключено, что IL-10 при ИБС и ХОБЛ может оказывать свое иммуносупрессорное действие, которое заключается в ингибировании реакций клеточно-опосредованного иммунитета, снижении синтеза IL-2, IL-3, IFN γ , фактора некроза опухоли-альфа, миграции CD4⁺ Т-клеток и антигенпрезентирующих свойств макрофагов и В-лимфоцитов [3, 8]. Связь продукции IL-10 с гипоксией подтверждается наличием в структуре его гена нескольких HIF-1 α -связывающих мотивов и стимуляцией синтеза IL-10 в условиях длительной (22 нед) экспериментальной гипоксии [3]. Пролонгированный характер гипоксии в данном эксперименте и сведения о 48%-й гомологии HIF-1 α и HIF-2 α [1] позволяют предположить IL-10-стимулирующий эффект также и у HIF-2 α , наличие которого обнаруживалось в крови у обследованных нами больных с ИБС и ХОБЛ (см. таблицу).

Таблица

Показатель	Группы обследуемых лиц			
	ИБС	ХОБЛ	ТЛ	Здоровые доноры
HIF-1 α , нг/мл	0,052 [0,041; 0,140] $p = 0,187$	0,078 [0,026; 0,986] $p = 0,912$	0,050 [0,027; 0,092] $p = 0,203$	0,080 [0,052; 0,096]
Доля больных с положительным результатом определения HIF-2 α в крови, %	24,00 \pm 8,54 $p < 0,05$	75,00 \pm 10,83 $p < 0,001$	43,75 \pm 12,40 $p < 0,01$	0
IFN γ , пг/мл	0	0,60 [0; 0,87] $p = 0,364$	0	3,00 [0,50; 5,40]
IL-10, пг/мл	25,00 [23,00; 29,50] $p = 0,113$	27,50 [23,50; 31,00] $p = 0,094$	20,50 [18,50; 22,50] $p = 0,871$	19,50 [18,00; 24,00]
IL-13, пг/мл	0,62 [0,41; 0,84] $p = 0,720$	2,62 [1,20; 7,58] $p = 0,002$	0,81 [0,79; 1,40] $p = 0,043$	0,50 [0,40; 0,75]
Галектин-2, пг/мл	3,18 [2,00; 3,96] $p < 0,001$	11,00 [7,05; 12,10] $p = 0,518$	3,85 [1,55; 10,88] $p = 0,047$	13,50 [11,50; 17,00]
Галектин-9, пг/мл	1,10 [0,52; 2,60] $p = 0,038$	8,50 [3,96; 15,00] $p = 0,001$	0,50 [0; 1,00] $p = 0,419$	0,16 [0; 0,50]

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ТЛ – туберкулез легких, IFN γ – интерферон-гамма, IL – интерлейкин, HIF – гипоксия-индуцируемый фактор, p – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению со здоровыми донорами.

Иммуносупрессорные эффекты галектина-9 в литературе описаны достаточно подробно. В высоких концентрациях он индуцирует апоптоз активированных CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов (но не Th2-клеток), В-лимфоцитов, моноцитов, эндотелиоцитов; в присутствии TGFβ способствует созреванию Foxp3⁺ Т-клеток, а в сочетании с IL-6 ингибирует созревание Th17-лимфоцитов; в умеренных концентрациях способствует секреции цитокинов Th2-профиля и сдвигает баланс CD4⁺/CD8⁺ Т-лимфоцитов в направлении преобладания субпопуляции CD4⁺ клеток, а также активирует адгезию клеток, миграцию нейтрофилов и эозинофилов, дифференциацию дендритных клеток, ангиогенез [14–17]. Галектин-9 широко представлен в организме человека: экспрессируется в мышечной, костной, лимфоидной, нервной тканях, обнаруживается в органах сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и многих других систем; синтезируется эндотелиальными клетками, фибробластами, макрофагами, астроцитами, а также в избытке – опухолевыми клетками [15]. Поскольку в числе клеток-продуцентов галектина-9 определяются фибробласты, то обнаружение избытка этой молекулы в крови у больных ИБС и ХОБЛ, вероятно, объясняется наличием, соответственно, в сердце и бронхолегочной системе очагов фиброза. При инфильтративном ТЛ воспаление развивается по экссудативному типу с явлениями деструкции в легких. Признаки выраженной активации фибробластов и, как следствие, фиброза выявляются только на этапе заживления при регрессии инфильтративных изменений. Это и, учитывая, что пациенты с инфильтративным ТЛ были обследованы нами в фазу разгара болезни, объясняет тот факт, что содержание галектина-9 в их крови сохранялось в пределах нормы (см. таблицу).

IL-13 является противовоспалительным и профибротическим медиатором. Синтезируется он активированными Th2-клетками, и, по некоторым данным, CD8⁺ Т-лимфоцитами, индуцирует выработку TGFβ, эотаксина и муцина, активацию кальций-зависимого хлорного канала 1 (hCLCA1) в эпителиальных клетках бронхов, повышает сократимость их гладкомышечных клеток, стимулирует фибробласты как непосредственно, так и опосредованно через поляризацию созревания макрофагов в M2-клетки, синтезирующие TGFβ [18]. При этом IL-13 активирует пролиферацию и дифференциацию В-клеток, антигенпрезентирующую функцию макрофагов, подавляет секрецию ими провоспалительных цитокинов, синтез IFNγ естественными киллерами, антителозависимую клеточную цитотоксичность [8]. С учетом профибротической роли IL-13, повышение его концентрации у

больных ХОБЛ представляется закономерным, поскольку при этой патологии в бронхах развивается прогрессирующий фиброз. У пациентов, страдающих ИБС, фиброз зоны некроза после инфаркта миокарда на момент исследования уже завершился (инфаркт в анамнезе), что, вероятно, объясняет нормальную концентрацию IL-13 в их крови.

Кроме избытка иммуносупрессорных цитокинов в крови у больных ИБС и ТЛ обнаруживался дефицит галектина-2 и IFNγ (см. таблицу). Последнее демонстрирует подавление Th1-иммунного ответа и смещение баланса Th1/Th2 в направлении Th2-пути, что при ТЛ обусловлено особенностями биологии возбудителя – микобактерий (с целью ускользания от иммунологического надзора за внутриклеточными патогенами) [6], а при ИБС – образованием растворимых окисленных липопротеинов низкой плотности, приобретающих свойства аутоантигенов [19]. При этом негативные для иммунитета последствия недостаточности IFNγ вполне очевидны, так как этот цитокин является ключевым в реализации Th1-иммунного ответа, активирует CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты, естественные киллеры, повышает антигенпрезентирующие свойства макрофагов и их цитотоксичность, стимулирует синтез IL-6, -8, -15, экспрессию адгезивных молекул и др. [8, 20]. Роль галектина-2 в иммунитете однозначно трактовать нельзя. С одной стороны, он является провоспалительным, способствует дифференциации M1-макрофагов и подавляет образование M2-клеток, стимулирует синтез моноцитами провоспалительных цитокинов IL-6, фактора некроза опухоли α, IL-12p40, IFNβ и угнетает продукцию ими TGFβ, матриксных металлопротеиназ 2 и 9, сосудистого фактора роста А, и, как следствие, ангиогенез [21]. С другой стороны, галектин-2 ингибирует миграцию моноцитов/макрофагов и способность последних активировать Т-клетки [21, 22]. В целом IFNγ можно охарактеризовать как провоспалительный цитокин, активирующий Th1-путь адаптивного иммунного ответа и клеточно-опосредованные механизмы деструкции антигена (патогена), а галектин-2 – как медиатор преимущественно врожденного иммунитета.

Дефицит IFNγ и галектина-2 в крови у больных ИБС и ТЛ можно рассматривать как проявление вторичной иммунологической недостаточности, одним из механизмов которой является депрессия созревания и функции провоспалительных M1-макрофагов с преобладанием эффектов M2-клеток. Известно, что оба медиатора служат триггерами дифференциации M1-макрофагов [12, 21], а IL-13 и галектин-9 (их концентрация повышалась соответственно у больных ТЛ и ИБС, см. таблицу) – индукторами об-

разования M2-макрофагов [12, 14]. Однако у больных ХОБЛ не было дефицита IFN γ и галектина-2, но выявлялось сочетанное и выраженное накопление IL-13 и галектина-9 в крови (см. таблицу), что является достаточным условием для дифференциации M2-клеток. При этом спектр секретируемых M2-макрофагами цитокинов включает TGF β , IL-10, IL-13 и др. [12], избыток которых у больных ИБС, ХОБЛ, ТЛ был зарегистрирован нами (см. таблицу 1) и описан в литературе [6, 7]. Ключевым фактором формирования подобного дисбаланса цитокинов при перечисленных заболеваниях, вероятно, является хроническая гипоксия, при которой накопление HIF-2 поляризует дифференциацию макрофагов в M2-клетки [4] и вызывает цитокин-опосредованную иммуносупрессию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При заболеваниях, ассоциированных с хронической гипоксией (ИБС, ХОБЛ, ТЛ), пролонгированная недостаточность кислорода в организме сопровождается накоплением в крови HIF-2 α при нормальном содержании HIF-1 α . Несмотря на провоспалительный эффект кратковременного кислородного голодания органов и тканей и воспалительную природу данных заболеваний, хроническая гипоксия, по-видимому, ассоциирована с HIF-2 α -опосредованной иммуносупрессией. Последний стимулирует дифференциацию макрофагов в M2-клетки, синтезирующие противовоспалительные цитокины. При этом иммуносупрессия при ИБС, ХОБЛ, ТЛ реализуется посредством различных сочетаний медиаторов: при ИБС и ТЛ она обусловлена дефицитом IFN γ и галектина-2 в ассоциации с избытком галектина-9 (у больных ИБС) или IL-13 (у пациентов с ТЛ), а при ХОБЛ – сочетанным профицитом обоих медиаторов в условиях нормального содержания IFN γ и галектина-2 в плазме крови. Содержание IL-10 в крови при ИБС и ХОБЛ проявляет тенденцию к увеличению и может быть дополнительным фактором иммуносупрессии при данных заболеваниях, что требует дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Koh M.Y., Powis G. Passing the baton: the HIF switch. *Trends Biochem. Sci.* 2012; 37 (9): 364–372. DOI: 10.1016/j.tibs.2012.06.004.
- Wan D.Y., Zhang Z., Yang H.H. Cardioprotective effect of miR-214 in myocardial ischemic postconditioning by down-regulation of hypoxia inducible factor 1, alpha subunit inhibitor. *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. 2015; 61 (2): 1–6.
- Kang J.G., Sung H.J., Amar M.J., Pryor M., Remaley A.T., Allen M.D., Noguchi A.C., Springer D.A., Kwon J., Chen J., Park J.H., Wang P.Y., Hwang P.M. Low ambient oxygen prevents atherosclerosis. *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2016; 94 (3): 277–286. DOI: 10.1007/s00109-016-1386-3.
- Lin N., Simon M.C. Hypoxia-inducible factors: key regulators of myeloid cells during inflammation. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (10): 3661–3671. DOI: 10.1172/JCI84426.
- Cappuzzello C., Di Vito L., Melchionna R., Melillo G., Silvestri L., Cesareo E., Crea F., Liuzzo G., Facchiano A., Capogrossi M.C., Napolitano M. Increase of plasma IL-9 and decrease of plasma IL-5, IL-7, and IFN- γ in patients with chronic heart failure. *J. Transl. Med.* 2011; 9: 28. DOI: 10.1186/1479-5876-9-28.
- Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Есимова И.Е. Вторичная иммунологическая недостаточность у больных туберкулезом легких. Иммунодиагностика и иммунотерапия. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2013: 84.
- Москалёв А.В., Рудой А.С., Апчел А.В., Зуева В.О., Казымова О.Э. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора β и иммунопатология. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016; 2 (54): 206–216.
- Белова О.В., Арион В.Я., Сергиенко В.И. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2008; 1: 41–55.
- Сапичева Ю.Ю., Кассиль В.Л. Анализ глазами реаниматолога; под ред. А.М. Овезова. М.: МЕДпресс-информ, 2018: 224.
- Калягин А.Н., Аснер Т.В. Понятие о недостаточности функции внешнего дыхания. Спирография. Диагностика обструктивной и рестриктивной дыхательной недостаточности; под ред. Ю.А. Горяева. Иркутск, 2005: 23.
- Hsiao H.W., Hsu T.S., Liu W.H., Hsieh W.C., Chou T.F., Wu Y.J., Jiang S.T., Lai M.Z. Deltex1 antagonizes HIF-1 α and sustains the stability of regulatory T cells *in vivo*. *Nat. Commun.* 2015; 6: 6353. DOI: 10.1038/ncomms7353.
- Никонова А.А., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М. Характеристика и роль различных популяций макрофагов в патогенезе острых и хронических заболеваний легких *Медицинская иммунология*. 2017; 19 (6): 657–672. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-6-657-672.
- Чумакова С.П., Шипулин В.М., Уразова О.И., Погонченкова Д.А., Винс М.В., Пряхин А.С., Колобовникова Ю.В., Чурина Е.Г., Новицкий В.В. Ишемическая кардиомиопатия: моноциты и медиаторы их дифференциации. *Вестник российской академической медицинской науки*. 2019; 74 (6): 396–404. DOI: 10.15690/vramn1185.
- Enninga E.A., Nevala W.K., Holtan S.G., Leontovich A.A., Markovic S.N. Galectin-9 modulates immunity by promoting Th2/M2 differentiation and impacts survival in patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2016; 26 (5): 429–441. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000281.
- John S., Mishra R. Galectin-9: From cell biology to complex disease dynamics. *J. Biosci.* 2016; 41 (3): 507–534. DOI: 10.1007/s12038-016-9616-y.
- Saigusa R., Asano Y., Nakamura K., Hirabayashi M., Miura S., Yamashita T., Taniguchi T., Ichimura Y., Takahashi T., Yoshizaki A., Miyagaki T., Sugaya M., Sato S. Systemic sclerosis dermal fibroblasts suppress Th1 cytokine production

- via galectin-9 overproduction due to Flil1 deficiency. *J. Invest. Dermatol.* 2017; 137 (9): 1850–1859. DOI: 10.1016/j.jid.2017.04.035.
17. O'Brien M.J., Shu Q., Stinson W.A., Tsou P.S., Ruth J.H., Iozaki T., Campbell P.L., Ohara R.A., Koch A.E., Fox D.A., Amin M.A. A unique role for galectin-9 in angiogenesis and inflammatory arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2018; 20 (1): 31. DOI: 10.1186/s13075-018-1519-x.
18. Seyfizadeh N., Seyfizadeh N., Gharibi T., Babaloo Z. Interleukin-13 as an important cytokine: a review on its roles in some human diseases. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2015; 62 (4): 341–378. DOI: 10.1556/030.62.2015.4.2.
19. Потапнев М.П. Аутофагия, апоптоз, некроз клеток и иммунное распознавание своего и чужого. *Иммунология.* 2014; 35 (2): 95–102.
20. Kak G., Raza M., Tiwari B.K. Interferon-gamma (IFN- γ): Exploring its implications in infectious diseases. *Biomol. Concepts.* 2018; 9 (1): 64–79. DOI: 10.1515/bmc-2018-0007.
21. Yildirim C., Vogel D.Y., Hollander M.R., Baggen J.M., Fontijn R.D., Nieuwenhuis S., Haverkamp A., de Vries M.R., Quax P.H., Garcia-Vallejo J.J., van der Laan A.M., Dijkstra C.D., van der Pouw Kraan T.C., van Royen N., Horrevoets A.J.. Galectin-2 induces a proinflammatory, anti-arteriogenic phenotype in monocytes and macrophages. *PLoS One.* 2015; 10 (4). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4401781/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0124347.
22. Paclik D., Werner L., Guckelberger O., Wiedenmann B., Sturm A. Galectins distinctively regulate central monocyte and macrophage function. *Cell Immunol.* 2011; 271 (1): 97–103. DOI: 10.1016/j.cellimm.2011.06.003.

Вклад авторов

Чумакова С.П. – разработка дизайна исследования, анализ литературы, статистическая обработка результатов исследования и их интерпретация, написание и оформление текста рукописи. Уразова О.И. – разработка дизайна исследования, материально-техническое обеспечение проведения лабораторных исследований, интерпретация результатов, написание текста рукописи. Винс М.В. – пробоподготовка биоматериала, выполнение метода иммуноферментного анализа, анализ литературы. Шипулин В.М. – консультирование по вопросам планирования исследования и интерпретации результатов. Пряхин А.С. – взаимодействие с кардиологическими пациентами, обеспечение клинического материала, поиск литературы. Букреева Е.Б. – обеспечение взаимодействия с пациентами, консультирование по вопросам интерпретации результатов. Буланова А.А. – взаимодействие с пациентами, участие в сборе и подготовке биоматериала, поиск литературы. Кошель А.П. – обеспечение клинического материала, консультирование по вопросам планирования исследования. Новицкий В.В. – консультирование по вопросам интерпретации результатов, корректировка текста рукописи.

Сведения об авторах

Чумакова Светлана Петровна, д-р мед. наук, профессор, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0003-3468-6154.

Уразова Ольга Ивановна, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ; профессор, кафедра комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем, ТУСУР, г. Томск. ORCID 0000-0002-9457-8879.

Винс Мария Васильевна, ассистент, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0003-3076-491X.

Шипулин Владимир Митрофанович, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, науч. руководитель отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; профессор, кафедра госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0003-1956-0692.

Пряхин Андрей Сергеевич, аспирант, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск.

Букреева Екатерина Борисовна, д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-7699-5492.

Буланова Анна Александровна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-2600-1621.

Кошель Андрей Петрович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, СибГМУ; гл. врач, ГКБ № 3 им. Б.И. Альперовича, г. Томск. ORCID 0000-0001-5337-3183.

Новицкий Вячеслав Викторович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, кафедра патофизиологии, СибГМУ; профессор, кафедра комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем, ТУСУР, г. Томск. ORCID 0000-0002-9577-8370.

(✉) **Чумакова Светлана Петровна**, e-mail: chumakova_s@mail.ru.

Поступила в редакцию 10.04.2020

Подписана в печать 16.06.2020