Резюме.

***Актуальность исследования:*** По данным Всемирной организации здравоохранения за 2021 год основной причиной инвалидности и смертности людей во всем мире была ишемическая болезнь сердца, на третьем месте по числу смертей – инсульт. Данные сердечно-сосудистые заболевания, в том числе инфаркт миокарда и аневризмы стенки аорты, обусловлены системным хроническим воспалительным процессом под названием атеросклероз. Это заболевание развивается на протяжении десятилетий и характеризуется нарушением целостности эндотелиального слоя сосудов, избыточным накоплением липидов в стенках сосудов, дисфункцией макрофагов и гладкомышечных клеток и развитием воспаления артериальных стенок. Одним из путей регрессии атеросклероза может служить эмиграция макрофагов, нагруженных эфирами холестерола, из атеросклеротической бляшки по лимфатическим сосудам в региональные лимфоузлы и в дальнейшем в печень для последующего метаболизма холестерола. Белок нетрин-1 является ингибитором миграции иммунных клеток. Представляет интерес изучение аутокринной/паракринной регуляции экспрессии гена нетрина-1 в макрофагах человека. Понимание этого процесса может являться основой для поиска новых подходов в терапии атеросклероза.

***Цель исследования:*** изучить влияние белка нетрина-1 на уровень экспрессии генов *ntn1*, его рецептора *unc5b* и хемокина *ccl19.*

***Материалы и методы.*** Работа выполнена на макрофагах, дифференцированных из линии острой моноцитарной лейкемии человека THP-1. Анализ экспрессии генов *ntn1, unc5b, ccl19* на уровне матричной РНК проведен методами обратной транскрипции и количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, а на уровне белка анализ сделан методом проточной цитофлуориметрии.

***Результаты работы.*** Нетрин-1 в концентрации 50 нг/мл индуцировал экспрессию генов *ntn1* и *unc5b*, но подавлял экспрессию гена *ccl19* в макрофагах человека. Однако в концентрации 250 нг/мл нетрин-1 приводил к значительному снижению экспрессии собственного гена *ntn1.*

***Заключение.*** Нетрин-1 оказывает ауторегулирующее влияние на экспрессию своего гена и гена своего рецептора *unc5b* в макрофагах человека. Подавление нетрином-1 экспрессии хемокина *ccl19* в макрофагах может являться одним из путей ингибирования эмиграции макрофагов данным эффектором. Полученные результаты расширяют представление о регуляции экспрессии белков, ответственных за миграцию макрофагов, и в перспективе могут быть использованы для поиска новых мишеней в терапии атеросклероза.

***The relevance of the theme:*** According to the World Health Organization data on 2021 the leading cause of human disability and mortality was ischemic heart disease at a global level, stroke was the third leading cause of death. These cardiovascular diseases, including myocardial infarction and aortic aneurysms, are caused by a systemic chronic inflammatory process called atherosclerosis. This disease develops over decades and is characterized by the disruption of the vascular endothelial layer integrity, the excessive lipid accumulation in the arterial walls, macrophage and smooth muscle cells dysfunction and the inflammation of the arterial walls development. One of the ways for atherosclerosis regression may be cholesterol ester-laden macrophage emigration from atherosclerotic plaque through the lymphatic vessels to the regional lymph nodes and then to the liver for the subsequent cholesterol metabolism. The protein netrin-1 is the inhibitor of immune cells migration. Particular interest is the study of the autocrine/paracrine regulation of netrin-1 gene expression in human macrophages. The understanding of this process may be basis for a discovery of the new approaches in atherosclerosis therapy.

***The aim of the article:*** to study the influence of netrin-1 protein on the expression level NTN1 gene, its receptor UNC5B gene and CCL19 gene.

***Materials and methods:*** The experiments were carried out on the macrophages differentiated from acute monocytic leukemia cell line THP-1. The analysis of NTN1, UNC5B, CCL19genesexpression was performed by methods the reverse transcription and real time quantitative polymerase chain reaction (on the messenger RNA level) and by flow cytometry (on the protein level).

***Results:*** Netrin-1 in the concentration of 50 ng/ml induced NTN1 and UNC5B genes expression, but suppressed CCL19 gene expression in human macrophages. However, netrin-1 in the concentration of 250 ng/ml significant downregulated of its own NTN1 gene expression

***Conclusions:*** Netrin-1 has autoregulatory effect on the expression of its own gene and the gene of its receptor UNC5B in human macrophages. Netrin-1 mediated downregulation of chemokine CCL19expression in macrophages may be one of the ways which this effector inhibits macrophage emigration. The obtained results expand the insight of the regulation of the expression of proteins responsible for macrophage migration, which in the future will allow performing these data to research new targets in atherosclerosis therapy.