



А.С. Водопьянов, Э.В. Дудникова, М.С. Дергусова, А.С. Бадьян

РОЛЬ ФАКТОРА, ИНГИБИРУЮЩЕГО МИГРАЦИЮ МАКРОФАГОВ, В ХРОНИЗАЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра детских болезней № 1,*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: dergousova2013@yandex.ru

В статье представлены данные о роли фактора, ингибирующего миграцию макрофагов в патогенезе различной патологии, а также подчеркнута его значимость в прогнозировании течения и исхода заболевания.

Ключевые слова: фактор, ингибирующий миграцию макрофагов; прогнозирование; патогенез; характер течения; исход.

A.S. Vodopyanov, E.V. Dudnikova, M.S. Dergousova, A.S. Badyan

THE ROLE OF MACROPHAGE MIGRATION INHIBITORY FACTOR IN CHRONIZATION OF PATHOLOGICAL PROCESS (REFERENCES)

*Rostov State Medical University,
Children's diseases department*

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: dergousova2013@yandex.ru

The article presents the findings of agent's role macrophage migration inhibitory factor in pathogenesis of different pathology, as well as the significance in prediction of the course and outcome of the disease.

Keywords: macrophage migration inhibitory factor; prediction; pathogenesis; the course character; outcome.

Одной из важных задач медицины является дальнейшее изучение механизмов формирования и хронизации патологического процесса. Возникает необходимость разработки и внедрения мало- и неинвазивных методов исследования, которые можно использовать для оценки тяжести течения, прогноза заболевания.

Одним из перспективных научных направлений является изучение генного полиморфизма миграцию ингибирующего фактора макрофагов (МИФ). МИФ был впервые описан в 60-е годы как один из первых цитокинов, продуцируемый активированными Т-лимфоцитами и способный тормозить миграцию макрофагов *in vitro*. В 1993 г. удалось клонировать соответствующий ген, рекомбинантный белок МИФ человека, моноклональные антиМИФ антитела, а также охарактеризовать его функциональные свойства на молекулярном уровне. МИФ вырабатывается не только Т-активированными лимфоцитами, но и может экспрессироваться макрофагами, моноцитами, эпителиальными и дендритными клетками. МИФ содержится в цитоплазме клеток и быстро высвобождается при гипоксии, пролиферативной реакции или воздействии инфек-

ционного фактора [1]. С иммунологической точки зрения МИФ обладает плеiotропным действием – его можно охарактеризовать как один из основных провоспалительных цитокинов, обладающих отрицательным хемотаксическим эффектом, благодаря чему происходит мобилизация и аккумуляция фагоцитирующих клеток в очаге воспаления [2]. Одной из первых физиологических функций, описанных для МИФ, является способность тормозить противовоспалительный и иммуносупрессирующий эффект глюкокортикоидов, что важно для регулирования системного воспалительного ответа. МИФ также играет важную роль в процессе клеточной пролиферации, дифференцировке, апоптозе [3]. МИФ вызывает активацию и синтез таких цитокинов, как ИЛ-1, интерферона- γ и фактора некроза опухоли- α . Доказана также и его нейроэндокринная роль: многие авторы признают МИФ как гормон передней доли гипофиза, участвующий на всех уровнях функционирования стресс-индуцируемой гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

Неоспорима роль МИФ в генезе многих заболеваний, круг которых расширяется с каждым годом. Уровень МИФ в сыворотке крови может быть повышен при ряде



хронических заболеваний. Может служить в качестве биомаркера развития системной инфекции и сепсиса. Роли МИФ в развитии сепсиса и септического шока были посвящены работы Calandra T. и соавт., которые продемонстрировали высокую концентрацию циркулирующего МИФ у пациентов с сепсисом [4]. Bozza FA. и соавт. также подтвердили высокий уровень МИФ при сепсисе и пришли к выводу, что МИФ можно использовать как показатель неблагоприятного исхода заболевания [5]. Также было проведено два независимых исследования (Sprong T. и соавт., Emonts M. и соавт. [6-7]), в ходе которых у пациентов с сепсисом был выявлен высокий уровень МИФ, также была доказана сильная корреляционная связь между МИФ и тяжестью течения сепсиса ($p < 0,001$).

Otukesh N. и соавт. доказали роль МИФ в качестве биомаркера почечной инфекции, а также его ценность в проведении дифференциальной диагностики пиелонефрита и цистита [8]. Доказано участие МИФ в генезе гломерулонефрита, аутоиммунных заболеваний почек. Безусловна роль МИФ в генезе онкологических заболеваний почек и мочевыводящих путей. Результаты, полученные в ходе исследования, проведенного Liu H., Chen G., Zhang W. и соавт., показывают, что избыточный синтез МИФ при лимфоидном раке мочевого пузыря способствует появлению у пациента метастазов [9].

Определение МИФ в моче также может служить биомаркером для диагностики поражения почек у детей с системной красной волчанкой [10]. МИФ играет роль в патогенезе и других системных заболеваний, таких как ревматоидный артрит [11], системная склеродермия [12], гранулематоз Вегенера и рецидивирующий полихондрит [13].

Подчеркнута важность МИФ в развитии заболеваний легких. Обнаружено, что у больных астмой повышен уровень МИФ в бронхоальвеолярной жидкости и в сыворотке крови [14]. Bargagly E. и соавт. в своем исследовании определили повышение МИФ в легочной ткани у больных с идиопатическим легочным фиброзом [15].

Клинические исследования, проведенные у больных раком предстательной железы, выявили у них высокую концентрацию МИФ в сыворотке крови [16], что дает возможность использовать концентрацию МИФ как показатель прогрессирования заболевания [17].

В литературе значительное внимание уделяется роли МИФ в механизме развития гинекологических заболеваний. Как показали исследования Wu S., Lian J., Tao H., Shang H., Zhang L., уровень МИФ может быть использован в качестве биомаркера для ранней диагностики и лечения рака шейки матки [18]. Krockenberger M., Kranke P., Häusler S. и соавт. подчеркивают, что уровень МИФ в сыворотке крови коррелирует с чувствительностью больных раком яичников к лечению препаратами, содержащими платину [19].

Значительный интерес представляют работы по исследованию МИФ при метаболических заболеваниях. В последнее время была доказана важность МИФ в патогенезе сахарного диабета II типа [20], резистентности к инсулину [21], ожирения [22], а также атеросклероза [23].

Роль МИФ доказана и в генезе заболеваний желудочно-кишечного тракта: неспецифического язвенного колита [24], в прогнозировании острого панкреатита, панкреонекроза [25], рака пищевода [26], желудка [27-28], кишечника [29] и др. Исследования, проведенные HarryHua-Xiang, Shiu-KumLam, Xiao-

RuHuang, Wai-ManWong, Suet-YiLeung, Siu-TsanYuen, Hui-YaoLanandChun-YuWong [30], показали, что концентрация МИФ+ T- лимфоцитов, МИФ+ макрофагов, МИФ+ эпителиальных клеток, а также МИФ мРНК клеток значительно повышается при хронических гастритах в особенности *Helicobacter pylori*-ассоциированных и коррелирует со степенью тяжести морфологических изменений в слизистой. Повышение уровня МИФ приводит к инфильтрации слизистой желудка воспалительными клетками, в том числе макрофагами, T- и B- лимфоцитами, увеличению экспрессии ФНО, IL-8, молекулы внутриклеточной адгезии 1 (ICAM 1), синтазы оксида азота, способствуя более тяжелым поражениям слизистой и язвообразованию. Показано, что МИФ – один из инициирующих факторов, «перекрывающих» хроническое воспаление на канцерогенез, вследствие нарушения баланса между клеточной пролиферацией и апоптозом [31]. Таким образом, проведенные исследования указывают на ключевую роль МИФ в развитии кислотозависимых заболеваний: уровень МИФ определяет тяжесть течения и исход болезни. В связи с этим Choi S. и соавт. была доказана эффективность анти-МИФ лечения [32].

Уровень и активность изучаемого цитокина зависит от полиморфизма гена, кодирующего МИФ. При носительстве некоторых аллелей синтез, высвобождение и активность МИФ при определенных условиях значительно повышается, что предрасполагает к развитию различной патологии. Так, He XX. и соавт. было показано значительное повышение риска развития клеточной атрофии и кишечной метаплазии у людей с хроническим гастритом, которые являются носителями МИФ - 173C аллеля. Ученые указывают, что генный полиморфизм МИФ способствует различным вариантам течения *H.pylori*-инфекции и может стать биомаркером исхода *H.pylori*-ассоциированного гастрита [33]. Было доказано, что МИФ -173G / C аллеля служит показателем высокого риска развития острого лимфобластного лейкоза у детей [34]. Данный генотип также имеет отношение и к развитию синдрома поликистозных яичников [35], высокому риску развития язвенного колита [36]. Носители МИФ -173C аллеля имеют значительно более высокую вероятность развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) по сравнению с G / G гомозиготными пациентами. Эти результаты подчеркивают роль МИФ в прогнозировании течения заболевания и предполагают, что скрининг МИФ генотипа в начале заболевания может выявить пациентов, нуждающихся в более агрессивном терапевтическом подходе [37].

Перспективным исследованием является изучение САТТ- полиморфизма МИФ: данный тетра nukлеотидный повтор (САТТ) был обнаружен в нуклеотидной последовательности гена, кодирующего МИФ с числом повторений от 5 до 8 раз и оказывающий значительное влияние на функциональную активность МИФ. Наиболее показательные данные приводят Arisawa T., Tahara T. и соавт. [38]: при наличии 7/7 аллеля САТТ повышается риск возникновения атрофии слизистой оболочки желудка (отношение шансов 9,69 при 95% уровня значимости). Кроме того, существует взаимосвязь указанного полиморфизма МИФ с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: при наличии аллеля 7/7 язвенная болезнь развивается в 6 раз чаще [39]. Доказана значимость МИФ в прогнозировании течения гепатоцеллюлярной карциномы. Пациенты с генотипом МИФ -794САТТ (5-8) при часто повторя-



ющейся данной нуклеотидной последовательности имели более неблагоприятный прогноз. Определение частоты повторов является ценным для разработки методов эффективной терапии и ведения таких пациентов [40].

Многочисленные клинические исследования указывают на значимость МИФ в качестве биомаркера раз-

личных хронических заболеваний, а способность предвидеть характер течения заболевания, его исход, дает возможность заблаговременно определить эффективную лечебную тактику, объем и содержание терапии, пути профилактики осложнений и неблагоприятных последствий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Simons D, Grieb G, Hristov M, Pallua N, Weber C, Bernhagen J, et al. Hypoxia-induced endothelial secretion of macrophage migration inhibitory factor and role in endothelial progenitor cell recruitment. // *J Cell Mol Med.* – 2011 – 11 - P.668-678.
2. Bernhagen J, Krohn R, Lue H, Gregory JL, Zerneck A, Koenen RR, et al. MIF is a noncognate ligand of CXC chemokine receptors in inflammatory and atherogenic cell recruitment. // *NatMed.* – 2007. – V.13, N.5. – P.587-596.
3. Mitchell RA, Liao H, Chesney J, Fingerle-Rowson G, Baugh J, David J, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) sustains macrophage proinflammatory function by inhibiting p53: regulatory role in the innate immune response. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2002. – №99. – P.345-350.
4. Calandra T, Echtenacher B, Roy DL, Pugin J, Metz CN, Hultner L, et al. Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. // *Nature Medicine.* – 2000. – V.6. – P.164-170
5. Bozza FA, Gomes RN, Japiassu AM, Soares M, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT, et al. Macrophage migration inhibitory factor levels correlate with fatal outcome in sepsis. // *Shock.* – 2004. – V.22. – P.309-313.
6. Sprong T, Pickkers P, Geurts-Moespot A, van der Ven-Jongekrijg J, Neeleman C, Knaup M, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) in meningococcal septic shock and experimental human endotoxemia. // *Shock.* – 2007. – V.27. – P.482-487.
7. Emonts M, Sweep FC, Grebenchtchikov N, Geurts-Moespot A, Knaup M, Chanson AL, et al. Association between high levels of blood macrophage migration inhibitory factor, inappropriate adrenal response, and early death in patients with severe sepsis. // *Clinical Infectious Diseases.* – 2007. – V.44, N.10. – P.1321-1328
8. Otukesh H, Fereshtehnejad SM, Hoseini R, Hekmat S, Chalian H, Chalian M, et al. Urine macrophage migration inhibitory factor (MIF) in children with urinary tract infection: a possible predictor of acute pyelonephritis. *Pediatric Nephrology.* 2009
9. Liu H, Chen G, Zhang W, Zhu JY, Lin ZQ, Gong ZC, Wang FQ, Jia J, Sun ZJ, Zhao YF. Overexpression of macrophage migration inhibitory factor in adenoid cystic carcinoma: correlation with enhanced metastatic potential. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012
10. Foote A, Briganti EM, Kipen Y, Santos L, Leech M, Morand EF. Macrophage migration inhibitory factor in systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology.* 2004
11. Onodera S, Tanji H, Suzuki K, Kaneda K, Mizue Y, Sagawa A, et al. High expression of macrophage migration inhibitory factor in the synovial tissues of rheumatoid joints. *Cytokine.* 1999
12. Wu SP, Leng L, Feng Z, Liu N, Zhao H, McDonald C, et al. Macrophage migration inhibitory factor promoter polymorphisms and the clinical expression of scleroderma. *Arthritis & Rheumatism.* 2006
13. Ohwatari R, Fukuda S, Iwabuchi K, Inuyama Y, Onoe K, Nishihira J. Serum level of macrophage migration inhibitory factor as a useful parameter of clinical course in patients with Wegener's granulomatosis and relapsing polychondritis. *Annals of Otolaryngology & Laryngology.* 2001
14. Yamaguchi E, Nishihira J, Shimizu T, Takahashi T, Kitashiro N, Hizawa N, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) in bronchial asthma. *Clinical & Experimental Allergy.* 2000
15. Bargagli E, Olivieri C, Nikiforakis N, Cintorino M, Magi B, Perari MG, et al. Analysis of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Physiology & Neurobiology.* 2009
16. Meyer-Siegler KL, Bellino MA, Tannenbaum M. Macrophage migration inhibitory factor evaluation compared with prostate specific antigen as a biomarker in patients with prostate carcinoma. *Cancer.* 2002
17. Muramaki M, Miyake H, Yamada Y, Hara I. Clinical utility of serum macrophage migration inhibitory factor in men with prostate cancer as a novel biomarker of detection and disease progression. *Oncology Reports.* 2006
18. Wu S, Lian J, Tao H, Shang H, Zhang L. Correlation of macrophage migration inhibitory factor gene polymorphism with the risk of early-stage cervical cancer and lymphatic metastasis. *Oncol Lett.* 2011
19. Krockenberger M, Kranke P, Häusler S, Engel JB, Horn E, Nürnberger K, Wischhusen J, Diel J, Höning A. Macrophage Migration-inhibitory Factor Levels in Serum of Patients with Ovarian Cancer Correlates with Poor Prognosis. *Anticancer Res.* 2012
20. Yabunaka N, Nishihira J, Mizue Y, Tsuji M, Kumagai M, Ohtsuka Y, et al. Elevated serum content of macrophage migration inhibitory factor in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000
21. Atsumi T, Cho YR, Leng L, McDonald C, Yu T, Danton C, et al. The proinflammatory cytokine macrophage migration inhibitory factor regulates glucose metabolism during systemic inflammation. *Journal of Immunology.* 2007
22. Church TS, Willis MS, Priest EL, Lamonte MJ, Earnest CP, Wilkinson WJ, et al. Obesity, macrophage migration inhibitory factor, and weight loss. *International Journal of Obesity.* 2005
23. Verschuren L, Kooistra T, Bernhagen J, Voshol PJ, Ouwers DM, van Erk M, et al. MIF deficiency reduces chronic inflammation in white adipose tissue and impairs the development of insulin resistance, glucose intolerance, and associated atherosclerotic disease. *Circulation Research.* 2009
24. Maaser C, Eckmann L, Paesold G, Kim HS, Kagnoff MF. Ubiquitous production of macrophage migration inhibitory factor by human gastric and intestinal epithelium. *Gastroenterology.* 2002
25. Rahman SH, Menon KV, Holmfield JH, McMahon MJ, Guillou JP. Serum macrophage migration inhibitory factor is an early marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Annals of Surgery.* 2007
26. Ren Y, Law S, Huang X, Lee PY, Bacher M, Srivastava G, et al. Macrophage migration inhibitory factor stimulates angiogenic factor expression and correlates with differentiation and lymph node status in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Annals of Surgery.* 2005
27. Shun CT, Lin JT, Huang SP, Lin MT, Wu MS. Expression of macrophage migration inhibitory factor is associated with enhanced angiogenesis and advanced stage in gastric carcinomas. *World Journal of Gastroenterology.* 2005
28. Mohri Y, Mohri T, Wei W, Qi YJ, Martin A, Miki C, et al. Identification of macrophage migration inhibitory factor and human neutrophil peptides 1-3 as potential biomarkers for gastric cancer. *British Journal of Cancer.* 2009
29. Yasasever V, Camlica H, Duranyildiz D, Oguz H, Tas F, Dalay N. Macrophage migration inhibitory factor in cancer. *Cancer Investigation.* 2007
30. Harry Hua-Xiang Xia, Shiu-Kum Lam, Xiao-Ru Huang, Wai-Man Wong, Suet-Yi Leung, Siu-Tsan Yuen, Hui-Yao Lan, and Benjamin Chun-Yu Wong. Helicobacter pylori Infection Is Associated with increased expression of macrophage migratory inhibitory factor - by Epithelial Cells, T Cells, and Macrophages - in Gastric Mucosa. *JID* 2004
31. Mitchell RA, Liao H, Chesney J, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) sustains macrophage proinflammatory



- function by inhibiting p53: regulatory role in the innate immune response. Proc Natl Acad Sci USA 2002
32. Choi S, Kim HR, Leng L, Kang I, Jorgensen WL, Cho CS, Bucala R, Kim WU. Role of macrophage migration inhibitory factor in the regulatory T cell response of tumor-bearing mice. J Immunol. 2012
 33. He XX, Yang J, Ding YW, Liu W, Shen QY, Xia HH. Increased epithelial and serum expression of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in gastric cancer: potential role of MIF in gastric carcinogenesis. Gut. 2006
 34. Xue Y, Xu H, Rong L, Lu Q, Li J, Tong N, Wang M, Zhang Z, Fang Y. The MIF -173G/C polymorphism and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in a Chinese population. Leuk Res. 2010
 35. Li C, Qiao B, Zhan Y, Qi W, Chen ZJ. First evidence of genetic association between the MIF-173G/C single-nucleotide polymorphisms and polycystic ovary syndrome. Reprod Immunol. 2011
 36. Przybyłowska K, Mrowicki J, Sygut A, Narbutt P, Dziki Ł, Dziki A, Majsterek I. Contribution of the -173 G/C polymorphism of macrophage migration inhibitory factor gene to the risk of inflammatory bowel diseases. Pol Przegl Chir. 2011
 37. Vivarelli M, D'Urbano LE, Stringini G, Ghiggeri GM, Caridi G, Donn R, Tozzi A, Emma F, De Benedetti F. Association of the macrophage migration inhibitory factor -173*G allele with childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2008
 38. Arisawa T, Tahara T, Shibata T, Nagasaka M, Nakamura M, Kamiya Y, Fujita H, Nakamura M, Yoshioka D, Arima Y, Okubo M, Hirata I, Nakano H. Functional polymorphisms in the promoter region of macrophage migration inhibitory factor and chronic gastritis. Int J Mol Med. 2007
 39. Shiroeda H, Tahara T, Shibata T, Nakamura M, Yamada H, Nomura T, Hayashi R, Saito T, Fukuyama T, Otsuka T, Yano H, Ozaki K, Tsuchishima M, Tsutsumi M, Arisawa T. Functional promoter polymorphisms of macrophage migration inhibitory factor in peptic ulcer diseases. Int J Mol Med. 2010
 40. Yuan T, Tang C, Chen M, Deng S, Chen P. Influence of human MIF promoter polymorphism on hepatocellular carcinoma prognosis. Genet Mol Res. 2013

ПОСТУПИЛА 13.04.2013