

# Интерлейкин 15 как биологический маркер сердечно-сосудистых заболеваний

К.м.н. А.М. Алиева<sup>1</sup>, профессор Е.В. Резник<sup>1,2</sup>, профессор Н.В. Теплова<sup>1</sup>, Л.Р. Саракеева<sup>3</sup>,  
к.м.н. Р.К. Валиев<sup>4</sup>, М.Н. Сарыев<sup>4</sup>, М.Я. Шаваева<sup>5</sup>, д.м.н. А.М. Рахаев<sup>5</sup>,  
к.м.н. Д.А. Эльмурзаева<sup>5</sup>, профессор И.Г. Никитин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ ГКБ № 31 ДЗМ, Москва

<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>4</sup>ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

<sup>5</sup>Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик

## РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются серьезной проблемой здравоохранения и остаются одной из главных причин смертности населения, снижения и утраты трудоспособности, а также инвалидизации. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно от осложнений ССЗ умирают более 17 млн человек, что в структуре общей летальности составляет порядка 32%. ССЗ связаны со значительными социально-экономическими потерями, обусловленными затратами ресурсов здравоохранения на оказание медицинской помощи больным и смертностью людей трудоспособного возраста. В настоящее время идентифицировано большое количество новых биологических маркеров, которые могли бы служить лабораторным инструментом диагностики и прогнозирования течения ССЗ, но только мозговой натрийуретический пептид, его предшественники и сердечные тропонины нашли применение в реальной клинической практике. В настоящей статье представлены результаты обзора литературы, касающегося перспективного биологического маркера интерлейкина 15 (ИЛ-15) в аспекте ССЗ. Появляется все больше данных, подчеркивающих ценность ИЛ-15 в качестве нового биомаркера для диагностики и оценки прогноза у кардиологических пациентов. Роль ИЛ-15 весьма интересна вследствие его кардиопротективных эффектов. Окончательное подтверждение диагностической, предиктивной и, возможно, терапевтической роли данного маркера будет получено в результате будущих крупномасштабных проспективных исследований.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, биологический маркер, интерлейкин 15, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, миокардит.

**Для цитирования:** Алиева А.М., Резник Е.В., Теплова Н.В. и др. Интерлейкин 15 как биологический маркер сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ. 2022;9:17–21.

## ABSTRACT

Interleukin 15 as a biological marker of cardiovascular diseases

A.M. Alieva<sup>1</sup>, E.V. Reznik<sup>1,2</sup>, N.V. Teplova<sup>1</sup>, L.R. Sarakaeva<sup>3</sup>, R.K. Valiev<sup>4</sup>, M.N. Sariyev<sup>4</sup>, M.Ya. Shavaeva<sup>5</sup>, A.M. Rakhaev<sup>5</sup>, D.A. Elmurzaeva<sup>5</sup>, I.G. Nikitin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 31, Moscow

<sup>3</sup>V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg

<sup>4</sup>A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow

<sup>5</sup>Kh.M. Berbekov Kabardian-Balkar State University, Nalchik

Cardiovascular diseases are an important public health issue and one of the leading causes of mortality, decline or complete loss of work ability, and disability. According to the World Health Organization, more than 17 million people die from the complications of cardiovascular diseases every year, representing approx. 32% of all global deaths. Cardiovascular diseases represent a major socioeconomic burden in terms of healthcare resource use associated with the provision of medical care to patients and the mortality rate among the working-age population. Currently, an increasing number of novel biological markers have been identified to serve as a laboratory diagnostic tool and to predict the clinical course of cardiovascular disease, but only brain natriuretic peptide, its precursors, and cardiac troponins are most used in clinical practice. The article presents the results of a literature review of the promising biological marker interleukin 15 (IL-15) and its role in cardiovascular diseases. There is a growing body of evidence demonstrating the value of IL-15 as a novel biomarker for diagnosis and prognosis in patients with cardiac diseases. IL-15 may play an important role due to its cardioprotective effects. The final proof of the diagnostic, predictive and potential therapeutic implications of this marker would be received in the future large-scale prospective studies.

**Keywords:** cardiovascular diseases, biological marker, interleukin 15, atherosclerosis, ischemic heart disease, myocardial infarction, myocarditis.

**For citation:** Alieva A.M., Reznik E.V., Teplova N.V. et al. Interleukin 15 as a biological marker of cardiovascular diseases. RMJ. 2022;9:17–21.

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные достижения медицины и увеличение продолжительности жизни людей, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей при-

чиной летальности во всем мире [1]. Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения ССЗ каждый год уносят порядка 17 млн людских жизней [2]. Согласно данным Службы государственной статисти-

стики Российской Федерации в 30% случаев ССЗ являются причиной смерти мужчин и женщин трудоспособного возраста [3].

В настоящее время идентифицировано большое количество новых биологических маркеров, которые могли бы служить лабораторным инструментом диагностики и прогнозирования течения ССЗ, но только мозговой натрийуретический пептид (BNP), его предшественники (proBNP, NT-proBNP) и сердечные тропонины (сTnI и сTnT) нашли применение в реальной клинической практике [4–7].

В данной статье представлены результаты обзора литературы, касающегося перспективного биологического маркера интерлейкина 15 (ИЛ-15) в аспекте ССЗ.

## Биологические аспекты ИЛ-15

Интерлейкин 15 был идентифицирован в 1994 г. двумя независимыми научно-исследовательскими лабораториями [8, 9]. J. Burton et al. [8] описали новый цитокин (ЦК) интерлейкин ИЛ-Т, вырабатываемый лимфоточной линией HuT-102. Ученые обнаружили, что супернатант (supernatant — плавающий на поверхности), полученный от данной клеточной культуры, при переносе его в ИЛ-2-зависимую культуру мышшиной клеточной линии CTLL-2 усиливал пролиферацию Т-клеток и активацию больших зернистых (гранулярных) лимфоцитов, при этом антисыворотка к ИЛ-2 не уменьшала обнаруженного эффекта. Также для проявления активности ИЛ-Т требовалась экспрессия  $\beta$ -цепи рецептора (R) ИЛ-2 (ИЛ-2R). ИЛ-Т был охарактеризован как Т-клеточный ростовой фактор.

Несколькими месяцами позже J. Giri et al. [9] доложили об открытии ЦК с биологической активностью, схожей с ИЛ-2, который также функционировал посредством ИЛ-2R.

K. Grabstein et al. [10] в результате эксперимента на клетках эпителия почки выявили, что супернатант поддерживал пролиферацию ИЛ-2-зависимой линии клеток CTLL. Из супернатанта был получен белок, охарактеризована его аминокислотная последовательность и идентифицирована структурная аналогия с ИЛ-2. Было показано, что антитела к  $\beta$ -цепи ИЛ-2R (ИЛ-2R $\beta$ ) подавляют биологическую активность нового ростового фактора, который был назван ИЛ-15 [11].

Интерлейкин 15 экспрессируется моноцитами, макрофагами и другими клетками, участвующими во врожденных и адаптивных иммунных реакциях [12–14]. ИЛ-15 представляет собой гликопротеин, молекулярная масса которого составляет порядка 15 килодальтон (кДа). Он кодируется геном размером в 34 кб (килобаза (кб)) = 1000 пар нуклеотидов), который расположен на длинном плече 4-й хромосомы (4q31) [12–14]. Ген, кодирующий ИЛ-15, состоит из 9 экзонов и 8 интронов, 4 из которых (экзоны с 5 по 8) кодируют белковую часть данного ЦК [12–14].

Описаны две изоформы ИЛ-15 [12–14]. Первая изоформа — ИЛ-15SSP, для нее характерна более короткая цепь, содержащая 21 аминокислоту. Вторая изоформа обозначается как ИЛ-15LSP, обладает более длинной цепью, состоящей из 41 аминокислоты. ИЛ-15SSP обнаружена преимущественно в вилочковой железе и яичниках. Экспериментальные исследования [12–14] с использованием различных изоформ и зеленого флуоресцентного белка продемонстрировали, что ИЛ-15SSP определяется преимущественно в цитоплазме и ядре клетки и принимает

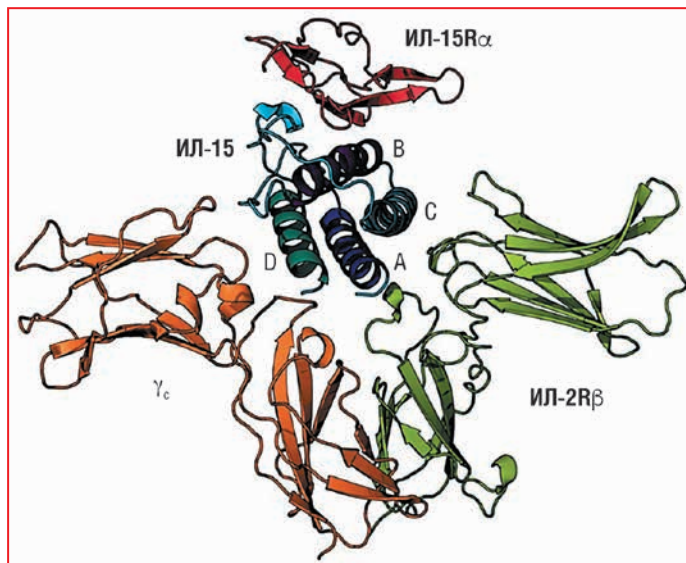


Рисунок. Трехмерная структура ИЛ-2 и ИЛ-15

участие в транскрипционной регуляции белков. ИЛ-15LSP экспрессируется преимущественно в комплексе Гольджи, ранних эндосомах и эндоплазматическом ретикулуме, где регулирует трансляцию белков и функционирует в качестве секреторного сигнального пептида.

Интерлейкин 2 и ИЛ-15 связываются с общим гетеродимерным рецептором, состоящим из  $\beta$ -субъединицы ИЛ-2/15R $\beta$  (CD122) и  $\gamma$ -субъединицы ( $\gamma$ c или CD132). Специфическую активность обоих ЦК обуславливают соответствующие цепи  $\alpha$ -рецепторов — ИЛ-2R $\alpha$  (CD25) и ИЛ-15R $\alpha$  (CD215). ИЛ-15R $\alpha$  связывает ИЛ-15 с высоким сродством, тогда как изолированный ИЛ-2R $\alpha$  является низкоаффинным рецептором для ИЛ-2 [15].

Интерлейкин 15 и ИЛ-2 похожи по трехмерной структуре (см. рисунок) [16]. ИЛ-15R $\alpha$  содержит 173 аминокислоты экстрацеллюлярного компонента, 21 аминокислоту трансмембранного компонента и 37 аминокислот цитоплазматического компонента [13, 14]. Кроме того, интрон-экзонная организация гена ИЛ-15R $\alpha$  аналогична организации ИЛ-2R $\alpha$  [13, 14]. Несмотря на это сходство, ИЛ-15R $\alpha$  имеет небольшую гомологию последовательности с ИЛ-2R $\alpha$  [17]. ИЛ-15R $\alpha$  широко экспрессируется у людей и мышей независимо от цепи ИЛ-2R/ИЛ-15R $\beta$ - $\gamma$ . ИЛ-15, связанный с ИЛ-15R $\alpha$ , также может циркулировать через эндосомальные везикулы в течение многих дней (эндосомальная рециркуляция), что приводит к стойкости связанного с мембраной ИЛ-15 [13, 14]. Повышение регуляции ИЛ-15 и ИЛ-15R $\alpha$  обнаруживается во время воспалительных реакций [18, 19].

Экспрессия ИЛ-15 и ИЛ-15R $\alpha$  была обнаружена во многих типах клеток (см. таблицу) [13, 14, 20–25].

T. Dinh et al. [26] показали, что комплекс ИЛ-2, который включает ИЛ-2 и моноклональное антитело (mAb), усиливает активность регуляторных Т-лимфоцитов, уменьшает прогрессирование атеросклероза у мышей с дефицитом аполипопротеина E (АпоЕ), уменьшает размер зоны инфаркта миокарда (ИМ) и улучшает функции левого желудочка (ЛЖ). K. Webster et al. [27] обнаружили, что ИЛ-2 уменьшает апоптоз кардиомиоцитов у мышей с ИМ. Z. Zeng et al. [28] продемонстрировали, что комплекс ИЛ-2 оказывает защитное действие, напрямую ингибируя инфильтрацию воспалительных макрофагов и способствуя поляризации

Таблица. Экспрессия ИЛ-15

Тип клеток	ИЛ-15	ИЛ-15R
Кардиомиоциты	+	+
Фибробласты	+	+
Миоциты	+	Неизвестно
Стромальные клетки костного мозга	+	Неизвестно
Естественные киллеры	-	+
Дендритные клетки	+	+
Нейтрофилы	+	+
Макрофаги	+	+
Моноциты	+	+
В-клетки	Неизвестно	+
Т-клетки	+	+
Эндотелиальные клетки	+	Неизвестно
Клетки почечного эпителия	+	Неизвестно
Адиipoциты	+	Неизвестно

противовоспалительных макрофагов M2, что, в свою очередь, уменьшает апоптоз кардиомиоцитов и ослабляет локальные воспалительные реакции.

Целью исследования M. Bouchentouf et al. [29] была проверка гипотезы о том, что введение рекомбинантного человеческого ИЛ-2 (rhИЛ-2) улучшает ангиогенез и сохраняет функцию сердца после ИМ. Однократная внутривенная инъекция rhИЛ-2 через 2 дня после ИМ увеличивала на 27,7% фракционное укорочение ЛЖ у иммунокомпетентных (C57Bl6) мышей, но не влияла на сердечную функцию у иммунодефицитных (NOD-SCID ИЛ-2Rγnull) мышей. Иммуногистохимический анализ поперечных срезов сердец C57Bl6 показал, что отложение коллагена уменьшилось на 23,1%, а плотность капилляров увеличилась в области рубца и в пограничной зоне ИМ соответственно на 22,4% и 33,6% после инъекции rhИЛ-2. Кроме того, rhИЛ-2 увеличил в 1,6 раза индекс пролиферации эндотелиальных клеток *in vivo* и в 1,8 раза количество естественных киллеров, инфильтрирующих инфарктные сердца. RhИЛ-2 не влиял на количество сердечных клеток CD4 и CD8. *In vitro* активированные rhИЛ-2 НК-клетки усиливали пролиферацию эндотелиальных клеток сердца на 17,2%.

Поскольку две субъединицы рецепторов ИЛ-15 и рецепторов ИЛ-2 схожи, биологическая активность ИЛ-15 может частично совпадать с активностью ИЛ-2 [13].

## Роль ИЛ-15 при миокардите и окислительном стрессе

Как известно, ЦК играют важную роль в возникновении и течении вирусного миокардита (ВМ).

B. Bigalke et al. [30] изучали влияние ИЛ-15 на течение экспериментального миокардита у мышей, инфицированных вирусом Коксаки В3 (СVB3). Проводили анализ сердец СVB3-инфицированных мышей (n=14), ложно инфицированных мышей (n=14) и СVB3-инфицированных мышей ли-

нии Balb/c (инбредных), получавших ИЛ-15 (n=6) или слитый белок ИЛ-15 (n=6). Анализировали гемодинамическую функцию, клеточные инфильтраты и содержание коллагена в миокарде. Индукция ВМ была связана со значительной потерей массы тела и массы сердца, снижением функции ЛЖ, увеличением содержания коллагена и клеточных инфильтратов в миокарде. Лечение инфицированных животных ИЛ-15 приводило к нормализации массы тела и массы сердца, а также к значительному улучшению систолической и диастолической функций ЛЖ. Отмечено значительное снижение содержания коллагена, а также уменьшение клеточной инфильтрации лимфоцитов и макрофагов в миокарде. Ингибирование внутреннего ИЛ-15 приводило к обострению заболевания. Таким образом, лечение ИЛ-15 оказывает положительное влияние на СVB3-индуцированный миокардит у мышей и, по-видимому, является многообещающим подходом к изменению клинического течения, гемодинамики и морфологической картины ВМ.

Y. Yeghizarians et al. [31] показали, что ИЛ-15 и его рецепторы присутствуют в кардиомиоцитах. Введение ИЛ-15 увеличивало выживаемость кардиомиоцитов в условиях окислительного стресса посредством фосфорилирования сигнального белка и активатора транскрипции (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3). Также ИЛ-15 защищал кардиомиоциты от окислительного стресса посредством PI3K / ERK1 (сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) / неклеточная киназа 1, регулируемая сигналом (extracellular signal-regulated kinase (ERK)).

P. Carai et al. [32] идентифицировали 5 ИЛ (3, 4, 9, 13 и 15) в качестве кардиопротективных факторов при СVB3-индуцированном миокардите у мышей.

## ИЛ-15 при атеросклерозе и связанных с ним заболеваниях

Как известно, в качестве главного этиологического фактора развития многих ССЗ выступает атеросклероз [33–35]. Атеросклеротический процесс, проявляющийся острыми сосудистыми катастрофами, такими как ИМ и инфаркт головного мозга, или хроническими ишемическими состояниями, такими как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная болезнь, является по сути системным воспалительным процессом [36].

D. Wuttge et al. [37] обнаружили, что ИЛ-15 активируется при атеросклеротических поражениях как у человека, так и у животных и может способствовать рекрутированию и активации Т-клеток во время атерогенеза.

Как известно, CD4<sup>+</sup>CD28null (CD28null) Т-клетки представляют собой специализированную подгруппу Т-лимфоцитов, продуцирующих воспалительные ЦК и цитотоксические молекулы. J. Bullenkamp et al. [38] исследовали роль ЦК в экспансии CD28null Т-клеток при остром коронарном синдроме (ОКС). Отсортированные CD4<sup>+</sup> Т-клетки высокой чистоты от пациентов с ОКС обрабатывали ЦК (фактором некроза опухоли α (TNF-α), ИЛ-1β, 6, 7 и 15). ИЛ-7 и -15 индуцировали экспансию CD28null Т-клеток у пациентов с ОКС, в то время как TNF-α, ИЛ-1β и -6 не обладали данным эффектом. Механизмы, лежащие в основе экспансии CD28null Т-клеток под действием ИЛ-7/ИЛ-15, заключались в преимущественной активации и пролиферации CD28null Т-клеток. Кроме того, ИЛ-7/ИЛ-15 заметно увеличивали цитотоксическую функцию CD28null

Т-клеток и продукцию интерферона  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ). Дальнейший анализ выявил различия в исходной экспрессии компонентных цепей рецепторов ИЛ-7/ИЛ-15 (CD127 и CD122), повышенном исходном уровне фосфорилирования STAT5 в CD28null Т-клетках у пациентов с ОКС по сравнению с контрольной субпопуляцией CD28<sup>+</sup> Т-клеток. Было продемонстрировано, что размножение CD28null Т-клеток значительно ингибируется тофацитинибом (селективный иммунодепрессант; представляет собой мощный селективный ингибитор семейства янус-киназ, обладающий высокой избирательностью в отношении прочих киназ генома человека). Таким образом, представленные данные показали, что ИЛ-7 и ИЛ-15 стимулируют размножение CD28null Т-клеток у пациентов с ОКС. Это говорит в пользу того, что блокада ИЛ-7/ИЛ-15 может предотвратить размножение этих клеток и улучшить результаты лечения данной категории пациентов.

Ученые под руководством G. Tarantino [39] обследовали 80 пациентов с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени. Также авторы исследовали взаимосвязь между толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий (ТКИМ СА) и концентрациями ИЛ-15 в сыворотке крови. Уровни ИЛ-15 у пациентов с ожирением были повышены по сравнению с таковыми у 44 молодых здоровых людей (2,77 (1,21–4,8) пг/мл против 1,55 (1–2,4) пг/мл ( $p=0,002$ )). В однофакторном анализе уровни ИЛ-15 были связаны с индексом массы тела (ИМТ) и уровнями моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP-1), фактором роста фибробластов (FGF) и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором. Согласно данным многомерного анализа только возраст и ИЛ-15 оставались предикторами ТКИМ ( $\beta=0,60$ ,  $p=0,0001$  и  $\beta=0,25$ ,  $p=0,024$  соответственно). Не было обнаружено связи ИЛ-15 с различными антропометрическими параметрами, а также с распределением жира в организме и тяжестью стеатогепатита, в том числе после поправки на возраст.

Целью исследования Es. van Thomas et al. [40] явилась оценка роли ИЛ-15 в развитии атеросклероза. Авторы изучали влияние ИЛ-15 на ассоциированные с атеросклерозом клетки *in vitro* и *in vivo* путем его нейтрализации с использованием ДНК-вакцины (вакцина на основе нуклеиновых кислот). При кормлении мышей с дефицитом рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLr (-/-)) продуктами, типичными для «западной диеты», в селезенке отмечен более высокий уровень ИЛ-15 и клеток, его экспрессирующих. Добавление ИЛ-15 к макрофагам индуцировало экспрессию TNF- $\alpha$  и MCP-1. После вакцинации мышей против ИЛ-15 наблюдалось уменьшение размера атеросклеротических бляшек на 75%. Относительное количество макрофагов в бляшке оказалось в 2 раза выше у вакцинированных мышей, чем у контрольных мышей. Вакцинация приводила к повышенной цитотоксичности в отношении сверхэкспрессирующих ИЛ-15 клеток-мишеней, что способствовало снижению числа экспрессирующих ИЛ-15 клеток и макрофагов в крови и селезенке, а также снижению отношения CD4/CD8.

E. Fisman et al. [41] продемонстрировали, что вакцинация против ИЛ-15 уменьшила размер участков атеросклероза у LDLr<sup>-/-</sup> мышей.

S. Vulfone-Paus [42] доказали, что ИЛ-15 способствуют выживанию естественных Т-киллеров, которые участвуют во врожденных и адаптивных иммунных реакциях и способствуют прогрессированию атеросклероза.

S. Gokkusu et al. [43] исследовали 5 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в гене ИЛ-15 и уровни ИЛ-15 у 102 пациентов с ОКС, 102 пациентов со стабильной ИБС и 162 здоровых добровольцев. Идентифицировано пять SNP в гене ИЛ-15: G367A, C267T, A14035T, C13687A и A10504G. Уровни ИЛ-15 в сыворотке крови были значительно выше у пациентов как с ОКС, так и со стабильным течением ИБС по сравнению с лицами из контрольной группы. Было показано, что генетические варианты гена ИЛ-15 и концентрации ИЛ-15 были ассоциированы с ИБС. Авторы сделали заключение, что генетическая изменчивость гена ИЛ-15 и уровень ИЛ-15 влияют на риск ИБС.

Группа исследователей под руководством K. Ameri [44] показала, что введение ИЛ-15 может улучшать функцию сердца у мышей после ИМ за счет снижения гибели кардиомиоцитов, уменьшения размера рубца и улучшения васкуляризации. Это свидетельствует в пользу того, что ИЛ-15 играет положительную роль при ИМ.

E. Dozio et al. [45] определяли ИЛ-15 и ИЛ-15R $\alpha$  у пациентов с ИБС и различными типами ожирения. Белки ИЛ-15 и ИЛ-15R $\alpha$  количественно определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Экспрессию генов ИЛ-15 и ИЛ-15R $\alpha$  в эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) оценивали с помощью цветных микрочипов. Толщину ЭЖТ измеряли с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ). Уровни ИЛ-15 и ИЛ-15R $\alpha$  в крови были выше у пациентов с ИБС, чем у пациентов без ИБС. Уровень ИЛ-15 был выше у пациентов с ИБС и абдоминальным ожирением (АО). Повышенный уровень ИЛ-15R $\alpha$  наблюдался у пациентов с ИБС как с АО, так и без АО. Согласно полученным результатам ЭЖТ явилась источником ИЛ-15 и ИЛ-15R $\alpha$ , кроме того, их экспрессия была выше у пациентов с ИБС и увеличенной толщиной ЭЖТ.

Согласно данным M. Kaibe et al. [46] при проведении одномерного статистического анализа выявлено, что уровни ИЛ-15, высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP), азота мочевины, общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности, а также ИМТ связаны с ИБС. При многомерном логистическом регрессионном анализе только уровни ИЛ-15 и hs-CRP были связаны с ИБС.

В исследовании [47] установлено, что риск атеросклеротических ССЗ увеличивается примерно в 2 раза у лиц с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией). Так, S. Panigrahi et al. [48] исследовали роль Т-клеток CD8 при атеросклерозе в модели ВИЧ-инфекции на приматах и у не инфицированных ВИЧ пожилых людей. Также исследователи стремились идентифицировать факторы, способствующие активации, функционированию и рекрутированию Т-клеток CX3CR1<sup>+</sup> CD8. Была определена повышенная экспрессия CX3CL1 и ИЛ-15 и повышенное количество Т-клеток CD8 в аортах макаков. Также авторы продемонстрировали аналогичные изменения в атеросклеротических сосудах ВИЧ-неинфицированных людей. Было обнаружено, что рекомбинантный TNF увеличивает продукцию и высвобождение CX3CL1 и биоактивного ИЛ-15 из эндотелиальных клеток аорты. ИЛ-15, в свою очередь, способствует поверхностной экспрессии CX3CR1 и синтезу TNF CD8 Т-клетками, а обработанные ИЛ-15 CD8 Т-клетки проявляют усиленную CX3CL1-зависимую хемоаттракцию к эндотелиальным клеткам *in vitro*.

Таким образом, роль ИЛ-15 при гиперлипидемии и атеросклерозе является до конца не ясной и нуждается в дальнейшем изучении.

## Роль ИЛ-15 в гликометаболизме

Интерлейкин 15 является не только провоспалительным ЦК, но и миокином. Миокин представляет собой разновидность ЦК, секретируемого скелетными мышцами. Помимо ИЛ-15, существует множество миокинов, таких как ИЛ-6, иризин и декорин [49]. Сократительная активность скелетных мышц увеличивает продукцию миокинов, которые впоследствии стимулируют транспорт глюкозы [50].

Так, Н. Yang et al. [51] показали, что диета с высоким содержанием жиров вызывает снижение регуляции ИЛ-15 в мышцах и ИЛ-15R в жировой ткани. Физические упражнения могут уменьшить ожирение и данную негативную регуляцию. Согласно данным М. Yargic et al. [52] уровень ИЛ-15 в сыворотке повышался после интенсивных физических упражнений.

Установлено [53], что ИЛ-15 оказывает анаболическое действие на скелетные мышцы, снижая скорость протеолиза на клеточном уровне. Более того, он увеличивает поглощение глюкозы скелетными мышцами и на клеточном уровне. Таким образом, в будущем ИЛ-15 может стать антидиабетогенным препаратом.

Независимо друг от друга Т. Fujimoto et al. [54], L. Nadeau et al. [55] обнаружили, что сверхэкспрессия ИЛ-15 в скелетных мышцах мышей может улучшать метаболизм глюкозы через путь АМФ-активируемой протеинкиназы. В то время как J. Krolopp et al. [56] продемонстрировали, что именно путь Янус-киназа 3/STAT3 регулирует метаболизм глюкозы. А L. Quinn et al. [57] обнаружили, что сверхэкспрессия ИЛ-15 уменьшает инсулинорезистентность.

Y. Duan et al. [58] описали положительные эффекты ИЛ-15: увеличение потери жировой массы и общей массы тела, улучшение метаболизма липидов и глюкозы, уменьшение выраженности воспаления в белой жировой ткани и уменьшение митохондриальной дисфункции при метаболическом синдроме. Вследствие этого ИЛ-15 дает большие надежды в аспекте профилактики, лечения ожирения и сахарного диабета 2 типа.

## ИЛ-15 и фибрилляция предсердий

Воспаление играет значимую роль в инициации, поддержании и прогрессировании фибрилляции предсердий (ФП). В доступной нам литературе найдено лишь одно исследование, посвященное изучению роли ИЛ-15 при ФП. А. Wogowiec et al. [59] провели проспективную оценку параметров воспаления у больных с различными формами ФП. В исследование было включено 158 пациентов с пароксизмальной/персистирующей ФП (из них 87 (55,1%) мужчин, средний возраст 65,8±9,6 года) без структурной патологии сердца. Параметры воспаления: лейкоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), hs-CRP, ИЛ-6, ИЛ-15 и TNF-α измеряли исходно и через 1 год наблюдения. Несмотря на частые эпизоды ФП, средние значения лейкоцитов, СОЭ и hs-CRP исходно и после наблюдения были в пределах нормы. Существенных различий показателей лейкоцитов, СОЭ и hs-CRP в отношении типов ФП не было. У пациентов, у которых развилась постоянная форма ФП (n=14), исходные концентрации hs-CRP были выше. Тем не менее после 1 года наблюдения эти различия не были достоверными. Среди всех изученных цитокинов только ИЛ-15 достоверно коррелировал с количеством эпизодов ФП. Авторы резюмировали, что потенциальная роль ИЛ-15 в качестве маркера ФП заслуживает дальнейшего изучения.

## Заключение

В современном мире остается актуальным поиск и изучение новых биологических маркеров, способных помочь ранней диагностике ССЗ, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимой терапии, являться прогностическим критерием возможных клинических исходов и значимым показателем стратификации риска. Появляется все больше данных, подчеркивающих ценность ИЛ-15 в качестве нового биомаркера диагностики и оценки прогноза у кардиологических пациентов. Роль ИЛ-15 при ССЗ весьма интересна вследствие его кардиопротективных эффектов. Однако не все проведенные к настоящему моменту исследования дают однозначную оценку эффективности ИЛ-15 как биологического маркера ССЗ. Окончательное подтверждение диагностической, предиктивной и, возможно, терапевтической роли данного маркера будет получено в результате будущих крупномасштабных проспективных исследований.

## Литература

1. Roth G., Johnson C., Abajobir A. et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(1):1–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
2. Almazroi A. Survival prediction among heart patients using machine learning techniques. *Math Biosci Eng.* 2022;19(1):134–145. DOI: 10.3934/mbe.2022007.
3. Шаповал И.Н., Никитина С.Ю. Здравоохранение в России. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики (Росстат). М.; 2019:21, 24, 29. [Shapoval I.N., Nikitina S.Yu. Health care in Russia. Statistical collection of the Federal state statistics service (Rosstat). М.; 2019: 21, 24, 29 (in Russ.).]
4. Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А. и др. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2019;91(9):145–149. [Alieva A.M., Baikova I.E., Kislyakov V.A. Galectin-3: diagnostic and prognostic value of determination in patients with chronic heart failure. *Therapeutic archive.* 2019;91(9):145–149 (in Russ.).] DOI: 10.26444/00403660.2019.09.000226.
5. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И. и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum.* 2021;23(6):522–526. [Alieva A.M., Pinchuk T.V., Almazova I.I. Clinical significance of determination of ST2 blood biomarker in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum.* 2021;23(6):522–526 (in Russ.).] DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200606.
6. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В. и др. Фракталин и сердечно-сосудистые заболевания. *Consilium Medicum.* 2020;22(5):83–86. [Alieva A.M., Almazova I.I., Pinchuk T.V. Fractalkin and cardiovascular diseases. *Consilium Medicum.* 2020;22(5):83–86 (in Russ.).] DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200186.
7. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В. и др. Значение коцептина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая медицина.* 2020;98(3):203–209. [Alieva A.M., Almazova I.I., Pinchuk T.V. Significance of coreptin in the diagnosis and prognosis of the course of cardiovascular diseases. *Clinical medicine.* 2020;98(3):203–209 (in Russ.).] DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209.
8. Burton J., Bamford R., Peters C. et al. A lymphokine, provisionally designated interleukin T and produced by a human adult T-cell leukemia line, stimulates T-cell proliferation and the induction of lymphokine-activated killer cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91(11):4935–4939. DOI: 10.1073/pnas.91.11.4935.
9. Giri J., Ahdieh M., Eisenman J. et al. Utilization of the beta and gamma chains of the IL-2 receptor by the novel cytokine IL-15. *EMBO J.* 1994;13(12):2822–2830. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1994.tb06576.x.
10. Grabstein K., Eisenman J., Shanebeck K. et al. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. *Science.* 1994;264(5161):965–968. DOI: 10.1126/science.8178155.
11. Harris K. Monocytes differentiated with GM-CSF and IL-15 initiate Th17 and Th1 responses that are contact-dependent and mediated by IL-15. *J Leukoc Biol.* 2011;90(4):727–734. DOI: 10.1189/jlb.0311132.
12. Allard-Chamard H., Mishra H., Nandi M. et al. Interleukin-15 in autoimmunity. *Cytokine.* 2020;136:155258. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155258.
13. Guo L., Liu M., Huang J. et al. Role of interleukin-15 in cardiovascular diseases. *J Cell Mol Med.* 2020;24(13):7094–7101. DOI: 10.1111/jcmm.15296.
14. Собко Е.А., Соловьева И.А., Демко И.В. и др. Интерлейкин-15 и его роль в иммунном воспалении. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2015;(57):113–119. [Sobko E.A., Solovieva I.A., Demko I.V. Interleukin-15 and its role in immune inflammation et al. *Bulletin of physiology and pathology of respiration.* 2015;(57):113–119 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>