

**ГАЛЕКТИН-3 — БИОМАРКЕР ФИБРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

Драпкина О. М., Деева Т. А.

В последние десятилетия увеличился процент людей, страдающих ожирением, а, следовательно, и количество ассоциированных с ним заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, неалкогольная жировая болезнь печени. При ожирении общим для многих заболеваний служит хроническая «вялотекущая» воспалительная реакция. Воспаление может быть причиной апоптоза и/или некроза клеток (кардиомиоцитов, гепатоцитов, панкреатоцитов, эндотелиоцитов). Конечный путь хронического воспаления и повреждения тканей зачастую представлен фиброзом, широко распространенным и универсальным процессом многих болезней. Важным вопросом служит диагностика фиброза на ранних стадиях. Интерес для изучения представляют неинвазивные методы оценки фиброза, в частности определение уровня галектина-3. Галектин-3 рассматривается как возможная профибротическая молекула, потенциальный маркер фиброза в сердце и печени. Возможно, изучение галектина-3 поможет в оценке степени риска развития и прогрессирования фиброза.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 96–102  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-96-102>

**Ключевые слова:** галектин-3, фиброз, метаболический синдром, хроническая сердечная недостаточность, неалкогольная жировая болезнь печени.

ГОУ ВПО Первый Московский Медицинский Университет им. И. М. Сеченова. Клиника пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Драпкина О. М. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Деева Т. А.\* — соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): deeva\_ta@mail.ru

ВКМ — внеклеточный матрикс, ИР — инсулинорезистентность, МС — метаболический синдром, ММП — матриксные металлопротеиназы, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, НУП — натрийуретический пептид, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИМП — тканевой ингибитор металлопротеиназ, УДХК — урсодезоксихолевая кислота, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 15.06.2015

Рецензия получена 17.06.2015

Принята к публикации 24.06.2015

**GALECTIN-3 — BIOMARKER OF FIBROSIS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME**

Drapkina O. M., Deeva T. A.

Recent decades there was a growing amount of people with obesity, hence the amount of the associated pathologies such as arterial hypertension, heart failure, non-alcoholic fatty liver disease. In obesity the most common for all diseases is a chronic “smoldering” inflammation. Inflammatory reaction can be a cause of apoptosis and/or necrosis of the cells (cardiomyocytes, hepatocytes, pancreocytes, endothelialocytes). Terminal pathway of chronic inflammation and tissues damage is usually related to fibrosis — the most common and widespread outcome of many diseases. An important issue is diagnostics of fibrosis at early stages. The main interest for the study is focused on noninvasive assessment of fibrosis at early stages, e.g. the levels of galectin-3. This marker is regarded as possible profibrotic molecule, potential marker of liver and heart fibrosis. Perhaps the investigation on

galectin-3 might help in evaluation of the risk of fibrosis development and progression assessment.

**Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 96–102**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-96-102>

**Key words:** galectin-3, fibrosis, metabolic syndrome, chronic heart failure, non-alcoholic fatty liver disease.

SEI HPE First Moscow Medical University n.a. I. M. Sechenov. Clinics of Internal Diseases Propedeutics of FMSMU n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia.

Ожирение и метаболический синдром (МС) — пандемии XXI века. По данным разных авторов при ожирении и повышении веса на 20–40% смертность увеличивается в 2–3 раза. За последние 10 лет жировая ткань оказалась под пристальным вниманием ученых и стала активно изучаться. Известно, что жировая ткань служит не только энергетическим депо, но и мощным эндокринным органом, секретирующим гормоны, цитокины, хемокины. Повышенная продукция жировой тканью цитокинов и адипокинов, таких как интерлейкин-6, интерлейкин-1, фактор некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), лептин и резистин, ингибируют сигнал инсулина в тканях-мишенях, приводя к инсулинорезистентности (ИР). Инсулин участвует в ростовых и митогенных процессах в клетках. В норме он стимулирует репаративные процессы в тканях, поврежденных в результате воздействия внутренних или внешних факторов.

Известно, что при инсулинорезистентности многие процессы нарушаются. Формирование «вялотекущего» воспаления на фоне ожирения и ИР в конечном итоге может привести к активации роста соединительной ткани и формированию фиброза. При этом меняется как количественный, так и качественный состав белков внеклеточного матрикса (ВКМ). Фиброз приводит к нарушению структуры и функции органов и тканей, в том числе в сердечно-сосудистой системе и печени.

Актуальность проблемы МС связана с повышенным риском развития и прогрессирования атерогенной дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В свою очередь, сама НАЖБП — фактор риска нарушения липидного обмена, атеросклероза и ССЗ. В настоящее время терапевтических молекул для целенаправленного патогенетического лечения

НАЖБП нет. Однако в клинической практике показывают хорошие результаты препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). По данным О. М. Драпкиной и соавт. (2007) урсодезоксихолевая кислота (препарат Урсосан, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чехия) может быть использован у пациентов с МС и сопутствующей дислипидемией [1]. Преимуществами данного препарата служат его плейотропные эффекты, а именно холеретический, цитопротективный, иммуномодулирующий, антиапоптотический, гипохолестеринемический и литолитический. Применение УДХК эффективно улучшает функциональное состояние печени у пациентов с МС [1]. Необходимо проведение дальнейших исследований с целью оценки эффективности различных молекул при лечении НАЖБП, что может служить эффективной профилактикой фиброза печени и сердечно-сосудистой системы у пациентов с МС.

Интересно, что за последние десятилетия стали появляться работы об обратимости фиброза. После прекращения действия провоцирующего фактора фиброз способен разрешиться [2]. Однако, опубликованных данных недостаточно или они противоречивы. Поэтому важным этапом в диагностике и лечении пациентов с МС служит выявление фиброза тканей на ранних стадиях. Для оценки изменяющегося состава ВКМ и степени фиброза в клинической практике используют две большие группы методов исследования: инвазивные и неинвазивные.

“Золотым стандартом” оценки степени фиброза служит гистологическое исследование ткани органа. Биопсию миокарда технически можно выполнить только во время операций на открытом сердце, что связано с высоким риском осложнений. Наиболее доступным органом для проведения биопсии считается печень. Воспаление и фиброз органов и тканей могут протекать неравномерно с преимущественным развитием патологического процесса в определенном органе. Нельзя предугадать, где в первую очередь разовьется фиброз, в сердце, в сосудах или печени. Но и биопсия печени имеет ряд ограничений: существует потенциальный риск развития осложнений, которые напрямую связаны с опытом врача, выполняющего биопсию; отказ пациентов от биопсии из-за страха перед ее проведением и возможных осложнений; субъективизм при оценке стадии фиброза.

Поэтому все больший интерес представляют неинвазивные методы оценки фиброза, к примеру, сывороточные маркеры. Преимущества их изучения состоят в малой инвазивности, снижении риска погрешности, и в возможности оценки фиброза в динамике. Однако имеются недостатки и ограничения этих методов. Во-первых, большинство маркеров фиброза неспецифичны и имеют тенденцию к повышению при наличии воспаления. Кроме того, они могут быть повышены из-за медленного выведения

их из крови, что связано с дисфункцией эндотелиальных клеток, снижением почечной функции. Поэтому применение сывороточных маркеров для диагностики степени фиброза тканей и органов, находится в стадии изучения и клинического применения.

Данная статья посвящена обзору исследований структурно-функциональных особенностей галектина-3, как одного из перспективных маркеров фиброза, который доказал свою прогностическую эффективность у пациентов с ССЗ. В настоящее время появились работы и проводятся дальнейшие исследования по использованию данного белка как маркера фиброза в других органах и тканях: печени, почках, легких.

**Галектины** — группа лектиновых белков, связывающих  $\beta$ -галактозиды через консервативный элемент — домен, узнающий углеводы (CRD — carbohydrate recognition domain). Каждый галектин имеет индивидуальный активный центр, связывающий определенные углеводы (углеводная специфичность) и может быть локализован как в цитоплазме, так и в ядре.

В начале 1980-х годов, Wang и коллеги идентифицировали белок, выделенный из фибробластов человека, с молекулярной массой 35-кДа, который связывал бета-галактозиды, известный теперь как галектин-3. Номенклатура галектинов была систематизирована в 1994г. Другие члены этого семейства были обозначены номерами в порядке их открытия. В настоящее время из 15 известных галектинов млекопитающих у человека обнаружены 11, а именно галектины 1-4, 7-10, 12, 13 и 14.

Лигандами для галектинов могут быть белки ВКМ (ламинин, фибронектин, эластин), поверхностные гликопротеины клетки, раково-эмбриональный антиген и бактериальный липополисахарид, специфические рецепторы иммунных клеток (например, Т-клеток, нейтрофилов, макрофагов), рецепторы для факторов роста (эпидермальный фактор роста фибробластов, инсулиноподобный и тромбоцитарный факторы роста).

Среди 15 типов галектинов, галектин-3 проявляет плейотропные биологические функции, играя ключевую роль во многих как физиологических, так и патологических процессах. Он участвует в развитии таких биологических событий как эмбриогенез, адгезия, пролиферация клеток, апоптоз, сплайсинг мРНК, бактериальная колонизация и модулирование иммунного ответа. Экспериментальные и клинические данные демонстрируют корреляцию между экспрессией галектина-3 и пролиферацией миофибробластов, фиброгенезом, репарацией тканей, воспалением и ремоделированием сосудов и сердца, а также тяжестью сердечной недостаточности (СН) [3, 4]. Повышение уровня галектина-3 связано с высоким риском смерти от острой декомпенсации при острой и хронической СН (ХСН) [5]. Галектин-3 рассматривается как возможный потен-

циальный маркер фиброза различных органов, в том числе сердца и печени.

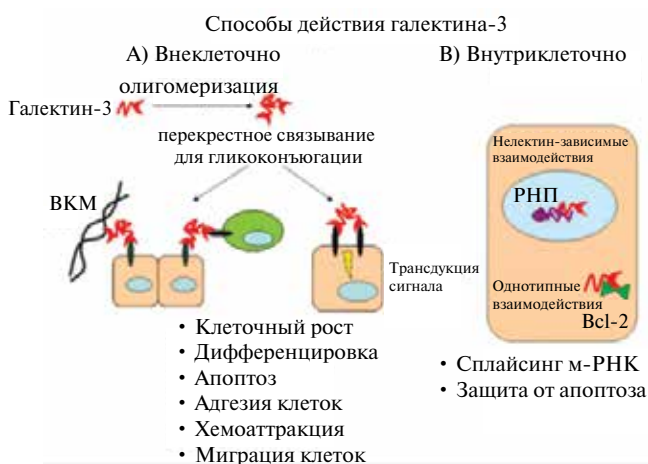
**Особенности структуры и механизма действия галектина-3.** Галектин-3 имеет уникальную структуру среди галектинов, представляет собой химерный белок (химерный-тип), имеющий с одной стороны домен, узнающий углеводы (CRD), с другой — дополнительный нелектиновый домен, который может быть вовлечен в процесс олигомеризации галектина-3. На рисунке 1 представлено строение основных галектинов. Атипичный N-концевой домен отвечает за мультимерную форму и может быть избирательно расщеплен матриксными металлопротеиназами (ММП-2 и 9). Такая модификация увеличивает сродство к CRD домену, но уменьшает способность к агрегации и влияет на некоторые биологические свойства галектина-3.

**Механизм действия галектина-3.** Хотя галектины имеют особенности цитозольных белков, их можно найти не только внутри клетки, но и во внеклеточном пространстве. У галектина-3 выявлены противоположные эффекты на клетки в зависимости от его локализации (рис. 2): внутриклеточно он защищает клетки от апоптоза, внеклеточно может вызвать гибель клеток.

Тип	Структура		Галектины
Прототип	Один CRD		1,2,7,10,13,14
Химерный тип	CRD+ нелектиновый домен		3
Тандемный повтор	Два - CRDs		4,8,9,12

**Рис. 1.** Строение и структура галектинов, по данным М.А. Бик (2009) с изменениями [6].

**Сокращение:** CRD — carbohydrate recognition domain (домен, узнающий углеводы).



**Рис. 2.** Эффекты галектина-3 в зависимости от его локализации по данным М.А. Бик (2009) с изменениями [12].

**Сокращения:** А — внеклеточно, Б — внутриклеточно, ВКМ — внеклеточный матрикс, РНП — рибонуклеопротеины, Bcl-2 — противоапоптотический белок.

Известно, что интрацеллюлярный (цитоплазматический) галектин-3 — ингибитор апоптоза [7]. Вслед за апоптотическими стимулами цитоплазматический галектин-3 взаимодействует с  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимым и фосфолипид-связывающим белком — синексином. Комплекс галектин-3-синексин помогает проникновению галектина-3 в митохондрии, где он взаимодействует с Bcl-2 (противоапоптотический белок) и блокирует изменение митохондриальной мембраны и высвобождение цитохрома С. Кроме этого, в ядре галектин-3 участвует в процессинге РНК и в регуляции клеточного цикла.

Кроме Bcl-2, и другие внутриклеточные молекулы имеют участки связывания с галектином-3, включая компоненты сигнальных путей: K-Ras, AIP1, Gemin 4, углевод связывающий белок 70 (CBP 70) и  $\beta$ -катенин в ядре [4].

В работах J. Dumic и соавт. (2006) было установлено, что внутриклеточный галектин-3 защищает клетку от апоптоза, индуцированного Fas-лигандом или ингибитором протеинкиназ — стауропоорином [4]. Стауропоорин обладает противогрибковым и противоопухолевым действием, ингибирует протеинкиназы, т.к. имеет большое сродство к участкам связывания с АТФ. В исследованиях это вещество используется как индуктор апоптоза.

В противоположность вышесказанному, экстрацеллюлярно расположенный галектин-3 может вызвать гибель клеток. Галектин-3, расположенный экзогенно, может стимулировать клеточную смерть, например, действуя на Т клетки [4].

Большинство функций, описанных для галектина-3, скорее усиливают, чем уменьшают воспалительный процесс. Эти выводы подтверждаются тем, что повышенный уровень галектина-3 сопровождается различными воспалительными заболеваниями, такие как ревматоидный артрит, болезнь Бехчета (аутоиммунное поражение мелких сосудов). Провоспалительная роль галектина-3 указывает на его разнообразные эффекты в иммунных процессах: он облегчает проникновение иммунных клеток в ткани, может усилить адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке. Галектин-3 облегчает приток иммунных клеток в ткани, способствует как экстравазации нейтрофилов (стимулирует выход из сосудистого русла), так и адгезии к ламинину.

**Галектин-3 и фиброз.** В фибробластах локализация галектина-3 в клеточных отделах зависит от пролиферативного статуса клетки. В состоянии покоя галектин-3 находится преимущественно в цитозоле, в то время как в период клеточного деления он перемещается в ядро [8]. Эта, связанная с ростом локализация, а также повышенная экспрессия белка в пролиферирующих клетках, подразумевает участие галектина-3 в регуляции пролиферации клеток. Кроме того, галектин-3 может быть вовлечен в контроль клеточного цикла.

В месте повреждения галектин-3 секретируется во внеклеточное пространство, что стимулирует процесс фиброза через активацию и размножение покоя-

# УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

*Звезда гепатологии*

**БОЛЬШАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА  
БЕЗУПРЕЧНАЯ РЕПУТАЦИЯ**



- Оптимальный препарат для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей с воздействием на максимальное число звеньев патогенеза
- Входит по МНН в 11 стандартов терапии заболеваний печени и ЖКТ
- Единственный препарат УДХК в России, представленный европейской компанией-производителем, аттестованной по GMP
- Гепатопротектор с доказанным гиполипидемическим эффектом (исследование РАКУРС)



щихся фибробластов. Активация фибробластов характеризуется повышением экспрессии белков цитоскелета:  $\alpha$ -гладкомышечного актина ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ SMA) — маркера внутриклеточного фиброза и коллагена 1 типа  $\alpha$ 1 цепи — маркера внеклеточного фиброза (COL1A1). Как было показано, синтез  $\alpha$ SMA и COL1A1 усиливается в фиброзных тканях через галектин-3 опосредованную активацию [9].

Галектин-3 действует не только на синтез новых компонентов ВКМ, таких как коллаген 1 типа, но и влияет на деградацию ВКМ, через тканевой ингибитор металлопротеиназ (ТИМП) и ММП. Например, галектин-3 воздействует на синтез ММП-14 через фосфатазы и гомолог тензина (PTEN), которые стимулируют развитие фиброза. Было продемонстрировано, что галектин-3 играет одну из центральных ролей в развитии фиброза, регулируя экспрессию матриксных компонентов фиброза, таких как  $\alpha$ SMA и COL1A1, через регуляцию ТИМП и ММП [9].

Интересно, что галектин-3 связывается с рибонуклеопротеинами (РНП) ядерного матрикса, способных к расщеплению рибонуклеиновой кислоты (РНК). Таким образом, возможно, галектин-3 участвует в сплайсинге преРНК (этап созревания преРНК в “зрелую” РНК, которая в дальнейшем способна участвовать в синтезе белка).

Галектин-3 проявляет свойства сильного хемоаттрактанта, привлекающего моноциты и макрофаги в большей степени, чем классический хемокин моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1/CCL2). Макрофаги перемещаются к месту воспаления через галектин-3. Связывание галектина-3 с моноцитами и макрофагами, усиливает фагоцитоз и продукцию интерлейкина-1. Галектин-3 регулирует активацию макрофагов. MCP-1 и различные хемокины макрофагов принимают участие в атеросклеротическом сосудистом воспалении. Галектин-3 также влияет на ангиогенез, т.к. может присоединяться к эндотелиальным клеткам [9]. Кроме того, галектин-3 индуцирует высвобождение тучными клетками медиаторов и, следовательно, играет роль в развитии аллергических реакций [9]. Таким образом, биологические эффекты галектина-3 ранжируются от клеточной адгезии и миграции до клеточного роста, дифференцировки, активации и завершения апоптоза. И как следует из вышеописанного, играют важную роль в воспалительной реакции и развитии фиброза.

Экспрессия галектина-3 обнаружена в макрофагах, эозинофилах, нейтрофилах и тучных клетках. Его экспрессия наиболее выражена в легких, селезенке, желудке, толстой кишке, надпочечниках, матке и яичниках. Галектин-3 также экспрессируется, хотя и в меньшей степени, в сердце, печени, почках, головном мозге, поджелудочной железе. Тем не менее, при патологических состояниях, уровень экспрессии галектина-3 может значительно возрастать, что не препятствует диагностической точности исследования данного маркера (например, в сердце и печени).

Галектин-3 и сердце. СН остается одной из наиболее распространенных и сложных проблем, так как заболеваемость и смертность от СН остаются высокими, несмотря на достижения в области лечения. По мере прогрессирования СН увеличивается и степень фиброза миокарда. Поэтому сывороточные маркеры фиброза привлекли внимание исследователей. Для диагностических и прогностических целей СН, натрийуретический пептид (НУП) считается наиболее значимым. Однако существует обратная зависимость между уровнем НУП и индексом массы тела (ИМТ). У больных с ожирением может быть снижен уровень НУП [10], что затрудняет диагностику СН у больных с ожирением и метаболическим синдромом.

В отличие от НУП при интерпретации результатов определения уровня галектина-3 важно учитывать следующие особенности [11]:

- на уровень галектина-3 не влияет декомпенсация СН, так как он отражает наличие или отсутствие процесса, лежащего в основе заболевания;
- определение уровня галектина-3 показано только пациентам с установленной ХСН;
- повышенный уровень галектина-3, как правило, очень стабилен с течением времени (не доказано влияние воспаления и терапии на концентрацию галектина-3);
- уровень галектина-3 выше 17,8 нг/мл ассоциирован с повышенным риском неблагоприятного исхода, в то время как для мозгового НУП (BNP) или предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) до сих пор нет общепринятого прогностически значимого порогового уровня.

Галектин-3 не применим для первичной диагностики СН. Полученные результаты измерений галектина-3 должны интерпретироваться вместе с клинической картиной и другими инструментальными методами исследования (эхокардиография, доплерография), в качестве вспомогательного маркера в оценке прогноза для пациентов с ХСН [13]. Галектин-3 может использоваться как медиатор кардиального фиброза и ремоделирования сердца для оценки прогноза (декомпенсация и терапия ХСН не влияет на уровень галектина-3) [11].

Кроме того, результаты уровня галектина-3 должны интерпретироваться с осторожностью. Уровень галектина-3 может быть увеличен у пациентов с определенными формами рака, при фиброзе печени и у пациентов, использовавших мышиные моноклональные антитела (IgG) или их фрагменты в качестве терапии, возможно повышение при аутоиммунных заболеваниях. В образцах с высоким уровнем гамма-глобулинов ( $>2,5$  г/дл) уровень галектина-3 может давать ложное повышение концентрации.

Высокий уровень галектина-3 обнаружен у пациентов с выраженной почечной дисфункцией ( $r=-0,619$ ;  $p<0,001$ ) [14]. В ходе другого исследования была установлена достоверная ассоциация уровня галектина-3 с тяжестью почечной дисфункции [12]. Это важно, так

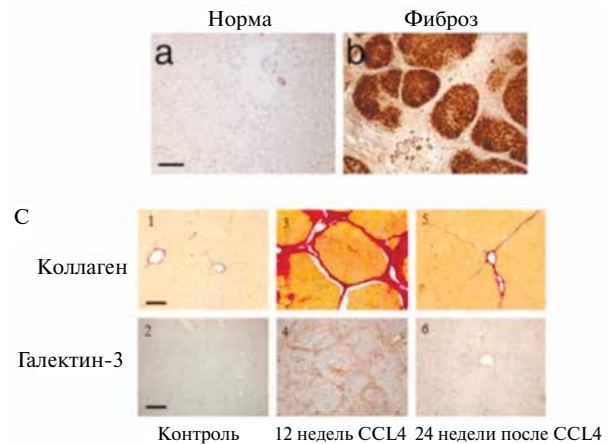
как именно почечная дисфункция — один из наиболее мощных предикторов прогноза при СН. Кроме того, у пациентов с высоким уровнем NT-proBNP уровень галектина-3 также был повышен ( $r=0,265$ ;  $p<0,001$ ) [14].

Роль галектина-3 в прогрессировании ХСН активно изучается в последние годы и привлекает все большее внимание. Обнаружено, что галектин-3 влияет на миокардиальный фиброз и развитие СН [11]. Синтез галектина-3 также значительно усиливается при гипертрофии сердца у пациентов с артериальным стенозом и в плазме пациентов с острой и ХСН. На основании этого рядом исследователей выдвигается предположение, что блокада синтеза галектина-3 может замедлить прогрессирование СН и, возможно, уменьшит вызванную этим заболеванием смертность [11].

Галектин-3 взаимодействует с различными лигандами, расположенными в экстрацеллюлярном матриксе. В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что интраперикардальное введение галектина-3 в течение 4 недель взрослым самцам крыс приводило к повышенной инфильтрации макрофагами и тучными клетками, усиленному кардиальному интерстициальному и периваскулярному фиброзу, гипертрофии миокарда, повышению экспрессии трансформирующего фактора роста  $\beta$  и ухудшению работы сердца, что наблюдается при систолической и диастолической дисфункции левого желудочка [11, 12]. Галектин-3, вероятно, играет немаловажную роль в активации воспалительного процесса и синтезе фибриллярного коллагена [12].

**Галектин-3 и печень.** Фиброз печени — это комплекс динамических нелинейных процессов, опосредованных воспалительными реакциями, активацией звездчатых клеток печени, гибелью гепатоцитов, с последующим разрастанием соединительной ткани, что наблюдается при многих хронических заболеваниях печени, в том числе при НАЖБП. Прогрессирование фиброза печени приводит к циррозу печени, печеночной недостаточности, и портальной гипертензии, что зачастую требует трансплантации печени и занимает значительное место в структуре заболеваний органов пищеварения. Поэтому поиски раннего и специфичного маркера фиброза печени остается актуальной медицинской проблемой. На эту роль может претендовать галектин-3.

По данным Henderson N. C., et al. (2006), галектин-3 может участвовать в развитии и регуляции фиброза печени. Описана возможная активация миофибробластов и синтез коллагена на экспериментальных моделях фиброза печени мутантных грызунов [15]. Экспрессия галектина-3 была рассмотрена на мышинных моделях с четыреххлористоуглерод (CCL4)-индуцированным фиброзом печени. Экспрессия галектина-3 была связана со степенью фиброза: минимальная экспрессия определялась в нормальной ткани печени крыс, максимальная — приходилась на участки фиброза и практически отсутствовала спустя 24 недели после прекращения воздействия CCL4 (разрешение фиброза) — рисунок 3 [15].



**Рис. 3.** По данным Henderson N. C. (2006) с изменениями [38].

**Примечание:** экспрессия галектина-3 ир-регуляция на модели фиброза печени человека. Экспрессия галектина-3 в нормальной ткани печени человека (a). Галектин-3 в ткани печени пациента с циррозом, на фоне гепатита С (b) (400 мкм). Экспрессия галектина-3 на модели крыс с обратимым фиброзом. Картина (C-1) — коллаген, окрашенный пикросириусом красным (100 мкм). Картина (C-2) — контроль (оливковое масло), галектин-3 иммуногистохимия (200 мкм). Картина (C-3) — пик фиброза в печени крыс после 12 недель CCL4-лечения (введение два раза в неделю) и экспрессия галектина-3 (C-4). Картина (C-5) — разрешение фиброза через 24 недели после прекращения CCL4-индуцированного повреждения печени и снижение экспрессия галектина-3 на этом фоне (C-6).

Кроме того, при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлено заметное увеличение мРНК галектина-3 и экспрессии других белков у CCL4-обработанных животных с фиброзом печени по сравнению с контролем. Были исследованы мутантные мыши, с отсутствием гена, кодирующего информацию о галектине-3 ( $gal-3^{-/-}$ ), у которых выявлено значительно меньшее количество волокон коллагена,  $p<0,05$ . Было сделано предположение, что галектин-3 регулирует синтез коллагена в печени при ее повреждении [15].

В данной работе была продемонстрирована важная роль галектина-3 в регуляции и активации звездчатых клеток *in vitro* и *in vivo* [15]. Таким образом, галектин-3 может быть потенциальной терапевтической мишенью при лечении фиброза печени. Было установлено, что при фиброзе печени независимо от этиологического фактора (гепатиты В или С, аутоиммунные гепатиты, избыточное накопление меди или железа в организме, первичный билиарный цирроз, алкогольное повреждение печени), экспрессия галектина-3 была минимальной в нормальной ткани печени и резко возрастала на стадии цирроза. Этот факт позволяет предположить, что галектин-3 участвует в регуляции фиброза печени независимо от иницилирующего агента или стадии заболевания [15].

Интересные данные в этом исследовании получены по тканевому фактору роста бета (TGF- $\beta$ ) [15]. TGF- $\beta$  служит основным профибротическим цитокином и главным посредником развития фиброза в различных орга-

нах, в том числе и в печени. Экспрессия мРНК TGF- $\beta$  заметно возрастала после поражения печени; однако, у галектин-3-дефицитных мышей из-за отсутствия синтеза галектина-3 практически не развивался фиброз печени. Эти данные показывают, что для стимуляции TGF- $\beta$  и активации синтеза проколлагена необходим галектин-3. Результаты этого исследования показали, что TGF- $\beta$  требует наличия внутриклеточного галектина-3, чтобы стимулировать активацию миофиibroblastов и синтеза проколлагена, независимо от Smad-2 и Smad-3 сигнальных путей [15]. Полученные экспериментальные данные позволяют предположить, что галектин-3 участвует в развитии фиброза печени.

Также, известно, что галектины играют ключевую роль в развитии различных патологических состояний, включая аутоиммунные болезни, аллергические реакции, воспаление, рост опухоли, атеросклероз и диабетические осложнения. Галектин-3 известен за его роль в онкогенезе и прогрессировании опухолевого роста через регуляцию клеточной пролиферации и апоптоза, клеточной адгезии, инвазии, ангиогенеза и метастазирования, через связывание с N-ацетиллактозаминами. Экспрессия галектина-3 усиливает прогрессию определенных типов опухолей и, возможно, галектины смогут служить надежным опухолевым маркером.

Несмотря на установленную роль галектинов в различных болезнях, нет клинически подтвержденного препарата, который бы действовал на эти белки, хотя существует ряд клинических исследований с ингибиторами галектинов. Тем не менее, галектины играют важную роль в качестве потенциальных биомаркеров, которые могут помочь в постановке диагноза и, возможно, в качестве терапевтической мишени.

### Заключение

У пациентов с МС отмечается системное воспаление, которое характеризуется повышением уровня раз-

личных цитокинов, а степень их повышения отражает тяжесть течения болезней (СН, НАЖБП, эндотелиальная дисфункция, инсулинорезистентности). Большинство исследований показывают, что воспаление играет ключевую роль в развитии и прогрессировании данных заболеваний и конечной стадии этих процессов — фиброза.

На начальном этапе при жировом перерождении печени формируются сигналы (изменение уровней гормонов, цитокинов, маркеров воспаления и фиброза), направленные на нормализацию жирового, углеводного обмена в печени и других органах и тканях. В результате дезадаптации на фоне высококалорийной диеты и действия других факторов риска могут развиваться метаболические и иммунные нарушения в печени, приводящие к увеличению риска ССЗ, увеличивается риск формирования фиброза органов и тканей.

Все больше работ ведется по изучению роли неинвазивных маркеров фиброза, а именно галектина-3. Галектин-3 — маркер, который активно экспрессируется и секретируется макрофагами и служит потенциальным митогенным фактором фибробластов *in vitro*. Галектин-3 способствует миграции макрофагов, пролиферации фибробластов и синтезу коллагена, то есть развитию фиброза. Галектин-3 представляет интригующую связь между воспалением и фиброзом, т.к. оба процесса всегда наблюдаются у пациентов с метаболическим синдромом. В настоящее время изучается роль блокады или ингибирования синтеза галектина-3, которая возможно сможет оказать благоприятное влияние на процесс фиброгенеза. Эти данные позволяют сделать предположение, что галектины могут рассматриваться как терапевтическая мишень для лечения воспаления и фиброза в будущем.

Для получения более объективной информации о галектине-3 целесообразно проведение плацебо-контролируемых исследований для уточнения роли этого биомаркера в процессах воспаления и фиброза.

### Литература

- Korneeva ON, Drapkina OM. Ursodeoxycholic acid and statins in the treatment of metabolic syndrome. Russian Medical News. 2007; 3: 26-31. Russian (Корнеева О. Н., Драпкина О. М. Урсодезоксихолевая кислота и статины при лечении метаболического синдрома. Рос. мед. вести. 2007; 3: 26-31).
- Issa R, Rich CB, Foster JA, et al. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix crosslinking. Gastroenterology. 2004; 126: 1795-808.
- Liu F, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular function of galectins. BBA General Subjects 2002; 1572 (2-3): 263-73.
- Dumic J, Dabelic S, Flogel M. Galectin-3: an open-ended story. Biochim Biophys Acta 2006; 1760: 616-35.
- Henderson NC, Sethi T. The regulation of inflammation by galectin-3. Immunol Rev 2009; 230 (1): 160-71.
- Bik MA. The role of galectin-3 and galectin-9 in the chronic inflammation of rheumatoid arthritis. A thesis submitted to The University of Birmingham for the degree of Doctor of Philosophy: 1-194.
- Hoyer KK, Pang M, Gui D, et al. An antiapoptotic role for galectin-3 in diffuse large B-cell lymphomas. Am J Pathol. 2004; 164: 893-902.
- Lin HM, Moon BK, Yu F, Kim HR. Galectin-3 mediates genistein-induced G(2)/M arrest and inhibits apoptosis. Carcinogenesis 2000; 21: 1941-5.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis treatment of acute, chronic heart failure 2008. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail 2008; 10: 933-89.
- Cowie MR, Collinson PO, Dargie H, et al. Recommendations on the clinical use of B-type natriuretic peptide testing (BNP or NTproBNP) in the UK and Ireland. Br J Cardiol; 2010; 17, 2, 17: 76-80.
- Drapkina OM, Dubolazova YV. Features of the pulse wave in patients with arterial hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. Russian Medical News, 2012; XVII, 4: 20-31. Russian (Драпкина О. М., Дуболазова Ю. В. Характеристики пульсовой волны у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Российские Медицинские Вести, 2012; XVII, 4: 20-31).
- Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, et al. Prognostic value of galectin-3 in chronic heart failure: results from the HF-ACTION study. Eur Heart J 2010; 31(Suppl 1): 429.
- de Boer RA, Lok D, Hillege JL, et al. Clinical and prognostic value of galectin-3, a novel fibrosis-associated biomarker. Relation with clinical and biochemical correlates of heart failure. J Am Coll Cardiol. 2010; 55: A26.
- Lok DJA, van der Meer P, Bruggink-Andre' de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. ClinResCardiol 2010; 99: 323-8.
- Henderson NC, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. Proc Natl Acad Sci USA. Mar 28, 2006; 103(13): 5060-5.