

А.В. Москалёв, А.С. Рудой, А.В. Апчел,  
В.О. Зуева, О.Э. Казымова

## Особенности биологии трансформирующего ростового фактора $\beta$ и иммунопатология

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Представлены биологические характеристики трансформирующего ростового фактора  $\beta$ , механизмы его активации, роль в иммунопатогенезе наследственных нарушений соединительной ткани, иммунного воспаления, формирования атеросклеротических бляшек, в прогнозе постоперационного течения аортокоронарного шунтирования. Рассмотрены аспекты участия трансформирующего ростового фактора  $\beta$  в механизмах развития нормального воспалительного и опухолеассоциированного процессов, а также даны характеристики трем его изоформам. Детально охарактеризовано участие трансформирующего ростового фактора  $\beta$  в зависимом и независимом путях сигнализации. Рассмотрены механизмы участия каждой молекулы в иммунопатогенезе аутоиммунной, соматической патологии, вариации участия в механизмах апоптоза. Даны оценки возможного рецидива заболевания и благоприятного течения в зависимости от динамики профилей трансформирующего ростового фактора  $\beta$  1, 2, 3. Рассмотрены как иммуносупрессивные, так и иммуностимулирующие эффекты этого цитокина в зависимости от патологии. Особо охарактеризованы аспекты участия трансформирующего ростового фактора  $\beta$  в неблагоприятном течении заболеваний системы кровообращения, в частности, острого коронарного синдрома, с участием других провоспалительных цитокинов. Всесторонне отражены основные биологические эффекты этого фактора в развитии инфаркта, гипертрофии и постинфарктного ремоделирования. Также рассмотрено участие трансформирующего ростового фактора  $\beta$  в развитии остеоартритов и пневмофиброза легких.

**Ключевые слова:** трансформирующий ростовой фактор  $\beta$ , механизмы активации, канцерогенез, холестерин, аутоиммунная патология, рецепторы, острый коронарный синдром, цитокины, апоптоз.

Начиная с 2005 г. нами изучалась роль молекулы трансформирующего ростового фактора  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) в иммунопатогенезе наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ), а также в ряде других иммунопатологических состояний. Выявлено, что молекула TGF- $\beta$  проявляет три основных типа биологической активности: ингибирует пролиферацию большинства клеток, стимулирует рост некоторых мезенхимальных клеток; обладает иммуносупрессорным эффектом; усиливает формирование межклеточного матрикса (рис. 1).

В последние годы появилось значительное количество информации как о биологии TGF- $\beta$ , так и о значительном спектре заболеваний в иммунопатогенезе которых этой молекуле принадлежит ведущая роль. Поэтому возникла необходимость, основываясь на данных литературы, представить информацию о биологии, структуре, путях активации и взаимосвязи TGF- $\beta$  с иммунопатологией в концентрированном виде.

Представители семейства TGF- $\beta$  впервые были описаны в 1978 г., а выделены из тромбоцитов и охарактеризованы немногим более 15 лет назад. Свое название эта группа ростовых факторов получила из-за способности индуцировать трансформацию фенотипа нормальных в культуре клеток [2, 3, 8].

TGF- $\beta$  принадлежит к семейству димерных полипептидов с молекулярной массой 25 кДа, который широко представлен в тканях. Источниками TGF- $\beta$  являются преимущественно моноциты и макрофаги, содержащие его постоянно, но секретирующие только при активации. Кроме того, TGF- $\beta$  могут продуциро-

вать и другие клетки, такие как фибробласты, эндотелиоциты, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, гладкомышечные клетки, а также клетки многих видов злокачественных опухолей [12, 15]. TGF- $\beta$  существует в виде 5 изоформ, три из которых экспрессируются в нормальных тканях млекопитающих и обозначаются как TGF- $\beta$ , TGF- $\beta$ 2 и TGF- $\beta$ 3. Каждая изоформа кодируется своим уникальным геном, расположенным на различных хромосомах. Три изоформы TGF- $\beta$  имеют сходные биологические эффекты, однако наиболее выраженной экспрессией и значимой ролью при воспалении, ремоделировании и фиброзировании сосудов и миокарда обладает TGF- $\beta$ 1, поэтому именно эта изоформа представляет наибольший интерес для исследователей [5, 7]. Белки семейства TGF- $\beta$  синтезируются в виде препропептида, из которого в результате последовательности ряда процессов (процессинга) отщепляется сигнальный пептид и продомен с образованием зрелого белка. Активация гена TGF- $\beta$ 1 происходит в ответ на повреждение тканей. Пропептид, или latency associated peptide (LAP), остается связанным со зрелой молекулой нековалентными взаимодействиями. Благодаря этому зрелая молекула белка представляет собой биологически неактивную, латентную форму, в виде которой TGF- $\beta$  хранится в экстрацеллюлярном матриксе. Активация TGF- $\beta$  происходит путем отщепления пропептида LAP с участием таких факторов, как протеазы, интегрины, изменения pH, активные формы кислорода [1, 14]. Выделяют три основных типа рецепторов TGF- $\beta$  – рецепторы I, II и

III типа. Рецепторы I и II типа являются мембранными гликопротеинами с молекулярной массой 55 и 70 кД. Благодаря своей димерной структуре TGF- $\beta$  способен одновременно взаимодействовать с обоими I и II типами специфических рецепторов, тогда как рецептор III типа стерически способствует этому процессу. Рецептор I типа обладает серин/треонинкиназной активностью и фосфорилирует ряд Smad-белков (Smad and mad related proteins). В настоящее время известно несколько различных Smad-белков, активируемых рецептором R-Smad (Smad1, Smad2, Smad3, Smad5 и Smad8), которые образуют комплексы с так называемым общим Smad-белком (Smad4) и проникают внутрь ядра, а также ингибиторные I-Smad (Smad6 и Smad7) белки [20, 23, 28]. Классический сигнальный каскад включает фосфорилирование рецепторов I типа и активирование Smad2 и Smad3, их гетеромеризацию с участием Smad4 и проникновение гетеромерного комплекса внутрь ядра, где они выполняют функцию факторов транскрипции. Передача сигнала в эпителиальных клетках может осуществляться путем активации Smad1 и Smad5 с последующей ассоциацией с Smad4 и ядерной транслокацией. Все R-Smad содержат на N-конце MH1 домен, способный связываться с дезоксирибонуклеиновой кислотой, а на C-конце MH2 домен, участвующий в белок-белковых взаимодействиях. Smad-белки участвуют в процессе транскрипции двумя способами: либо непосредственно связываясь с SBE- элементами (Smad binding element) промотерных участков генов-мишеней с участием своего MH1 домена, либо взаимодействуя с другими факторами транскрипции через свой MH2 домен.

Интенсивные исследования последних лет показали, что TGF- могут активировать не только канонический каскад Smad-белков, но и другие сигнальные пути. В экспериментах на различных клеточных линиях описана TGF- $\beta$ -зависимая активация Erk1/2, JNK и p38, PI3K. Благодаря этому осуществляется перекрестное взаимодействие между различными путями. Выявлено участие компонентов митоген-активируемых протеинкиназ (MAP)-сигнального пути в нормальных эпителиальных клетках рака молочной железы, опухолевых клетках NIH 3T3, клетках гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 и фибросаркомы HT1080. Взаимодействие нескольких сигнальных каскадов может осуществляться путем модуляции активности Smad-белков с участием Wnt-, IFN $\gamma$ /STAT- сигнальных путей. Перекрестные связи с другими путями передачи сигнала могут реализовываться посредством активации рецепторов TGF- и эпидермального ростового фактора (EGF). Таким образом, возможность интеграции нескольких сигнальных путей непосредственно и опосредованно активируемых TGF- $\beta$  рассматривается в качестве одного из возможных механизмов его неоднозначного функционирования в процессах злокачественной трансформации и опухолевой прогрессии [6, 16, 19, 27, 29, 30, 34], (рис. 2).

TGF- $\beta$  связывает комплекс трансмембранный рецептор – серин/треонин киназ (типы I и II), вызывающий

трансфосфорилирование сегментов рецепторов. Активированные рецепторы I типа вызывают фосфорилирование выбранных Smads. Активированные рецепторные Smads (R-Smads) образуют комплекс с Smad4. Впоследствии Smad-комплекс транслоцируется в ядро, где он регулирует транскрипцию генов-мишеней. Структурно расходящиеся ингибирующие Smads (Smad6 и Smad7), негативно регулируют сигналы TGF- $\beta$ . Кроме того, сигналы TGF- $\beta$  через Smad-независимые каскады (зеленые), активируют пути молекул Erc, JNK, p38MAPK, протеинфосфатазы 2A (PP2A) и RHOA [17, 20].

TGF- $\beta$ 1, поливалентный цитокин, был первой обнаруженной изоформой трансформирующего фактора роста, впервые выделенный из тромбоцитов в 90-х гг., секретируется клетками в неактивной форме. Ген, кодирующий TGF- $\beta$ 1, находится у человека на 19-й хромосоме. TGF- $\beta$ 1 проявляет три перечисленные выше основных типа биологической активности, присущие всем изоформам. Первоначально TGF- $\beta$ 1 был описан как фактор, вызывающий рост фибробластов у грызунов. TGF- $\beta$ 1 – не прямой митоген для некоторых мезенхимных клеток [7, 24, 35]. TGF- $\beta$ 1 обладает ингибиторной активностью по отношению к T- и B-клеточной пролиферации, а также к созреванию и активации макрофагов и является элементом обратной регуляции иммунного ответа, прежде всего, воспалительной реакции. TGF- $\beta$ 1 ингибирует активность NK-клеток, подавляет цитотоксическую активность CD8 $^+$ -лимфоцитов, лимфокин-активированных киллеров и блокирует выработку цитокинов и секрецию некоторых иммуноглобулинов [5, 13]. В лимфоидных, эпителиальных и эндотелиальных клетках он является ингибитором роста. Ингибиторный эффект TGF- $\beta$ 1 можно наблюдать на фоне стимуляции покоящихся кератиноцитов с помощью EGF. Показано, что ингибирование характерно только для поздней G1-фазы клеточного цикла. Кератиноциты, трансформированные вирусами папилломы человека (HPV16) или обезьяньим вакуолизирующим вирусом 40 (Simian vacuolating virus 40 –SV40) становятся резистентными к ингибиторному действию TGF- $\beta$ 1 [4]. TGF- $\beta$ 1 участвует в репарационных процессах при ранениях, модулируя воспалительные процессы [8]. Выявлена роль TGF- $\beta$ 1 в формировании структур нефрона, в частности, чудесной сети клубочка нефронов [12, 33]. Определение TGF- $\beta$ 1 в периферической крови рекомендуется при диагностике различных заболеваний, связанных с хроническим воспалительным процессом (болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, синдром приобретенного иммунодефицита, болезнь Паркинсона, заболевания костного мозга и костной ткани, гломерулонефриты, нефропатия, диабет, гломерулосклероз, системная волчанка, аутоиммунный гепатит, синдром хронической усталости, сепсис, инсульт, опухоли различных тканей и др.). Повышенные уровни TGF- $\beta$ 1 определяются при синдроме хронической усталости и у пациентов при синдроме Гийена–Барре–Штротля [11, 22, 26]. Обратная корреляция уровня TGF- $\beta$ 1 с активностью заболевания описана при болезни Кавасаки у

пациентов с дефицитом IgA [17]. Доказано, что TGF- $\beta$ 1 способствует фиброзным процессам, таким образом, его определение можно применять при миелофиброзе и миелоидной метаплазии. Повышение сывороточного уровня TGF- $\beta$ 1 у пациентов, страдающих тромбоцитопенической пурпурой, подразумевает его участие в гемопоэзе. Показано, что определение уровня TGF- $\beta$ 1 в сыворотке и спинномозговой жидкости (СМЖ) при множественном склерозе имеет большое значение для мониторинга ремиссии и активной фазы заболевания [18, 22]. TGF- $\beta$ 1 играет важную роль в метаболизме костного мозга, обсуждается его возможная роль регулятора остеокласт-остеобластного взаимодействия. Таким образом, он может рассматриваться как маркер при остеопорозе [19]. TGF- $\beta$ 1 может играть модулирующую роль в опухолеобразовании. На ранних стадиях белки TGF- $\beta$ 1 действуют, в ряде случаев, как супрессоры опухолей. Определение циркулирующего TGF- $\beta$ 1 может отражать различные стадии при солидных опухолях, например, рака шейки матки. Повышение его уровня было выявлено при раке простаты, раке мочевого пузыря, раке печени [11, 25, 32] (рис.3).

В нормальной клетке белок, называемый CLIC4, реагирует на активацию молекулой TGF- $\beta$ 1 клеточной поверхности, что в итоге приводит к замедлению роста. CLIC4 также действует через другие белки, называемые Smads, для ингибирования роста клеток. CLIC4 не функционирует должным образом в раковых клетках, следовательно, ингибирование роста не происходит [11, 34].

Снижение уровня TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови при сепсисе и инсульте может отражать изменение иммуновоспалительного статуса пациентов [5, 12]. В данных об уровне факторов роста при преждевременных родах выявлено повышение в околоплодных водах содержания TGF- $\beta$ 1 более чем в 3 раза. Под его контролем находится активность NO-синтазы и аргиназы, высокий уровень которого обусловил снижение первой в 2,21 раза и повышение второй – в 2 раза. Повышенное содержание TGF- $\beta$ 1 индуцирует активность аргиназы, в результате чего усиливается продукция пролина (основного компонента соединительной ткани), способствующего структурным изменениям плодных оболочек (увеличивается их плотность). Учитывая физиологические эффекты TGF- $\beta$ 1, очевидно, что в условиях преждевременных родов высокий уровень этого цитокина может быть фактором фиброгенеза. В то же время повышенное содержание TGF- $\beta$ 1 снижает активность NO-синтазы, приводящее к падению генерации NO, и как следствие – NO-радикалов. Известно, что непосредственным индуктором сокращения гладкомышечных клеток миометрия являются ионы  $Ca^{2+}$ , концентрация которых связана с NO, приводящих к снижению концентрации  $Ca^{2+}$  внутри гладкомышечных клеток миометрия. Становится очевидным, что в развитии преждевременных родов участвуют процессы, обусловленные снижением выработки NO, необходимого для обеспечения падения концентрации  $Ca^{2+}$  в клетках миометрия. Это свидетельствует о том, что при преждевременных

родах повышенная сократительная активность клеток миометрия обуславливается нарушением процессов, регулирующих в них уровень  $Ca^{2+}$ , в частности, за счёт низкого содержания NO, которое является одним из факторов повышения контрактильной активности матки. Существенное значение в падении генерации NO играет высокая продукция TGF- $\beta$ 1 [17, 30].

В настоящее время активно изучается роль TGF- $\beta$ 1 в атерогенезе. Предполагают, что ингибирование сигнальных путей TGF- $\beta$ 1 способствует развитию атеросклеротических повреждений стенки сосудов на фоне усиления воспаления и снижения содержания коллагена, ведущее к ослаблению атеромы. Установлено, что у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) уровни TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови достоверно выше, чем у здоровых лиц. Выявлено, что активность воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке определяет тяжесть сердечно-сосудистых осложнений, одним из которых является развитие острого коронарного синдрома (ОКС). Важную роль в генезе ОКС помимо быстрого тромбообразования отводят развитию воспаления в сосудистой стенке у основания бляшки. Стабильность атеросклеротической бляшки зависит от состояния ее фиброзной капсулы, основным компонентом которой являются коллагеновые волокна, определяющие ее структурную целостность и устойчивость к механическим воздействиям. По современным представлениям, большое значение в дестабилизации атеросклеротической бляшки имеет хроническое воспаление. Результаты клинических исследований указывают на наличие более стабильного фенотипа бляшки у пациентов с повышенным уровнем TGF- $\beta$ 1. Таким образом, дефицит TGF- $\beta$ 1 является одним из факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки. Еще одним фактором нестабильности атеромы можно рассматривать ее васкуляризацию или неогенез, в процессе которого ведущую роль играют различные факторы роста (тромбоцитарный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов), в том числе и TGF- $\beta$ 1. Это обусловлено тем, что новообразованные тонкостенные сосуды являются легко ранимыми, что может приводить к кровоизлияниям внутри бляшки и способствовать доступу новых медиаторов воспаления в центр атеромы [9, 10]. Показано, что TGF- $\beta$ 1 вместе с другими цитокинами, такими как фактор некроза опухолей- $\beta$  и интерлейкин-1 (IL-1), вовлечен в процесс ремоделирования сосудов. Положительная противовоспалительная роль TGF- $\beta$ 1 становится проблематичной в тот момент, когда степень активации клеток, продуцирующих этот цитокин, перестает быть адекватной, и первоначально защитный механизм перерастает в патологический процесс. Результатом отрицательного «перепроизводства» цитокинов (TGF- $\beta$ 1, фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста) является гиперпролиферация фибробластов, повышенный синтез коллагена и, как следствие, последующий фиброз тканей. Ряд авторов [24, 27] рассматривает дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами в сторону последних, считая

их основой развития и поддержания хронического воспаления, исходом которого является фиброзирование. В настоящее время не вызывает сомнений то, что развитие атеросклероза и воспалительного процесса в нативных коронарных сосудах и анастомозах является причиной возобновления клинических проявлений ИБС после коронарного шунтирования (КШ). Известно также о наличии активного воспаления, наблюдаемого после оперативного вмешательства, особенно при проведении операции в условиях искусственного кровообращения. Как было установлено, развитие ОКС сопровождалось достоверным повышением TGF- $\beta$ 1. Это может быть обусловлено проявлением компенсаторных механизмов, поскольку, как известно, иммунный ответ организма определяется балансом между про- и противовоспалительными факторами. Показано, что у пациентов через 6 месяцев после КШ уровни TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови достоверно снижаются по сравнению с дооперационными значениями, возможно, вследствие восстановления коронарного кровотока. Однако по мере увеличения срока после КШ у пациентов отмечалось постепенное повышение уровней TGF- $\beta$ 1 до предоперационных значений. Как отмечалось ранее, TGF- $\beta$ 1 участвует в ремоделировании сосудов и миокарда, а также принимает участие в процессе неоангиогенеза. Развитие фиброза связано с избыточным образованием соединительной ткани в результате усиления продукции коллагена и нарушения деградации белков внеклеточного матрикса. Также TGF- $\beta$ 1 увеличивает содержание коллагена за счет прямого влияния на миофибробласты, способствуя процессу фиброобразования. В частности, этот цитокин регулирует экспрессию генов, кодирующих фибриллярный коллаген I и III типов. Анализ значений TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови у исследуемых пациентов и особенностей течения ИБС после операции показал, что рецидив ишемии миокарда ассоциирован с повышением уровня этого медиатора воспаления. У больных с рецидивом ишемии миокарда после КШ содержание TGF- $\beta$ 1 было достоверно выше, чем у пациентов без рецидива ишемии миокарда. Данный факт указывает, вероятно, на обострение хронического воспаления, которое проявляется возобновлением клинической симптоматики [9, 12, 28]. Также, исходя из биологических особенностей TGF- $\beta$ 1, можно предположить, что повышенное содержание этого фактора на поздних сроках после операции отражает степень ремоделирования сосудов и миокарда. Кроме того, известно, что в основе хронического воспаления имеется увеличение всех ростовых факторов, которые отвечают, в том числе и за васкуляризацию. Изучение динамики TGF- $\beta$ 1 при ИБС, в том числе после КШ, безусловно, имеет фундаментальное и практическое значение с позиций поиска средств для целенаправленного воздействия на процессы воспаления, связанные с атеросклерозом [10, 31] (рис. 4).

Инфаркт миокарда вызывает воспалительную реакцию, что, в конечном счете, приводит к образованию рубца. Заживление связано с изменениями в геометрических

характеристиках желудочка, дилатации и гипертрофии; эти изменения называются «желудочковое ремоделирование». В ранних стадиях инфаркта TGF- $\beta$ 1 может играть важную роль в воспалительной реакции путем деактивации макрофагов, подавлении хемокиновых рецепторов эндотелия и синтеза цитокинов. На более позднем этапе – включает фиброгенетические пути, индуцируя осаждение внеклеточного матрикса, а также может вносить вклад в патогенез ремоделирования левого желудочка путем активирования фибробластов и гипертрофии не пораженного инфарктом миокарда [9, 14, 16].

Перегрузки, давление активируют ренин-ангиотензиновую систему с генерацией ангиотензина II. Гипертрофические эффекты ангиотензина II опосредуются активацией TGF- $\beta$ 1-сигнальных путей. TGF- $\beta$ 1 индуцирует гипертрофию кардиомиоцитов и интерстициальный фиброз (рис. 5). В противоположность этому, роль TGF в дилатационной кардиомиопатии установлена менее четко [14].

TGF- $\beta$ 2 является белком, известным как цитокин, который выполняет много клеточных функций и имеет жизненно важную роль в период эмбрионального развития. Это внеклеточный гликозилированный белок. Обладает следующими эффектами: связывает бета-амилоид [1]; выполняет функцию сигнального белка-рецептора серин/треонин киназы [8, 23]; преобразовывает рецепторы TGF- $\beta$ 2; вызывает гомодимеризацию и гетеродимеризацию белков семейства Vcl-2 [22]. TGF- $\beta$ 2 участвует в морфогенезе клетки, в разделении соматических стволовых клетки и апоптозе, TGF- $\beta$ 2 инициирует апоптоз в большинстве типов клеток. TGF- $\beta$ 2 может вызывать апоптоз, активируя какой-либо из двух сигнальных путей: SMAD или death associated protein6 (DAXX), рисунок 6.

SMAD-сигнальный путь является каноническим. TGF $\beta$  димеры связываются с рецептором второго типа, который присоединяет и фосфорилирует рецептор первого типа. Рецептор первого типа впоследствии присоединяет и фосфорилирует R-SMAD рецептор. Один из R-SMAD, SMAD3, вовлекается в индуцирование апоптоза. R-SMAD далее связывается с обычным SMAD (SMAD4) и формирует гетеродимерный комплекс. Этот комплекс входит в клеточные ядра, где действует как транскрипционный фактор для разных генов, включая те гены, которые активируют митоген-активируемый протеинкиназный путь, который является пусковым механизмом апоптоза. TGF- $\beta$ 2 также запускает апоптоз с помощью DAXX. Показано, что DAXX присоединяется и связывается со вторым типом рецепторов TGF [16, 18, 22–24, 30].

TGF- $\beta$ 2 играет важную роль в регуляции клеточного цикла (подавление роста опухоли из-за способности заставить клетку перестать делиться или даже заставить ее совершить «самоубийство») [11]. В нормальных клетках TGF- $\beta$ 2, действуя через свой сигнальный путь, блокирует клеточный цикл на G1-стадии, останавливая пролиферацию, индуцирует апоптоз или дифференцировку. Когда клетка становится раковой, участки TGF- $\beta$ 2 сигнального пути мутируют, и TGF больше не контролирует эту клетку. Фибробласты, окружающие стромальные клетки, тоже

пролиферируют. Оба типа клеток увеличивают производство TGF- $\beta$ 2. TGF- $\beta$ 2 действует на окружающие стромальные клетки, иммунные клетки, эндотелиальные и гладкомышечные клетки. Это приводит к супрессии иммунного ответа и ангиогенезу, что делает рак более «агрессивным». TGF- $\beta$ 2 также преобразует эффекторные Т-клетки, которые в обычной ситуации атакуют раковые клетки в ходе воспалительной (иммунной) реакции, в регуляторные (супрессорные) Т-клетки, которые выключают воспалительную реакцию [11, 17].

TGF- $\beta$ 2 является причиной синтеза белков p15 и p21, которые блокируют циклин/CDK комплекс, ответственный за фосфорилирование белка ретинобластомы (Rb). Таким образом, TGF- $\beta$ 2 подавляет экспрессию мус-гена (с-мус), который участвует в прогрессе G1-фазы клеточного цикла. В результате TGF $\beta$ 2 блокирует переход через G1 фазу клеточного цикла [8, 16]. TGF- $\beta$ 2 играет роль в миграции глиальных клеток, организации межклеточного контакта, внеклеточной матричной организации и положительного регулирования клеточной адгезии [34], способствует уплотнению хряща, развитию кровеносных сосудов (участие в неангиогенезе), органов зрения, индуцирует ответ на гипоксию, обеспечивает эпителиально-мезенхимальный переход и развитие волосяных фолликулов, активирует и дегранулирует тромбоциты [31].

Единичные исследования на животных показывают, что холестерин подавляет реакцию сердечно-сосудистых клеток на TGF- $\beta$ 2 и их защитные свойства, позволяя развиваться атеросклерозу, в то время как статины (препараты, снижающие уровень холестерина), могут усилить восприимчивость сердечно-сосудистых клеток к защитному действию TGF- $\beta$ 2 [12]. TGF- $\beta$ 2 обеспечивают положительное регулирование сердечных сокращений [9]; фосфорилирование белка, импорт белка SMAD в ядро [23]; морфогенез слюнной железы; свертывание крови, ответ на ранение [10]; положительное регулирование экспрессии гена; положительное регулирование миграции эпителиальной клетки; отрицательное регулирование щелочной фосфатазы; положительное регулирование передачи сигналов с помощью фосфатидилинозитол-3-фосфата [14]; участвует в организации волокон коллагена; хемотаксисе нейтрофилов; в ответе на прогестерон, на лекарственные препараты [1]. С TGF- $\beta$ 2 связаны повреждающие воспалительные эффекты стенки матки; положительное регулирование окостенения, одонтогенез, отрицательное регулирование развития хряща; отрицательное и положительное регулирование иммунной реакции (через белок Foxp3 влияет на регуляторные Т-клетки и Т-хелперы 17. Оказалось, что TGF- $\beta$ 2 блокирует активацию лимфоцитов и макрофагов [2]; подавляет гемопоэз; синтез воспалительных цитокинов, пролиферацию лимфоцитов на IL-2, -4 и -7, формирование цитотоксических NK- и Т-клеток. В то же время он усиливает синтез белков межклеточного матрикса, способствует заживлению ран, оказывает анаболическое действие. Выключение гена TGF- $\beta$ 2

приводит к развитию фатальной генерализованной воспалительной патологии, в основе которой лежит аутоиммунный процесс. Таким образом, TGF- $\beta$ 2 является элементом обратной регуляции иммунного ответа и, прежде всего, воспалительной реакции. В то же время он важен и для развития гуморального ответа: переключает биосинтез иммуноглобулинов на IgA-изотип [19].

TGF- $\beta$ 2 также играет значительную роль в патогенезе синдрома Марфана. Основным дефект при синдроме Марфана возникает из-за «неисправности» синтеза гликопротеина и фибриллина I, который в норме является важным компонентом эластичных волокон. Показано, что при введении мышам с синдромом Марфана антагониста TGF- $\beta$ 2 симптомы синдрома Марфана исчезают [18].

TGF- $\beta$ 3 – изоформа молекулы TGF- $\beta$ , которая играет важную роль в процессах регенерации поврежденных тканей. TGF- $\beta$ 3 участвует в активации и увеличении количества остеобластов, хемотаксиса и синтезе коллагена [7, 17]. Предположительно TGF- $\beta$ 3 регулирует молекулы, вовлеченные в процессы развития нёба в период эмбриогенеза. Если белок TGF- $\beta$ 3 не работает, то образуются расщелины верхнего нёба (в некоторых случаях, и верхней губы), известные как «волчья пасть» и «заячья губа». Когда формируется нёбо, две группы эпителиальных клеток движутся навстречу друг другу. Чтобы нёбо сформировалось как надо, клетки должны встретиться и соединиться, следовательно, без TGF- $\beta$ 3 этого не происходит.

С TGF- $\beta$ 3 также связана существенная роль развития легких, он регулирует клеточную адгезию в этой ткани [21]; TGF- $\beta$ 3 задействован в пролиферации трофобластов; способен принимать участие в активации щелочных фосфатаз [25]; участвует в регенерации повреждений, регулируя движения эпидермальных клеток в травмированной коже и созреванию грануляционной ткани (недостаточное количество TGF- $\beta$ 3 значительно уменьшает скорость эпителизации и миграции кератиноцитов)[33].

TGF- $\beta$ 3 может способствовать постоянной дисфункции кишечника, играет также роль в развитии такого врожденного дефекта передней брюшной стенки как гастрошизис, который характеризуется выпадением петли кишечника, а иногда и других органов через расщелину (чаще всего развивается справа от пупка) [34]. TGF- $\beta$ 3 способствует заживлению роговичных эпителиальных клеток при диабетической ретинопатии [12]. Анализ молекулярных изменений в IL-23 дает представление о роли TGF- $\beta$ 3 в дифференцировке наивных Th в сторону клеток Th17-типа [29]. Выявлено, что преобразование TGF- $\beta$ 3 выражено в верхних слоях эпидермиса на протяжении всего процесса заживления раны [35]. Предполагают, что белок TGF- $\beta$ 3 может использоваться для восстановления хрящевой ткани суставных поверхностей при остеоартрите [19].

Однако в противовес этому, имеются данные о том, что ингибирование сигналов TGF- $\beta$ 3 в субхондральной кости после острой травмы у грызунов предотвращает

аномальное ремоделирование костной ткани и дегенерацию хряща. В связи с этим предполагают, что передача сигналов с TGF- $\beta$ 3 в кости может инициировать остеоартрит путем образования остеофитов (костных наростов, которые являются результатом патологического разрастания костной ткани) [19, 29], рисунок 7.

Установлено, что TGF- $\beta$ 3 вовлекается в самые разнообразные иммунопатологические процессы. Так, в коже больных системной склеродермией выявляется повышенная экспрессия рецепторов TGF- $\beta$ , которая ассоциируется с отложением в коже белков экстрацеллюлярного матрикса и формированием фиброза кожи [8]. TGF- $\beta$ 3 способствует физиологическому заживлению ран, что дает предпосылки к возможному использованию индукторов TGF- $\beta$ 3 в терапии рубцов. Совместные эффекты тестостерона и TGF- $\beta$ 3, вероятно, облегчают процессы сперматогенеза [27]. Эстрадиол/этанол и TGF- $\beta$ 3 либо отдельно, либо в комбинации, увеличивают уровень активного Ras-белка. Эстрадиол и TGF- $\beta$ 3 по отдельности умеренно активируют MAPK p44/42, вместе они приводят к значительной активации MAPK p44/42 [30]. Увеличение TGF- $\beta$ 3 и MMP-3 имеет связь с хроническим заболеванием митрального клапана [29]. Доказано 5-кратное повышение уровня экспрессии мРНК TGF $\beta$ 3 при лейомиомах матки, аналогичное явление наблюдается в мочевом пузыре [28]. При внутримозговом введении глиального нейротрофического фактора (GDNF) и TGF- $\beta$ 3 крысам задерживалась гибель дофаминергических нейронов в черной субстанции. Воздействие кортизола увеличивает экспрессию мРНК TGF- $\beta$ 3 дозозависимым образом, следовательно, глюкокортикоиды могут опосредовать их стимулирующее действие на состояние легких путем индукции TGF- $\beta$ 3 [26]. TGF- $\beta$ 3 избирательно подавляет адгезию клеток Сертоли извитых семенных канальцев, чтобы облегчить миграцию зародышевых клеток без ущерба для гемато-тестикулярного барьера [7]. TGF- $\beta$ 3 стимулирует изменение структуры стенки бронха, его ремоделирование (эта морфологическая перестройка в стенке бронха приводит к появлению частично обратимой или необратимой обструкции дыхательных путей, что лежит в основе патогенеза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [13]. Играет огромную роль в развитии легочного фиброза и потенцировании апоптоза бронхиальных эпителиальных клеток [18]. Доказано, что уровень TGF- $\beta$ 3 достоверно выше в бронхоальвеолярной жидкости и экстрацеллюлярном пространстве у больных с идиопатическим фиброзом легких [21]. В экспериментальных работах на животных определена высокая экспрессия данного фактора в альвеолярных макрофагах в острую фазу воспаления и в эпителиальных клетках бронхиального дерева в позднюю стадию легочного фиброза. Воспалительная реакция сопровождается миграцией клеток воспаления, активацией провоспалительных цитокинов и секрецией матрикс-разрушающих протеиназ. После инициации воспаления в норме происходит восстановление, при дисрегуляции репарации – прогрессирующее «неадекватное» пневмофиброза (рис. 8) [35].

Наличие повторных воспалительных процессов с повреждением эпителиальной ткани, в конечном счете, истощает способность к реэпителизации, развивается неадекватный процесс заживления, ослабляется внеклеточный матрикс, происходит чрезмерное перемещение фибробластов в пораженные участки. В норме в эндотелии бронхов фактор не определяется, появление его во внеклеточном пространстве эндотелия является прогностическим критерием патологического фиброза. Установлено, что протеиназы, такие как металлопротеазы (MMPs), могут не только быть вовлечены в воспалительный процесс, но и активировать цитокины, инициирующие легочный фиброз [29]. Доказано наличие сильной связи между деятельностью MMPs и профиброзным бионакоплением фактора роста в альвеолярных макрофагах, что создает очаги потенциального фиброза в легких. При обследовании взрослых с хроническими бронхитами определено, что TGF- $\beta$ 3 присущ полиморфизм (существуют генотипы, не предрасполагающие к фиброзу). Этим можно объяснить, что только четверть хронических курильщиков болеют хронической обструктивной болезнью легких.

Таким образом, установленные поливариативные особенности TGF позволяют на новом уровне понимать иммунопатогенез не только аутоиммунной патологии, но также соматической и инфекционной, прогнозировать течение заболевания и корректировать лечение.

#### Литература

1. Данилова, А.Б. Реакция эндотелия на воздействие химиотерапевтических препаратов и иммуномодуляторов / А.Б. Данилова [и др.] // Гематол. трансфузиол. – 1998. – № 5. – С. 19–23.
2. Зубова, С.Г. Синтез и экспрессия трансформирующего фактора роста бета активированными макрофагами / С.Г. Зубова [и др.] // Вопр. онкологии. – 1996 – Т. 42. – № 5. – С. 80–85.
3. Зубова, С.Г. Влияние ионизирующей радиации на экспрессию трансформирующего фактора роста бета / С.Г. Зубова [и др.] // II Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1998. – Т. 126. – № 11. – С. 529–533.
4. Ивчик, Т.В. Факторы риска хронической обструктивной болезни легких / Т.В. Ивчик [и др.] // Пульмонология. – 2003. – № 3. – С. 6–15.
5. Пелипенко, Л.В. Эффекты трансформирующего фактора роста бета-1 / Л.В. Пелипенко, А.В. Сергиенко, М.Н. Ивашев // Междунар. журн. эксперим. образ. – 2015. – № 3 – С. 558–559.
6. Bartram, U. Role of transforming growth factor-alpha (TGF- $\alpha$ ) in neonatal lung disease / U. Bartram, P. Christian // Chest. – 2004. – Vol. 125. – P. 754–765.
7. Barton, D. Chromosomal mapping of genes for transforming growth factors beta-2 and beta-3 in man and mouse: dispersion of TGF-beta gene family / D. Barton [et al.] // Oncogene Res. – 1988. – № 3. – P. 223–331.
8. Bakin, A.V. p38 mitogen-activated protein kinase is required for TGF-beta-mediated fibroblastic transdifferentiation and cell migration / A.V.Bakin // J. Cell. Sci. – 2002. – Vol. 115. – P. 3193–3206.
9. Boffagna, G. Regulatory mutations in transforming growth factor-beta-3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1 / G. Boffagna [et al.] Cardiovasc. Res. – 2005. – № 65. – P. 366–373.
10. Bertoli-Avella, A.M. Mutations in a TGF-beta ligand, TGF 3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections / A.M. Bertoli-Avella [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – № 65. – P. 1324–1336.

11. Bierie, B. TGF-beta and cancer. Cytokine growth factor / B. Bierie, H.L. Moses // Rev. – 2006. – Vol. – 17. – P. 29–40.
12. Blobbe, G.C. Role of transforming growth factor beta in human disease / G.C. Blobbe, W.P. Schiemann, H.F. Lodish // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 1350–1358.
13. Clement, A. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children / A. Clement // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 24(4). – P. 686–697.
14. Dickinson, M. E. Chromosomal localization of seven members of the murine TGF-beta superfamily suggests close linkage to several morphogenetic mutant loci / M.E. Dickinson // Genomics. – 1990. – № 6. – P. 505–520.
15. Engel, M.E. Signal transduction by transforming growth factor-beta: a cooperative paradigm with extensive negative regulation / M.E. Engel, P.K. Datta, H.L. Moses // J. Cell. Biochem. Suppl. – 1998. – Vol. – P. 111–122.
16. Feng, X.H. Transforming growth factor-beta (TGF-beta)-induced down-regulation of cyclin A expression requires a functional TGF-beta receptor complex. Characterization of chimeric and truncated type I and type II receptors / X.H. Feng, E.H. Filvaroff, R. Derynck // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 270. – P. 24237–24245.
17. Graycar, J.L. Human transforming growth factor-beta-3: recombinant expression, purification and biological activities in comparison with transforming growth factors-beta-1 and beta-2 / J.L. Graycar [et al.] // Molec. Endocr. – 1989. – №3. – P. 1977–1986.
18. Hagimoto, N. Induction of apoptosis and pulmonary fibrosis in mice in response to ligation of fas antigen / N. Hagimoto, K. Kuwano, H. Miyazaki // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2003. – Vol. 17. – P. 272.
19. Horikoshi, T. A large-scale genetic association study of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine / T. Horikoshi [et al.] // Hum. Genet. – 2006. – Vol. 119. – P. 611–616.
20. Itoh, P. Negative regulation of TGF-beta receptor. Smad signal transduction / P. Itoh // Curr. Opin. Cell Biol. – 2007. – Vol. 19. – P. 176–184.
21. Kaartinen, V. Abnormal lung development and cleft palate in mice lacking TGF-beta-3 indicates defects of epithelial-mesenchymal interaction / V. Kaartinen [et al.] // Nature Genet. – 1995. – Vol. 11. – P. 415–421.
22. Kuwano, K. Soluble form of fas and fas ligand in BAL fluid from patients with pulmonary fibrosis and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia / K. Kuwano, M. Kawasaki, T. Maeyama // Chest. – 2000. – Vol. 118. – P. 451.
23. Kretzschmar, K.F. The TGF-beta family mediator Smad1 is phosphorylated directly and activated functionally by the BMP receptor kinase / K.F. Kretzschmar, A. Liu, J. Hata, J. Doody // Massague Genes Dev. – 1997. – Vol. 11. – P. 984–995.
24. Lee, C.G. Early growth response gene 1-mediated apoptosis is essential for transforming growth factor beta1-induced pulmonary fibrosis / C.G. Lee, S.J. Cho, M.J. Kang // J. Exp. Med. – 2004. – Vol. 3. – P. 377–389.
25. Lee, B.S. Human leiomyoma smooth muscle cells show increased expression of transforming growth factor-beta-3 (TGF-beta-3) and altered responses to the antiproliferative effects of TGF-beta / B.S. Lee, R.A. Nowak // J. Clin. Endocr. Metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 913–920.
26. Matyas, G. De novo mutation of the latency-associated peptide domain of TGF-beta3 in a patient with overgrowth and Loeys-Dietz syndrome features / G. Matyas [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2014. – Vol. 164A. – P. 2141–2143.
27. Moustakas, A. Mechanisms of TGF-beta signaling in regulation of cell growth and differentiation / A. Moustakas [et al.] // Immunol. Lett. – 2002. – Vol. 82. – P. 85–91.
28. Moren, A. Molecular cloning and characterization of the human and porcine transforming growth factor-beta type III receptors / A. Moren, H. Ichijo, K. Miyazono // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1992. – Vol. 189. – P. 356–362.
29. Nawshad, A. TGF-beta-3 signaling activates transcription of the LEF1 gene to induce epithelial mesenchymal transformation during mouse palate development / A. Nawshad, E.D. Hay // J. Cell Biol. – 2003. – Vol. 163. – P. 1291–1301.
30. Pardal, L. Smad pathway-specific transcriptional regulation of the cell cycle inhibitor p21(WAF1/Cip1) / L. Pardal [et al.] // J. Cell. Physiol. – 2005. – Vol. 204. – P. 260–272.
31. Proetzel, G. Transforming growth factor-beta-3 is required for secondary palate fusion / G. Proetzel [et al.] // Nature Genet. – 1995. – Vol. 11. – P. 409–414.
32. Siegel, P. Cytostatic and apoptotic actions of TGF-beta in homeostasis and cancer / P. Siegel, J. Massague // Nat. Rev. Cancer. – 2003. – Vol. 3. – P. 807–821.
33. Stern, D.A. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study / D.A. Stern [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 758–764.
34. Wang, P. Autocrine and exogenous transforming growth factor beta control cell cycle inhibition through pathways with different sensitivity / P. Wang // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 40237–40244.
35. Xaubet, A. Transforming growth factor-beta 1 gene polymorphisms are associated with disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis / A. Xaubet [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2003. – Vol. 168(4). – P. 431–435.

A.V. Moskalev, A.S. Rudoy, A.V. Apchel, V.O. Zueva, O.E. Kazimova

### Features of biology of transforming growth factor beta and immunopathology

**Abstract.** Biological characteristics of transforming growth factor beta, mechanisms of its activation, a role in immunopathogenesis hereditary infringements of a connecting fabric, immune inflammation, formation of atherosclerotic plaques, in the forecast of a postoperational current aortocoronary shunting are presented. Aspects of participation of growth factor in mechanisms of development of normal inflammatory process and cancer genesis are considered, and also characteristics are given we rub to its isoforms. Participation transforming growth factor beta in Smad and mad related proteins is in details characterized – dependent and independent ways of the alarm system mechanisms of participation of each molecule in immunopathogenesis autoimmune, a somatic pathology, a variation of participation in mechanisms apoptosis are considered. Estimations of possible relapse of disease and a favorable current depending on dynamics of profiles of transforming growth factor beta 1, 2, 3 are given. We considered both immunosuppressive, and immunopotential effects of it cytokines depending on a pathology. Aspects of participation of transforming growth factor beta in an adverse current of diseases of system of blood circulation, in particular a sharp coronary syndrome, with participation of others proinflammatory cytokines are especially characterized. Biological effects of this factor in development of a heart attack, a hypertrophy and postinfarction remodelatori are especially reflected. Also participation of transforming growth factor beta in development of osteoarthritis and pneumofibrosis lungs is considered.

**Key words:** transforming growth factor beta, activation mechanisms, cancer genesis, cholesterol, autoimmune pathology, receptors, sharp coronary syndrome, cytokines, apoptosis.

Контактный телефон: 8-921-989-17-42; e-mail: sofiarm@yandex.ru



Рис. 1. Биологические эффекты TGF-β

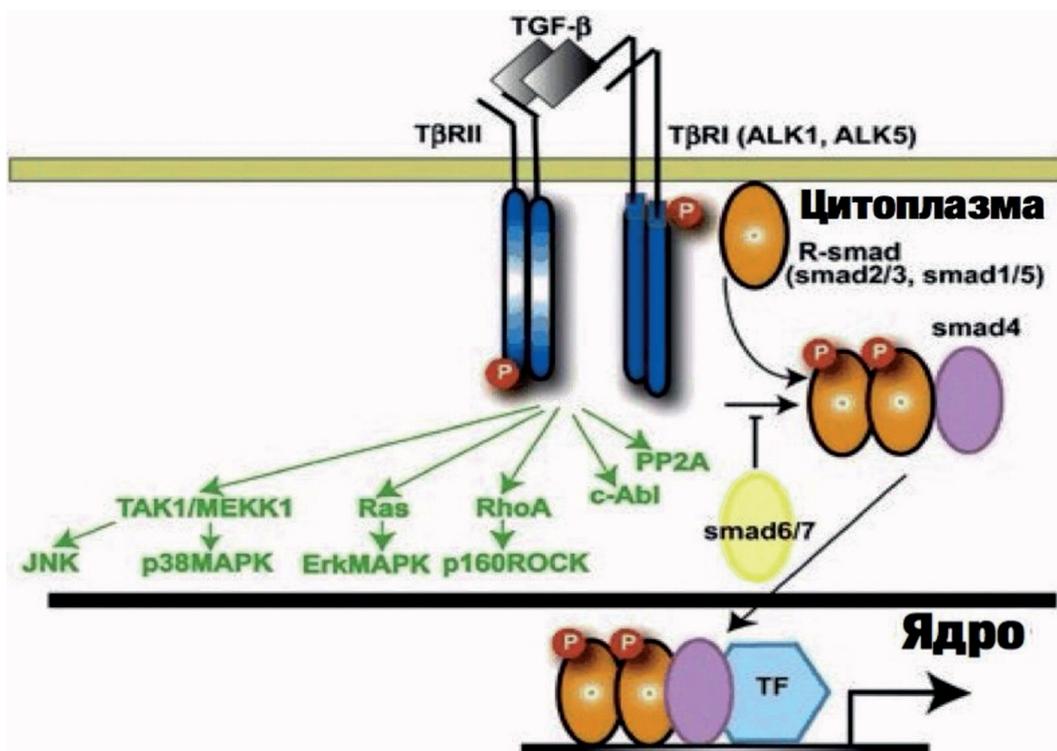


Рис. 2. Smad-зависимый и независимый пути TGF сигнализации

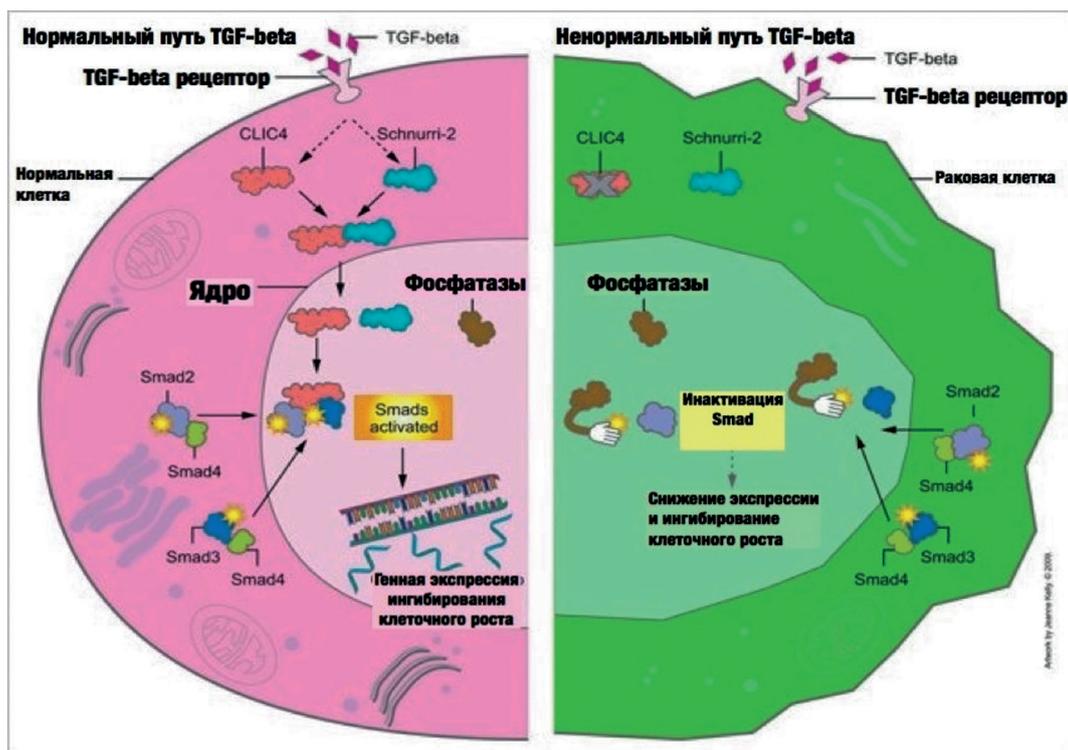


Рис. 3. Участие молекулы TGF-β1 в нормальном и опухолеассоциированном процессах

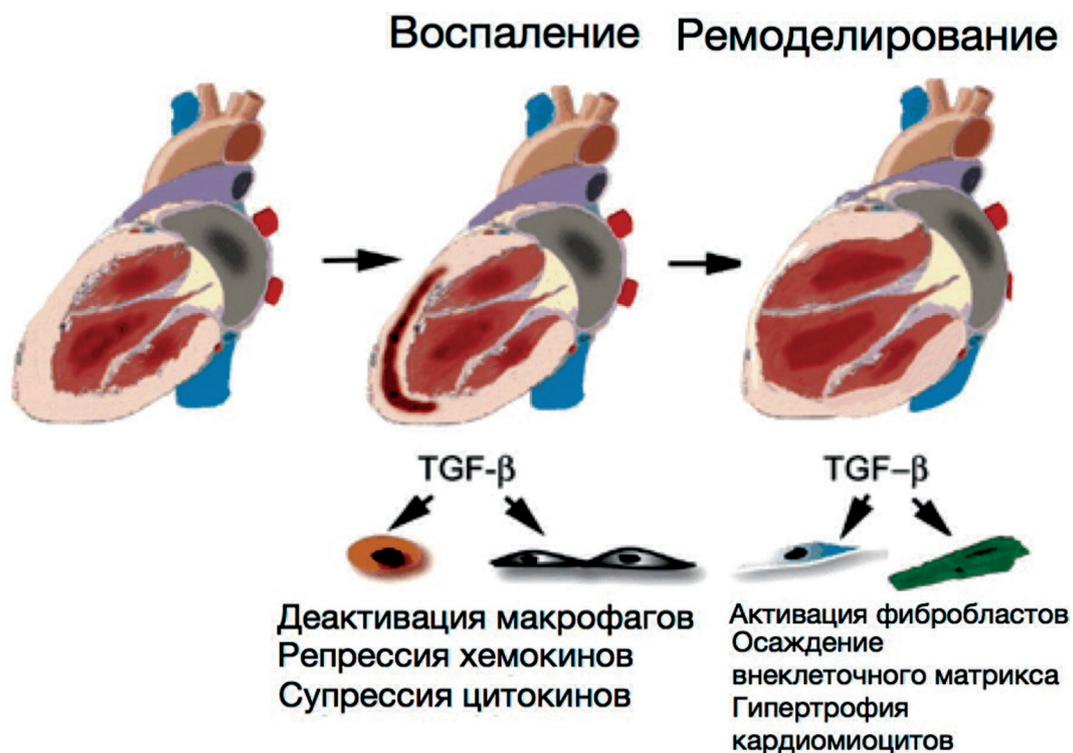


Рис. 4. Роль TGF-β1-сигнализации в развитии инфаркта и постинфарктном ремоделировании



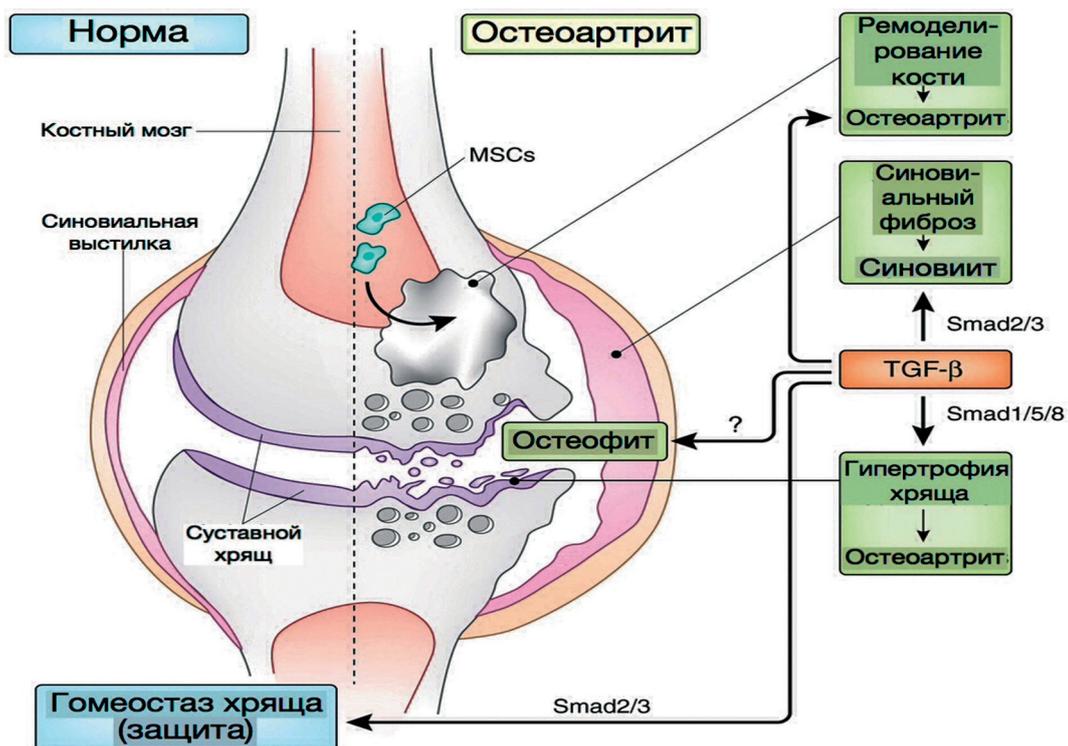


Рис. 7. Роль TGF-β3 в формировании остеоартрита



Рис. 8. Участие TGF-β3 в развитии пневмофиброза легких