

Роль галектина-1 в регуляции гомеостаза Т-лимфоцитов

Якушина В.Д., Васильева О.А., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Чечина О.Е., Прохоренко Т.С., Старикова Е.Г.

The role of galectin-1 in the T-lymphocytes homeostasis

Yakushina V.D., Vasiliyeva O.A., Ryazantseva N.V., Novitsky V.V., Chechina O.Ye., Prokhorenko T.S., Starikova Ye.G.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Якушина В.Д., Васильева О.А., Рязанцева Н.В. и др.

Нарушение гомеостаза Т-лимфоцитов может приводить к развитию заболеваний, связанных с недостаточной активностью или, напротив, гиперчувствительностью иммунной системы. В связи с этим особый интерес представляет исследование молекул, участвующих в Т-клеточной кооперации, с целью разработки более эффективных терапевтических методов. Важным фактором модуляции функциональной активности Т-лимфоцитов является галектин-1, который вовлечен в многочисленные процессы жизнедеятельности клеток — регуляцию клеточного цикла, миграцию, передачу межклеточных сигналов, выполнение эффекторных функций и реализацию апоптоза.

Ключевые слова: галектин-1, Т-лимфоциты, апоптоз, цитокины.

Fault in T-lymphocytes homeostasis leads to different diseases with poor or vice versa strong immune response. So it seems to be interesting to research molecules of T-cell cooperation to develop new more effective therapeutic methods. Important factor modulating T-cell activity is galectin-1 which takes part in multiply process of cell biology — regulation of cell maturation, migration, signal transduction, functional ability and apoptosis.

Key words: galectin-1, T- lymphocytes, apoptosis, cytokines.

УДК 616-008.853.2:577.112:577.171.53

Быстрота и информативность, с которой расширяются наши представления о регуляции иммунологического гомеостаза в норме и при различной патологии, ярко иллюстрируются стремительным накоплением знаний о членах семейства лектинов — галектинах. Учение о лектинах относится к одной из наиболее динамично развивающихся отраслей знаний о белках [3]. Интерес к исследованию галектинов вызван тем, что эти белки вовлечены в многочисленные процессы, связанные с жизнедеятельностью клетки, в частности способны влиять на процессы трансдукции сигналов, межклеточную кооперацию и реализацию запрограммированной гибели [4].

Цель обзора — проанализировать результаты экспериментальных исследований, посвященных изучению влияния галектина-1 на функциональную активность Т-лимфоцитов — ключевых участников реализации иммунного ответа.

Общие сведения о галектине-1. В 1994 г. было открыто новое семейство лектинов, названное галектинами, которое объединяет β -галактозидсвязывающие низкомолекулярные белки (14—35 кДа) с консервативной гомологичной аминокислотной последовательностью углеводраспознающего домена (carbohydrate-recognition domain (CRD)) [30]. К настоящему времени в клетках млекопитающих идентифицированы 15 представителей данного семейства. Наиболее часто встречающимся и обладающим большим разнообразием функциональных эффектов является галектин-1 [1, 4].

Экспрессия галектина-1 обнаружена в клетках мышечной ткани, печени, сетчатки, простаты, плаценты и тестикул. Секретируясь клетками лимфоузлов, тимуса, селезенки, а также лимфоцитами, макрофагами, дендритными и другими иммунокомпетентными

клетками, данный лектин участвует в их кроссрегуляции и кооперации [1, 49].

Галектины оказывают свое действие на клетки-мишени, связываясь углеводраспознающим доменом с гликоконъюгатами клеточной поверхности. Так, галектин-1 преимущественно связывается с CD45, CD43, CD7, CD2, CD3, ганглиозидом GM1, а также с ламинином и фибронектином [40, 48]. Помимо внеклеточного действия рассматривается возможность галектинов регулировать активность клетки изнутри. Показано, что галектины при определенных условиях способны связываться с внутриклеточными везикулами, перемещаться из цитоплазмы в ядро и участвовать в сплайсинге пре-мРНК [14, 49]. Однако до сих пор остается нерешенным вопрос о том, по какому пути реализуются основные эффекты галектина-1.

Модулируя функциональную активность, гибель, продукцию цитокинов и других биологически активных веществ иммунокомпетентных клеток, галектин-1 является фактором регуляции иммунного ответа. В целом проведенные к настоящему времени исследования свидетельствуют о противовоспалительном действии данного лектина. Интересной является способность галектина-1 подавлять аутоиммунную реакцию, что было показано на различных экспериментальных моделях, в том числе аутоиммунной миастении Гравис, аутоиммунного энцефаломиелита, коллагениндуцированного артрита, канавалин А-индуцированного гепатита, аутоиммунного увеита, диабета и др. [10, 23, 29, 30, 35, 36, 39]. Кроме того, галектин-1 участвует в формировании иммунологической привилегированности плодного пространства во время беременности.

В эксперименте было показано, что мыши с дефектом данного лектина характеризовались более высокой частотой выкидышей [12]. Исходя из иммуносупрессорной функции, предполагается, что галектин-1 является фактором ухода опухолевых клеток из-под иммунного надзора. К настоящему времени установлена секреция данного лектина некоторыми опухолевыми клетками, в том числе при ходжкинской лимфоме, меланоме, раке простаты и легких [19, 28, 38, 46].

Таким образом, галектин-1 может рассматриваться в качестве возможной мишени или агента в разра-

ботке технологии коррекции иммунопатологии. В связи с этим современных исследователей интересует вопрос о действии галектина-1 на клетки иммунитета, в том числе о его роли в регуляции гомеостаза Т-лимфоцитов.

Роль галектина-1 в созревании и активации Т-лимфоцитов. В первичных и вторичных лимфоидных органах галектин-1 секретируется стромальными клетками тимуса, лимфоузлов, а также самими лимфоцитами и регулирует процессы созревания и активации Т-клеток. В тимусе иммуносупрессорная активность галектина-1 реализуется за счет подавления позитивной и индукции негативной селекции CD8⁺-Т-клеток. Кроме того, показано, что галектин-1 оказывает стимулирующее влияние на созревание регуляторных CD8^{αα} интестинальных интраэпителиальных лимфоцитов (IEL — intestinal intraepithelial lymphocytes), которые играют важную роль в иммунной защите слизистых оболочек. В отношении периферических CD8⁺-лимфоцитов отмечено ингибирующее действие галектина-1 на пролиферацию (клональную экспансию), продукцию интерлейкина-2 (IL-2) и активирующее — на апоптоз делящихся клеток [31].

Наблюдаемые эффекты обусловлены участием данного лектина в связывании Т-клеточных рецепторов (TCR-T-cell receptor) с комплексом Ag/MHC (Antigen/Major histocompatibility complex — антиген/главный комплекс гистосовместимости), а также в регуляции фосфорилирования TCR. Связываясь с коактиваторами TCR (CD3, CD4, CD7, CD43, CD45 и GM1), галектин-1 вызывает изменение их кластеризации и образование сегрегированных микродоменов CD45/CD3 и CD43/CD7. Это приводит к изменению процессов сигнальной трансдукции, реализующихся через активирующие киназы, регулируемые внеклеточными сигналами (extracellular signal-regulated kinase (ERK)). Кроме того, решетка, формирующаяся галектином-1 и гликопротеинами клеточной поверхности, вероятно, влияет на подвижность TCR [18, 31].

Интересной особенностью является изменение чувствительности Т-лимфоцитов к галектину-1 в зависимости от стадии созревания. Это, возможно, обусловлено изменением профиля гликозилирования по

мере активации лимфоцитов, а также тем, что уровень экспрессии галектина-1 увеличивается с течением времени после стимуляции (24—72 ч). Преобладание экспрессии галектина-1 в активированных Т-клетках обеспечивает аутокринный механизм регуляции на стадии завершения иммунного ответа на патоген [31].

Таким образом, галектин-1 способен избирательно модулировать активацию Т-лимфоцитов, воздействуя на тонкие механизмы регуляции Т-клеточного ответа. Благодаря этому достигается необходимая защита макроорганизма от чужеродных антигенов при сохранении аутоотолерантности.

Влияние галектина-1 на баланс Th-лимфоцитов. Иммунной системе принадлежит ведущая роль в обеспечении и поддержании гомеостаза организма, а также формировании согласованных реакций его отдельных систем в ответ на внешние воздействия. Ключевыми клетками-участниками реализации адаптивного иммунного ответа являются Т-хелперы (Т-helper — Th), которые в настоящее время подразделяют на семь подтипов: Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Tfh (follicular) и Treg (regulatory cells) [9, 17]. Т-хелперы 1-го типа (Th1) опосредуют защиту организма от внутриклеточных бактерий и вирусов и участвуют в аутоиммунных реакциях [8]. Функция Т-хелперов 2-го типа (Th2) — защищать организм от внеклеточных патогенов [21]. Th9, секретируя интерлейкины 9 и 10, ответственны за противопаразитарный иммунитет; Tfh — фолликулярные хелперы — регулируют развитие антиген-специфических В-лимфоцитов и продукцию ими антител [17]; Th22 обозначены в соответствии с номером ключевого цитокина, продуцируемого этими клетками. Трег-клетки, обладая иммуносупрессорной активностью, играют важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, рецидивирующих и персистирующих инфекций, аллергических болезней, а также злокачественных новообразований. Другая популяция Т-хелперов (Th17), отличительной особенностью которой является секреция провоспалительного цитокина IL-17, была открыта в 2003 г. и до сих пор подвергается пристальному изучению. В противоположность Трег-клеткам Th17-лимфоциты способствуют развитию аутоиммунной патологии и воспалительного процесса в тканях [11, 15].

Особую актуальность на сегодняшний день приобретают методы коррекции иммуноопосредованных заболеваний, основанные на целенаправленном регулировании процесса дифференцировки Th-лимфоцитов, осуществляющих поляризацию иммунного ответа. Дисбаланс в направлении дифференцировки Th-лимфоцитов приводит к развитию заболеваний, связанных с излишней (аутоиммунные заболевания) или, напротив, недостаточной активностью иммунного надзора (опухолевые заболевания, хронические воспалительные процессы). Важная роль в регуляции Т-клеточного гомеостаза в настоящее время отводится галектину-1. Предполагается, что галектин-1 избирательно подавляет Th1- и Th17-опосредованные реакции, а также способствует смещению иммунного ответа в Th2-направлении и экспансии регуляторных Т-клеток (Treg) [26]. Действие рекомбинантного галектина-1 *in vitro* на Т-клетки характеризуется уменьшением секреции цитокинов Th1-типа, включая интерферон- γ (interferon- γ — IFN- γ , фактор некроза опухолей α (tumor necrosis factor- α — TNF- α), IL-2, и увеличением содержания цитокинов Th2 — IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13 [33, 37, 42, 46]. С.С. Motran и соавт. (2008) показали, что путем секреции галектина-1 Th2-клетки могут активировать апоптоз Th1-лимфоцитов, которые, в свою очередь, наоборот, поддерживают TCR-индуцированную продукцию Th2-цитокинов [33]. Полученные результаты свидетельствуют о лектинзависимом механизме кросс-регуляции между отдельными субпопуляциями Th-лимфоцитов. Разнонаправленное действие галектина-1 на отдельные субпопуляции хелперных Т-лимфоцитов связывают с тем, что Th1- и Th17-дифференцированные клетки экспрессируют набор поверхностных гликанов, ответственных за связывание галектина-1, а Th2-клетки за счет $\alpha 2$ -6-сиалилирования гликопротеинов клеточной поверхности устойчивы к действию данного лектина [44].

Галектин-1 является важным индуктором регуляторных Т-клеток. Так, установлено, что воздействие данного лектина *in vitro* на Т-лимфоциты приводило к значительной экспансии CD4⁺CD25^{high}-регуляторных клеток с высокой экспрессией FoxP3 [27]. J. Wang и соавт. предположили, что первичной мишенью для галектина-1 на Трег-клетках является ганглиозид GM1 [48]. Секретируясь регуляторными Т-лимфоцитами, галек-

тин-1 может опосредовать, по крайней мере, часть их иммуносупрессорных функций [20]. Необходимость галектина-1 для полноценного функционирования регуляторных Т-клеток подтверждается значительным уменьшением супрессорного эффекта CD4⁺CD25⁺Treg-клеток в результате блокирования галектина-1 с помощью антител [27].

Участие галектина-1 в регуляции баланса Th-лимфоцитов лежит в основе эффектов, наблюдаемых *in vivo*. Так, при дефекте галектина-1 наблюдается более интенсивный антиген-специфический Th1- и Th17-иммунный ответ и тяжелое аутоиммунное воспаление [45]. Использование галектина-1 улучшало течение экспериментального увеита в результате экспансии регуляторных Т-клеток 1-го типа (Tr1 продуцируют IL-10, но не экспрессируют транскрипционный фактор FoxP3) [45], а у мышей с аутоиммунным диабетом линии NOD (non-obese diabetic) замедляло начало гипергликемии, снижало анти-β-клеточную аутореактивность и подавляло Th1/Th17-опосредованный ответ [36]. Активация регуляторных Т-клеток под действием галектина-1 вызывала супрессию аутоиммунного воспаления при экспериментальном энцефаломиелите [48]. Восстановление аутоотолерантности и сохранение беременности под действием рекомбинантного галектина-1 связаны с индукцией толерогенных дендритных клеток, которые, в свою очередь, обеспечивают экспансию IL-10-секретирующих Treg-клеток, а также нормализацию Th1/Th2-цитокинового баланса [17].

Изучение галектиноопосредованной регуляции дифференцировки Т-хелперов в настоящее время приобретает практическую значимость. Дело не только в расширении возможности иммунодиагностики и привлечении знаний о регуляции дифференцировки Т-хелперов к выяснению патогенетических тонкостей тех или иных болезней. Установление природы факторов, которые осуществляют контроль дифференцировки Т-клеток, причастных к патогенезу аутоиммунных, аллергических и опухолевых заболеваний, существенно расширяет спектр мишеней для их фармакологической коррекции.

Галектин-1 в регуляции апоптоза Т-лимфоцитов. Важная роль в поддержании гомеостаза Т-лимфоцитов принадлежит программированной кле-

точной гибели, путем которой осуществляется элиминация клеток, имеющих негативное значение для организма. Например, важным периферическим механизмом поддержания аутоотолерантности является апоптоз аутореактивных клеток [23].

В связи с этим для более глубокого понимания иммунорегуляторной роли галектина-1 необходимо изучение молекулярных механизмов регуляции апоптоза Т-лимфоцитов этим белком. В исследовании Р. Matarrese и соавт. была установлена способность галектина-1 увеличивать чувствительность Т-лимфоцитов человека к клеточной гибели, индуцируемой FAS-лигандом (рецепторный путь апоптоза). При этом наблюдалось снижение трансмембранного потенциала митохондрий, выход цитохрома с и активация церамидного пути [32]. Поскольку основными молекулами, контролирующими реализацию митохондриального пути апоптоза, являются белки семейства Bcl-2 [6], то большое значение имеет исследование влияния галектина-1 на их функционирование. В. Brandt и соавт. в ответ на добавление галектина-1 в культуру опухолевых клеток линии Jurkat выявили снижение активности антиапоптотического белка Bcl-2, увеличение экспрессии проапоптотического белка Bad и активацию эффекторных каспаз-9 и -3, отвечающих за реализацию апоптоза [13]. Таким образом, было показано, что галектин-1 способен индуцировать митохондриальный путь апоптоза путем трансдукции сигнала через TCRζ/Lck/ZAP70-комплекс [25] и активации киназ JNK/c-Jun/AP-1-пути [6, 13]. Гибель клеток может также реализовываться в результате деградации ДНК под действием ряда эндонуклеаз. Обнаружено, что галектин-1 вызывает быструю транслокацию эндонуклеазы G из митохондрий в ядро, при этом авторы отметили отсутствие таких ключевых событий, характерных для апоптоза, как выход цитохрома с, переход в ядро апоптозиндуцирующего фактора (AIF) и активация каспаз [22].

Стоит отметить наличие противоречивых данных о галектине-1 как индукторе апоптоза. Результаты работ S.R. Stowell и соавт. свидетельствуют о том, что галектин-1 не запускает полной реализации апоптоза, поскольку в эксперименте не наблюдалась фрагментация ДНК. Это может быть связано с тем, что авторы, в отличие от предыдущих работ, не использовали

восстанавливающего агента дитиотриэтола (ДТТ), который может самостоятельно вызывать гибель клеток [41].

Неоднозначные эффекты галектина-1 на жизнеспособность Т-лимфоцитов, вероятно, связаны с изменением чувствительности клеток к данному лектину в зависимости от функционального состояния, типа клеток и других внутренних или внешних факторов (например, кислотно-основного состояния микроокружения). Так, могут различаться результаты исследований апоптоз-индуцирующей способности галектина-1, полученные на лимфоцитах, выделенных из крови доноров, и разных Т-клеточных линиях, использованных в качестве объекта в большинстве работ.

Большое значение в эффективности запуска гибели Т-клеток галектином-1 имеет экспрессия гликопротеиновых рецепторов на клеточной поверхности (таких как CD45, CD43, CD2 и CD7) и профиля гликозилрования [40]. В соответствии с этим одним из факторов, определяющих чувствительность клеток к данному лектину, является активность определенных гликозилтрансфераз, таких как β -1-6N-ацетилглюкозаминилтрансфераза (core-2 GCNT1) или ST6Gal1 (α 2-6-сиалилтрансфераза), создающих или маскирующих специфические поверхностные гликаны [34, 43]. Разная экспрессия указанных ферментов определяет чувствительность децидуальных и, напротив, устойчивость наивных Т-лимфоцитов к галектин-1-индуцированному апоптозу [16, 43].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что одним из свойств галектина-1 как фактора межклеточной кооперации является его способность модулировать апоптоз Т-лимфоцитов. Однако исследований, посвященных данному вопросу, сравнительно немного, и перспективными являются выявление апоптогенных и антиапоптогенных внутриклеточных молекул, вовлеченных в механизмы реализации эффектов галектина-1 на клетки, и установление факторов, определяющих чувствительность клеток разного типа к галектин-1-индуцированной гибели.

Заключение

Важной задачей современной науки является поиск новых маркеров и технологических решений для лечения и диагностики социально значимых иммуно-

опосредованных заболеваний. Поэтому вполне оправдан возросший интерес к изучению молекул кооперации иммунокомпетентных клеток. Особое место среди иммунорегуляторных молекул на сегодняшний день занимает галектин-1, участвующий в многочисленных процессах жизнедеятельности клеток: регуляции клеточного цикла, миграции, передаче межклеточных сигналов и программированной клеточной гибели. Влияние галектина-1 на Т-лимфоциты реализуется посредством регуляции процессов их созревания, активации, дифференцировки, модуляции секреции цитокинов и индукции апоптотической гибели. Принимая во внимание вышеизложенное, данный белок является перспективным для разработки фармакологических подходов коррекции заболеваний, обусловленных иммунным дисбалансом.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках Федеральных целевых программ «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007—2013 гг.» (ГК № 16.512.11.2087 от 22.02.2011), «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009—2013 гг.» (ГК № 16.740.11.0636 от 02.06.2011).

Литература

1. Гулам Аишаф, Неим Биалал, Найда Сахаил и др. Роль гликозилрования в поддержании структуры и функциональной целостности галектина-1, полученного из сердца буйвола // Биохимия. 2010. Т. 75, № 12. С. 1670—1678.
2. Кравец Е.Б., Саприна Т.В., Лазаренко Ф.Э. и др. Роль цитокинов в патогенезе аутоиммунного диабета, вопросы иммуоинтервенции // Бюл. сиб. медицины. 2010. Т. 9, № 1. С. 76—83
3. Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алёшкин В.А. и др. Классификация лектинов как универсальных регуляторных молекул биологических систем // Вестн. РАМН. 2009. № 3. С. 36—42.
4. Рапопорт Е.М., Почечуева Т.В., Курмышкина О.В. и др. Твердофазные системы для исследования углеводной специфичности галектинов // Биохимия. 2010. Т. 75, № 3. С. 380—390.
5. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Белоконов В.В. и др. Цитокины и противовирусный иммунитет // Успехи физиолог. наук. 2006. Т. 37, № 4. С. 34—45.
6. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Жукова О.Б. и др. Роль активных форм кислорода и белков семейства Bcl-2 в реализации ФНО- α -опосредованного апоптоза лимфоцитов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2010.

- Т. 148, № 2. С. 139—142.
7. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Кайгородова Е.В. и др. Митогенактивируемые протеинкиназы JNK и p38 являются редоксзависимыми молекулярными мишенями нарушения апоптоза при окислительном стрессе // Успехи физиолог. наук. 2009. Т. 40, № 2. С. 3—11.
 8. Саприна Т.В., Прохоренко Т.С., Рязанцева Н.В. Цитокин-опосредованные механизмы формирования аутоиммунных тиреопатий // Клинич. и эксперим. тиреодология. 2010. Т. 6, № 4. С. 22—27.
 9. Ярилин А.А. Транскрипционные регуляторы дифференцировки Т-хелперов // Иммунология. 2010. № 3. С. 153—168.
 10. Baum L.G., Blackall D.P., Arias-Magallano S. et al. Amelioration of graft versus host disease by galectin-1 // Clin. Immunol. 2003. Vol. 109. P.295—307.
 11. Bettellia E., Korn T., Kuchroo V.K. Th17: the third member of the effector T cell trilogy // Current Opinion in Immunology. 2007. V. 19, № 6. P. 652—657.
 12. Blois S.M., Parregui J.M., Tometten M. et al. A pivotal role for galectin-1 in fetomaternal tolerance // Nat. Med. 2007. V. 13. P. 1450—1457.
 13. Brandt B., Abou-Eladab E.F., Tiedge M. et al. Role of the JNK/c-Jun/AP-1 signaling pathway in galectin-1-induced T-cell death // Cell Death Dis. 2010. V. 1. № 2. e23.
 14. Denzer K., Kleijmeer M.J., Heijnen H.F. et al. Exosome: from internal vesicle of the multivesicular body to intercellular signaling device // J. Cell Sci. 2000. V. 113. P. 3365—3374.
 15. Eisenstein E.M., Williams C.B. The T(reg)/Th17 cell balance: a new paradigm for autoimmunity // Pediatr Res. 2009. V. 65, № 5. 26R—31R.
 16. Endharti A.T., Zhou Y.W., Nakashima I. et al. Galectin-1 supports survival of naive T cells without promoting cell proliferation // Eur. J. Immunol. 2005. V. 35. P. 86—97.
 17. Fazilleau N., Mark L., McHeyzer-Williams L.J. et al. Follicular helper T cells: lineage and location // Immunity. 2009. V. 30, № 3. P. 324—335.
 18. Fuertes M.B., Molinero L.L., Toscano M.A. et al. Regulated expression of galectin-1 during T-cell activation involves Lck and Fyn kinases and signaling through MEK1/ERK, p38 MAP kinase and p70S6 kinase // Mol. Cell. Biochem. 2004. V. 267. P. 177—185.
 19. Gandhi M.K., Moll G., Smith C. et al. Galectin-1 mediated suppression of Epstein-Barr virus specific T-cell immunity in classic Hodgkin lymphoma // Blood. 2007. V. 110. P. 1326—1329.
 20. Garin M.I., Chu C.C., Golshayan D. et al. Galectin-1: a key effector of regulation mediated by CD4+CD25+ T cells // Blood. 2007. V. 109. P. 2058—2065.
 21. Hadjur S., Bruno L., Hertweck A. et al. IL4 blockade of inducible regulatory T cell differentiation: the role of Th2 cells, Gata3 and PU.1 // Immunol. Lett. 2009. V. 122, № 1. P. 37—43.
 22. Hahn H.P., Pang M., He J. et al. Galectin-1 induces nuclear translocation of endonuclease G in caspase- and cytochrome c-independent T cell death // Cell. Death. Differ. 2004. V. 11, № 12. P. 1277—1286.
 23. Hoynes G.F. Mechanisms that regulate peripheral immune responses to control organ-specific autoimmunity // Clin. Dev. Immunol. 2011.
 24. Hughes R.C. Secretion of the galectin family of mammalian carbohydrate-binding proteins // Biochim. Biophys. Acta. 1999. V. 1473. P. 172—185.
 25. Ion G., Fajka-Boja R., Tóth G.K. et al. Role of p56lck and ZAP70-mediated tyrosine phosphorylation in galectin-1-induced cell death // Cell. Death. Differ. 2005. V. 12, № 8. P. 1145—1147.
 26. Kooyk Y., Rabinovich G.A. Protein-glycan interaction in the control of innate and adaptive immune responses // Nature Immunology. 2008. V. 9. P. 593—601.
 27. Kocow H.D., Rosetti F., Leung Y. et al. T cell apoptosis at the maternal-fetal interface in early human pregnancy, involvement of galectin-1 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. V. 105. P. 18472—18477.
 28. Kuo P.L., Hung J.Y., Huang S.K. et al. Lung cancer-derived galectin-1 mediates dendritic cell anergy through inhibitor of DNA binding 3/IL-10 signaling pathway // J. Immunol. 2011. V. 186, № 3. P. 1521—1530.
 29. Levi G., Tarrab-Hazdai R., Teichberg V.I. Prevention and therapy with electrolectin of experimental autoimmune myasthenia gravis in rabbits // Eur. J. Immunol. 1983. V. 13. P. 500—507.
 30. Liu F.T., Rabinovich G.A. Galectins: regulators of acute and chronic inflammation // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2010. V. 1183. P. 158—182.
 31. Liu S.D., Tomassian T., Bruhn K.W. et al. Galectin-1 tunes TCR binding and signal transduction to regulate CD8 burst size // J. Immunol. 2009. V. 182. P. 5283—5295.
 32. Matarrese P., Tinari A., Mormone E. et al. Galectin-1 sensitizes resting human T lymphocytes to Fas (CD95)-mediated cell death via mitochondrial hyperpolarization, budding, and fission // J. Biol. Chem. 2005. V. 280, № 8. P. 6969—6985.
 33. Motran C.C., Molinder K.M., Liu S.D. et al. Galectin-1 functions as a Th2 cytokine that selectively induces Th1 apoptosis and promotes Th2 function // Eur. J. Immunol. 2008. V. 38. P. 3015—3027.
 34. Nguyen J.T., Evans D.P., Galvan M. et al. CD45 modulates galectin-1-induced T cell death: regulation by expression of core 2 O-glycans // J. Immunol. 2001. V. 167. P. 5697—5707.
 35. Offner H., Celnik B., Bringman T.S. et al. Recombinant human beta-galactoside binding lectin suppresses clinical and histological signs of experimental autoimmune encephalomyelitis // J. Neuroimmunol. 1990. V. 28. P. 177—184.
 36. Perone M.J., Bertera S., Shufesky W.J. et al. Suppression of autoimmune diabetes by soluble galectin-1 // J. Immunol. 2009. V. 182. P. 2641—2653.
 37. Rabinovich G.A., Liu F.T., Hirashima M. et al. An emerging role for galectins in tuning the immune response: lessons from experimental models of inflammatory disease, autoimmunity and cancer // Scand. J. Immunol. 2007. V. 66. P. 143—158.
 38. Rubinstein N., Alvarez M., Zwirner N.W. et al. Targeted inhibition of galectin-1 gene expression in tumor cells results in heightened T cell-mediated rejection; A potential mechanism of tumor-immune privilege // Cancer Cell. 2004. V. 5. P. 241—251.
 39. Santucci L., Fiorucci S., Camilleri F. et al. Galectin-1 exerts immunomodulatory and protective effects on concanavalin A-induced hepatitis in mice // Hepatology. 2000. V. 31. P. 399—406.

40. *Stillman B.N., Hsu D.K., Pang M. et al.* Galectin-3 and galectin-1 bind distinct cell surface glycoprotein receptors to induce T cell death // *J. Immunol.* 2006. V. 176. P. 778—789.
41. *Stowell S.R., Karmakar S., Stowell C.J. et al.* Human galectin-1, -2, and -4 induce surface exposure of phosphatidylserine in activated human neutrophils but not in activated T cells // *Blood.* 2007. V. 109. P. 219—227.
42. *Stowell S.R., Qian Y., Karmakar S. et al.* Differential roles of galectin-1 and galectin-3 in regulating leukocyte viability and cytokine secretion // *J. Immunol.* 2008. V. 180. P. 3091—3102.
43. *Terness P., Kallikourdis M., Betz A.G. et al.* Tolerance signaling molecules and pregnancy: IDO, galectins, and the renaissance of regulatory T cells // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2007. V. 58. P. 238—254.
44. *Toscano M.A., Bianco G.A., Ibarregui J.M. et al.* Differential glycosylation of T(H)1, T(H)2 and T(H)-17 effector cells selectively regulates susceptibility to cell death // *Nat. Immunol.* 2007. V. 8. P. 825—834.
45. *Toscano M.A., Commodaro A.G., Ibarregui J.M. et al.* Galectin-1 suppresses autoimmune retinal disease by promoting concomitant Th2- and T regulatory-mediated anti-inflammatory responses // *J. Immunol.* 2006. V. 176. P. 6323—6332.
46. *Valenzuela H.F., Pace K.E., Cabrera P.V. et al.* O-glycosylation regulates LNCaP prostate cancer cell susceptibility to apoptosis induced by galectin-1 // *Cancer Res.* 2007. V. 67. P. 6155—6162.
47. *Van der Leij J., van den Berg A., Harms G. et al.* Strongly enhanced IL-10 production using stable galectin-1 homodimers // *Mol. Immunol.* 2007. V. 44. P. 506—513.
48. *Wang J., Lu Z.H., Gabius H.J., Rohowsky-Kochan C. et al.* Cross-linking of GM1 ganglioside by galectin-1 mediates regulatory T cell activity involving TRPC5 channel activation: possible role in suppressing experimental autoimmune encephalomyelitis // *J. Immunol.* 2009. V. 182. P. 4036—4045.
49. *Yang R.Y., Rabinovich G.A., Liu F.T.* Galectins: structure, function and therapeutic potential // *Expert Rev. Mol. Med.* 2008. V. 13, № 10. P. e17.

Поступила в редакцию 06.09.2011 г.

Утверждена к печати 20.09.2011 г.

Сведения об авторах

В.Д. Якушина — аспирант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

О.А. Васильева — канд. мед. наук, докторант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Н.В. Рязанцева — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фундаментальных основ клинической медицины СибГМУ (г. Томск).

В.В. Новицкий — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, зав. кафедрой патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

О.Е. Чечина — канд. мед. наук, руководитель Научно-образовательного центра молекулярной медицины СибГМУ (г. Томск).

Т.С. Прохоренко — аспирант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Е.Г. Старикова — канд. мед. наук, докторант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Якушина Валентина Дмитриевна, тел. 8-903-950-3881; e-mail: yakushinavd@mail.ru