

СОДЕРЖАНИЕ ГАЛЕКТИНОВ-2, -9 И СУБПОПУЛЯЦИЙ МОНОЦИТОВ КРОВИ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ ИНФЕКЦИОННОГО И НЕИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА

© 2019 г. С. П. Чумакова, М. В. Винс*, О. И. Уразова, Е. Б. Букреева, А. А. Буланова, Е. Г. Чурина, А. В. Ситникова, В. В. Новицкий

*E-mail: wmw_1991@mail.ru

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздрава РФ, Томск, Россия

Поступила: 27.02.2019. Принята: 12.03.2019

Обследовано 15 больных инфильтративным туберкулезом легких (ТЛ), 16 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и 12 здоровых доноров, в крови которых оценивали относительное количество CD14^{hi}CD16⁻, CD14^{hi}CD16^{lo}, CD14^{lo}CD16^{lo} и CD14^{lo}CD16⁻ моноцитов методом проточной цитофлуориметрии и концентрацию галектинов-2 и -9 методом иммуноферментного анализа. Показано, что для ТЛ характерно увеличение числа CD14^{hi}CD16^{lo} моноцитов, дифференцирующихся из CD14^{hi}CD16⁻ клеток, при снижении концентрации галектина-2 и количества CD14^{lo}CD16⁻ моноцитов в крови. При ХОБЛ отмечается увеличение концентрации галектина-9 и доли CD14^{hi}CD16⁻ моноцитов на фоне дефицита остальных субпопуляций этих клеток в крови.

Ключевые слова: галектины, субпопуляции моноцитов, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез

DOI: 10.31857/S102872210006502-7

Адрес: 634050 Томск, Московский тр., 2, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, кафедра патофизиологии, Винс Мария Васильевна. Тел.: +7(3822) 901101, доб.1742, 89138472993 (моб.).

E-mail: wmw_1991@mail.ru

Авторы:

Чумакова С. П., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия;

Винс М. В., ассистент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия;

Уразова О. И., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия;

Букреева Е. Б., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия;

Буланова А. А., к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия;

Чурина Е. Г., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия.

Ситникова А. В., аспирант кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия;

Новицкий В. В., д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия.

зиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Известно, что галектины влияют на созревание иммунокомпетентных клеток. Так, галектин-2 способствует генерации M1-макрофагов, угнетает M2-клетки и модулирует ангиогенез [1], а галектин-9 индуцирует образование M2-макрофагов и Th2-лимфоцитов [2]. Возможно, дифференцировка моноцитов крови на субтипы то же подвержена регуляции галектинами [3]. Поскольку эти клетки принимают активное участие в защите организма от инфекционных (например, при туберкулезе легких, ТЛ) и неинфекционных агентов (например, при хронической обструктивной болезни легких, ХОБЛ), то галектины могут определять характер их реагирования при действии стимулов различной природы.

Цель работы – провести комплексную оценку изменений содержания галектинов-2 и -9 и отдельных субпопуляций моноцитов в крови

при заболеваниях легких инфекционного и неинфекционного генеза, ассоциированных с дыхательной гипоксией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.

Обследовано 15 больных (11 мужчин и 4 женщины) в возрасте $47,81 \pm 3,12$ лет с инфильтративным ТЛ до проведения противотуберкулезной терапии, 16 больных (10 мужчин и 6 женщин) в возрасте $52,16 \pm 4,37$ лет с эмфизематозной формой ХОБЛ и 12 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту. Венозную кровь в объеме 5 мл забирали утром натощак и стабилизировали гепарином (25 МЕ/мл). В крови определяли относительное количество классических ($CD14^{hi}CD16^{-}$), промежуточных ($CD14^{hi}CD16^{lo}$), неклассических ($CD14^{lo}CD16^{lo}$) и переходных ($CD14^{lo}CD16^{-}$) моноцитов методом проточной цитометрии (цитофлуориметр «Accuri C6» «BD Biosciens», США), принимая за 100% все клетки, положительные по CD14. Использовали моноклональные антитела CD14-FITC и CD16-PE («BD Biosciens», США) и лизирующий раствор («BD Biosciens», США), согласно инструкциям производителя. Содержание галектинов-2 и -9 в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «Human Galectin-2 ELISAKit» и «Human Galectin-9 ELISAKit» («Clou-Clone-Corp», США). Статистический анализ проводили с помощью критерия Манна-Уитни и коэффициента корреляции Спирмена. Результаты считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показано, что у больных ХОБЛ определяется увеличение численности классических (до $80,56 (77,60; 83,55)\%$, $p < 0,05$) и дефицит промежуточных ($10,38 (9,36; 11,26)\%$, $p < 0,05$), неклассических ($6,03 (5,24; 6,77)\%$, $p < 0,05$) и переходных ($2,14 (1,41; 3,92)\%$, $p < 0,05$) моноцитов в крови по сравнению с нормой (соответственно $67,75 (64,34; 70,65)$, $14,36 (12,06; 14,98)$, $10,07 (9,34; 13,84)$ и $6,80 (5,03; 6,87)\%$). У больных ТЛ обнаруживалось повышение числа промежуточных моноцитов (до $26,24 (22,38; 42,88)\%$, $p < 0,01$) при недостаточности количества переходных клеток ($1,77 (1,36; 3,74)\%$, $p < 0,01$) и нормальном содержании классических и неклассических моноцитов. Взаимосвязь между численностью классических и промежуточных моноцитов у больных ХОБЛ ($r = -0,63$; $p < 0,05$) и ТЛ ($r = -0,72$; $p < 0,01$) отражает способность классических моноцитов

к ускоренному созреванию в промежуточные клетки при патологии (у здоровых доноров подобная связь отсутствовала). Вероятно, антигенная стимуляция моноцитарно-макрофагальной системы (при ТЛ) вызывает ускоренную дифференцировку классических моноцитов в промежуточные клетки, способные к презентации антигена [4], а действие факторов неантигенной природы (при ХОБЛ) блокирует этот процесс, опосредуя накопление активно фагоцитирующих моноцитов [4]. В крови больных ТЛ отмечался дефицит галектина-2 ($3,85 (1,55; 10,88)$ пг/мл, $p < 0,05$ против $13,50 (11,50; 17,00)$ пг/мл в контроле) и соответствующий норме ($0,16 (0,00; 1,50)$ пг/мл) уровень галектина-9. У больных ХОБЛ, напротив, отмечался избыток галектина-9 ($8,50 (3,96; 15,00)$ пг/мл, $p < 0,001$ по сравнению с контролем) в сочетании с нормальной концентрацией галектина-2 в крови. Увеличение содержания галектина-9 в крови при ХОБЛ может быть обусловлено фиброзом в легких, поскольку данная молекула синтезируется фибробластами [5]. Следовательно, профицит галектина-9 ассоциирован с активацией созревания классических моноцитов, а недостаточность галектина-2 — со стимуляцией дифференцировки промежуточных моноцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Субпопуляционный состав моноцитов крови при ТЛ характеризуется увеличением числа промежуточных моноцитов, дифференцирующихся из классических клеток, при снижении концентрации галектина-2 и количества переходных моноцитов в крови. При неинфекционной патологии легких (ХОБЛ), отмечается увеличение концентрации галектина-9 и численности классических моноцитов на фоне дефицита остальных субпопуляций этих клеток в крови.

Исследование поддержано грантами РФФИ (договор № 18-015-00160/18) и Совета по грантам Президента РФ (НШ-2690.2018.7 и МД-2788.2019.7).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. 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 PouwKraan 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, e0124347.
2. Enninga E. A., Nevala W. K., Holtan S. G., Leontovich A. A., Markovic S. N. Galectin-9 modulates im-

- munity by promoting Th2/M2 differentiation and impacts survival in patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res.*, 2016, 26, 5, 429–441.
3. *Barisionea C., Garibaldia S., Ghigliottia G., Fabbia P., Altieria P., Casalea M., Spallarossaa P., Berteroa G., Balbia M., Corsigliab L., Brunellia C.* CD14CD16 monocyte subset levels in heart failure patients. *Dis. Markers*, 2010, 115–124.
 4. *Ханин А.Л., Кравец С.Л.* Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: актуальная проблема в реальной практике (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*, 2017, 6, 60–70. [*Khanin A. L., Kravets S. L.* Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis: an actual problem in real practice (literature review). *Herald of modern clinical medicine*, 2017, 6, 60–70.]
 5. *Chihara M., Kurita M., Yoshihara Y., Asahina A., and Yanaba K.* Clinical Significance of Serum Galectin-9 and Soluble CD155 Levels in Patients with Systemic Sclerosis. *J Immunol Res.* 2018, 9473243.

CONTENT OF GALECTINS-2, -9 AND SUBPOPULATIONS OF BLOOD MONOCYTES IN PATHOLOGY OF LUNG INFECTIOUS AND NON-INFECTIOUS GENESIS

© 2019 S. P. Chumakova, M. V. Vins*, O. I. Urazova, E. B. Bukreeva, A. A. Bulanova, E. G. Churina, A. V. Sitnikova, V. V. Novitsky

*E-mail: wmw_1991@mail.ru

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Received: 27.02.2019. **Accepted:** 12.03.2019

15 patients with infiltrative pulmonary tuberculosis (TB), 16 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and 12 healthy donors were examined. Amount of CD14^{hi}CD16⁻, CD14^{hi}CD16^{lo}, CD14^{lo}CD16^{lo} and CD14^{lo}CD16⁻ monocytes in the blood was evaluated by flow-cytometry, and galectin-2 and -9 concentration was measured by ELISA. Increase in the number of CD14^{hi}CD16^{lo} monocytes, differentiated from the CD14^{hi}CD16⁻ cells, and decrease in the content of galectin-2 and CD14^{lo}CD16⁻ monocytes in the blood were characteristic of TB. In COPD, an increase in the concentration of galectin-9 and the proportion of CD14^{hi}CD16⁻ monocytes against the background of deficiency of other their subpopulations in the blood was noted.

Key words: galectins, monocytes subpopulations, chronic obstructive pulmonary disease, tuberculosis

Authors:

Chumakova S. P., Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Pathophysiology, SSMU, Tomsk, Russia;

Vins M. V., ☒ Assistant at the Department of Pathophysiology, SSMU, Tomsk, Russia. **E-mail:** wmw_1991@mail.ru;

Urazova O. I., Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Pathophysiology, SSMU, Tomsk, Russia;

Bukreeva E. B., Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics with the course of therapy of the Pediatric faculty, SSMU, Tomsk, Russia;

Bulanova A. A., PhD of Medical Sciences, Assistant of the Department of Internal Medicine Propaedeutics with the course of therapy of the Pediatric Faculty, SSMU, Tomsk, Russia;

Churina E. G., Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Pathophysiology, SSMU, Tomsk, Russia;

Sitnikova A. V., Postgraduate at the Department of Pathophysiology, SSMU, Tomsk, Russia;

Novitsky V. V., Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the RAS, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor of the Department of Pathophysiology, SSMU, Tomsk, Russia.