



Adyghe State University

Адыгейский государственный университет

**Полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов  
и дисбаланс субпопуляций NK-клеток в патогенезе  
ишемической болезни сердца**

Шумилов Д.С.\*, Тугуз А.Р., Татаркова Е.А.

Shumilovd@internet.ru

# Смертность в РФ от заболеваний



**Актуальность.** Экспериментальные исследования патогенетических механизмов развития и течения атеросклероза с участием медиаторов иммунной системы и субпопуляций натуральных киллерных клеток (NK) направлены на выявление новых маркеров донозологической диагностики атеросклероза, прогноза течения и мишеней для таргетной терапии.

**Цель** – исследовать роль медиаторов воспаления IL-17A, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-4, соотношение CD56<sup>hi</sup>CD16<sup>–</sup> / CD56<sup>lo</sup>CD16<sup>+</sup> субпопуляций NK в патогенезе коронарного атеросклероза с исходом в ишемическую болезнь сердца (ИБС).

**Методы и алгоритмы:** Выделение, культивирование моноклеарных клеток периферической крови (МНК), постановка *in vitro* спонтанной и индуцированной продукции медиаторов иммунной системы, иммуноферментный анализ, цитотоксический тест, полимеразная цепная реакция, проточная цитометрия. Всего обследовано 130 жителей г. Майкопа, в том числе больные с ИБС (n = 62) и контрольная группа (n = 68) – здоровые доноры.

| Биологичес кие<br>среды                                          | Группы                | Концентрации, pg/ml |               |               | t1                     | t <sup>2</sup>         | t <sup>3</sup>         |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------|---------------|---------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|                                                                  |                       | M ± m, pg/ml        | M ± m, pg/ml  | M ± m, pg/ml  |                        |                        |                        |
| <i>IL-17A</i>                                                    |                       | <i>GG</i>           | <i>GA</i>     | <i>AA</i>     |                        |                        |                        |
| Сыворотка крови                                                  | больные <sup>‡</sup>  | 0.00                | 0.91 ± 0.91   | 0.00          | a, b, c -<br>p>0.05    | a -<br>p>0.05          | d, e -<br>p>0.05       |
|                                                                  | доноры <sup>'''</sup> | 0.00                | 15.35 ± 8.76  | -             |                        |                        |                        |
| PBMC                                                             | больные <sup>‡</sup>  | 16.38 ± 4.1         | 86.63 ± 1.46  | 101 ± 1       | a, b, c -<br>p < 0.05* | a -<br>p < 0.05*       | d, e -<br>p < 0.05*    |
|                                                                  | доноры <sup>'''</sup> | 0.00                | 7,95 ± 5,24   | -             |                        |                        |                        |
| Коэффициент корреляции для AA генотипа: r = 0.8-0.9, p=0.01-0.05 |                       |                     |               |               |                        |                        |                        |
| <i>IL-1β</i>                                                     |                       | <i>TT</i>           | <i>TC</i>     | <i>CC</i>     |                        |                        |                        |
| Сыворотка крови<br>Blood serum                                   | больные <sup>‡</sup>  | 0.74 ± 0.04         | 1.93 ± 0.71   | 0.02 ± 0.02   | a, b, c -<br>p>0.05    | a, b, c -<br>p>0.05    | d, e, f -<br>p>0.05    |
|                                                                  | доноры <sup>'''</sup> | 0.06 ± 0.07         | 0.09 ± 0.07   | 0.00          |                        |                        |                        |
| PBMC                                                             | больные <sup>‡</sup>  | 27.15 ± 0.15        | 116.5 ± 13.15 | 59.18 ± 12.94 | a, b, c -<br>p < 0.05* | a, b, c -<br>p < 0.05* | d, e, f -<br>p < 0.05* |
|                                                                  | доноры <sup>'''</sup> | 2.61 ± 1.01         | 19.88 ± 6.23  | 0.41 ± 0.34   |                        |                        |                        |
| Коэффициент корреляции для TC генотипа: r=0.86-0.9, p=0.01-0.05  |                       |                     |               |               |                        |                        |                        |
| <i>TNF-α</i>                                                     |                       | <i>GG</i>           | <i>GA</i>     | <i>AA</i>     |                        |                        |                        |
| Сыворотка крови<br>Blood serum                                   | больные <sup>‡</sup>  | 0.15 ± 0.1          | 1.62 ± 0.63   | 0.00 ± 0.00   | a, b, c -<br>p>0.05    | a, b, c -<br>p>0.05    | d, e, f -<br>p>0.05    |
|                                                                  | доноры <sup>'''</sup> | 1.68 ± 2.38         | 1.37 ± 1.06   | 0.00 ± 0.00   |                        |                        |                        |
| PBMC                                                             | больные <sup>‡</sup>  | 436.86 ± 82.2       | 194.13 ± 1.24 | 0.00 ± 0.00   | a, b, c -<br>p < 0.05* | a, b, c -<br>p < 0.05* | d, e, f -<br>p < 0.01* |
|                                                                  | доноры <sup>'''</sup> | 8.12 ± 5.51         | 2.35 ± 1.92   | 6.87 ± 5.61   |                        |                        |                        |
| Коэффициент корреляции для GG генотипа: r=0.88-0.9, p=0.01-0.05  |                       |                     |               |               |                        |                        |                        |

Примечания: ‡ - n=20; ''' - n=32; M – средняя арифметическая; m – стандартная ошибка среднего; \* p≤0,05; t - критерий Стьюдента; t1 – сравнение генотипов больных: (IL-17A иTNF-α) a1– GG/GA, b2 – GG/AA, c3 – GA/AA, (IL-1β) a1– TT/TC, b2 – TT/CC, c3 – TA/CC; t2 – сравнение генотипов доноров: a1(IL-1β) – TT/TA, b2 – TT/AA, c3 – TA/AA; r – интервал коэффициента корреляции между генотипами AA (IL-17A), TC (IL-1β), GG (TNF-α) и продукцией PBMC, PBMC+ФГА

**Соотношение субпопуляций NK-клеток у больных ИБС и здоровых доноров**

| Субпопуляции NK                 | ИБС (n=7)                         | Контроль (n=8)                    |                                                         |
|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------|
| $CD56^{+}CD16^{+}$<br>$M \pm m$ | <b><math>3.30 \pm 0.86</math></b> | <b><math>5.04 \pm 1.41</math></b> | $t=1.05, p=0.3128$<br>$t_{\text{крит}}=2.16$ при $f=13$ |
| $CD56^{+}CD16^{-}$<br>$M \pm m$ | <b><math>3.36 \pm 0.38</math></b> | <b><math>1.19 \pm 0.40</math></b> | $t=3.93, p=0.0019$<br>$t_{\text{крит}}=2.16$ при $f=13$ |
| $CD56^{-}CD16^{+}$<br>$M \pm m$ | <b><math>0.53 \pm 0.35</math></b> | <b><math>0.33 \pm 0.17</math></b> | $t=0.51, p=0.6165$<br>$t_{\text{крит}}=2.16$ при $f=13$ |

Примечание: М – средняя арифметическая; m – стандартная ошибка среднего; t – критерий Стьюдента; p – уровень значимости; f – число степеней свободы

**Заключение:** Иммуновоспалительные механизмы развития ИБС ассоциированы с единичными нуклеотидными заменами в промоторных регионах генов медиаторов острого и хронического воспаления (IL-17A, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ). Оверэкспрессия IL-17A, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в сочетании со сниженной NK-активностью МНК, преобладанием CD56hiCD16– характеризуется повышением амплитуды провоспалительного компонента, запускающего и длительно поддерживающего патофизиологические процессы развития атеросклероза.

#### **Список литературы:**

1. Дутова С.В., Саранчина Ю.В., Карпова М.Р., Килина О.Ю., Польша Н.Г., Кулакова Т.С., Ханарин Н.В., Цитокины и атеросклероз – новые направления исследований. Бюл. сиб. медицины. 2018;17(4):199-207.
2. Backteman K., Ernerudh J., Jonasson L. Natural killer (NK) cell deficit in coronary artery disease: no aberrations in phenotype but sustained reduction of NK cells is associated with low-grade inflammation. Clinical Experimental Immunol. 2014;175(1):104-112.