

Галектины, антитела к ним и галектин-3-связывающий белок при системной красной волчанке

Л.В. Кондратьева, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research
Institute of Rheumatology
115522, Russian
Federation, Moscow,
Kashirskoye Highway, 34A

Контакты:

Кондратьева Любовь
Валерьевна,
kondratyeva.liubov
@yandex.ru

Contacts:

Liubov Kondratyeva,
kondratyeva.liubov
@yandex.ru

Поступила: 11.09.2024

Принята 27.12.2024

При системной красной волчанке (СКВ) изучение галектинов связано с поиском новых биомаркеров активности, клинических проявлений, исходов заболевания. В представленном обзоре литературы обобщены сведения по наиболее хорошо известным галектинам-1, -3, -9, а также по антителам к галектинам и галектин-3-связывающему белку, полученные при культуральных исследованиях, на моделях волчанки у животных и у пациентов с СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, биомаркеры, галектин-1, галектин-3, галектин-9, антитела к галектину-3, галектин-3-связывающий белок

Для цитирования: Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Галектины, антитела к ним и галектин-3-связывающий белок при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):37–45.

GALECTINS, ANTIBODIES TO THEM AND GALECTIN-3 BINDING PROTEIN IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Liubov V. Kondratyeva, Tatiana V. Popkova, Evgeny L. Nasonov

The study of galectins is provoked by the search for new biomarkers of activity, clinical manifestations, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus (SLE). The presented literature review summarizes the data on the most well-known galectins-1, -3, -9, as well as antibodies to galectins and galectin-3-binding protein, obtained in culture studies, in animal models of lupus and in patients with SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus, biomarkers, galectin-1, galectin-3, galectin-9, antibodies to galectin-3, galectin-3-binding protein

For citation: Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Galectins, antibodies to them and galectin-3 binding protein in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):37–45 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-37-45

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органо-неспецифических аутоантител (АТ) к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов. Центральным механизмом патогенеза СКВ выступает нарушение толерантности к аутоантигенам, обусловленное патологической активацией врожденного и приобретенного иммунитета. Однако многообразие патогенетических путей, формирующих преимущественно «провоспалительный», «лимфоидный» и «интерфероновый» паттерны, и широкий спектр клинических проявлений при СКВ затрудняют диагностику, оценку активности заболевания и отдаленного прогноза, а также персонализированный выбор наиболее эффективной терапии [1–3]. Для решения указанных проблем постоянно проводится поиск новых биомаркеров, которые могли бы дать дополнительную информацию по сравнению с уже хорошо известными — антинуклеарными АТ и компонентами системы комплемента [4]. Среди таких «новых биомаркеров» в последнее десятилетие активно обсуждаются галектины (Гал).

Галектины — семейство белков из группы лектинов, которые избирательно связывают β-галактозу в гликопротеинах и гликолипидах, выполняющих роль рецепторов на поверхности клеток. Гал регулируют трансмембранную передачу сигналов, межклеточные контакты и адгезию различных патогенов, то есть процессы, которые играют значимую роль в защите от инфекций и онкогенезе. Кроме того, углевод-зависимые и углевод-независимые взаимодействия Гал с цитозольными или ядерными мишенями вносят определенный вклад в сплайсинг матричной рибонуклеиновой кислоты и экспрессию генов [5–7].

Гал способны влиять на поляризацию макрофагов, фагоцитоз и активацию инфламасом, регулировать дифференцировку, выживание и эффекторные функции В- и Т-лимфоцитов [7–9], а следовательно, непосредственно участвовать в развитии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), в том числе СКВ.

У млекопитающих встречаются несколько типов Гал; у людей в настоящее время наиболее хорошо изучены только три — Гал-1, -3 и -9. Гал-1 является гомодимером, то есть состоит из двух идентичных субъединиц, содержащих одинаковые домены распознавания углеводов. Гал-9 представляет собой тандем

2 субъединиц с различными доменами. Гал-3, единственный во всем семействе, имеет уникальную химерную структуру молекулы, включающую, помимо стандартного домена распознавания углеводов, также N-концевой участок, отвечающий за образование мультимерных поливалентных форм. Предполагают, что такие формы, соединяя клетки и вещества внеклеточного матрикса между собой, могут образовывать адгезивные сети [5, 7]. У пациентов с СКВ сысороточные уровни всех трех этих Гал повышены [10–22].

С другой стороны, обнаружено нарушение связывания лектинов, в том числе Гал-1 и Гал-3, с поверхностью моноклеаров больных СКВ [23], по-видимому, из-за посттрансляционной модификации мембранных рецепторов и самих Гал, а также из-за нейтрализации последних АТ и другими факторами, например, Гал-3-связывающим белком (Гал-3СБ). Так, при СКВ продемонстрировано избыточное терминальное сиамирование поверхностных молекул Т-лимфоцитов, что делало их устойчивыми к иммунорегуляторным эффектам Гал-1 [24]. Кроме того, циркулирующий Гал-1 у пациентов с СКВ окислялся и не распознавался рецепторами нейтрофилов, в результате повышалось содержание активных форм кислорода в их цитоплазме, усиливались апоптоз и нетоз [25].

Поскольку Гал представляют собой достаточно крупные молекулы, к ним могут образовываться АТ. Получены косвенные доказательства того, что взаимодействие Гал-3 с АТ способно вызывать образование иммунных комплексов и воспаление в местах их отложения [26–28].

Наконец, показано увеличение в сыворотке крови больных СКВ концентрации Гал-3СБ — широко экспрессируемого в различных тканях опсонина [15, 29]. Большое количество Гал-3СБ при СКВ содержали субклеточные микрочастицы (микровезикулы), которые образовались из погибших клеток, но по непонятным причинам не элиминировались из организма и стали дополнительным источником аутоантигенов [30, 31].

Эти данные послужили причиной интереса ревматологов к изучению Гал, АТ к ним и Гал-3СБ, их участия в патогенезе СКВ и взаимосвязи с активностью, клиническими проявлениями, исходами заболевания. В представленном обзоре литературы обобщены сведения по указанной теме, полученные при культуральных исследованиях, на моделях волчанки у животных и у пациентов с СКВ.

Галектин-1

В исследовании на модели волчанки у мышей линии NZB × NZW введение рекомбинантного Гал-1 снижало активацию Т-лимфоцитов и параллельно приводило к росту среди них доли периферических Т-регуляторных клеток, уменьшало циркуляцию IgG АТ к двуспиральной ДНК (а-дсДНК), протеинурию, увеличивало общую выживаемость животных [32].

Однако у пациентов с СКВ уровень Гал-1 в сыворотке оказался повышенным по сравнению со здоровым контролем, хотя и не коррелировал с активностью, отдельными клиническими или лабораторными признаками заболевания, проводимой терапией глюкокортикоидами (ГК) и иммуносупрессантами [10].

Нарастание концентрации Гал-1 в моче наблюдалось у пациентов со всеми морфологическими классами волчаночного нефрита (ВН) и оказалось более выраженным при III и IV, чем при V классе ВН. Гал-1 в моче был одним из биомаркеров, которые коррелировали с гистологическим

индексом активности пролиферативного ВН. Кроме того, снижение его концентрации через 3 мес. после начала лечения более достоверно предсказывало отдаленный почечный ответ при III, IV, V классах ВН, чем изменение уровня суточной протеинурии [33].

Галектин-3

Изучение Гал-3 у животных и в культурах клеток не позволило уточнить его роль при СКВ. У молодых мышей, нокаутированных по гену Гал-3, развивалась менее тяжелая пристан-индуцированная волчанка, чем у тех, у кого выработка Гал-3 была сохранена, а их нейтрофилы были менее подвержены нетозу при обработке липополисахаридом [26]. Нетоз — это гибель нейтрофилов с формированием «сетевых» структур, получивших название «нейтрофильные внеклеточные ловушки» (NETs, neutrophil extracellular traps). Предполагаемые механизмы участия NETs в патогенезе СКВ включают активацию макрофагов, плазматикоидных дендритных и эндотелиальных клеток, В-клеток, комплемента и, как следствие, усиление синтеза интерферона (ИФН) α, провоспалительных цитокинов, ослабление эндотелий-зависимой вазодилатации, но главное — нуклеиновые кислоты и гистоны, содержащиеся в NETs, служат аутоантигенами [34]. Гал-3, по-видимому, может индуцировать нетоз и в то же время быть еще одним самостоятельным аутоантигеном, представленным в NETs [26].

Иммунизация мышей дикого типа C57BL/6 путем инъекционного введения Гал-3 в подушечку лапы приводила к повышению у них титров антинуклеарных АТ, в том числе а-дсДНК, а в дальнейшем — к появлению мезангиального пролиферативного гломерулонефрита и очаговой воспалительной инфильтрации вокруг бронхиол и кровеносных сосудов легких [27]. Но в другом исследовании, наоборот, у генетически лишенных Гал-3 мышей в позднем возрасте нарастала концентрация иммуноглобулинов и ИФН-γ в сыворотке, что сопровождалось формированием клинических проявлений, напоминающих СКВ, с поражением почек и формированием антинуклеарных АТ [35].

Нарушение в системе ИФН типа I является важным компонентом патогенеза СКВ. Анализ экспрессии генного автографа ИФН типа I (IFNGS, type I interferon (IFN) gene signature) в различных клеточных популяциях и тканях у пациентов с ИВРЗ имеет принципиальное значение для персонализации терапии и выбора препаратов, специфически ингибирующих синтез или активность ИФН. Однако это дорогостоящий и трудоемкий процесс, поэтому ведется поиск новых биомаркеров, более доступных для клинической практики, чем определение IFNGS [36]. Экспериментально доказано, что ИФН-α способен стимулировать синтез Гал-3, по крайней мере *in vitro* в культуре стволовых клеток жировой ткани, полученных от больных СКВ [37]. Однако количество Гал-3, выделенного этими клетками в супернатант, как исходно, так и после стимуляции, оказалось ниже, чем у здоровых доноров. С другой стороны, выявлена более выраженная экспрессия Гал-3 в культуре моноклеаров периферической крови пациентов с СКВ по сравнению с таковой у людей без ИВРЗ, причем его выработка напрямую зависела от активности заболевания по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) и была выше при наличии ВН [26].

Е.Н. Kang и соавт [11] с помощью иммуногистохимического метода обнаружили Гал-3 в клубочках почек в 81,8%

случаев ВН, тогда как в 5 контрольных образцах, полученных от больных с карциномой почки, он полностью отсутствовал. Локальный синтез Гал-3 при ВН коррелировал с гистологическим индексом активности в целом и его отдельными составляющими (гиперклеточностью, наличием клеточных полулуний, фибриноидных некрозов, гиалиновых тромбов, феномена «проволочной петли», лейкоцитарной инфильтрации), а также с уровнем а-дсДНК, С3 и С4 компонентов комплемента в крови [11]. В то же время в эпидермисе при СКВ, системной склеродермии (ССД) и дерматомиозите (ДМ) содержание Гал-3 меньше, чем в здоровой коже [14]. Таким образом, данные об экспрессии Гал-3 в различных тканях при СКВ остаются противоречивыми.

Результаты работ по определению уровня Гал-3 в сыворотке больных СКВ более однозначны: в большинстве случаев зафиксировано его повышение [11–16], хотя в одном исследовании различий с группой контроля выявлено не было [38]. Ряд авторов сообщили также о более высоком содержании Гал-3 при СКВ, чем при ССД или ДМ [13, 14], другие — о его сопоставимой концентрации при ИВРЗ (СКВ, ССД и ревматоидном артрите (РА)), а также изолированной кожной волчанке [12, 15]. С другой стороны, статистически значимых корреляций сывороточного уровня Гал-3 с активностью СКВ, поражением кожи, почек или с другими клиническими проявлениями заболевания в этих исследованиях не обнаружено [11, 13–15, 38], а сведения о взаимосвязи с аутоантителами (а-дсДНК) противоречивы [11, 38]. Складывается впечатление, что увеличение уровня сывороточного Гал-3 не позволяет проводить дифференциальный диагноз между заболеваниями внутри группы, отличить кожную волчанку от СКВ и уточнить активность последней.

Определение Гал-3 в моче также не помогало выделить среди пациентов с СКВ (со SLEDAI-2K $\geq$ 4) тех, у кого был ВН, и уточнить его гистологический класс [39].

При диабетической нефропатии Гал-3 в крови повышен [40], а инфильтрация гломерул клетками, позитивными по Гал-3, ассоциируется со снижением скорости клубочковой фильтрации [41]. Более того, известно, что в легких, печени и миокарде Гал-3 стимулирует миофибробласты, участвующие в процессах поствоспалительного фиброобразования данных органов [42–44]. По аналогии с вышесказанным предполагали, что при ВН повышенный синтез Гал-3 в клеточных полулуниях приводит к развитию в дальнейшем нефросклероза, следовательно, Гал-3 можно считать маркером будущих необратимых повреждений у больных СКВ, в том числе хронической почечной недостаточности. Но ни один из компонентов индекса хронизации ВН при морфологическом исследовании не коррелировал с наличием Гал-3 в клубочках почек [11]. В то же время концентрация Гал-3 при СКВ являлась независимым предиктором множественного микрососудистого поражения, затрагивающего кожу, миокард, сетчатку и почки, которое в свою очередь было связано с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний по шкале QResearch Risk Estimator версии 3 (QRISK3) [16]. Возможно, Гал-3 у пациентов с СКВ будет также одним из диагностических и прогностических маркеров хронической сердечной недостаточности, что уже подтверждено в общей популяции и у пациентов с РА [45, 46].

Галектин-9

Синтез Гал-9 клетками стимулируют различные провоспалительные медиаторы, но особое значение имеет

усиление его продукции под действием ИФН типа I [18, 19, 47]. При СКВ концентрация Гал-9 коррелирует с сывороточным уровнем ИФН- α и с экспрессией индуцируемых им генов (*IFI27*, *IFI44*, *IFI44L*, *RSAD2*, *Ly6E*, *IFITM1*, *Serping1*) [18, 19]. Показано, что Гал-9 превосходит по чувствительности и прогностической значимости некоторые традиционные суррогатные гуморальные биомаркеры IFNGS, такие как ИФН- γ -индуцируемый белок 10 (IP-10, IFN- γ induced protein 10) и рецептор II типа фактора некроза опухоли [18].

У мышей линии BALB/c Гал-9 необходим для развития пристан-индуцированного иммунокомплексного нефрита, артрита и образования липогранулем брюшины [48]. С другой стороны, введение Гал-9 облегчает течение спонтанной волчанки в других мышинных моделях — BXSB/MpJ, NZB/NZW F1 [49] и MRL/lpr [50].

У пациентов с СКВ по сравнению с контролем уровень Гал-9 повышен как в сыворотке [17–22], так и в мононуклеарах периферической крови [17], но не в моче [21]. Подчеркивается взаимосвязь Гал-9 с активностью СКВ [17, 18, 20–22], в том числе в детском возрасте [51]. Содержание Гал-9 также коррелирует с иммунологическими нарушениями (повышением уровня а-дсДНК, снижением концентрации С3 и С4 компонентов комплемента) [18, 20, 22]. В работе Н. Enocsson и соавт. [19] не было обнаружено зависимости между индексом SLEDAI-2K и уровнем Гал-9 при одномоментном анализе, но выявлено увеличение сывороточной концентрации белка в случае обострения заболевания при динамическом наблюдении. N. Matsuoka и соавт. [20] продемонстрировали снижение уровня Гал-9 у 5 пациентов с активной СКВ после успешного лечения ГК и иммуносупрессантами. В этом исследовании уровень Гал-9 в сыворотке у пациентов с активным поражением почек по индексу BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) с градациями А и В в соответствующем домене шкалы был значительно выше, чем без него (с градациями С–Е), но сходным при наличии и отсутствии гематологических нарушений или поражения нервной системы. В то же время содержание Гал-9 в ликворе у пациентов с недавно развившимися нейропсихиатрическими проявлениями СКВ оказалось выше, чем в контроле, независимо от его уровня в крови [20]. По данным Р. Mehta и соавт. [21], у больных СКВ со SLEDAI-2K $>$ 4 концентрация Гал-9 ни в сыворотке, ни в моче не позволяла судить о вовлечении в патологический процесс почек.

В настоящее время Гал-9 рассматривают как маркер активности не только при СКВ, но и при других ИВРЗ: синдроме Шегрена (СШ) [50, 52], РА [53, 54], ювенильном ДМ [55]. Сывороточный уровень Гал-9 увеличен также при аутоиммунном гепатите [56], первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме (АФС) [18]. Однако сочетание с АФС существенно не влияло на уровень Гал-9 у больных СКВ [19]. Интересно, что при фенотипе СКВ с АФС, в отличие от других вариантов заболевания, сведения о значимости стимуляции ИФН для экспрессии Гал-9 остаются противоречивыми [18, 19].

Как и для Гал-3, взаимосвязь Гал-9 с необратимыми изменениями органов при СКВ пока убедительно не доказана, хотя в одной работе содержание маркера в сыворотке оказалось выше, если суммарный индекс повреждения насчитывал хотя бы 1 балл [20].

Данные по исследованиям уровня биомаркеров Гал-1, Гал-3 и Гал-9 в сыворотке крови, моче и ликворе у пациентов с СКВ суммированы в таблице 1.

Таблица 1. Галектины-1, -3, -9 при системной красной волчанке

Биомаркеры	Автор, год	Число пациентов, диагноз	Материал исследования	Уровень биомаркера	Корреляции биомаркера
Галектин-1	Montiel J.L. et al., 2010 [10]	55 – СКВ 71 – контроль	кровь	СКВ > контроль	Нет корреляции с активностью СКВ или клиническими проявлениями
	Fava A. et al., 2024 [33]	225 – ВН (573 образца мочи)	моча	III, IV > V > I, II классы ВН	С гистологическим индексом активности при III и IV классах ВН
Галектин-3	Kang E.H. et al., 2009 [11]	20 – СКВ 50 – контроль	кровь	СКВ > контроль	С уровнем а-дсДНК
	Gruszevska E. et al., 2020 [12]	18 – СКВ 82 – РА 49 – ССД 30 – контроль	кровь	СКВ = РА = ССД > контроль	
	Koca S.S. et al., 2014 [13]	23 – СКВ 37 – ССД 28 – контроль	кровь	СКВ = ССД > контроль	Нет корреляции с активностью СКВ
	Shi Z. et al., 2018 [14]	49 – СКВ 16 – ДМ 11 – ССД 20 – контроль	кровь	СКВ > ДМ, ССД, контроль	Нет корреляции с поражением кожи
	Kalinska-Bienias A. et al., 2021 [15]	71 – СКВ 23 – кожная волчанка 40 – контроль	кровь	СКВ, кожная волчанка > контроль	Уровни Гал-3 были сходны при СКВ с поражением кожи и без него
Галектин-9	Koletsos N. et al., 2024 [16]	47 – СКВ 50 – контроль	кровь	СКВ > контроль	С множественным микрососудистым поражением
	Faustini F. et al., 2023 [39]	86 – СКВ с ВН 63 – СКВ без ВН, но со SLEDAI-2K≥4	моча	СКВ с ВН = СКВ без ВН со SLEDAI-2K≥4	
	Jiao Q. et al., 2016 [17]	30 – СКВ 30 – контроль	кровь	СКВ > контроль	Со SLEDAI-2K
	van den Hoogen L.L. et al., 2018 [18]	50 – СКВ 40 – СКВ+АФС 29 – АФС 27 – контроль	кровь	СКВ, СКВ+АФС, АФС > контроль	Со SLEDAI-2K, уровнем а-дсДНК, снижением содержания С3 и С4 компонентов комплемента, с экспрессией IFNGS, в том числе при СКВ с АФС
	Enocsson H. et al., 2021 [19]	181 – СКВ 70 – контроль	кровь	СКВ > контроль	С сывороточным уровнем ИФН-α, экспрессией IFNGS (кроме подтипа СКВ с АФС)
Галектин-9	Matsuoka N. et al., 2020 [20]	58 – СКВ 31 – контроль	кровь	СКВ > контроль	Со SLEDAI-2K, а-дсДНК, снижением содержания С3 и С4 компонентов комплемента, сывороточным уровнем ИФН-α. Выше у пациентов с активным, чем с неактивным, поражением почек; выше у пациентов с индексом повреждения ≥1
		18 – СКВ с нейропсихиатрическими проявлениями СКВ 6 – контроль (головные боли)	ликвор	СКВ > контроль	
	Mehta P. et al., 2022 [21]	97 – СКВ 20 – контроль	кровь	СКВ > контроль	Со SLEDAI-2K
			моча	СКВ = контроль	Не коррелировал со SLEDAI-2K
	Gensous N. et al., 2022 [22]	110 – СКВ 50 – контроль	кровь	СКВ > контроль	Со SLEDAI-2K, концентрацией а-дсДНК, АТ к Sm/рибонуклеопротеину, снижением содержания С3 и С4 компонентов комплемента. Не коррелировал с уровнем АТ к Ro/SSA и La/SSB
	Yüksel K. et al., 2021 [51]	49 – ювенильная СКВ 15 – контроль	кровь	СКВ > контроль	Со SLEDAI-2K

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; ВН – волчаночный нефрит; а-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; РА – ревматоидный артрит; ССД – системная склеродермия; ДМ – дерматомиозит; Гал – галектин; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; АФС – антифосфолипидный синдром; IFNGS – генный автограф интерферона типа I (type I interferon gene signature); ИФН – интерферон; АТ – антитела

Антитела к галектинам

У пациентов с СКВ выявлено увеличение уровня АТ к Гал-1 [10], Гал-2, -4, -7, -8 и -9 по сравнению со здоровыми людьми [57]. Наиболее часто при СКВ обнаруживали IgG АТ к Гал-8 (у 40%) и Гал-9 (у 35%), наиболее редко — к Гал-1 (у 5% больных) [57], но сведений о них в литературе мало.

Некоторые авторы предлагают считать АТ к Гал-2 дополнительным маркером первичного и вторичного АФС, их содержание у больных с этой тромбофилией выше, чем при изолированной СКВ [57, 58].

Наибольшее число работ посвящено АТ к Гал-3. *In vitro* они ускоряли образование нейтрофильных внеклеточных ловушек, нарушали функцию эндотелиальных клеток, приводили к гиперпродукции ими провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 1 β , и молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, Е-селектина) [26, 27]. У мышей с пристан-индуцированным диффузным геморрагическим альвеолитом, в легочной ткани в местах отложения иммунных комплексов отмечена более выраженная экспрессия Гал-3, то есть непосредственной мишени для этих АТ [26]. В другом эксперименте внутрикожное введение очищенных сывороточных АТ к Гал-3 самкам линии мышей BALB/c вызывало гистологические изменения в дерме в виде отека и фибриноидного некроза стенок кровеносных сосудов, периваскулярной инфильтрации Т-лимфоцитами и нейтрофилами, экстравазации эритроцитов и нарастание в этих участках локальной экспрессии ИЛ-1 β [28]. Таким образом, АТ к Гал-3, по-видимому, могут образовывать с Гал-3 иммунные комплексы и быть патогенными, то есть ответственными за развитие определенных симптомов заболевания.

Обнаружение АТ к Гал-3 у 19% пациентов с СКВ и их ассоциация с поражением почек впервые описаны в 2002 г. [59]. Кроме СКВ, они встречались также при ДМ/полимиозите (у 43,2%), но не при других ИВРЗ (СШ, ССД, РА) или у здоровых лиц. Но позднее K. Sarter и соавт. [57] нашли АТ к Гал-3 как при СКВ, так и при РА (в 10% и 3% случаев соответственно) и показали, что их концентрации сходны при обоих заболеваниях и в контроле. По данным Z.R. Shi и соавт. [28], уровни АТ к Гал-3 сопоставимы при СКВ, ДМ и ССД, хотя и выше, чем у людей без ИВРЗ.

У больных СКВ уровень АТ к Гал-3 коррелирует с индексом SLEDAI-2K: его повышение связано с лейкопенией, дефицитом С3 компонента комплемента и кожным васкулитом, но не ассоциируется с каким-либо конкретным подтипом специфического поражения кожи (острым, подострым или хроническим) [27, 28]. При других типах васкулитов с поражением мелких сосудов, включая пурпуру Шенлейна — Геноха и васкулит гиперчувствительности, их уровень не повышен [27].

АТ к Гал-3 могут давать перекрестную реакцию с Ro/SSA и менее выраженную — с Sm-антигеном при использовании иммуноферментного метода, но вносят ограниченный вклад в результат рутинного тестирования антинуклеарных АТ с помощью реакции непрямой иммунофлуоресценции на клетках HEp-2 [28].

Гал-3-связывающий белок

Уровень Гал-3СБ в плазме отражает активность ИФН типа I и увеличивается при СКВ [29]. Нельзя исключить, что в ряде случаев гиперпродукция Гал-3СБ у боль-

ных СКВ провоцируется вирусами, в частности цитомегаловирусом или вирусом Эпштейна — Барр [60, 61]. Кроме СКВ, повышение уровня Гал-3СБ отмечается в сыворотке пациентов с вирусными и бактериальными инфекциями [60, 62], при различных типах рака [63, 64], других ИВРЗ, включая болезнь Бехчета [65] и РА [66].

При активной СКВ уровень Гал-3СБ выше и коррелирует с индексом SLEDAI-2K, скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), концентрацией С-реактивного белка (СРБ) [29, 67], но достаточно слабо и не во всех обследованных когортах [15], что может быть следствием клинической неоднородности групп пациентов и различий проводимой терапии, поскольку его содержание снижается после лечения иммуносупрессантами [29, 67]. По данным A. Kalinska-Bienias и соавт. [15], при СКВ, как и при изолированной кожной волчанке, существует взаимосвязь Гал-3СБ с активностью поражения кожи по индексу CLASI (Classification of Cutaneous Lupus Disease Area and Severity). В то же время содержание маркера в сыворотке крови сходно у больных с кожными проявлениями СКВ и без них.

Из-за своей способности связываться с клетками и компонентами внеклеточного матрикса Гал-3СБ может играть важную роль в образовании тромбов — как самостоятельно, так и моделируя эффекты Гал-3 [68]. Недоступность любой из этих молекул из-за генетически обусловленного дефицита либо блокады АТ ограничивала у мышей рост тромба, индуцированного венозной окклюзией [69, 70]. У пациентов с коронарным атеросклерозом высокая концентрация Гал-3СБ в крови ассоциировалась со смертью от всех причин и от сердечно-сосудистых осложнений [71, 72]. При СКВ исходный уровень Гал-3СБ был независимым предиктором тромбозов глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоэмболий ветвей легочной артерии (отношение рисков (ОР) — 1,18; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,05—1,33; $p=0,007$), но не инфарктов миокарда, ишемических инсультов или общей смертности [68]. Поскольку в том же исследовании взаимосвязь между венозными тромбоэмболиями и IP-10 (CXCL-10) отсутствовала, воздействие Гал-3СБ рассматривали как независимое от ИФН.

Микрочастицы, богатые Гал-3СБ, найдены не только в крови, но и в почках пациентов с СКВ, причем при ВН их локализация совпадала с отложением иммунных комплексов, хотя они не влияли напрямую на клинические проявления и активность заболевания [73].

При ВН повышена концентрация Гал-3СБ в моче [39, 74]. В одной работе наибольшее его содержание обнаружено при III и IV классах ВН, наименьшее — при II, промежуточное — при V классе. Уровень Гал-3СБ в моче коррелировал с гистологическим индексом активности пролиферативного ВН, до лечения цитотоксиками взаимосвязь была сильнее. После проведения индукционной терапии микофенолата мофетилом, циклофосфамидом, ритуксимабом у большинства больных наблюдали снижение уровня данного маркера. Также концентрация Гал-3СБ в моче оказалась ниже у пациентов, получавших ГК и антималярийные препараты [39].

Сходные результаты получены H. Ding и соавт. [74], которые наблюдали увеличение содержания Гал-3СБ в моче при активном ВН по сравнению с неактивным, с другими хроническими заболеваниями почек (диабетической, мембранозной, IgA-нефропатиями, фокальным сегментарным склерозом) и с контролем [74]. При СКВ

Таблица 2. Галектин-3-связывающий белок при системной красной волчанке

Автор, год	Число пациентов, диагноз	Материал исследования	Уровни биомаркера	Корреляции биомаркера
Kalinska-Bienias A. et al., 2021 [15]	71 – СКВ 23 – кожная волчанка 40 – контроль	кровь	СКВ, кожная волчанка > контроль	Co SLEDAI-2K, при поражении кожи – с индексом активности CLASI. Уровни Гал-3СБ были сходны при СКВ с и без поражения кожи.
Nielsen C.T. et al., 2014 [29]	24 – СКВ 10 – контроль 138 – СКВ (70 из Дании, 68 из Швеции) 111 – ССД 97 – контроль (47 из Дании, 50 из Швеции)	кровь	СКВ > контроль СКВ > ССД, контроль	Co SLEDAI-2K, а-дсДНК, нефритом, с экспрессией IFNGS Co SLEDAI-2K, а-дсДНК, АТ к Sm, Ro/SSA, La/SSB, COЭ, снижением уровня гемоглобина, нейтропенией – только в когорте СКВ (Дания)
Faustini F. et al., 2023 [39]	222 – СКВ, из них: 86 с ВН; 63 без ВН со SLEDAI-2K≥4, 73 без ВН со SLEDAI-2K<4 48 – контроль	моча	СКВ с ВН > СКВ без ВН, контроль. III, IV > V > II классы ВН	С гистологическим индексом активности при III, IV классах ВН
Ahn S.S. et al., 2018 [67]	203 – СКВ, из них: 80 – активная СКВ (SLEDAI-2K≥5) 123 – неактивная СКВ (SLEDAI-2K<5) 200 – контроль	кровь	Активная СКВ > неактивная СКВ > контроль	Co SLEDAI-2K, COЭ, СРБ, а-дсДНК, снижением С3 и С4 компонентов комплемента, лейкоцитов, тромбоцитов
Ding H. et al., 2022 [74]	119 – ВН, из них: 86 с активным ВН (rSLEDAI≥4); 33 с неактивным ВН (rSLEDAI<4); 30 с хроническими заболеваниями почек 27 – контроль	моча	Активный ВН > неактивный ВН, другие хронические заболевания почек, контроль. При протеинурии >3 г/сут.: III, IV классы (в т. ч. в сочетании с V) > V класса ВН	Co SLEDAI-2K, rSLEDAI, SLICC RAS, суточной протеинурией, COЭ, снижением С3 компонента комплемента. При протеинурии >3 г/сут. коррелировал с гистологическим индексом активности III, IV классов ВН.

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; CLASI – Classification of Cutaneous Lupus Disease Area and Severity; Гал-3СБ – галектин-3-связывающий белок; а-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; IFNGS – генный автограф интерферона типа I (type I interferon gene signature); ССД – системная склеродермия; АТ – антитела; COЭ – скорость оседания эритроцитов; ВН – волчаночный нефрит; СРБ – С-реактивный белок; rSLEDAI – renal Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLICC RAS – Systemic Lupus International Collaborating Clinics Renal Activity Score

уровень Гал-3СБ в моче коррелировал со SLEDAI-2K, суточной протеинурией, COЭ, содержанием С3 компонента комплемента и с индексами активности процесса в почках – rSLEDAI (renal SLEDAI) и SLICC RAS (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Renal Activity Score). У пациентов с массивной потерей белка (протеинурия >3 г/сут.) он помогал отличить мембранозный ВН от пролиферативного, а также отражал гистологический индекс активности последнего.

В таблице 2 представлены данные по исследованиям концентрации Гал-3СБ при СКВ.

Заключение

При изучении представителей семейства галектинов-1, -3, -9, АТ к Гал-3 и лиганда Гал-3СБ показано, что уровень всех этих параметров, как правило, повышен в сыворотке пациентов с СКВ, однако их клиническое значение пока изучено недостаточно. Доказательства взаимосвязи этих молекул с отдельными клиническими проявлениями СКВ противоречивы и малочисленны. Гал-9, АТ к Гал-3 и Гал-3СБ, по-видимому, можно рассматривать как биомаркеры активности заболевания в целом, однако не ясно, может ли их оценка иметь дополнительную ценность по сравнению с уже существующими традиционными лабораторными анализами. Также необходимы дальнейшие

исследования для подтверждения целесообразности определения АТ к Гал-2, Гал-3СБ и Гал-3 в крови – с целью уточнения риска будущих венозных тромбозов, в том числе при АФС, и Гал-1 и Гал-3СБ в моче – при ВН. Если данные о том, что измерение последних позволяет косвенно оценивать иммунологический ответ в почках на фоне терапии, подтвердятся, то его можно будет неинвазивно контролировать по уровню этих биомаркеров в режиме реального времени без проведения повторной нефробиопсии. Кроме того, следует продолжить изучение ассоциации Гал-3 и Гал-9 с необратимыми изменениями органов и систем при СКВ.

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (№ государственного задания РК 122040400024-7).

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397–412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397–412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
2. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2110–2121. doi: 10.1056/NEJMr1100359
3. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
4. Сапеччи Р, Пукедду И, Пратеси Ф, Миглиорини Р. New biomarkers in SLE: From bench to bedside. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl5):v12–v18. doi: 10.1093/rheumatology/keaa484
5. Johannes L, Jacob R, Leffler H. Galectins at a glance. *J Cell Sci*. 2018;131(9):jcs208884. doi: 10.1242/jcs.208884
6. Mariño KV, Cagnoni AJ, Croci DO, Rabinovich GA. Targeting galectin-driven regulatory circuits in cancer and fibrosis. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(4):295–316. doi: 10.1038/s41573-023-00636-2
7. Liu FT, Stowell SR. The role of galectins in immunity and infection. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(8):479–494. doi: 10.1038/s41577-022-00829-7
8. Giovannone N, Smith LK, Treanor B, Dimitroff CJ. Galectin-glycan interactions as regulators of B cell immunity. *Front Immunol*. 2018;9:2839. doi: 10.3389/fimmu.2018.02839
9. Thiemann S, Baum LG. Galectins and immune responses – Just how do they do those things they do? *Annu Rev Immunol*. 2016;34:243–264. doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055402
10. Montiel JL, Monsiváis-Urenda A, Figueroa-Vega N, Moctezuma JF, Burgos-Vargas R, González-Amaro R, et al. Anti-CD43 and anti-galectin-1 autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(1):50–57. doi: 10.3109/03009740903013213
11. Kang EH, Moon KC, Lee EY, Lee YJ, Lee EB, Ahn C, et al. Renal expression of galectin-3 in systemic lupus erythematosus patients with nephritis. *Lupus*. 2009;18(1):22–28. doi: 10.1177/0961203308094361
12. Gruszevska E, Cylwik B, Gińdzienka-Sieśkiewicz E, Kowal-Bielecka O, Mroczko B, Chrostek L. Diagnostic power of galectin-3 in rheumatic diseases. *J Clin Med*. 2020;9(10):3312. doi: 10.3390/jcm9103312
13. Koca SS, Akbas F, Ozgen M, Yolbas S, Ilhan N, Gundogdu B, et al. Serum galectin-3 level in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(2):215–220. doi: 10.1007/s10067-013-2346-8
14. Shi Z, Meng Z, Han Y, Cao C, Tan G, Wang L. The involvement of galectin-3 in skin injury in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2018;27(4):621–627. doi: 10.1177/0961203317736144
15. Kalinska-Bienias A, Kowalczyk E, Bienias P, Gala K, Jagielski P, Kowalewski C. Serum galectin-3 and galectin-3 binding protein levels in systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus erythematosus. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021;38(2):274–280. doi: 10.5114/ada.2020.92320
16. Koletsos N, Lazaridis A, Triantafyllou A, Anyfanti P, Lamprou S, Stoimeni A, et al. Accumulation of microvascular target organ damage in systemic lupus erythematosus patients is associated with increased cardiovascular risk. *J Clin Med*. 2024;13(7):2140. doi: 10.3390/jcm13072140
17. Jiao Q, Qian Q, Zhao Z, Fang F, Hu X, An J, et al. Expression of human T cell immunoglobulin domain and mucin-3 (TIM-3) and TIM-3 ligands in peripheral blood from patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res*. 2016;308(8):553–61. doi: 10.1007/s00403-016-1665-4
18. van den Hoogen LL, van Roon JAG, Mertens JS, Wienke J, Lopes AP, de Jager W, et al. Galectin-9 is an easy to measure biomarker for the interferon signature in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1810–1814. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213497
19. Enocsson H, Wetterö J, Eloranta ML, Gullstrand B, Svanberg C, Larsson M, et al. Comparison of surrogate markers of the type I interferon response and their ability to mirror disease activity in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2021;12:688753. doi: 10.3389/fimmu.2021.688753
20. Matsuoka N, Fujita Y, Temmoku J, Furuya MY, Asano T, Sato S, et al. Galectin-9 as a biomarker for disease activity in systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227069. doi: 10.1371/journal.pone.0227069
21. Mehta P, Singh P, Aggarwal A. Serum and urinary galectin-9 and C-X-C motif chemokine ligand 10. *Lupus*. 2022;31(4):482–487. doi: 10.1177/09612033221082907
22. Gensous N, Vagner D, Barnetteche T, Duffau P, Lazaro E, Richiez C, et al. CXCL-10 and tumor necrosis factor receptor type II as biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine*. 2022;89(3):105311. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105311
23. Szabó E, Faragó A, Bodor G, Gémes N, Puskás LG, Kovács L, et al. Identification of immune subsets with distinct lectin binding signatures using multi-parameter flow cytometry: Correlations with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2024;15:1380481. doi: 10.3389/fimmu.2024.1380481
24. Szabó E, Hornung Á, Monostori É, Bocskai M, Czibula Á, Kovács L. Altered cell surface N-glycosylation of resting and activated T cells in systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4455. doi: 10.3390/ijms20184455
25. Jiang X, Xiao X, Li H, Gong Y, Wang M, Yang H, et al. Oxidized galectin-1 in SLE fails to bind the inhibitory receptor VSTM1 and increases reactive oxygen species levels in neutrophils. *Cell Mol Immunol*. 2023;20(11):1339–1351. doi: 10.1038/s41423-023-01084-z
26. Chen SY, Wang CT, Chen CY, Kuo PY, Wang CR, Shiao AL, et al. Galectin-3 mediates NETosis and acts as an autoantigen in systemic lupus erythematosus-associated diffuse alveolar haemorrhage. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9493. doi: 10.3390/ijms24119493
27. Shi Z, Zhang YP, Hong D, Qiu X, Zheng L, Bian L, et al. Anti-galectin-3 antibodies induce skin vascular inflammation via promoting local production of IL-1β in systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol*. 2022;112:109197. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109197
28. Shi ZR, Tan GZ, Meng Z, Yu M, Li KW, Yin J, et al. Association of anti-acidic ribosomal protein P0 and anti-galectin 3 antibodies with the development of skin lesions in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):193–203. doi: 10.1002/art.38891
29. Nielsen CT, Lood C, Ostergaard O, Iversen LV, Voss A, Bengtsson A, et al. Plasma levels of galectin-3-binding protein reflect type I interferon activity and are increased in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1):e000026. doi: 10.1136/lupus-2014-000026
30. Ostergaard O, Nielsen CT, Iversen LV, Tanassi JT, Knudsen S, Jacobsen S, et al. Unique protein signature of circulating microparticles in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2680–2690. doi: 10.1002/art.38065
31. Ullal AJ, Reich CF 3rd, Clowse M, Criscione-Schreiber LG, Tochacek M, Monestier M, et al. Microparticles as antigenic targets of antibodies to DNA and nucleosomes in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2011;36(3–4):173–180. doi: 10.1016/j.jaut.2011.02.001
32. Liu SD, Lee S, La Cava A, Motran CC, Hahn BH, Miceli MC. Galectin-1-induced down-regulation of T lymphocyte activation protects (NZB x NZW) F1 mice from lupus-like disease. *Lupus*. 2011;20(5):473–484. doi: 10.1177/0961203310388444
33. Fava A, Buyon J, Magder L, Hodgins J, Rosenberg A, Demeke DS, et al. Urine proteomic signatures of histological class, activity, chronicity, and treatment response in lupus nephritis. *JCI Insight*. 2024;9(2):e172569. doi: 10.1172/jci.insight.172569
34. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Решетняк ТМ, Алексанкин АП, Рубцов ЮП. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных

- ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):513-530. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Reshetnyak TM, Aleksankin AP, Rubtsov YuP. The role of NETosis in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):513-530 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-513-530
35. Beccaria CG, Amezcua Vesely MC, Fiocca Vernengo F, Gehrau RC, Ramello MC, Tosello Boari J, et al. Galectin-3 deficiency drives lupus-like disease by promoting spontaneous germinal centers formation via IFN- γ . *Nat Commun*. 2018;9(1):1628. doi: 10.1038/s41467-018-04063-5
 36. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;55(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
 37. Kuca-Warnawin E, Skalska U, Janicka I, Musiałowicz U, Bonek K, Głusko P, et al. The phenotype and secretory activity of adipose-derived mesenchymal stem cells (ASCs) of patients with rheumatic diseases. *Cells*. 2019;8(12):1659. doi: 10.3390/cells8121659
 38. Zhao CN, Mao YM, Liu LN, Wu Q, Dan YL, Pan HF. Plasma galectin-3 levels do not differ in systemic lupus erythematosus patients. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(10):1820-1824. doi: 10.1111/1756-185X.13677
 39. Faustini F, Idborg H, Fuzzi E, Larsson A, Lie WR, Pötsch S, et al. Urine galectin-3 binding protein reflects nephritis activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2023;32(2):252-262. doi: 10.1177/09612033221145534
 40. Guo Y, Li L, Hu S. Circulating galectin-3 levels and diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2023;24(1):163. doi: 10.1186/s12882-023-03226-x
 41. Kikuchi Y, Kobayashi S, Hemmi N, Ike R, Hyodo N, Saigusa T, et al. Galectin-3-positive cell infiltration in human diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(3):602-607. doi: 10.1093/ndt/gfg603
 42. Li LC, Li J, Gao J. Functions of galectin-3 and its role in fibrotic diseases. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;351(2):336-343. doi: 10.1124/jpet.114.218370
 43. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Poirier F, Russo FP, Iredale JP, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(13):5060-5065. doi: 10.1073/pnas.0511167103
 44. Jia Q, Yang Y, Yao S, Chen X, Hu Z. Emerging roles of galectin-3 in pulmonary diseases. *Lung*. 2024;202(4):385-403. doi: 10.1007/s00408-024-00709-y
 45. Гямджян КА, Драпкина ОМ, Максимов МЛ. Галектин-3: клиническая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2014;82(1):51-55. [Gyamdzhyan KA, Drapkina OM, Maksimov ML. Galectin-3: Clinical and prognostic significance of determination in patients with chronic heart failure. *Heart Failure Journal*. 2014;82(1):51-55 (In Russ.)].
 46. Анкудинов АС, Калягин АН. Применение галектина-3 в оценке тяжести хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с ревматоидным артритом. Результаты анализа. *Доктор.Ру*. 2021;20(11):12-16. [Ankudinov AS, Kalyagin AN. Use of galectin-3 in the assessment of the severity of chronic heart failure associated with rheumatoid arthritis. Results of the analysis. *Doctor.Ru*. 2021;20(11):12-16 (In Russ.)]. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-12-16
 47. Gieseke F, Kruchen A, Tzaribachev N, Bentzien F, Dominici M, Müller I. Proinflammatory stimuli induce galectin-9 in human mesenchymal stromal cells to suppress T-cell proliferation. *Eur J Immunol*. 2013;43(10):2741-2749. doi: 10.1002/eji.201343335
 48. Zeggar S, Watanabe KS, Teshigawara S, Hiramatsu S, Katsuyama T, Katsuyama E, et al. Role of Lgals9 deficiency in attenuating nephritis and arthritis in BALB/c mice in a pristane-induced lupus model. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(7):1089-1101. doi: 10.1002/art.40467
 49. Panda SK, Facchinetti V, Voynova E, Hanabuchi S, Karnell JL, Hanna RN, et al. Galectin-9 inhibits TLR7-mediated autoimmunity in murine lupus models. *J Clin Invest*. 2018;128(5):1873-1887. doi: 10.1172/JCI97333
 50. Moritoki M, Kadowaki T, Niki T, Nakano D, Soma G, Mori H, et al. Galectin-9 ameliorates clinical severity of MRL/lpr lupus-prone mice by inducing plasma cell apoptosis independently of Tim-3. *PLoS One*. 2013;8(4):e60807. doi: 10.1371/journal.pone.0060807
 51. Yuksek K, Sag E, Demir S, Özdel S, Kaya UA, Atalay E, et al. Plasma checkpoint protein levels and galectin-9 in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2021;30(6):998-1004. doi: 10.1177/09612033211002275
 52. van den Hoogen LL, van der Heijden EHM, Hillen MR, Mertens JS, Fritsch-Stork RDE, Radstake TRDJ, et al. Galectin-9 reflects the interferon signature and correlates with disease activity in systemic autoimmune diseases. Response to: 'Biomarkers: to be or not to be' by Yavuz and Rönnblom. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):e9. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214651
 53. Wang Y, Song L, Sun J, Sui Y, Li D, Li G, et al. Expression of galectin-9 and correlation with disease activity and vascular endothelial growth factor in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(4):654-661.
 54. Fujita Y, Asano T, Matsuoka N, Temmoku J, Sato S, Matsumoto H, et al. Differential regulation and correlation between galectin-9 and anti-CCP antibody (ACPA) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):80. doi: 10.1186/s13075-020-02158-3
 55. Wienke J, Bellutti Enders F, Lim J, Mertens JS, van den Hoogen LL, Wijngaarde CA, et al. Galectin-9 and CXCL10 as biomarkers for disease activity in juvenile dermatomyositis: A longitudinal cohort study and multicohort validation. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(8):1377-1390. doi: 10.1002/art.40881
 56. Matsuoka N, Kozuru H, Koga T, Abiru S, Yamasaki K, Komori A, et al. Galectin-9 in autoimmune hepatitis: Correlation between serum levels of galectin-9 and M2BPGI in patients with autoimmune hepatitis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(35):e16924. doi: 10.1097/MD.00000000000016924
 57. Sarter K, Janko C, André S, Muñoz LE, Schorn C, Winkler S, Rech J, et al. Autoantibodies against galectins are associated with antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Glycobiology*. 2013;23(1):12-22. doi: 10.1093/glycob/cws120
 58. Janko C, André S, Munoz LE, Briand JP, Schorn C, Winkler S, et al. Autoantibodies against galectin-2 peptides as biomarkers for the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2012;21(7):781-783. doi: 10.1177/0961203312443422
 59. Lim Y, Lee DY, Lee S, Park SY, Kim J, Cho B, et al. Identification of autoantibodies associated with systemic lupus erythematosus. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;295(1):119-124. doi: 10.1016/s0006-291x(02)00637-x
 60. Rasmussen NS, Nielsen CT, Houen G, Jacobsen S. Humoral markers of active Epstein – Barr virus infection associate with anti-extractable nuclear antigen autoantibodies and plasma galectin-3 binding protein in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(14):1567-1576. doi: 10.1177/0961203316644334
 61. Rasmussen NS, Draborg AH, Houen G, Nielsen CT. Human herpesvirus infections and circulating microvesicles expressing galectin-3 binding protein in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(1):158-161. doi: 10.55563/clin-exprheumatol/s364rt
 62. Loimaranta V, Hepojoki J, Laaksoaho O, Pulliainen AT. Galectin-3-binding protein: A multitask glycoprotein with innate immunity functions in viral and bacterial infections. *J Leukoc Biol*. 2018;104(4):777-786. doi: 10.1002/JLB.3VMR0118-036R

63. Capone E, Iacobelli S, Sala G. Role of galectin 3 binding protein in cancer progression: A potential novel therapeutic target. *J Transl Med.* 2021;19(1):405. doi: 10.1186/s12967-021-03085-w
64. Keinänen O, Sarrett SM, Delaney S, Rodriguez C, Days EJ, Capone E, et al. Visualizing galectin-3 binding protein expression with ImmunoPET. *Mol Pharm.* 2023;20(6):3241-3248. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00241
65. Lee YJ, Kang SW, Song JK, Park JJ, Bae YD, Lee EY, et al. Serum galectin-3 and galectin-3 binding protein levels in Behçet's disease and their association with disease activity. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(4 Suppl 45):S41-S45.
66. Ohshima S, Kuchen S, Seemayer CA, Kyburz D, Hirt A, Klinzing S, et al. Galectin 3 and its binding protein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10):2788-2795. doi: 10.1002/art.11287
67. Ahn SS, Park Y, Lee DD, Bothwell ALM, Jung SM, Song JJ, et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein can reflect systemic lupus erythematosus activity. *Lupus.* 2018;27(5):771-779. doi: 10.1177/0961203317747719
68. Peretz ASR, Rasmussen NS, Jacobsen S, Sjöwall C, Nielsen CT. Galectin-3-binding protein is a novel predictor of venous thromboembolism in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(6):1360-1368. doi: 10.55563/clinexprheumatol/ol0vqj
69. DeRoo EP, Wroblewski SK, Shea EM, Al-Khalil RK, Hawley AE, Henke PK, et al. The role of galectin-3 and galectin-3-binding protein in venous thrombosis. *Blood.* 2015;125(11):1813-1821. doi: 10.1182/blood-2014-04-569939
70. Diaz JA, Hawley AE, Wroblewski SK, Shea E, DeRoo E, Al-Khalil R, et al. Galectin-3 binding protein and galectin-3: Novel factors promoting venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2013;1(1):102. doi: 10.1016/j.jvsv.2012.10.012
71. Gleissner CA, Erbel C, Linden F, Domschke G, Akhavanpoor M, Doesch AO, et al. Galectin-3 binding protein plasma levels are associated with long-term mortality in coronary artery disease independent of plaque morphology. *Atherosclerosis.* 2016;251:94-100. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.002
72. Gleissner CA, Erbel C, Linden F, Domschke G, Akhavanpoor M, Helmes CM, et al. Galectin-3 binding protein, coronary artery disease and cardiovascular mortality: Insights from the LURIC study. *Atherosclerosis.* 2017;260:121-129. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.031
73. Nielsen CT, Østergaard O, Rekvig OP, Sturfelt G, Jacobsen S, Heegaard NH. Galectin-3 binding protein links circulating micro-particles with electron dense glomerular deposits in lupus nephritis. *Lupus.* 2015;24(11):1150-1160. doi: 10.1177/0961203315580146
74. Ding H, Shen Y, Lin C, Qin L, He S, Dai M, et al. Urinary galectin-3 binding protein (G3BP) as a biomarker for disease activity and renal pathology characteristics in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):77. doi: 10.1186/s13075-022-02763-4

Кондратьева Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1147-5936>

Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>