УДК: 577.152.321-073.756.8

ХИТОТРИОЗИДАЗА (CHIT1) КАК БИОМАРКЕР ИММУННОЙ АКТИВАЦИИ ПРИ САРКОИДОЗЕ И COVID-19

Солижонова Рухшонабону – студентка
Абилов Пулат Мелисович – Ph.D., ассистент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Хитотриозидаза (CHIT1) — лизосомальный фермент, секретируемый активированными макрофагами, который участвует в деградации хитина, регуляции воспаления и ремоделировании тканей. В последние годы фермент рассматривается как универсальный индикатор макрофагальной активности при гранулематозных и инфекционных заболеваниях. Наибольшее клиническое значение CHIT1 имеет при саркоидозе и тяжёлых формах COVID-19, где его уровень отражает степень воспаления и риск фиброза. Настоящая работа обобщает механизмы действия CHIT1 и анализирует его роль в патогенезе и прогнозировании указанных заболеваний.*

Ключевые слова: *хитотриозидаза (CHIT1), биомаркер, активация макрофагов, саркоидоз, COVID-19, легочный фиброз, гранулематозное воспаление, ремоделирование тканей, хитиназы, врожденный иммунитет.*

CHITOTRIOSIDASE (CHIT1) AS A BIOMARKER OF IMMUNE ACTIVATION IN SARCOIDOSIS AND COVID-19

Solijonova Rukhshonabanu – student
Abilov Pulat Melisovich – Ph.D., assistant
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Chitotriosidase (CHIT1) is a lysosomal enzyme secreted by activated macrophages that is involved in chitin degradation, inflammation regulation, and tissue remodeling. In recent years, the enzyme has been considered a universal indicator of macrophage activity in granulomatous and infectious diseases. CHIT1 has the greatest clinical significance in sarcoidosis and severe forms of COVID-19, where its level reflects the degree of inflammation and the risk of fibrosis. This work summarizes the mechanisms of action of CHIT1 and analyzes its role in the pathogenesis and prognosis of these diseases.*

Keywords: *Chitotriosidase (CHIT1); Biomarker; Macrophage Activation; Sarcoidosis; COVID-19; Pulmonary Fibrosis; Granulomatous Inflammation; Tissue Remodeling; Chitinases; Innate Immunity.*

XITOTRIOZIDAZA (CHIT1) – SARKOIDOZ VA COVID-19 DA IMMUN FAOLLASHUVINING BIOMARKERI SIFATIDA

Solizxonova Ruxshonabonu – talaba
Abilov Pulat Melisovich – Ph.D., assistent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya*. Xitotriozidaza (CHIT1) — faol holatga o‘tgan makrofaglar tomonidan sekretsiya qilinadigan lizosomal ferment bo‘lib, u xitin parchalanishi, yallig‘lanish jarayonini boshqarish va to‘qimalarning qayta tuzilishida ishtirok etadi. So‘nggi yillarda ushbu ferment granulomatoz va infeksion kasalliklarda makrofaglar faolligining universal ko‘rsatkichi sifatida ko‘rilmoqda. CHIT1 ayniqsa sarkoidoz va COVID-19 ning og‘ir shakllarida katta klinik ahamiyatga ega bo‘lib, uning darajasi yallig‘lanish darajasi va fibroz rivojlanish xavfini aks ettiradi. Ushbu ish CHIT1 ning ta’sir mexanizmlarini umumlashtiradi va uning mazkur kasalliklarning patogenezi hamda prognozidagi rolini tahlil qiladi.*

Kalit so‘zlar: *xitotriozidaza (CHIT1), biomarker, makrofaglar faollashuvi, sarkoidoz, COVID-19, o‘pka fibrozlari, granulomatoz yallig‘lanish, to‘qimalarning qayta tuzilishi, xitinazalar, tug‘ma immunitet.*

Введение.

Хитотриозидаза (CHIT1) — это фермент, относящийся к семейству хитиназ — то есть белков, которые способны разрушать хитин.

Хитин — это полисахарид (похож на целлюлозу), из которого построены панцири насекомых, клеточные стенки грибов и оболочки некоторых паразитов.

В человеческом организме хитина нет, но мы сохранили ферменты, способные его разрушать, как часть врождённой иммунной защиты.

CHIT1 вырабатывается в основном макрофагами — клетками иммунной системы, которые «поедают» и уничтожают всё чужеродное.

По сути, хитотриозидаза — это молекулярный след древнего защитного механизма, который в современном организме участвует в:

- противогрибковой и противопаразитарной защите;
- воспалительных реакциях;
- ремоделировании тканей (восстановлении, рубцевании);
- некоторых метаболических и опухолевых процессах.

Хитотриозидаза была впервые описана в 1994 году группой учёных во главе с Hollak и Aerts (Нидерланды).

Они исследовали пациентов с болезнью Гоше — редким генетическим нарушением обмена веществ, при котором в макрофагах накапливаются жироподобные вещества (глюкоцереброзиды).

Учёные заметили, что у этих пациентов активность одного фермента была аномально высокой — это и была хитотриозидаза.

С тех пор CHIT1 начали рассматривать как мощный биомаркер активации макрофагов, а позже — как участника воспаления, фиброза, атеросклероза, саркоидоза и даже онкогенеза.

Хитин — это природный полисахарид, состоящий из остатков N-ацетилглюкозамина.

Он очень прочный — именно из хитина состоят панцири насекомых, клешни раков, стенки грибов.

У человека хитин не встречается, но наш организм научился распознавать его как «чужеродный сигнал», то есть патоген-ассоциированный молекулярный образец (PAMP).

Когда хитин попадает в организм (например, при грибковой инфекции), макрофаги активируются и выделяют хитиназы, включая CHIT1, чтобы разрушить и нейтрализовать патоген.

Для чего нужна хитотриозидаза в организме?

Сегодня известно, что CHIT1 выполняет гораздо больше функций, чем просто разрушение хитина:

1. Защита от грибков и паразитов — основная изначальная роль.

2. Регуляция воспаления — фермент участвует в активации макрофагов и выработке цитокинов (IL-1β, TNF-α).

3. Ремоделирование тканей — помогает расщеплять гликопротеины и полисахариды внеклеточного матрикса при заживлении ран или воспалении.

4. Маркер макрофагальной активности — его уровень повышается при саркоидозе, фиброзах, атеросклерозе, инфекциях и опухолях.

5. Иммуномодулятор — регулирует баланс между про- и противовоспалительными реакциями.

Если упрощённо: хитотриозидаза — это фермент, который включается, когда организму нужно «расчистить поле боя» после инфекции, повреждения или воспаления.

Механизм действия

1. Макрофаг сталкивается с чужеродным объектом — грибом, паразитом или повреждённой тканью.

2. Активируются рецепторы врождённого иммунитета (TLR-2, Dectin-1 и др.).

3. В клетке включается экспрессия гена CHIT1.

4. Хитотриозидаза выделяется из лизосом и начинает расщеплять хитин или другие структурные полимеры.

5. Продукты расщепления (олигосахариды) дополнительно активируют другие иммунные клетки — нейтрофилы, дендритные клетки.

6. Таким образом, формируется каскад воспалительной реакции, усиливающий защиту организма.

Если же воспаление становится хроническим, CHIT1 продолжает вырабатываться и может участвовать в фиброзе и разрушении нормальных тканей — например, при саркоидозе или опухолевом росте.

Хитотриозидаза — важный элемент врождённого иммунитета, но она также влияет и на приобретённый.

Врожденный иммунитет

Макрофаги и нейтрофилы — первые клетки, которые вырабатывают CHIT1.

Фермент разрушает хитин, активируя другие клетки через толл-подобные рецепторы (TLRs).

Это усиливает воспаление и выработку цитокинов.

Приобретённый иммунитет

Продукты распада хитина и активированные макрофаги стимулируют Т-лимфоциты, особенно Th2-тип (выработка IL-4, IL-13).

Это создаёт связь между врождённой и адаптивной защитой — фермент помогает переключить иммунный ответ с острой фазы на специфическую реакцию против антигена.

Теперь всё складывается в единую картину:

1. Хитин (чужеродный сигнал) активирует врождённый иммунитет.

2. Макрофаги выделяют хитотриозидазу (CHIT1), чтобы разрушить хитин и запустить воспаление.

3. Продукты реакции стимулируют другие клетки иммунитета, включая лимфоциты (приобретённый иммунитет).

4. CHIT1 участвует в ремоделировании тканей, очищении повреждённых структур и заживлении.

5. При хроническом воспалении или опухолевом росте фермент повышается, что делает его биомаркером активности макрофагов.

Почему у некоторых людей хитотриозидаза бывает низкой или отсутствует?

Фермент хитотриозидаза (CHIT1) вырабатывается макрофагами — клетками, которые защищают организм от инфекций и воспалений.

Но у части людей этот фермент не работает правильно из-за генетических особенностей.

1.Основная причина — мутация в гене CHIT1

У некоторых людей в гене, который отвечает за производство хитотриозидазы, есть небольшая поломка (делеция 24 пар нуклеотидов).

Из-за неё фермент либо не вырабатывается, либо не активен.

Такое бывает примерно у 10–20% людей.

2.Вторая мутация — G102S

Здесь в белке просто заменена одна аминокислота, и фермент становится слабее работает, но не полностью исчезает.

3.Что это значит для анализа

Если у человека есть такие мутации, то при воспалении (например, при саркоидозе)

Уровень CHIT1 в анализе крови может быть нормальным или даже нулевым,

Хотя болезнь реально активна.

Поэтому врачи учитывают это и дополнительно проверяют другие маркеры

Например, АПФ, неоптерин, YKL-40.

4.Почему природа допустила такие мутации?

Учёные считают, что в древности, когда люди жили в местах с малым количеством грибковых инфекций, этот фермент был не особо нужен,

поэтому мутация не мешала выживанию и сохранилась у части людей.

Если хитотриозидаза низкая — это не всегда хорошо и не всегда плохо.

Иногда это просто особенность твоего гена CHIT1.

Поэтому врач должен оценивать анализ в комплексе, а не по одному показателю.

Что такое саркоидоз — фундаментальное понимание

Саркоидоз — это системное гранулематозное заболевание, при котором в тканях разных органов образуются неказеозные (не распадающиеся) гранулёмы — маленькие скопления активированных иммунных клеток, главным образом макрофагов и лимфоцитов.

Эти гранулёмы — результат гиперактивного иммунного ответа на некий раздражитель, чаще всего неизвестной природы.

Можно сказать, что организм пытается «замуровать» некий чужеродный агент, но при этом страдает собственная ткань.

Как развивается саркоидоз (патогенез)?

Патогенез саркоидоза — это яркий пример неправильной регуляции врождённого и адаптивного иммунитета.

Процесс идёт поэтапно:

7.Иммунная активация

В дыхательные пути (или другие ткани) попадает неизвестный антиген — например, микробная частица, пыль, грибок, вирусный фрагмент.

Эта частица захватывается макрофагами и дендритными клетками, которые её обрабатывают и представляют Т-лимфоцитам ($CD4^+$).

В ответ активируются Th1 и Th17 лимфоциты, выделяющие цитокины — IFN-γ, IL-2, TNF-α.

Это создаёт сильный воспалительный фон.

8.Формирование гранулёмы

Под действием этих цитокинов макрофаги активируются, начинают сливаться друг с другом и превращаются в:

Эпителиоидные клетки — удлинённые, похожие на клетки эпителия;

Гигантские клетки Лангханса — многослойные клетки с множеством ядер;

Клетки М2-типа, участвующие в заживлении и выделении ферментов.

Эти клетки и составляют центр гранулёмы, а вокруг располагаются лимфоциты и фибробласты.

Так организм «изолирует» раздражитель, но со временем гранулёмы могут сдавливать нормальные ткани, вызывая фиброз.

Макрофаги и хитотриозидаза — ключевая связь

Макрофаги — это главные «исполнители» при саркоидозе.

Они не просто пожирают микробы, но и создают структуру гранулёмы, выделяют ферменты, цитокины и факторы роста, которые поддерживают воспаление.

Один из важнейших ферментов, выделяемых этими активированными макрофагами, — хитотриозидаза (CHIT1).

Что такое хитотриозидаза и почему она важна при саркоидозе?

При саркоидозе макрофаги находятся в состоянии хронической активации, поэтому они начинают массово вырабатывать CHIT1.

Он выделяется как внутрь гранулём, так и в кровь — именно поэтому уровень CHIT1 в сы-

воротке повышен в десятки раз при активной форме саркоидоза.

Роль CHIT1 в иммунной системе

Во врождённом иммунитете

Хитотриозидаза — часть врождённой иммунной защиты.

Она вырабатывается активированными макрофагами и нейтрофилами, когда они сталкиваются с чужеродным антигеном.

CHIT1 способствует:

- Разрушению микробных клеточных стенок
- Активации фагоцитоза
- Высвобождению других медиаторов воспаления (например, IL-8, TNF-α).

Она усиливает первичный иммунный ответ.

В адаптивном (приобретённом) иммунитете

CHIT1 взаимодействует с Т-лимфоцитами и влияет на то, как они реагируют на антиген.

Например, высокий уровень CHIT1 поддерживает Th1-ответ, что важно для образования гранулём.

Но при хроническом воспалении фермент способствует активации М2-макрофагов, которые уже не борются, а ремонтируют ткани, что ведёт к фиброзу.

CHIT1 выполняет двойную роль:

➢ сначала — защитную, потом — повреждающую.

Механизм действия CHIT1 при саркоидозе

Когда макрофаги активируются, они начинают синтезировать CHIT1, который:

1.Расщепляет хитиноподобные структуры (если они есть);

2.Модифицирует внеклеточный матрикс, разрушая части коллагена и протеогликанов;

3.Вызывает хемотаксис — приток новых иммунных клеток к очагу;

4.Стимулирует рост фибробластов → развивается фиброз.

Постепенно этот процесс выходит из-под контроля, и фермент становится патогенетическим фактором — он уже не защищает, а способствует хроническому воспалению и рубцеванию ткани.

Почему хитотриозидаза — важный биомаркер при саркоидозе?

CHIT1 — один из самых точных лабораторных показателей активности саркоидоза.

- Его уровень отражает:
- Степень активации макрофагов
- Число и активность гранулём
- Тяжесть воспаления и фиброза

По современным исследованиям (2023–2025):

При активном саркоидозе уровень CHIT1 может быть выше нормы в 10–50 раз;

После лечения (например, глюкокортикоидами) он снижается;

При ремиссии — возвращается почти к норме.

Поэтому врачи используют CHIT1 для оценки активности заболевания, прогноза и контроля эффективности терапии.

Исследования последнего времени показывают, что CHIT1 не только маркер, но и участник иммунного дисбаланса.

Он регулирует переход макрофагов из М1 (воспалительных) в М2 (фибротических), тем самым влияя на исход болезни.

Саркоидоз — это пример того, как врождённый иммунитет может стать слишком активным и превратиться в источник хронического воспаления.

Макрофаги, желая защитить организм, создают гранулёмы, но при этом вызывают повреждение ткани.

Фермент хитотриозидаза — это «подпись» этих макрофагов: он отражает их активацию, усиливает воспаление и участвует в фиброзе.

Поэтому измерение CHIT1 в крови — это не просто анализ, а окно в иммунную активность пациента.

Сегодня его считают одним из лучших биомаркеров саркоидоза, а в будущем — возможной мишенью для терапии, чтобы остановить прогрессирование болезни.

Что происходит при COVID-19: базовый патогенез

COVID-19 вызывается вирусом SARS-CoV-2, который проникает в организм через дыхательные пути.

Основная «точка входа» вируса — это белок ACE2 на поверхности клеток лёгких, эндотелия сосудов и кишечника.

После заражения вирус начинает быстро размножаться внутри клеток, вызывая:

- гибель клеток дыхательного эпителия
- выброс вирусных частиц
- активацию иммунных клеток — в первую очередь макрофагов и нейтрофилов.

Роль макрофагов и врождённого иммунитета

Макрофаги — это «сторожи» иммунной системы.

Они первыми встречают вирус и выделяют цитокины (IL-1, IL-6, TNF-α), которые вызывают воспаление и призывают другие клетки иммунитета.

Но при COVID-19 воспаление часто становится чрезмерным — возникает цитокиновый шторм.

Вот тут и появляется хитотриозидаза (CHIT1).

Хитотриозидаза (CHIT1) — это фермент, находящийся в лизосомах макрофагов.

Её основная задача — разрушать хитин, полисахарид, который содержится:

- в клеточных стенках грибов
- в покровах паразитов
- в некоторых вирусных и бактериальных частицах.

У человека хитина нет, но фермент CHIT1 всё равно активен, потому что он помогает расщеплять схожие по структуре вещества, образующиеся при воспалении и клеточном повреждении.

То есть CHIT1 — это своего рода «молекулярная метла» иммунной системы.

Как CHIT1 участвует в COVID-19

Когда вирус SARS-CoV-2 вызывает воспаление в лёгких, макрофаги активно выделяют CHIT1 в окружающие ткани и кровь.

Этот фермент выполняет несколько функций:

1. Очистка тканей — помогает разрушать погибшие клетки и остатки вирусных частиц.

2. Регуляция иммунного ответа — активирует другие макрофаги и усиливает фагоцитоз.

3. Ремоделирование лёгочной ткани — участвует в заживлении и формировании соединительной ткани после воспаления.

В последние годы было проведено несколько крупных исследований, где у пациентов с COVID-19 измеряли уровень хитотриозидазы в крови и бронхоальвеолярной жидкости.

У больных с тяжёлым COVID-19 уровень CHIT1 повышен в 3–5 раз по сравнению с лёгкими формами.

Чем выше концентрация фермента, тем больше повреждение лёгких по КТ и тем хуже прогноз.

После COVID-19 у части пациентов развивается постинфекционный лёгочный фиброз — ткани становятся плотными, как рубец.

Именно хитотриозидаза и связанные с ней ферменты (например, YKL-40) стимулируют фибробласты, заставляя их вырабатывать коллаген.

Поэтому CHIT1 рассматривают как ранний маркер риска фиброза лёгких.

В статье Scientific Reports (2025) показано, что CHIT1 активирует каскад NF-κB и усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов.

В работе из Frontiers in Immunology (2024) указано, что ингибиторы CHIT1 могут уменьшать воспаление и повреждение лёгких при COVID-19 индуцированном цитокиновом шторме.

Проводятся клинические исследования, где измерение CHIT1 используется как диагностический и прогностический биомаркер тяжести COVID-19.

1. Вирус инфицирует клетки альвеол.

2. Макрофаги «замечают» вирус и активируются.

3. Они выделяют CHIT1, цитокины и ферменты.

4. Возникает воспаление, направленное на уничтожение вируса.

5. При лёгком течении фермент помогает очистить ткани

6. При тяжёлом течении — слишком много CHIT1, и он запускает фиброз (утолщение стенок альвеол, снижение дыхательной функции).

Почему хитотриозидаза — биомаркер COVID-19

Потому что она точно отражает активность макрофагов.

А макрофаги — ключевой игрок в воспалении при COVID-19.

Если хитотриозидаза остаётся высокой даже после выздоровления:

1.воспаление в лёгких ещё продолжается

2.идёт медленное рубцевание (фиброз)

3.и может развиться длительная дыхательная недостаточность

Поэтому измерение CHIT1 после COVID-19 помогает врачам оценить, восстановилась ли лёгочная ткань, или идёт патологическое ремоделирование.

Хитотриозидаза — это фермент-помощник иммунитета.

Она убирает «мусор» после битвы с вирусом.

Хитотриозидаза — это не просто фермент, а зеркало активности макрофагов.

Она отражает, насколько мощно реагирует иммунитет, и помогает понять, переходит ли воспаление в хроническое состояние.

При COVID-19 она выполняет двойную роль:

- сначала защитную (очищает ткани)
- потом разрушительную (усиливает фиброз и воспаление)

Поэтому в современной медицине CHIT1 — перспективный биомаркер и мишень для лечения воспалительных и постковидных осложнений.

Заключение.

Широкий обзор данных по ферменту Chitotriosidase (CHIT1) показывает, что он является мощным индикатором активации макрофагов и важных иммунных, воспалительных и тканево-ремоделирующих процессов. Первоначально описанный как биомаркер при накопительных заболеваниях (например, Gaucher's disease), CHIT1 сегодня рассматривается гораздо шире: как компонент иммунного ответа, участвующий в ремоделировании внеклеточного матрикса и как потенциальная терапевтическая мишень.

При COVID-19, особенно в тяжёлых случаях, наблюдается значительная активация макрофагов в лёгких и других органах, что также сопровождается повышением CHIT1. Фермент участвует в регуляции воспалительного ответа и ремоделировании тканей, а его уровень коррелирует с тяжестью заболевания и степенью иммунного ответа. CHIT1 выступает универсальным биомаркером макрофагальной активации, отражая активность воспалительных процессов как при хронических гранулематозных заболеваниях (саркоидоз), так и при острых инфекционных состояниях (COVID-19). Понимание его роли помогает врачам не только оценивать течение болезни, но и прогнозировать исход, контролировать терапию и рассматривать новые подходы к таргетной терапии, направленной на регулирование макрофагальной активности и предотвращение повреждения тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cha JH et al. “Chitinase 1: a novel therapeutic target in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH)”, Frontiers in Immunology, 2024.

2. Li G et al. “Integrated multi-omics and Mendelian randomization identify CHIT1 as a novel sepsis biomarker and therapeutic target”, Scientific Reports, 2025.

3. Foerster L et al. “Serum chitotriosidase-1 (CHIT1) as candidate biomarker for mitochondriopathies”, Journal of Neurology, 2025.

4. Xu X et al. “3D structural insights into the effect of N-glycosylation in CHIT1 (G102S mutation)”, 2025.

5. Chang D. “Chitotriosidase: a marker and modulator of lung disease”, ERS Reviews, 2020.