

© Коллектив авторов, 2020

УДК 612.017.1

Логаткина А.В.¹, Терехов И.В.¹, Никифоров В.С.², Бондарь С.С.¹

Взаимосвязи между продукцией тимозина 1α и состоянием внутриклеточных сигнальных механизмов в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови при артериальной гипертензии

¹ФГОУ ВО «Тульский государственный университет» Минобрнауки России, 300012, г. Тула, Россия, просп. Ленина, д. 92;

²ФГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, г. Санкт-Петербург, Россия, ул. Кирочная, д. 41

Цель – изучение влияния тимозина 1 альфа на состояние внутриклеточных сигнальных механизмов, в частности, на состояние терминальных компонентов MAPK/SAPK и JAK/STAT-сигнальных путей в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у пациентов с артериальной гипертензией. **Методика.** Методом иммуноферментного анализа в мононуклеарных клетках пациентов определяли уровень фосфорилирования факторов STAT5A, STAT6, ERK1/2, p38, а также содержание ядерного фактора транскрипции NF-κB. Взаимосвязи между исследованными факторами оценивали методом линейного регрессионного анализа. Критериями включения в исследование являлись: возраст 45–55 лет, информированное согласие на участие в исследовании, окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, артериальная гипертензия (АД ≥ 140/90 мм рт. ст.), а также уровень С-реактивного белка в сыворотке крови, определяемого высокочувствительным методом, в пределах ≥ 2,5 и <5,0 мг/дл, отсутствие в течение предшествующих 3 мес госпитализации, острых бактериальных и вирусных инфекций. Критериями исключения из исследования являлись обострения воспалительных заболеваний внутренних органов, декомпенсация углеводного обмена, отказ от участия в исследовании. **Результаты.** Повышение сывороточной концентрации Tα1 ассоциируется с активацией в мононуклеарных клетках факторов STAT5A, STAT6, а также протеинкиназ ERK и p38 и ядерного фактора транскрипции NF-κB. Высокая концентрация Tα1 ассоциировалась с повышением активности ядерного фактора транскрипции NF-κB, STAT6 и ERK. На этом фоне повышенный уровень продукции Tα1 сопровождался усилением активности факторов STAT6, STAT5A, а также протеинкиназ ERK и p38, не влияя при этом на активность NF-κB. **Заключение.** В физиологических концентрациях (0,9–2,85 пг/мл) Tα1 является иммуномодулятором, регулирующим активность MAPK/SAPK и JAK/STAT сигнальных путей через изменение реактивности иммунокомпетентных клеток к сигналам цитокинов, факторов роста и гормонов, в том числе, лептину, инсулину, соматотропину, не обладая при этом прямым активирующим влиянием на продукцию цитокинов. Полученные результаты позволяют рассматривать Tα1 в качестве иммуностропного регулятора, потенциальные эффекты которого (иммуномодулирующие, либо противовоспалительные) определяются его концентрацией в сыворотке, способствуя либо ограничению, либо прогрессированию иммунометаболических нарушений, лежащих в основе патогенеза атеросклероза и артериальной гипертензии.

Ключевые слова: тимозин альфа-1; артериальная гипертензия; JAK/STAT, MAPK/SAPK; сигнальный путь.

Для цитирования: Логаткина А.В., Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Взаимосвязи между продукцией тимозина 1α и состоянием внутриклеточных сигнальных механизмов в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови при артериальной гипертензии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(1): 39–46.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.39-46

Для корреспонденции: Терехов Игорь Владимирович, e-mail: trft@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.11.2019

Принята к печати 16.01.2020

Опубликована 25.02.2020

Logatkina A.V.¹, Terekhov I.V.¹, Nikiforov V.S.², Bondar S.S.¹

Immunomodulating mechanisms of biological effect of thymosin 1α in arterial hypertension

¹Tula State University, Prospekt Lenina 92, Tula 300012, Russia;

²I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Kirochnaya Str. 41, St. Petersburg 191015, Russia

The aim of this work was to study effects of thymosin 1 alpha on intracellular signaling mechanisms, specifically, the state of terminal components of MAPK/SAPK and JAK/STAT signaling pathways in peripheral blood mononuclear leukocytes of patients with arterial hypertension. **Methods.** The level of phosphorylation of factors STAT5A, STAT6, ERK1/2, and p38 and the content of the nuclear transcription factor NF- κ B were measured using the enzyme immunoassay. Relationship between the studied factors was assessed by the linear regression analysis. **Results.** The increase in serum Ta1 concentration was associated with activation of STAT5A and STAT6 as well as ERK and p38 protein kinases and the nuclear transcription factor NF- κ B in mononuclear cells. A high concentration of Ta1 was associated with increased activity of the nuclear transcription factor NF- κ B, STAT6, and ERK. In this process, the increased production of Ta1 was associated with increased activity of STAT6 and STAT5A as well as ERK and p38 protein kinases but with unchanged activity of NF- κ B. **Conclusion.** At physiological concentrations (0.9-2.85 pg/ml), Ta1 is an important immunomodulator that regulates activities of the MAPK SAPK and JAK/STAT signaling pathways, thereby changing responses of immunocompetent cells to signals of cytokines, growth factors, and hormones, including leptin, insulin, and somatotropin without a direct activating effect on cytokine production by immunocompetent cells. The results of the study suggested that Ta1 is an immunomodulator potentially capable of correcting respective immunometabolic disorders in patients with hypertension.

Keywords: thymosin alpha1; arterial hypertension; immunocardiology; JAK/STAT; MAPK/SAPK signal pathway.

For citation: Logatkina A.V., Terekhov I.V., Nikiforov V.S., Bondar S.S. Immunomodulating mechanisms for biological effect of thymosin 1a in arterial hypertension. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(1): 39-46. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.39-46

For correspondence: Igor V. Terekhov, Candidate of medical Sciences, Docent, «Tula State University of the Ministry of Education and Science of Russia»; 92 Lenin Str., Tula 300012, Russian Federation, e-mail: trft@mail.ru

Information about authors:

Logatkina A.V., <http://orcid.org/0000-0002-3397-136X>

Terekhov I.V., <http://orcid.org/0000-0002-6548-083X>

Nikiforov V.S., <http://orcid.org/0000-0001-7862-0937>

Khadartsev A.A., <http://orcid.org/0000-0002-6507-5877>

Bondar' S.S., <http://orcid.org/0000-0003-2749-8366>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 10.11.2019

Accepted 16.01.2020

Published 25.02.2020

Введение

В настоящее время установлена важная роль состояния иммунной регуляции в развитии осложнений сердечно-сосудистой патологии. При этом поддержание провоспалительной активации иммунокомпетентных клеток, включая макрофаги и Т-лимфоциты, способствует поддержанию субклинического внутрисосудистого воспалительного процесса, ассоциирующегося с эндотелиальной дисфункцией, повышением его адгезивных свойств и снижением тромборезистентности [1-2]. Субклиническое воспаление, сохраняющееся после перенесенных острых инфекционно-воспалительных заболеваний, характеризуется существенными изменениями внутриклеточных сигнальных механизмов трансдукции рецепторных сигналов. Это может способствовать нарушению реакции клеток на различные внешние сигналы, в том числе, на сигналы, регулирующие клеточный метаболизм, что сопровождается длительной избыточной активацией иммунокомпетентных клеток (ИКК), требующей соответствующей

коррекции [3-6]. Активация Т-лимфоцитов определяет повышение продукции провоспалительных цитокинов, поддерживающих воспаление (ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-4, VEGF-A и др.) и процессы атерогенеза, а также усиливает действие гуморальных вазоконстрикторов, в том числе, ангиотензина-II [2, 5]. В свою очередь воспаление потенцирует эффекты симпатической нервной системы, способствуя прогрессированию артериальной гипертензии (АГ) [7]. При этом в регуляции функциональной активности Т-лимфоцитов, играющих ключевую роль в формировании и поддержании адаптивного иммунного ответа, важную роль играют пептиды тимуса – тимозины, в их числе тимозин альфа 1 (Т α 1). Известно так же положительное влияние Т α 1 в отношении иммунной дисрегуляции, вызванной сепсисом, вирусными инфекциями, онкопатологией. При этом Т α 1 модулирует механизмы иммунологической толерантности, стимулируя противовоспалительные и антипролиферативные процессы [8, 9]. Механизмы

биологических эффектов $T\alpha 1$ определяются его влиянием на функциональную активность митоген-активируемого и стресс-активируемого сигнального пути (MAPK/SAPK), а также фактора транскрипции NF- κ B, что сопровождается изменением клеточной реактивности в отношении внеклеточных сигналов разнообразной природы (цитокины, гормоны, ультрафиолетовое излучение и т. п.) [10, 11].

Таким образом, принимая участие в регуляции адаптивного иммунного ответа, $T\alpha 1$ является фактором, способствующим межсистемной координации реакций саногенеза при различных состояниях, затрагивающих иммунную систему. Вместе с тем, несмотря на важную роль $T\alpha 1$ в регуляции иммунного ответа, характер его влияния на иммунокомпетентные клетки у больных АГ, ассоциированной с субклиническим воспалительным процессом, исследован недостаточно.

Цель исследования – изучение влияния тимозина 1 альфа на состояние терминальных компонентов MAPK/SAPK и JAK/STAT-сигнальных путей в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у пациентов с артериальной гипертензией.

Методика

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004) и письменного добровольного информированного согласия всех пациентов.

Обследованы 40 пациентов обоего пола с эссенциальной АГ I-II стадии с средним и высоким сердечно-сосудистым риском поступивших в клинику на плановое лечение. Возраст обследованных – 47-60 лет.

Все пациенты в период пребывания в клинике (в среднем $13,0 \pm 2,0$ сут) получали гипотензивную терапию (лизиноприл, 10 мг, однократно утром), диуретики (индапамид-ретард, 1,5 мг однократно утром), аторвастатин (10 мг, однократно ежедневно). Назначенная при поступлении в стационар лекарственная терапия (средне-терапевтические дозы) за период стационарного лечения не корректировалась, побочных эффектов за период пребывания в стационаре отмечено не было.

Критериями включения в исследование являлись: возраст, информированное согласие на участие в исследовании, окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, артериальная гипертензия (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.), уровень С-реактивного белка в сыворотке крови, определяемого высокочувствительным методом, в пределах $\geq 2,5$ и $< 5,0$ мг/дл, отсутствие в течение 3 мес предшествующих госпитализации острых бактериальных и вирусных инфекций.

Критериями исключения из исследования являлись обострения воспалительных заболеваний внутренних органов, декомпенсация углеводного обмена, отказ от участия в исследовании.

Материалом для исследования служила венозная кровь, забираемая в утренние часы в первые 3 сут стационарного лечения. Для определения уровня внутриклеточных маркеров 1 мл цельной крови вносили в флакон, содержащий 4 мл среды DMEM, гепарин (2,5 ЕД/мл), гентамицин (100 мкг/мл) и L-глутамин (0,6 мг/мл) с последующим выделением на градиенте фикоколл-верографина ($\rho = 1,077$) мононуклеарных клеток (МНК) и приготовлением лизатов, для чего использовали 1 мл клеточной суспензии содержащей $0,5 \times 10^6$ МНК. Выделенные МНК дважды отмывали в фосфатно-солевом буфере, после чего лизировали, используя буфер следующего состава: 10 mM Tris, pH 7,4; 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 mM NaF, 20 mM $Na_4P_2O_7$, 2 mM Na_3VO_4 , 1% Triton X-100, 10% глицерола, 0,1% SDS, 0,5% деоксихолата, 1 mM PMSF (матричный 0,3 M раствор в DMSO). В лизирующий раствор добавляли (ex tempore) 1% коктейля ингибитора протеаз («Sigma-Aldrich», США), выдерживали на льду (при $t = +4-5$ °C) в течение 15 мин. Ядерно-цитоплазматические лизаты центрифугировали в течение 10 мин при 15 000 об/мин, с последующим аликвотированием и замораживанием при -76 °C.

Подсчет и анализ жизнеспособности клеток осуществляли с помощью счетчика TC20 (Bio-Rad, США). Жизнеспособность клеток подготовленных культур составляла не менее 90%.

В приготовленных ядерно-цитоплазматических лизатах методом иммуноферментного анализа (ИФА) оценивали концентрацию (нг/мл) ядерного фактора транскрипции NF- κ B. Также в лизатах определяли степень фосфорилирования сигнального трансдуктора и активации транскрипции – STAT5A по тирозину в положении 694, STAT6 по тирозину в положении 641, уровень дважды фосфорилированной по треонину/тирозину в положении 180/182 формы митоген-активируемой протеинкиназы p38 α , а также протеинкиназы ERK изоформ 1 и 2 фосфорилированной по тирозину/треонину в положении 202/204 (ERK). Концентрацию тимозина 1 α в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием реактивов производства Cloud Clone (США). Используемый набор реагентов характеризовался чувствительностью определения 0,061 нг/мл в диапазоне концентраций от 0,61 до 10 нг/мл. При проведении ИФА использовали наборы реактивов Cusabio Biotech (КНР). Анализ проводили на анализаторе Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия).

При статистической обработке данных использовали программы Statistica 7.0 (StatSoft, США). Результаты исследования представляли в виде среднего значения (\bar{x}), 25 и 75 перцентилей и медианы (Me) выборки. Сравнение выборочных средних производили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Исследование взаимосвязей изучаемых факторов проводили методом линейного корреляционного анализа.

Результаты

Исследование содержания в сыворотке тимозина альфа-1 показало, что среднее значение концентрации данного фактора у обследованных составляет 1,82 нг/мл. Уровень, соответствующий квартилям выборочной совокупности, составил 1,17 и 2,44 нг/мл, при величине медианы выборки 1,7 нг/мл. Таким образом, результаты анализа позволили сформировать 2 группы пациентов: с условно низким (подгруппа 1) и высоким (подгруппа 2) уровнем концентрации тимозина 1 α в образцах крови. При этом в 1-ю подгруппу ($n=16$) были включены образцы сыворотки пациентов с концентрацией в них исследуемого фактора 1,7 нг/мл и менее, во 2-ю ($n=24$) – образцы с уровнем фосфорилирования 1,7 нг/мл и более. Содержание

исследованных факторов в подгруппах представлено в **табл. 1**.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что повышение сывороточной концентрации T α 1 в 2,08 раза ($p < 0,00001$) ассоциируется со статистически значимым повышением в МНК уровня фосфорилирования STAT5A на 38,9% ($p = 0,00001$), STAT6 на 40,5% ($p = 0,00001$), ERK на 47,5% ($p = 0,00003$), p38 на 81,3% ($p = 0,00001$). На этом фоне отмечено повышение содержания ядерного фактора транскрипции NF- κ B на 15,5% ($p = 0,006$). Таким образом, повышенный сывороточный уровень T α 1 ассоциирован с усилением активности в МНК факторов STAT5/6, а также протеинкиназ ERK и p38. Кроме этого повышение продукции T α 1 сопровождающееся повышением содержания в клетке фактора транскрипции NF- κ B, может являться одним из механизмов влияния тимозина на трансдукцию рецепторных сигналов и чувствительность ИКК к внеклеточным сигналам, в том числе, цитокиновой природы, определяющим его биологические эффекты.

С учетом значимости выявленных различий, в соответствии с целью исследования был проведен анализ взаимосвязи исследуемых показателей в зависи-

Таблица 1

Активность внутриклеточных сигнальных путей, протеинкиназ ERK, p38 и NF- κ B в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови пациентов с АГ

Фактор	Подгруппа 1		Подгруппа 2	
	\bar{x}	Me [25; 75]	\bar{x}	Me [25; 75] %
STAT6, ед/нг	3,85	3,61 [3,0; 4,29]	5,41	5,44 [5,37; 6,2]
STAT5A, ед/нг	2,76	2,51 [2,20; 3,0]	3,84	4,08 [3,03; 4,24]
ERK, ед/нг	2,83	2,60 [2,24; 3,37]	4,18	4,36 [3,95; 4,88]
p38, ед/нг	0,3	0,31 [0,24; 0,35]	0,54	0,53 [0,36; 0,65]
NF- κ B, нг/мл	2,27	2,36 [1,74; 2,63]	2,62	2,71 [2,23; 3,02]
T α 1, нг/мл	1,18	1,17 [0,97; 1,46]	2,46	2,45 [1,96; 2,85]

Таблица 2

Взаимосвязь исследуемых показателей в подгруппе с низким уровнем T α 1

r	T α 1	STAT6	STAT5A	ERK	p38	NF- κ B
T α 1	-	0,39	-0,39	0,42	0,11	-0,7
STAT6	0,39	-	-0,16	0,25	-0,08	-0,35
STAT5A	-0,39	-0,16	-	-0,25	-0,25	0,27
ERK	0,42	0,25	-0,25	-	0,37	-0,64
p38	0,11	-0,08	-0,25	0,37	-	-0,01
NF- κ B	-0,7	-0,35	0,27	-0,64	-0,01	-

Взаимосвязь исследуемых показателей в подгруппе с высоким уровнем Tα1

<i>r</i>	Tα1	STAT6	STAT5A	ERK	p38	NF-κB
Tα1	-	0,81	0,7	0,65	0,52	0,03
STAT6	0,81	-	0,66	0,67	0,39	-0,02
STAT5A	0,7	0,66	-	0,63	0,33	0,12
ERK	0,65	0,67	0,63	-	0,76	-0,25
p38	0,52	0,39	0,33	0,76	-	-0,09
NF-κB	0,03	-0,02	0,12	-0,25	-0,09	-

мости от уровня в сыворотке Tα1. Результаты анализа представлены в табл. 2 и 3.

Проведенный корреляционный анализ в группе с низким уровнем исследованного фактора, свидетельствует о наличии сильной отрицательной взаимосвязи Tα1 с содержанием в МНК фактора транскрипции NF-κB, а также умеренной отрицательной корреляции с активностью STAT5A. На этом фоне имела место умеренная положительная взаимосвязь активности STAT6 и ERK с уровнем Tα1. Кроме этого проведенный анализ выявил сильную отрицательную взаимосвязь NF-κB с активностью протеинкиназы ERK, а также умеренную отрицательную – с уровнем фосфорилирования фактора STAT6.

В группе с высоким уровнем исследованного фактора, отмечается сильная положительная взаимосвязь активности STAT6 и STAT5A. Умеренная положительная взаимосвязь выявляется между содержанием Tα1 и активностью протеинкиназ ERK и p38. Так же проведенный анализ свидетельствует об умеренной положительной взаимосвязи STAT6 с активностью STAT5A и ERK, а также активности протеинкиназы ERK с уровнем фосфорилирования STAT6. Кроме этого, следует отметить сильную положительную взаимосвязь активности протеинкиназ p38 и ERK в группе с высокой продукцией Tα1. На этом фоне выявлен независимый характер изменений Tα1 и содержания в МНК фактора NF-κB. Таким образом, Tα1 способствует сопряжению и синхронизации функциональной активности MAPK/SAPK- и JAK/STAT-сигнального пути, наблюдающейся на фоне ослабления связей между рассмотренными сигнальными путями и фактором транскрипции NF-κB.

Обсуждение

Результаты исследований свидетельствуют о выраженном влиянии Tα1 на иммунокомпетентные клетки. Так, при концентрации данного фактора 100 нг/мл

показано стимулирующее влияние на активность в макрофагах протеинкиназы JNK [10]. Введение рекомбинантного Tα1 в дозе 30 нг/кг в модели липополисахарид-индуцированного повреждения печени способствует ограничению апоптоза и уменьшению воспаления за счет снижения продукции ФНОα, стимуляции продукции ИЛ-10 и фактора BCL2 [11]. Кроме того, Tα1 стимулирует активность сигнального трансдуктора и активатора транскрипции STAT6 [10]. Указанные механизмы определяют в целом иммуномодулирующий характер формирующихся биологических эффектов при использовании сравнительно высоких доз экзогенного Tα1.

В настоящем исследовании оценивалось влияние эндогенных (физиологических) концентраций Tα1 в крови, результаты которого также свидетельствуют о выраженных сдвигах внутриклеточных биохимических процессов при изменении его уровня. При этом развитие эффектов при изменении продукции эндогенного Tα1, достигается при концентрациях на порядок меньших, чем отмечено в исследованиях с введением рекомбинантного препарата.

Вместе с тем, проведенный анализ показал, что повышение продукции исследуемого фактора не просто сопровождается повышением активности внутриклеточных сигнальных путей, но также проявляется существенным изменением характера имеющихся между ними взаимосвязей. Наиболее тесной ассоциацией с уровнем Tα1 характеризуется активность STAT6, определяющая чувствительность клеток к ИЛ-4, ИЛ-13, а также лептину [12]. Помимо этого, активация STAT6 определяет стимуляцию экспрессии генов гамма рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PPARγ), контролирующими метаболические процессы в клетках. Таким образом, изменение активности фактора STAT6 определяет формирование модулирующих эффектов Tα1 не только в отношении иммунных процессов, но также и процессов обмена

глюкозы и жирных кислот, включая регуляцию чувствительности клеток к инсулину, лептину и соматостатину [13, 14]. При этом повышение активности под влиянием $T\alpha 1$ фактора STAT5A, определяет усиление реактивности ИКК в отношении нейроэндокринных стимулов, в том числе, опосредованных гипоталамо-гипофизарной осью [15].

В аспекте межсистемных взаимосвязей, следует отметить изменение характера взаимосвязи активности STAT5A и ERK, которая со слабой отрицательной, под влиянием $T\alpha 1$ изменяется на умеренную положительную, что, очевидно, отражает усиление пролиферативной активности ИКК под воздействием изучаемого фактора. Кроме того, имеет место усиление внутрисистемных взаимосвязей, в частности, между терминальными протеинкиназами MAPK/SAPK-сигнального пути — p38 и ERK, что свидетельствует об усилении сопряжения сигнальной трансдукции и повышении чувствительности ИКК к цитокинам и факторам роста, в том числе, VEGF-A [16].

Вместе с тем следует отметить, что высокий уровень исследуемого фактора, очевидно связанный с повышением его продукции, не способствует прямой активации ядерной транскрипции контролируемой NF- κ B. Можно полагать, что $T\alpha 1$ не обладает способностью к прямой стимуляции продукции провоспалительных, а также противовоспалительных цитокинов в физиологических концентрациях, регулируя при этом в большей мере реактивность чувствительных клеток к соответствующим экстраклеточным и внутриклеточным сигналам. Однако проведенный анализ выявил отрицательную взаимосвязь уровня $T\alpha 1$ и NF- κ B в диапазоне малых концентраций (0,97 до 1,46 пг/мл), при которых повышение концентрации $T\alpha 1$ сопровождается пропорциональным снижением в МНК содержания данного фактора транскрипции. С учетом роли фактора в иммунной регуляции можно предполагать стимуляцию формирования противовоспалительного фенотипа ИКК. Отмечающаяся при этом отрицательная корреляция $T\alpha 1$ с активностью STAT5A, свидетельствует об ограничении чувствительности ИКК к таким цитокинам, как ИЛ-2, поддерживающим пролиферацию антиген-активированных Т-лимфоцитов, а также ИЛ-3, ИЛ-7 и тромбopoэтина контролируемых процессы гемопоэза.

Регулируя таким образом чувствительность ИКК, а также других типов клеток, в первую очередь, эндотелиоцитов, $T\alpha 1$ оказывает значимое влияние на состояние механизмов контроля артериального давления, в том числе, чувствительность клеток к АТ-II и

другим компонентам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [6, 17, 18]. При этом полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что эффективность терапевтических стратегий при использовании $T\alpha 1$ будет определяться исходной продукцией данного фактора. Иммуносупрессия и ограничение чувствительности клеток к компонентам РААС, могут быть достигнуты при повышении продукции $T\alpha 1$ до уровня 1,7 пг/мл, после чего следует ожидать формирование иммуномодулирующих эффектов, связанных с усилением взаимосвязей между MAPK/SAPK и JAK/STAT сигнальными путями, без существенного влияния на NF- κ B, но с активацией STAT6. Последнее определяет стимуляцию поляризации ИКК, в первую очередь макрофагов и Т-хелперов, в направлении провоспалительного и репаративного клеточного фенотипа [18-21].

Таким образом, результаты исследования показали, что влияя на состояние MAPK/SAPK и JAK/STAT сигнальных путей у больных с АГ, $T\alpha 1$ выступает в качестве модулятора реактивности иммунокомпетентных клеток к сигналам цитокинов и факторов роста, а также регулятором метаболизма, обладая при этом различным влиянием на ядерный фактор транскрипции NF- κ B, в зависимости от концентрации. Указанные обстоятельства позволяют рассматривать $T\alpha 1$ в качестве иммуотропного регулятора, потенциальные эффекты которого (иммуномодулирующие, либо противовоспалительные) определяются его концентрацией в сыворотке. Это способствует либо ограничению, либо прогрессированию иммунометаболических нарушений, лежащих в основе патогенеза атеросклероза и АГ.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Терехов И.В., Никифоров В.С.

Сбор и обработка материала — Логаткина А.В., Бондарь С.С.

Статистическая обработка — Логаткина А.В., Терехов И.В.

Написание текста — Логаткина А.В.

Редактирование — Терехов И.В.

Литература

1. Барсуков А.В., Сеидова А.Ю., Гордиенко А.В., Сергеев А.И., Лейчинский С.В. Гипертоническая болезнь и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной сократительной способностью левого желудочка: фокус на гендер-специфические особенности провоспалительного статуса. *Артериальная гипертензия*. 2017; 23(5): 457-67. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-5-457-467>.

2. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (4): 32-6. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-32-36>
3. Хадарцев А.А., Логаткина А.В., Терехов И.В., Бондарь С.С. Динамика проявлений метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией на фоне комплексного использования низкоинтенсивной микроволновой терапии. *Артериальная гипертензия*. 2018; 24(2): 206-16. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-2-206-216>.
4. Логаткина А.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С., Терехов И.В. Воспалительные цитокины и сигнальные системы мононуклеарных клеток периферической крови при ишемической болезни сердца. *Клиническая медицина*. 2017; 95(3): 238-44.
5. Хадарцев А.А., Логаткина А.В., Терехов И.В., Бондарь С.С., Бондарь Н.В. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на концентрацию в плазме крови цитокинов и вазоактивных молекул у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2017; 89(12): 97-102.
6. Voevodin A.A., Khadartsev A.A., Bondar S.S. The State of Intracellular Molecular Regulators during the Reconvalescence of Community-Acquired Pneumonia under the Influence of Microwaves at 1 GHz. *Integr Med Int*. 2017; 4: 171-80. doi:10.1159/000486240.
7. Satou R., Gonzalez-Villalobos R.A. JAK-STAT and the renin-angiotensin system: The role of the JAK-STAT pathway in blood pressure and intrarenal renin-angiotensin system regulation. *JAKSTAT*. 2012; 1(4): 250-6. doi: 10.4161/jkst.22729.
8. Ni C., Wu P., Wu X., Zhang T., Zhang T., Wang Z. et al. Thymosin alpha1 enhanced cytotoxicity of iNKT cells against colon cancer via upregulating CD1d expression. *Cancer Lett*. 2015; 356(2 Pt B): 579-88. doi: 10.1016/j.canlet.2014.10.002.
9. Pica F., Gaziano R., Casalnuovo I.A., Moroni G., Buè C., Limongi D. et al. Serum thymosin alpha 1 levels in normal and pathological conditions. *Expert Opin Biol Ther*. 2018; 18(sup1): 13-21. doi: 10.1080/14712598.2018.1474197.
10. Peng X., Zhang P., Wang X., Chan J., Zhu M., Jiang M. et al. Signaling pathways leading to the activation of IKK and MAPK by thymosin alpha1. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1112: 339-50.
11. Sodhi A., Paul S. Involvement of mitogen-activated protein kinases in the signal transduction pathway of bone marrow-derived macrophage activation in response to in vitro treatment with thymosin alpha 1. *Int Immunopharmacol*. 2002; 2(1): 47-58.
12. Yang X., Chen Y., Zhang J., Tang T., Kong Y., Ye F. et al. Thymosin alpha1 treatment reduces hepatic inflammation and inhibits hepatocyte apoptosis in rats with acute liver failure. *Exp Ther Med*. 2018; 15(4): 3231-8. doi: 10.3892/etm.2018.5843.
13. Daniel B., Nagy G., Horvath A. The IL-4/STAT6/PPARγ signaling axis is driving the expansion of the RXR heterodimer cistrome, providing complex ligand responsiveness in macrophages. *Nucleic Acids Research*. 2018; 46(9): 4425-39. doi:10.1093/nar/gky157.
14. Ricardo-Gonzalez R.R., Red Eagle A., Odegaard J.I. IL-4/STAT6 immune axis regulates peripheral nutrient metabolism and insulin sensitivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010; 107(52): 22617-22. doi:10.1073/pnas.1009152108.
15. Ganeshan K., Chawla A. Metabolic Regulation of Immune Responses. *Annual review of immunology*. 2014; 32: 609-34. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120236.
16. Sehgal P.B., Yang Y.-M., Yuan H., Miller E.J. STAT5a/b contribute to sex bias in vascular disease: A neuroendocrine perspective. *JAK-STAT*. 2015; 4(3): 1-20. doi:10.1080/21623996.2015.1090658.
17. Almalki S.G., Agrawal D.K. ERK signaling is required for VEGF-A/VEGFR2-induced differentiation of porcine adipose-derived mesenchymal stem cells into endothelial cells. *Stem Cell Research & Therapy*. 2017; 8: 113. doi:10.1186/s13287-017-0568-4.
18. Singh M.V., Chapleau M.W., Harwani S.C., Abboud F.M. The immune system and hypertension. *Immunol Res*. 2014; 59(1-3): 243-53. doi: 10.1007/s12026-014-8548-6.
19. Dai X., Hua L., Chen Y., Wang J., Li J., Wu F. et al. Mechanisms in hypertension and target organ damage: Is the role of the thymus key? (Review). *Int J Mol Med*. 2018; 42(1): 3-12. doi: 10.3892/ijmm.2018.3605.
20. Сахаров В.Н., Литвицкий П.Ф. Роль различных фенотипов макрофагов в развитии заболеваний человека. *Вестник РАМН*. 2015; 1: 26-31
21. Малышев И.Ю. Феномены и сигнальные механизмы репрограммирования макрофагов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015; 2: 99-111.

References

1. Barsukov A.V., Seidova A.Yu., Gordienko A.V., Sergeev A.I., Leychinskiy S.V. Hypertension and chronic heart failure with preserved left ventricular contractility: focus on the gender-specific features of the pro-inflammatory status. *Arterial'naya gipertenziya*. 2017; 23(5): 457-67. (in Russian)
2. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. The role of systemic inflammation in reducing the elasticity of the main arteries and the progression of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension in combination with obesity, type 2 diabetes. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2018; (4): 32-6. (in Russian)
3. Khadartsev A.A., Logatkina A.V., Terekhov I.V., Bondar' S.S. Dynamics of manifestations of the metabolic syndrome in patients with arterial hypertension against the background of the complex use of low-intensity microwave therapy. *Arterial'naya gipertenziya*. 2018; 24(2): 206-16. (in Russian)
4. Logatkina A.V., Nikiforov V.S., Bondar' S.S., Terekhov I.V. Inflammatory cytokines and signaling systems of peripheral blood mononuclear cells in coronary heart disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2017; 95(3): 238-44. (in Russian)
5. Khadartsev A.A., Logatkina A.V., Terekhov I.V., Bondar' S.S., Bondar' N.V. Effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on plasma concentration of cytokines and vasoactive molecules in patients with coronary heart disease and arterial hypertension. *Tерапевтический архив*. 2017; 89(12): 97-102. (in Russian)
6. Voevodin A.A., Khadartsev A.A., Bondar S.S. The State of Intracellular Molecular Regulators during the Reconvalescence of Community-Acquired Pneumonia under the Influence of Microwaves at 1 GHz. *Integr Med Int*. 2017; 4: 171-80. doi: 10.1159/000486240.
7. Satou R., Gonzalez-Villalobos R.A. JAK-STAT and the renin-angiotensin system: The role of the JAK-STAT pathway in blood pressure and intrarenal renin-angiotensin system regulation. *JAKSTAT*. 2012; 1(4): 250-6. doi: 10.4161/jkst.22729.
8. Ni C., Wu P., Wu X., Zhang T., Zhang T., Wang Z. et al. Thymosin alpha1 enhanced cytotoxicity of iNKT cells against colon cancer via upregulating CD1d expression. *Cancer Lett*. 2015; 356(2 Pt B): 579-88. doi: 10.1016/j.canlet.2014.10.002.

9. Pica F., Gaziano R., Casalnuovo I.A., Moroni G., Buè C., Limongi D. et al. Serum thymosin alpha 1 levels in normal and pathological conditions. *Expert Opin Biol Ther.* 2018; 18(sup1): 13-21. doi: 10.1080/14712598.2018.1474197.
10. Peng X., Zhang P., Wang X., Chan J., Zhu M., Jiang M. et al. Signaling pathways leading to the activation of IKK and MAPK by thymosin alpha1. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1112: 339-50.
11. Sodhi A., Paul S. Involvement of mitogen-activated protein kinases in the signal transduction pathway of bone marrow-derived macrophage activation in response to in vitro treatment with thymosin alpha 1. *Int Immunopharmacol.* 2002; 2(1): 47-58.
12. Yang X., Chen Y., Zhang J., Tang T., Kong Y., Ye F. et al. Thymosin $\alpha 1$ treatment reduces hepatic inflammation and inhibits hepatocyte apoptosis in rats with acute liver failure. *Exp Ther Med.* 2018; 15(4): 3231-8. doi: 10.3892/etm.2018.5843.
13. Daniel B., Nagy G., Horvath A. The IL-4/STAT6/PPAR γ signaling axis is driving the expansion of the RXR heterodimer cistrome, providing complex ligand responsiveness in macrophages. *Nucleic Acids Research.* 2018; 46(9): 4425-39. doi:10.1093/nar/gky157.
14. Ricardo-Gonzalez R.R., Red Eagle A., Odegaard J.I. IL-4/STAT6 immune axis regulates peripheral nutrient metabolism and insulin sensitivity. *Proceedings of the National Academy.* 2010; 107(52): 22617-22. doi:10.1073/pnas.1009152108.
15. Ganeshan K., Chawla A. Metabolic Regulation of Immune Responses. *Annual review of immunology.* 2014; 32: 609-34. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120236.
16. Sehgal P.B., Yang Y.-M., Yuan H., Miller E.J. STAT5a/b contribute to sex bias in vascular disease: A neuroendocrine perspective. *JAK-STAT.* 2015; 4(3): 1-20. doi:10.1080/21623996.2015.1090658.
17. Almalki S.G., Agrawal D.K. ERK signaling is required for VEGF-A/VEGFR2-induced differentiation of porcine adipose-derived mesenchymal stem cells into endothelial cells. *Stem Cell Research & Therapy.* 2017; 8: 113. doi:10.1186/s13287-017-0568-4.
18. Singh M.V., Chapleau M.W., Harwani S.C., Abboud F.M. The immune system and hypertension. *Immunol Res.* 2014; 59(1-3): 243-53. doi: 10.1007/s12026-014-8548-6.
19. Dai X., Hua L., Chen Y., Wang J., Li J., Wu F. et al. Mechanisms in hypertension and target organ damage: Is the role of the thymus key? (Review). *Int J Mol Med.* 2018; 42(1): 3-12. doi: 10.3892/ijmm.2018.3605.
20. Sakharov V.N., Litvitskiy P.F. Roles of different macrophage phenotypes in the pathogenesis of some human diseases. *Vestnik RAMN.* 2015; 1: 26-31. (in Russian)
21. Malyshev I.Yu. Phenomena and signaling mechanisms of macrophage reprogramming. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya.* 2015; 2: 99-111. (in Russian)

Сведения об авторах:

Логаткина А.В., аспирант каф. внутренних болезней медицинского института Тульского государственного университета;
Терехов И.В., канд. мед. наук, доцент, каф. общей патологии медицинского института Тульского государственного университета;

Бондарь С.С., аспирант каф. внутренних болезней медицинского института Тульского государственного университета;
Никифоров В.С., доктор мед. наук, проф., каф. функциональной диагностики Северо-западного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург.