

О.А. Васильева¹, Т.С. Прохоренко², Ю.В. Колобовникова¹, В.С. Полетика¹, О.И. Уразова¹,
Т.Е. Кононова¹, Е.Г. Чурина¹, Г.В. Рейнгардт¹, А.В. Курносенко¹

ГАЛЕКТИН-3 КАК МОДУЛЯТОР ЦИТОКИНОПОСРЕДОВАННОЙ КООПЕРАЦИИ ЛИМФОЦИТОВ IN VITRO

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск

²ОГБУЗ «Томский региональный центр крови», г. Томск

Резюме. Цель работы. Исследовать влияние рекомбинантного галектина-3 на секрецию цитокинов, свойственных различным субпопуляциям лимфоцитов-хелперов (Th1, Th2, Th17, Treg) в культуре in vitro. Материалы и методы. Материалом для исследования служила периферическая кровь от здоровых людей (n=17), из которой выделяли лимфоциты методом градиентного центрифугирования. Лимфоциты культивировали в течение 72 часов в CO₂-инкубаторе с рекомбинантным галектином-3 и активирующими антителами (антиCD3/антиCD28). В супернатантах культур лимфоцитов определяли концентрацию цитокинов (IL-10, IL-13, IL-17A, IL-22, IFN γ , TNF α , TGF β 1) методом иммуноферментного анализа. Результаты. Рекомбинантный галектин-3 усиливал in vitro секрецию лимфоцитами IL-17A, IL-22 в дозе 0,5 мкг/мл, а также IL-13, TNF α и IFN γ в дозах 0,5 мкг/мл и 1 мкг/мл (в большей степени при действии в дозе 0,5 мкг/мл) и угнетал образование IL-17, IL-22 в дозе 1 мкг/мл и IL-10, TGF β 1 при тестировании обеих концентраций. Заключение. Галектин-3 оказывает дозозависимое модулирующее влияние на цитокинсекреторную функцию лимфоцитов здоровых доноров in vitro. Функциональный дисбаланс в лимфоцитах крови при действии рекомбинантного галектина-3 проявляется индукцией секреции провоспалительных цитокинов (IFN γ , IL-17, IL-22, TNF α) и противовоспалительного интерлейкина-13 на фоне подавления образования супрессорных цитокинов IL-10 и TGF β 1. Детальное изучение иммуотропных эффектов галектина-3 в отношении отдельных субпопуляций лимфоцитов актуально с точки зрения разработки новых подходов терапии опухолевых и аутоиммунных заболеваний, сопровождающихся избыточной продукцией данного лектина.

Ключевые слова: галектин-3, цитокины, Т-хелперы, интерлейкины, лимфоциты.

Образец цитирования: Васильева О.А., Прохоренко Т.С., Колобовникова Ю.В., Полетика В.С., Уразова О.И., Кононова Т.Е., Чурина Е.Г., Рейнгардт Г.В., Курносенко А.В. Галектин-3 как модулятор цитокиноопосредованной кооперации лимфоцитов in vitro // Цитокины и воспаление. – 2022. – Т. 19, № 1-4. – С. 21-27.

О.А. Vasil'eva¹, T.S. Prokhorenko², Y.V. Kolobovnikova¹, V.S. Poletika¹, O.I. Urazova¹,
T.E. Kononova¹, E.G. Churina¹, G.V. Reynhardt¹, A.V. Kurnosenko¹

GALECTIN-3 AS A MODULATOR OF CYTOKINE-MEDIATED LYMPHOCYTE COOPERATION IN VITRO

¹Siberian State Medical University, SSMU, Tomsk

²Tomsk Regional Blood Center

Abstract. Aim of the study. To investigate the effect of recombinant galectin-3 on the cytokines secretion of various subpopulations of helper-lymphocytes (Th1, Th2, Th17, Treg) in culture in vitro. Material and methods. The material for the study was peripheral blood from healthy people (n=17), from which lymphocytes were isolated by gradient centrifugation. Lymphocytes were cultured for 72 hours in a CO₂-incubator with recombinant galectin-3 and activating antibodies (antiCD3/antiCD28). The concentration of cytokines (IL-10, IL-13, IL-17A, IL-22, IFN γ , TNF α , TGF β 1) in the supernatants of lymphocyte cultures was determined by enzyme immunoassay. Results. Recombinant galectin-3 in vitro enhanced the secretion of IL-17A, IL-22 by lymphocytes, acting at a dose of 0.5 μ g/ml; IL-13, TNF α and IFN γ at doses of 0.5 μ g/ml and 1 μ /ml (more pronounced when acting at a dose of 0.5 μ g/ml) and inhibited the production of IL-17, IL-22 at a dose of 1 μ g/ml and IL-10, TGF β 1 when testing both concentrations. Conclusion: Galectin-3 has a dose-dependent modulating effect on the cytokine-producing function of healthy donors lymphocytes in vitro. Functional imbalance in blood lymphocytes under the action of recombinant galectin-3 is manifested by induction of pro-inflammatory (IFN γ , IL-17, IL-22, TNF α) and anti-inflammatory (interleukin-13) cytokines secretion, against the background of oppression of the suppressor cytokines (IL-10 and TGF β 1) production. A detailed study of the immunotropic effects of galectin-3 in relation to individual lymphocytes subpopulations is relevant from the view point of development new approaches to the treatment of tumor and autoimmune diseases accompanied by excessive production of this lectin.

Key words: galectin-3, cytokines, T-helper, interleukins, lymphocytes.

Введение

На сегодняшний день известно много биологически активных молекул, обладающих влиянием на иммунную систему, которая, в свою очередь, имеет уникальные инструменты для поддержания иммунологической реактивности организма. Ключевым событием в патогенезе иммунозависимых заболеваний является дифференцировка наивных Т-лимфоцитов в определенный клон клеток. С нарушением механизмов иммунного ответа связано развитие социально значимых аутоиммунных и опухолевых заболеваний. В качестве возможного регулятора иммунного гомеостаза рассматривается галектин-3, который способен влиять на процессы трансдукции сигналов, межклеточную кооперацию и реализацию запрограммированной гибели клеток.

Галектин-3 – низкомолекулярный белок, относящийся к семейству лектинов, который секретируется моноцитами (макрофагами), эпителиальными клетками, клетками тимуса, лимфоузлов, селезенки, а также лимфоцитами, дендритными и опухолевыми клетками. Он функционирует как экстрацеллюлярная молекула и принимает участие в активации различных типов клеток, таких как моноциты, макрофаги, тучные клетки, нейтрофилы и лимфоциты [6].

Основной подход для идентификации и изучения эффекторных функций субпопуляций Т-лимфоцитов заключается в оценке спектра продуцируемых ими цитокинов, что характеризует их природу и функцию. Цитокины регулируют амплитуду и продолжительность воспалительного и иммунного ответов, они действуют в очень низких концентрациях, связываясь с высокоаффинными рецепторами. Избыточная или недостаточная продукция цитокинов является одним из звеньев патогенеза многих заболеваний [2]. Основываясь на этом, уже разработаны и апробированы как рекомбинантные препараты цитокинов, так и антицитокиновые препараты, и в настоящее время ведется поиск новых регуляторов иммунологического баланса.

В качестве регуляторов Т-клеточного гомеостаза в данном исследовании *in vitro* оценивается способность галектина-3 влиять на продукцию основных эффекторных цитокинов Т-лимфоцитов. Основными субпопуляциями лимфоцитов, участвующими в регуляции иммунного ответа, являются Т-хелперы, а именно Th1, Th2, Th17 и Т-регуляторные клетки [3]. Особенностью галектинов является их разнонаправленное действие на клетки в зависимости от их субпопуляционной принадлежности, стадии активации и наличия других костимулирующих сигналов [6].

Предполагается, что галектины, принимая участие в межклеточной кооперации, способны модулировать направление иммунного ответа и

рассматриваются в качестве возможных мишеней для создания новых подходов к терапии патологических процессов, связанных с гиперактивацией или, напротив, недостаточной функцией иммунитета. В связи с этим целью нашей работы явилось исследование влияния рекомбинантного галектина-3 на секрецию цитокинов, свойственных различным субпопуляциям лимфоцитов-хелперов (Th1, Th2, Th17, Treg) в культуре *in vitro*.

Материалы и методы

Материалом для исследования служила периферическая кровь от здоровых людей обоего пола ($n=17$), средний возраст которых составил 26 ± 4 года. Взятие крови производилось утром натощак из локтевой вены в количестве 20 мл в вакуумные пробирки с антикоагулянтом КЗ-ЭДТА. Из цельной крови методом градиентного центрифугирования с использованием фиколла ($\rho=1,077$) выделяли лимфоциты. Количество выделенных клеток стандартизировали до $2,0 \times 10^6$ /мл, разбавляя полной питательной средой RPMI-1640 (ЗАО «Вектор», Новосибирск). Культивирование клеток проводили в специализированных 48-луночных стерильных планшетах с крышкой (BD Falcon™, США) в CO_2 -инкубаторе. Для оценки влияния галектина-3 на секрецию цитокинов лимфоцитами в ходе предварительных экспериментов определили оптимальные дозы данного лектина для воздействия на клетки. Для этого воспользовались рекомендациями производителя рекомбинантного галектина-3 (RnD Systems, США) и имеющимися данными литературы. Экспериментально были протестированы следующие концентрации галектина-3: 0,1; 0,5; 1,0; 2,0; 2,5; 5,0 мкг/мл. Оценивали влияние данных доз рекомбинантного галектина-3 на апоптоз лимфоцитов. В результате определения концентраций галектина-3, индуцирующих апоптотическую гибель лимфоцитов, нами были выбраны две концентрации (1,0 и 0,5 мкг/мл) – в 2 и 4 раза ниже проапоптотических, которые в дальнейшем использовались в эксперименте. Для оценки влияния галектина-3 на секрецию цитокинов Th-лимфоцитами выделенные клетки культивировали в течение 72 ч. с рекомбинантным галектином-3 (в дозах 0,5 и 1,0 мкг/мл) вместе с активирующими антителами. Для активации клеток использовали моноклональные антитела – антиCD3/антиCD28 (BD Pharmingen™, США), имитирующие взаимодействие Т-лимфоцитов с антигенпрезентирующими клетками в дозах 1 и 2 мкг/мл соответственно. Контролем служила культура клеток без добавления галектина-3. За 4 ч. до окончания инкубации в культуры клеток добавляли стимуляторы форболмиристил-ацетат (ФМА) в дозе 50 нг/мл и кальция иономицин в дозе 1 мкг/мл. После окончания культивирования

среду с клетками переносили из лунок планшета в пробирки типа эппендорф, центрифугировали 10 мин. при 1500 об./мин. и супернатант использовали для детекции цитокинов. Измеряли концентрацию интерлейкинов (IL) 10, IL-13, IL-17A, IL-22, интерферона (IFN) γ , трансформирующего ростового фактора (TGF) β 1, фактора некроза опухоли (TNF) α в культуральных супернатантах методом твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич» согласно протоколам фирмы-производителя (RnDSystems, США). Результаты выражали в пг/мл. В случае получения значений, превышающих диапазон линейности набора, производилось кратное разведение образцов (от 2 до 10 раз) и повторное проведение анализа с умножением результата на фактор разведения.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью стандартного пакета программ Statistica for Windows (Version 10.0) фирмы StatSoft Inc. Оценку нормальности распределения полученных результатов проводили с использованием критерия Шапиро Вилка. Достоверность различий ($p < 0,05$) оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Данные представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q1–Q3).

Результаты исследований

Накопление знаний о практическом применении галектинов для регуляции функциональной активности Т-хелперов на сегодняшний день приобретает практическую значимость, поскольку установление природы факторов, которые осуществляют контроль функционирования Т-клеток, причастных к патогенезу аутоиммунных, аллергических и опухолевых заболеваний, считается современным фармакологическим подходом для терапии иммунонезависимых заболеваний.

Ключевым моментом специализации клеток является смена профиля экспрессируемых генов, на которые оказывают влияние внутриклеточные сигнальные каскады, а конкретно их конечные продукты – транскрипционные факторы. Модель культивирования *in vitro*, выбранная нами, воспроизводит условия дифференцировки CD4⁺-лимфоцитов под влиянием сигналов от микроокружения и дендритных клеток при активации, которые мы имитировали с помощью антител к CD3 и CD28. В процессе активации клеток и воздействия галектина-3 менялся и спектр секретируемых цитокинов.

Так, инкубация мононуклеарных лейкоцитов с галектином-3 сопровождалась значительным повышением образования IFN γ – цитокина, продуцируемого преимущественно Th1-клетками: в 1,5 раза при

действии галектина-3 в дозе 0,5 мкг/мл и в 1,3 раза – при дозе 1 мкг/мл относительно соответствующих значений в контроле (табл. 1). Однонаправленные изменения отмечались и в секреции TNF α мононуклеарными лейкоцитами: добавление галектина-3 в культуральную среду сопровождалось увеличением концентрации данного цитокина в 1,8 раза по сравнению с контролем независимо от дозы галектина-3.

Анализ результатов проведенного исследования позволил установить стимулирующее действие галектина-3 на секрецию IL-13 – Th2-ассоциированного цитокина. Так, при добавлении в культуру мононуклеарных лейкоцитов галектина-3 в дозе 0,5 мкг/мл концентрация IL-13 была в 3,5 раза выше соответствующих значений в контроле. При увеличении дозы до 1 мкг/мл уровень секреции IL-13 снижался в 2,4 раза по сравнению с таковым при действии галектина-3 в дозе 0,5 мкг/мл, но при этом оставался в 1,5 раза выше контрольных значений (табл. 1).

Концентрация IL-17A – основного цитокина, продуцируемого Th17-лимфоцитами, – в контроле на третьи сутки культивирования составила 5492,5 (4647,8–6643,5) пг/мл. При этом действие галектина-3 на секрецию данного цитокина оказалось сильно зависимым от дозы, а именно при действии 0,5 мкг/мл галектина-3 происходило статистически значимое увеличение концентрации IL-17A в супернатантах клеточных культур, тогда как влияние галектина-3 в дозе 1 мкг/мл характеризовалось 3-кратным снижением содержания IL-17A относительно контрольных значений.

Сходные изменения обнаруживались относительно секреции IL-22, который также является профильным цитокином Th17-лимфоцитов. Под влиянием галектина-3 в дозе 0,5 мкг/мл происходило ее увеличение в 2,5 раза по сравнению с контролем. С увеличением дозы галектина-3 до 1 мкг/мл отмечалось достоверное снижение концентрации IL-22 в супернатантах по сравнению с действием галектина-3 в меньшей дозе, однако уровень IL-22 оставался достоверно выше такового в контрольной культуре клеток (табл. 1).

Для установления влияния галектина-3 на функциональную активность Т-регуляторных лимфоцитов мы оценивали концентрацию двух супрессорных цитокинов: IL-10 и TGF β 1. При исследовании влияния галектина-3 на концентрацию IL-10 было выявлено значительное дозозависимое снижение содержания данного цитокина. При добавлении в культуральную среду исследуемого лектина в дозах 0,5 и 1 мкг/мл уровень IL-10 соответственно уменьшался в 4,8 и 10,8 раза относительно контрольных значений показателя (табл. 1).

Содержание трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ при действии обеих тестируемых концентраций галектина-3 достоверно снижалось по сравнению с контролем, но различий в зависимости от дозы выявлено не было (табл. 1).

Таким образом, рекомбинантный галектин-3 *in vitro* повышал секрецию лимфоцитами IL-17A, IL-22, действуя в дозе 0,5 мкг/мл; IL-13, TNF α и IFN γ в дозах 0,5 мкг/мл и 1 мкг/мл (более значительно при действии в дозе 0,5 мкг/мл) и угнетал образование IL-17, IL-22 в дозе 1 мкг/мл и IL-10, TGF $\beta 1$ при тестировании обеих концентраций.

В целом влияние рекомбинантного галектина-3 является дозозависимым, и с увеличением его концентрации до 1 мкг/мл степень стимулирующего влияния на Th-лимфоциты становится менее выраженной, и преобладает ингибирующее действие на лимфоциты, что может быть обусловлено активацией апоптотической гибели клеток.

Результаты и обсуждение

Анализируя полученные результаты, следует отметить, что под влиянием галектина-3 отмечалась стимуляция секреции провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF α , IL-17, IL-22) и закономерное угнетение образования супрессорных цитокинов (IL-10, TGF $\beta 1$). При этом известно, что продукция цитокинов напрямую зависит от экспрессии транскрипционных факторов, определяющих дифференцировку лимфоцитов. Так, ранее было показано, что под действием рекомбинантного галектина-3 происходит активация экспрессии мРНК транскрипционных факторов Gata-3 (Th2) и Rorc (Th17) и угнетение реципрокных факторов транскрипции Tbet (Th1) и FoxP3 (Treg) соответственно [14].

IFN γ является сильнейшим индуктором макрофагов, в результате чего возрастает их фагоцитарная и микробицидная активность, проявляется

Таблица 1

Концентрация цитокинов в супернатантах суспензионной культуры лимфоцитов здоровых доноров при действии рекомбинантного галектина-3, Me (Q1-Q3)

Концентрация цитокинов, пг/мл	Условия культивирования клеток <i>in vitro</i>		
	Контроль (интактная культура)	При добавлении галектина-3 в дозе 0,5 мкг/мл	При добавлении галектина-3 в дозе 1,0 мкг/мл
IFN γ	6097,1 (3920,4-7216,6)	9116,2 (8218,2-9724,7) P=0,005	7930,6 (7532,8-10395) P=0,005
TNF α	11321,8 (9326,3- 13253,6)	20280,9 (18453,6- 21035,4) P=0,017	20271,82 (16490,0- 21599,1) P=0,017
IL-13	246,9 (130,8-323,6)	919,5 (564,9-1200,5) P=0,005	374,2 (230,1-460,3) P=0,005 P ₁ =0,009
IL-17A	5492,5 (4647,8-6643,5)	6568,5 (5314,4-8020,6) P=0,011	1802,5 (832,2-3046,7) P=0,011 P ₁ =0,007
IL-22	1061,3 (234,0- 1150,4)	2714,0 (603,1- 3383,1) P=0,017	1201,3 (501,3- 1417,6) P=0,017 P ₁ =0,017
IL-10	2204,8 (1574,5-2391,9)	453,4 (137,3-823,4) P=0,005	203,4 (76,5-466,7) P=0,005 P ₁ =0,011
TGF β_1	17444,3 (15596,0-23109,3)	13789,3 (11314,3-17941,0) P=0,017	15716,0 (13251,0-17439,3) P=0,027

Примечание: P – уровень значимости различий по сравнению с аналогичным показателем в контроле; P1 – при добавлении галектина-3 в дозе 0,5 мкг/мл.

антигенпрезентирующая функция, а также способность секретировать белки системы комплемента и цитокины. Кроме этого, IFN γ активирует NK-клетки, в результате чего усиливается цитоллиз клеток-мишеней. IFN γ повышает также экспрессию молекул HLA-I и HLA-II на различных клетках, способствуя представлению антигена Т-лимфоцитам. Еще одним важным провоспалительным цитокином является TNF α . Локальное высвобождение TNF приводит к повышению миграции клеток, активации фагоцитоза, повышенной продукции других провоспалительных цитокинов, реэкспрессии HLA I/II, сдвигу иммунного ответа в направлении Th1-реакций [2].

Таким образом, индукция продукции иммунорегуляторных цитокинов IFN γ и TNF α под влиянием галектина-3 является весьма полезным эффектом для обеспечения адекватной защиты организма от внутриклеточных патогенов.

Под действием галектина-3 в дозе 0,5 мкг/мл также наблюдалась стимуляция секреции IL-17A и IL-22 – маркерных провоспалительных цитокинов Th17-лимфоцитов. IL-17A опосредует свои эффекты через рецептор IL-17R, который экспрессируется многими клетками – лимфоцитами, фибробластами, моноцитами, эндотелиальными клетками сосудов. IL-17A участвует в реализации воспаления синергично с TNF α и играет важную патогенетическую роль в развитии аутоиммунной патологии, прежде всего, аутоиммунного колита, болезни Крона, рассеянного склероза (модель на мышах – экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит), ревматоидного артрита и псориаза [4]. Интерлейкин-22 по своей биологической активности отдаленно напоминает IL-10, но в отличие от него не подавляет секрецию провоспалительных цитокинов моноцитами в ответ на внедрение антигена. Секреция IL-22 находится под контролем TGF β . Данный цитокин играет важную роль в координации как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа. Отмечено, что при некоторых состояниях провоспалительная активность IL-22 сочетается с коэкспрессией IL-17 [15].

К биологическим эффектам IL-17 относятся: индукция выделения провоспалительных цитокинов, в частности IL-2, повышение экспрессии IL-6 и CXCL-1 в фибробластах эпителия дыхательных путей. Роль IL-17 и Th17 чрезвычайно важна для состояния поверхности слизистых оболочек различной локализации, так как IL-17 индуцирует сигналы, опосредующие провоспалительную реакцию, привлечение нейтрофилов и мобилизацию различных антимикробных факторов [4]. Исследователями на модельных мышах с аутоиммунным гепатитом показано, что галектин-3 усиливает продукцию IL-17A и

снижает концентрацию IL-10, а также способствует активации Т-лимфоцитов, NK и дендритных клеток и индуцирует апоптоз мононуклеарных лейкоцитов, что сопровождается более тяжелым течением заболевания [9].

Таким образом, действие галектина-3 распространяется на группу взаимосвязанных цитокинов, вызывая однонаправленные изменения секреции синергичных цитокинов, например, IL-17 и TNF α , IL-17 и IL-22.

Повышение концентрации IL-13 под действием галектина-3 свидетельствует об активации Th2-лимфоцитов, что согласуется с данными литературы. Участие галектина-3 в Th2-поляризации иммунного ответа было продемонстрировано в опытах на мышах с атопическим дерматитом с нокаутом гена галектина-3 (gal3 $^{-/-}$). Исследователями у нокаутированных животных регистрировался более низкий уровень IgE, чем у особей дикого типа (gal3 $^{+/+}$), а иммунный ответ развивался по пути Th1 [10]. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что галектин-3, индуцируя продукцию IL-13, может способствовать развитию аллергических заболеваний.

Негативный контроль провоспалительной активности адаптивных и врожденных иммунных клеток осуществляют регуляторные Т-лимфоциты, в том числе Treg-клетки. Treg, обладая иммуносупрессорной активностью, играют важную роль в патогенезе рецидивирующих и персистирующих инфекций, аллергических болезней, а также злокачественных новообразований, реакциях «трансплантат против хозяина» [7]. Однако полученные нами данные свидетельствуют о супрессорном действии галектина-3 на популяцию Treg, характеризующемся снижением секреции основных ингибиторных цитокинов – IL-10 и TGF β 1.

Согласно мнению ряда авторов, IL-10, ключевой цитокин, экспрессируемый также Tr1-подгруппой регуляторных Т-лимфоцитов, является иммуносупрессорным цитокином, подавляющим как Th1, так и Th2-зависимый иммунный ответ [13]. Были проведены исследования по влиянию галектина-3 на функциональную активность различных субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов при инфицировании мышей возбудителем лейшманиоза. Так, у мышей с нокаутом гена галектина-3 концентрация IL-10 и количество Treg в лимфатических узлах и очагах инфекции было выше, чем у мышей дикого типа, что сопровождалось более тяжелым течением заболевания [8]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами действия рекомбинантного галектина-3 на Treg *in vitro*.

IL-10, кроме ингибирования дифференцировки Th1, также подавляет образование Th17 и экспрессию ROR γ t и IL-17 [5]. По нашим данным, галектин-3

уменьшал секрецию IL-10 и не оказывал супрессорного влияния на Th17-лимфоциты, а напротив, приводил к усилению продукции интерлейкина-17 лимфоцитами. Сходные результаты описаны в литературе: так, например, в эксперименте F. L. Tana et al. (2021) с мышами, инфицированными *Brucella abortus*, была показана повышенная экспрессия галектина-3, который модулировал уровень провоспалительных цитокинов [12].

Активация Th17-лимфоцитов и подавление Т-регуляторных клеток под влиянием галектина-3 может способствовать развитию аутоиммунных заболеваний и прогрессии опухолевого роста. В настоящее время галектин-3 рассматривается как маркер опухолевой трансформации клеток. Исследования рака щитовидной железы, толстой кишки и желудка показали, что экспрессия галектина-3 возрастает пропорционально прогрессированию роста клеток опухолей [1]. Галектин-3 играет роль проопухолевого фактора, помогая ускользать от иммунного надзора, в том числе посредством его влияния на цитокиноопосредованную кооперацию лимфоцитов [11].

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что галектин-3 оказывает дозозависимое модулирующее влияние на цитокинсекреторную функцию лимфоцитов здоровых доноров *in vitro*. Функциональный дисбаланс в лимфоцитах крови при действии рекомбинантного галектина-3 проявляется индукцией образования провоспалительных цитокинов (IFN γ , IL-17, IL-22, TNF α) и противовоспалительного интерлейкина-13 на фоне подавления продукции супрессорных цитокинов IL-10 и TGF β 1.

Детальное изучение иммуотропных эффектов галектина-3, реализуемых в отношении отдельных (в том числе минорных) субпопуляций лимфоцитов актуально с точки зрения разработки новых подходов терапии опухолевых и аутоиммунных заболеваний, связанных с дисрегуляцией основных функций иммунной системы (защитной, акцептивной, регуляторной) и сопровождающихся избыточной продукцией данного лектина.

Список литературы / References

1. Полетика В.С., Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Васильева О.А., Дмитриева А.И., Янкович К.И., Новицкий В.В., Рябова Л.М., Грищенко М.Ю. Роль галектина-1, -3 в механизмах дисрегуляции Т-клеточного звена иммунного ответа при раке толстого кишечника // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т.19, № 3. – С. 76–82.
2. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 2. – С. 16-21.

3. Ярилин А.А. Транскрипционные регуляторы дифференцировки Т-хелперов // Иммунология. – 2010. – № 3. – С. 153-168.
4. Chen K. Kolls J.K. Interleukin-17A (IL17A). *Gene*, 2017, Vol. 30, pp. 8-14.
5. Bettelli E., Carrier Y., Gao W., Korn T., Strom T.B., Oukka M., Weiner H.L., Kuchroo V.K. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector Th17 and regulatory T cells. *Nature*, 2006, Vol. 441, pp. 235–238.
6. Compagno D., Tiraboschi C., Garcia J.D., Rondón Y., Corapi E., Velazquez C. Laderach D.J. Galectins as Checkpoints of the Immune System in Cancers, Their Clinical Relevance, and Implication in Clinical Trials. *Biomolecules*, 2020, Vol. 10, no 5, pp. 750-774.
7. Di Giovangiulio M., Rizzo A., Franzè E., Caprioli F., Facciotti F., Onali S., Favale A., Stolfi C., Fehling H. J., Monteleone G., Fantini M. C. Tbet Expression in Regulatory T Cells Is Required to Initiate Th1-Mediated Colitis. *Frontiers in immunology*, 2019, Vol.10, pp. 2158-2173.
8. Fermino M.L., Dias F.C., Lopes C.D., Souza M.A., Cruz Â.K., Liu Fu-T., Chammas R., Roque-Barreira M.C., Rabinovich G. A., Bernardes E.S. Galectin-3 negatively regulates the frequency and function of CD4(+) CD25(+) Foxp3(+) regulatory T cells and influences the course of Leishmania major infection. *Eur. J. Immunol.*, 2013, Vol. 43, pp. 1806–1817.
9. Radosavljevic G., Volarevic V., Jovanovic I., Milovanovic M., Pejnovic N., Arsenijevic N., Hsu D.K., Lukic M.L. The roles of Galectin-3 in autoimmunity and tumor progression. *Immunol Res.*, 2012, Vol. 52, no 1-2, pp. 100-110.
10. Saegusa J., Daniel K., Chen H. Y., Yu Lan, Fermin Agnes, Fung Maxwell A, Liu Fu-Tong. Galectin-3 Is Critical for the Development of the Allergic Inflammatory Response in a Mouse Model of Atopic Dermatitis. *The American Journal of Pathology*, 2009, Vol. 174, no 3, pp. 922–931.
11. Sciacchitano S., Lavra L., Morgante A. Ulivieri A., Magi F., Francesco G.P., Bellotti C., Salehi L.B., Ricci A. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, Vol. 19, no 2, pp. 379-438.
12. Tana F.L., Guimarães E.S., Cerqueira D.M., Campos P.C., Gomes M.T.R., Marinho F.V., Oliveira S.C. Galectin-3 regulates proinflammatory cytokine function and favours *Brucella abortus* chronic replication in macrophages and mice. *Cell Microbiol.*, 2021, Vol.23, no.10, pp.1-24.
13. Trinchieri G. Interleukin-10 production by effector T cells: Th1 cells show self-control. *J. Exp. Med.*, 2007, Vol. 204, no. 2, pp. 239–243.
14. Vasil'eva O.A., Yakushina V.D., Ryazantseva N.V., Novitsky V.V., Tashireva L.A., Starikova E.G., Zima A.P., Prokhorenko T.S., Krasnova T.U., Nebesnaya I.S. Regulation of Gene Expression of CD4+ T Lymphocyte Differentiation Transcription Factors by Galectin-3 *in vitro*. *Molecular Biology*, 2013, Vol. 47, no 6, pp. 879–884.
15. Zenewicz, L.A., Flavell, R.A. Recent advances in IL-22 biology. *International Immunology*, 2011, Vol. 23, no. 3, pp. 159–163.

Сведения об авторах:

Васильева О. А., канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики.

Прохоренко Т. С., канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики

Колобовникова Ю. В., д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патофизиологии, и.о. зав. кафедрой нормальной физиологии.

Полетика В. С., канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии.

Уразова О. И., д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой патофизиологии.

Кононова Т. Е., канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии.

Чурина Е. Г., д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии.

Рейнгарт Г. В., аспирант кафедры патофизиологии.

Курносенко А. В., аспирант кафедры патофизиологии.

Автор для переписки

Васильева Ольга Александровна, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, тел. 8-906-947-35-73; e-mail: vasiljeva-24@yandex.ru.