

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА

Кологривова И. В., Кошельская О. А., Сулова Т. Е., Винницкая И. В., Кравченко Е. С., Трубачева О. А.

Цель. Изучение содержания FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов (Treg) при избыточной массе тела и ожирении у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) высокого и очень высокого риска, и взаимосвязи содержания Treg с параметрами обмена углеводов и липидов.

Материал и методы. Было проведено одномоментное поперечное исследование, в которое вошли 39 пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с антропометрическими признаками избыточной массы тела и ожирения 1 степени. Для идентификации Treg определяли внутриклеточную экспрессию транскрипционного фактора FoxP3. В сыворотке крови определяли содержание C-реактивного белка высокочувствительным методом (hsCRP), лептина, адипонектина, параметры липидного и углеводного обмена.

Результаты. По данным ROC-анализа, содержание FoxP3+ Treg менее 3,18% позволяет идентифицировать пациентов с концентрацией hsCRP ≥ 3 мг/л (чувствительность определения — 74%; специфичность — 68%). Были выделены подгруппы, различающиеся по содержанию FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов (подгруппа 1: пациенты с уровнем FoxP3+ Treg <3,18%; подгруппа 2: пациенты с уровнем FoxP3+ Treg >3,18%). У пациентов подгруппы 1 была выявлена прямая взаимосвязь между содержанием FoxP3+ Treg-лимфоцитов и ХС-ЛВП ($R_s=0,564$; $p=0,012$). Женщины подгруппы 1 характеризовались большей окружностью талии по сравнению с женщинами в подгруппе 2 ($p=0,025$), тогда как у мужчин обеих подгрупп различия по окружности талии отсутствовали. В подгруппе 1 пациенты-мужчины характеризовались более низким содержанием ХС-ЛВП по сравнению с женщинами ($p=0,005$), однако, эти различия отсутствовали в подгруппе пациентов с содержанием FoxP3+ Treg >3,18%. Среди пациентов подгруппы 2 содержание FoxP3+ Treg у мужчин проявляло тенденцию к более высоким значениям, в сравнении с женщинами.

Заключение. У пациентов с АГ высокого и очень высокого риска при наличии избыточной массы тела и ожирения 1-й степени впервые установлена ассоциация между содержанием Treg-лимфоцитов и концентрацией ЛВП, что реализуется в случае выраженной активации процессов субклинического воспаления. Обнаружены гендерные особенности потенциальных механизмов увеличения содержания FoxP3+ Treg-лимфоцитов. Выявленные в нашем

исследовании взаимосвязи обосновывают возможность разработки новых подходов к стратификации кардиометаболического риска.

Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 27–33
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-27-33>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, FoxP3+ T-регуляторные лимфоциты, липопротеины высокой плотности, C-реактивный белок, гендерные различия.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Кологривова И. В.* — к.м.н., н.с., отделение функциональной и лабораторной диагностики, Кошельская О. А. — д.м.н., профессор, в.н.с., отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Сулова Т. Е. — к.м.н., в.н.с., отделение функциональной и лабораторной диагностики, Винницкая И. В. — н.с., отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Кравченко Е. С. — м.н.с., отделение функциональной и лабораторной диагностики, Трубачева О. А. — к.м.н., н.с., отделение функциональной и лабораторной диагностики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ikologrivova@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ИБС — ишемическая болезнь сердца, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, Treg — T-регуляторные лимфоциты, ХС — холестерол, ТГ — триглицериды, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, hsCRP — C-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом.

Рукопись получена 06.03.2018

Рецензия получена 12.03.2018

Принята к публикации 19.03.2018

INTERPLAY OF INFLAMMATION AND METABOLIC FACTORS IN COMORBID OBESITY AND ARTERIAL HYPERTENSION OF HIGH AND VERY HIGH RISK

Kologrivova I. V., Koshelskaya O. A., Suslova T. E., Vinnitskaya I. V., Kravchenko E. S., Trubacheva O. A.

Aim. Evaluation of the FoxP3+ T-regulatory lymphocytes (Treg) content in overweight and obesity in arterial hypertension (AH) patients of high and very high risk, and relation of Treg amount with the parameters of lipid and carbohydrate metabolism.

Material and methods. A momentary cross sectional study was done, that included 39 patients with AH of high and very high cardiovascular risk with anthropometric signs of overweight and grade 1 obesity. For identification of Treg, intracellular expression of FoxP3 transcriptional factor was assessed. In the blood serum, high sensitive C-reactive protein (hsCRP) was measured, with leptin, adiponectin, parameters of lipid and carbohydrate metabolism.

Results. By the ROC-analysis, the content of FoxP3+ Treg below 3,18% makes it to identify patients with hsCRP ≥ 3 mg/L (sensitivity — 74%; specificity — 68%). Subgroups were selected that differ by the content of FoxP3+ of T-regulatory lymphocytes (subgroup 1: patients with the level of FoxP3+ Treg <3,18%; subgroup 2: patients with FoxP3+ Treg >3,18%). In subgroup 1 patients there was direct correlation revealed of FoxP3+ Treg-lymphocytes content and HDL cholesterol ($R_s=0,564$; $p=0,012$). Females of subgroup 1 were characterized by higher waist circumference comparing to the females of subgroup 2 ($p=0,025$); in males, however, there were no differences in waist circumference. In subgroup 1 male

patients were characterized by lower HDL cholesterol comparing to women ($p=0,005$), however such difference was absent in the subgroup of patients with FoxP3+ Treg >3,18%. Among the patients of subgroup 2 the content of FoxP3+ Treg in males showed tendency to higher values comparing with females.

Conclusion. In AH patients of high and very high risk, overweight and obesity grade 1, first time an association revealed of Treg lymphocytes and HDL concentration, that is related to higher rate of subclinical inflammation. Gender specifics is found for potential mechanisms of increase of FoxP3+ Treg-lymphocytes. The relations that revealed in our study underscore an opportunity to develop novel approaches to cardiometabolic risk stratification.

Russ J Cardiol 2018; 23 (5): 27–33

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-27-33>

Key words: arterial hypertension, obesity, FoxP3+ T-regulatory lymphocytes, high density lipoproteins, C-reactive protein, gender difference.

Scientific-Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of RAS, Tomsk, Russia.

Ожирение является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний и зачастую ассоциируется с другими факторами риска, такими как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) 2 типа, дислипидемия. Гиперплазия жировой ткани, особенно, висцеральных депо, сопровождается развитием хронического субклинического воспаления, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа [1].

Данные последних исследований указывают на важную патогенетическую роль Т-регуляторных лимфоцитов (Treg) в модуляции воспаления при ожирении. Treg поддерживают иммунную толерантность, подавляя работу клеток адаптивного (Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов) и врожденного иммунитета (M1-макрофагов, нейтрофилов). Treg характеризуются внутриклеточной экспрессией транскрипционного фактора FoxP3, обладают атеропротективными свойствами и широко представлены в висцеральной жировой ткани, однако при развитии ожирения их количество и функциональная активность снижаются [1]. Большинство исследований, посвященных изучению FoxP3+ Treg-лимфоцитов при ожирении, выполнено на экспериментальных моделях и посвящено анализу содержания Treg, локализованных в жировых депо [2]. В то же время, данные о циркулирующих Treg, их взаимосвязи с другими маркерами хронического субклинического воспаления и метаболическими параметрами при ожирении у пациентов с АГ являются весьма немногочисленными.

Целью исследования стало изучение содержания FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов при избыточной массе тела и ожирении у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска, и их взаимосвязи с параметрами обмена углеводов и липидов.

Материал и методы

На базе НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра (директор — академик РАН С. В. Попов) в отделении атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца (руководитель — проф. Е. Н. Павлюкова) было проведено одномоментное поперечное исследование, в которое вошли 39 пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, из которых у 16 пациентов были зарегистрированы антропометрические признаки избыточной массы тела (индекс массы тела (ИМТ) 25–29 кг/м²) и у 23 пациентов — признаки ожирения 1 степени (ИМТ 30–35 кг/м²). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии. Всем пациентам проводили комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование для верификации диагноза, исключения вторичных форм АГ, определения сочетания метаболических факторов

риска и уточнения состояния органов-мишеней. Диагноз АГ и стратификация риска больных устанавливались на основе действующих рекомендаций по управлению АГ [3].

Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Критериями исключения из исследования являлись аорто-коронарное шунтирование в анамнезе; острые сосудистые осложнения давностью менее 6 месяцев (острое нарушение мозгового кровообращения, острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда); ожирение 2 степени и выше (ИМТ >35 кг/м²); подтвержденные вторичные формы артериальной гипертензии; тяжелая сопутствующая патология (печеночная, почечная недостаточность, онкологические заболевания); клинические и лабораторные признаки острого воспаления; отказ от участия в исследовании. Все обследованные пациенты получали регулярную комбинированную антигипертензивную терапию, позволяющую достигать целевых значений артериального давления (АД). Пациенты с ИБС получали также бета-адреноблокаторы и общепринятую терапию других классов. Пациенты с СД 2 типа получали стандартную сахароснижающую терапию (табл. 1). Межгрупповых различий по частоте приема статинов выявлено не было.

Материалом для исследования являлась венозная кровь, взятая утром натощак. Для идентификации Treg определяли внутриклеточную экспрессию транскрипционного фактора FoxP3 (все реагенты для фенотипирования клеток — Becton Dickinson, США). Пробы анализировали на проточном цитометре FACS Calibur (Becton Dickinson, США). Результаты учитывали по проценту клеток от CD4+ лимфоцитов.

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание инсулина, С-пептида инсулина (оба набора — AccuBind, США), С-реактивного белка высокочувствительным методом (hsCRP, набор Вектор-БЕСТ, Россия), лептина и адипонектина (оба набора — Mediagnost, Германия). Концентрацию глюкозы определяли глюкозооксидазным методом. Определяли степень инсулинорезистентности путем расчета индекса НОМА (Homeostasis model assessment). Исследовали липидный спектр крови (содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), соотношение ХС-ЛНП/ХС-ЛВП) (наборы ЗАО “Диакон-ДС”, Россия). Иммунотурбидиметрическим методом определяли процентное содержание гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови (DiaSys, Германия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 11.5 for Windows. Для определения характера распределения параметров в выборках использовали критерий Шапиро-

Таблица 1

Характеристика пациентов, вошедших в исследование (Me (x; y))

Параметр	Пациенты с избыточной массой тела (n=16)	Пациенты с ожирением (n=23)	p
Пол, муж/жен	9/7	7/16	0,185
Возраст, лет	60,0 (52,0; 64,0)	60,5 (56,0; 63,0)	0,965
Продолжительность АГ, лет	7,5 (5,0; 13,5)	13,0 (10,0; 20,0)	0,152
Офисное систолическое АД, мм рт.ст.	120 (120; 134)	128 (120; 138)	0,381
Офисное диастолическое АД, мм рт.ст.	76 (70; 80)	80 (77; 80)	0,381
Блокаторы РААС, n (%)	9 (56,3%)	14 (60,9%)	1,000
Антагонисты кальция, n (%)	3 (18,8%)	11 (47,8%)	0,093
Селективные β1-адреноблокаторы, n (%)	6 (37,5%)	9 (43,5%)	1,000
Диуретики, n (%)	6 (37,5%)	10 (43,4%)	0,752
СД 2 типа, n (%)	8 (50%)	14 (61%)	0,531
Продолжительность СД 2 типа, лет	4,0 (1,0; 11,0)	10,0 (3,0; 14,0)	0,143
Ишемическая болезнь сердца, n (%) (стенокардия напряжения II-III ФК)	9 (56%)	11 (48%)	0,478
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	10 (63%)	14 (61%)	1,000
hsCRP, мг/л	3,67 (1,98; 6,27)	3,99 (1,59; 9,38)	0,969
ИМТ, кг/м ²	28,60 (27,10; 29,32)	32,35 (31,20; 33,20)	<0,001
Окружность талии, см	99,5 (94,5; 105,0)	105,0 (96,5; 110,5)	0,069
Глюкоза натощак, мМ	5,7 (4,9; 6,9)	5,9 (5,4; 7,7)	0,671
Инсулин, мкМЕ/мл	11,35 (7,68; 17,35)	11,91 (9,17; 18,39)	0,821
С-пептид, нг/мл	3,01 (1,84; 3,22)	2,41 (2,15; 4,37)	0,382
HbA _{1c} , %	8,00 (6,47; 9,21)	6,95 (5,88; 8,34)	0,241
ОХС, мМ	4,76 (4,36; 5,36)	5,35 (4,56; 5,91)	0,222
ТГ, мМ	1,49 (1,29; 2,60)	1,78 (1,38; 2,45)	0,531
ЛНП, мМ	3,18 (2,33; 3,54)	3,10 (2,72; 4,06)	0,451
ЛВП, мМ	1,08 (0,96; 1,16)	1,15 (0,87; 1,31)	0,707
ЛНП/ЛВП	2,95 (2,31; 3,27)	2,75 (2,24; 3,43)	0,891
Лептин, нг/мл	8,31 (7,57; 18,21)	23,64 (17,65; 50,35)	0,073
Адипонектин, нг/мл	4,55 (4,29; 11,49)	8,20 (4,79; 13,12)	0,731
Лептин/адипонектин	1,77 (0,75; 2,82)	2,58 (1,77; 7,38)	0,138
FoxP3+ Treg, %	3,27 (2,77; 4,75)	2,81 (2,41; 4,45)	0,460

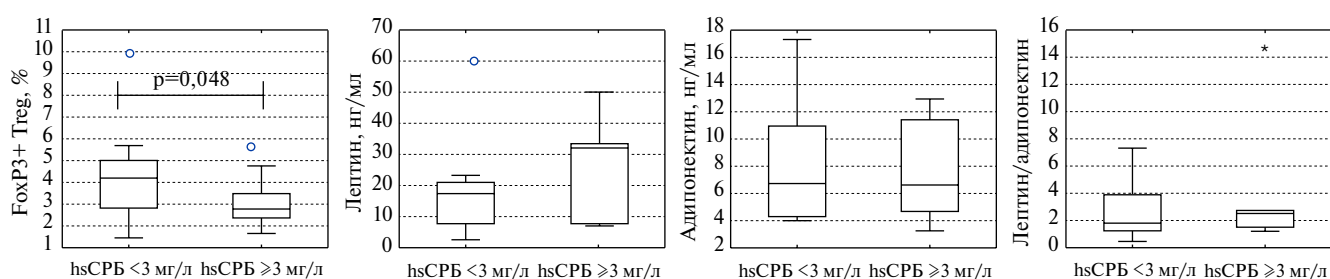


Рис. 1. Содержание FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов и адипокинов в сыворотке у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от концентрации hsCRP.

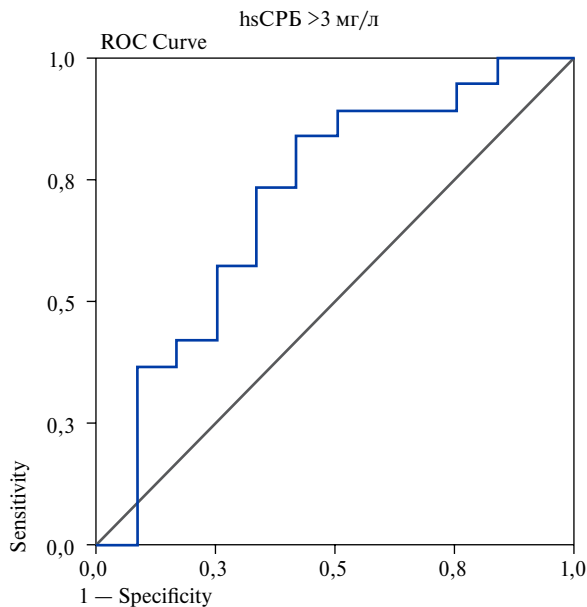
Уилкса. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (x; y)). Оценку достоверности различий между выборками проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты с избыточной массой тела и ожирением не различались по основным клинико-метаболическим характеристикам, за исключением значений ИМТ и окружности талии (табл. 1). Выявлена тенденция к увеличению содержания лептина у пациентов с ожирением, однако концентрации hsCRP и содер-

жание FoxP3+ Treg были сопоставимыми ($p > 0,05$). Дальнейший анализ был проведен в объединенной выборке пациентов с избыточной массой тела и ожирением 1 степени.

Известно, что увеличение содержания hsCRP более 3 мг/л является общепризнанным маркером



Величина cut-off FoxP3+ Treg < 3,18%
 AUC: 0,715
 95% CL: 0,517-0,913
 Чувствительность: 0,74
 Специфичность: 0,68

Рис. 2. ROC-анализ. Определение порогового значения (величины cut-off) содержания FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов для выявления пациентов с повышенной концентрацией hsCRP в сыворотке.

высокого кардиоваскулярного риска [4]. Мы провели исследование содержания FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов и адипокинов у пациентов в зависимости от концентрации hsCRP в сыворотке. Пациенты с концентрацией hsCRP ≥ 3 мг/л характеризовались сниженным содержанием FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов в периферической крови в сравнении с пациентами, у которых уровень в крови hsCRP был ниже 3 мг/л ($p = 0,048$). Несмотря на то, что в группе пациентов с hsCRP ≥ 3 мг/л были выявлены высокие концентрации лептина и повышенное соотношение концентраций лептина/адипонектина, значимых межгрупповых различий по содержанию адипокинов мы не обнаружили (рис. 1).

Корреляционный анализ показал наличие обратной взаимосвязи средней силы между содержанием FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов и концентрацией hsCRP ($R_s = -0,471$; $p = 0,008$). Значения ИМТ и концентрации глюкозы натощак имели прямую корреляционную связь с величиной соотношения лептин/адипонектин ($R_s = 0,585$; $p = 0,028$ и $R_s = 0,583$; $p = 0,029$, соответственно). Хотя взаимосвязь между содержанием FoxP3+ Treg и соотношением лептин/адипонектин отсутствовала, у многих пациентов, вошедших в исследование, низкое содержание Treg соответствовало высоким значениям соотношения лептин/адипонектин, и наоборот.

Проведенный ROC-анализ показал, что содержание FoxP3+ Treg < 3,18% позволяет выявить среди пациентов с ожирением и избыточной массой тела тех, кто характеризуется повышением концентрации hsCRP ≥ 3 мг/л (чувствительность определения составила 74%; специфичность — 68%) (рис. 2).

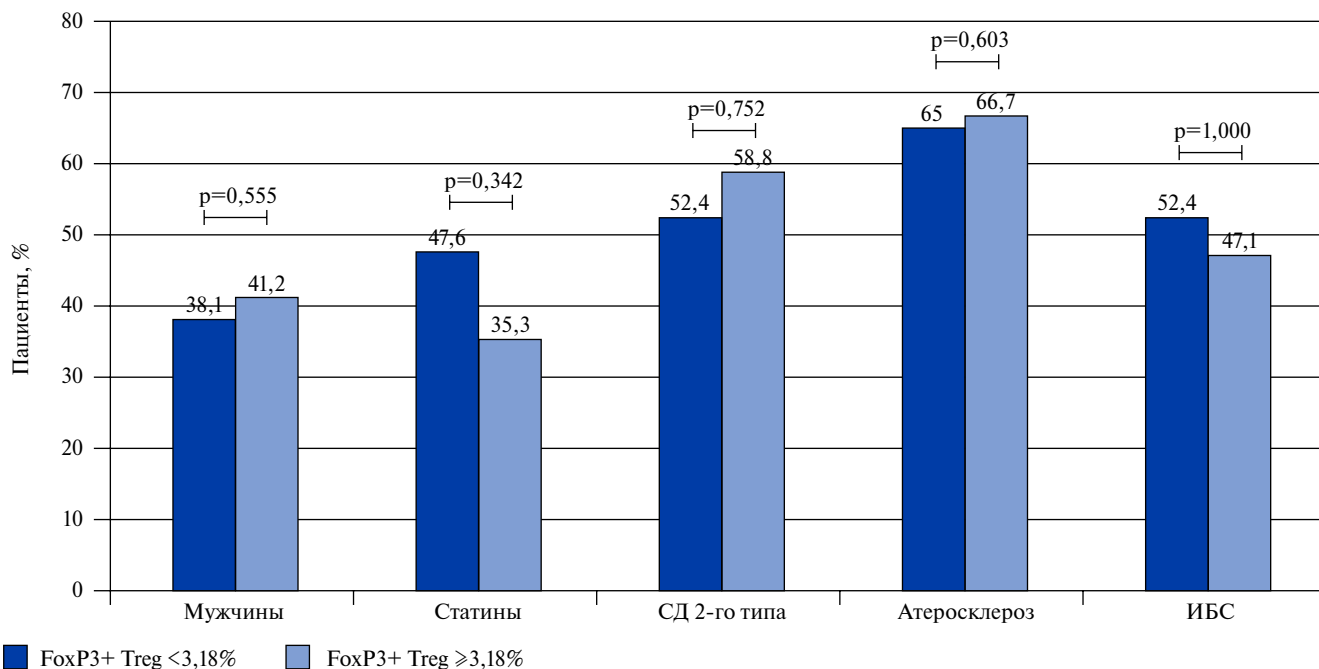


Рис. 3. Относительная доля пациентов мужского пола; пациентов, принимающих статины; пациентов с СД 2 типа; пациентов с атеросклерозом; пациентов с ИБС в подгруппах с различным содержанием FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов.

Таблица 2

**Характеристики пациентов (мужчин и женщин)
в зависимости от содержания FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов в циркуляции (Ме (х;у))**

Параметр	FoxP3+ Treg <3,18%		FoxP3+ Treg >3,18%	
	Мужчины (n=8)	Женщины (n=13)	Мужчины (n=7)	Женщины (n=10)
Возраст, лет	56,5 (51,5; 60,5)	61,0 (59,0; 63,0)	63,0 (54,0; 66,0)	61,5 (57,0; 62,0)
hsCRP, мг/л	6,23 (2,91; 7,81)	7,87 (3,29; 10,76)	2,33 (1,76; 3,67) [‡]	1,59 (1,20; 4,14) [‡]
ИМТ, кг/м ²	30,67 (28,00; 32,52)	32,35 (31,09; 32,82)	29,32 (28,37; 32,02)	30,12 (29,40; 31,20)
Окружность талии, см	105,0 (98,0; 111,0)	105,0 (98,0; 110,0)	102,0 (96,0; 106,0)	92,0 (91,0; 96,0) [‡]
Глюкоза натощак, мМ	5,4 (5,0; 7,3)	5,90 (5,10; 6,92)	5,80 (4,80; 6,79)	5,90 (5,40; 6,90)
Инсулин, мкМЕ/мл	6,69 (8,68; 15,43)	11,91 (9,58; 18,41)	13,45 (7,13; 16,58)	9,47 (7,68; 18,39)
С-пептид, нг/мл	2,41 (1,97; 3,24)	3,37 (2,15; 4,37)	2,44 (2,25; 2,98)	3,03 (0,98; 3,29)
HbA _{1c} , %	6,90 (6,36; 6,90)	7,40 (7,00; 8,98)	7,23 (5,11; 7,70)	8,30 (5,70; 9,26)
ОХС, мМ	5,17 (4,21; 5,91)	5,39 (4,80; 5,81)	4,74 (4,60; 4,77)	4,99 (3,10; 6,53)
ТГ, мМ	1,97 (1,38; 2,48)	1,69 (1,38; 2,71)	1,63 (1,39; 1,92)	1,38 (0,97; 2,14)
ЛНП, мМ	3,04 (2,58; 3,75)	3,10 (2,58; 3,83)	2,86 (2,70; 3,13)	3,42 (1,80; 4,46)
ЛВП, мМ	0,93 (0,74; 1,09)	1,26 (1,15; 1,34) [*]	1,00 (0,96; 1,10)	1,06 (0,90; 1,34)
ЛНП/ЛВП	2,97 (2,70; 4,17)	2,35 (2,10; 3,01)	2,93 (2,28; 3,26)	3,22 (1,68; 3,46)

Примечание: [‡] — уровень значимости различий между пациентами одного пола $p < 0,05$, ^{*} — уровень значимости различий между мужчинами и женщинами $p < 0,05$.

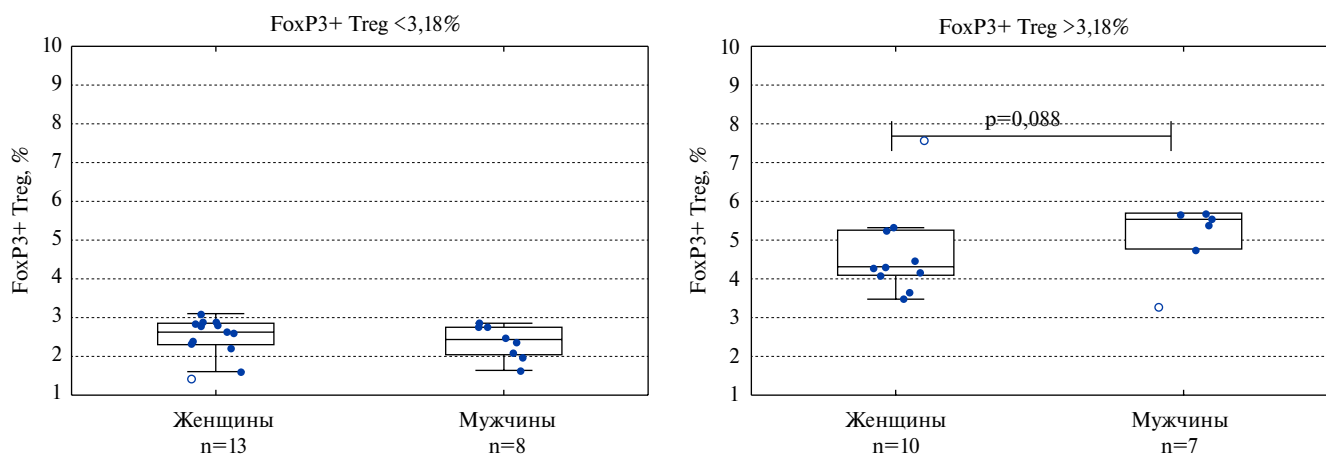


Рис. 4. Содержание FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов в подгруппах пациентов в зависимости от пола.

Мы выделили подгруппы, различающиеся по содержанию FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов (подгруппа 1: пациенты с уровнем FoxP3+ Treg <3,18%; подгруппа 2: пациенты с уровнем FoxP3+ Treg >3,18%). Межгрупповых различий по соотношению мужчин и женщин и числу пациентов на терапии статинами обнаружено не было. Количество пациентов с СД 2 типа, ИБС и документированным атеросклерозом сонных артерий также было сопоставимым (рис. 3).

Следующий этап нашего исследования был направлен на выявление возможных гендерных различий в подгруппах пациентов с различным содержанием FoxP3+ Treg лимфоцитов. Мужчины и женщины в подгруппе 1, как и ожидалось, характеризовались более высокой концентрацией hsCRP в сыворотке ($p=0,022$ и $p=0,026$, соответственно) (табл. 2).

Окружность талии была больше у женщин подгруппы 1 по сравнению с женщинами в подгруппе 2 ($p=0,025$), тогда как у мужчин обеих подгрупп различия по окружности талии отсутствовали. Примечательно, что только в подгруппе 1 пациенты-мужчины характеризовались более низким содержанием ХС-ЛВП по сравнению с женщинами ($p=0,005$). Выявленные гендерные различия по уровню ХС-ЛВП согласуются с данными когортных исследований и международными рекомендациями, однако, как показывают наши данные, эти различия отсутствовали в подгруппе пациентов с содержанием FoxP3+ Treg >3,18% (табл. 2). Кроме того, среди пациентов подгруппы 2 содержание FoxP3+ Treg у мужчин проявляло тенденцию к более высоким значениям, в сравнении с женщинами (рис. 4).

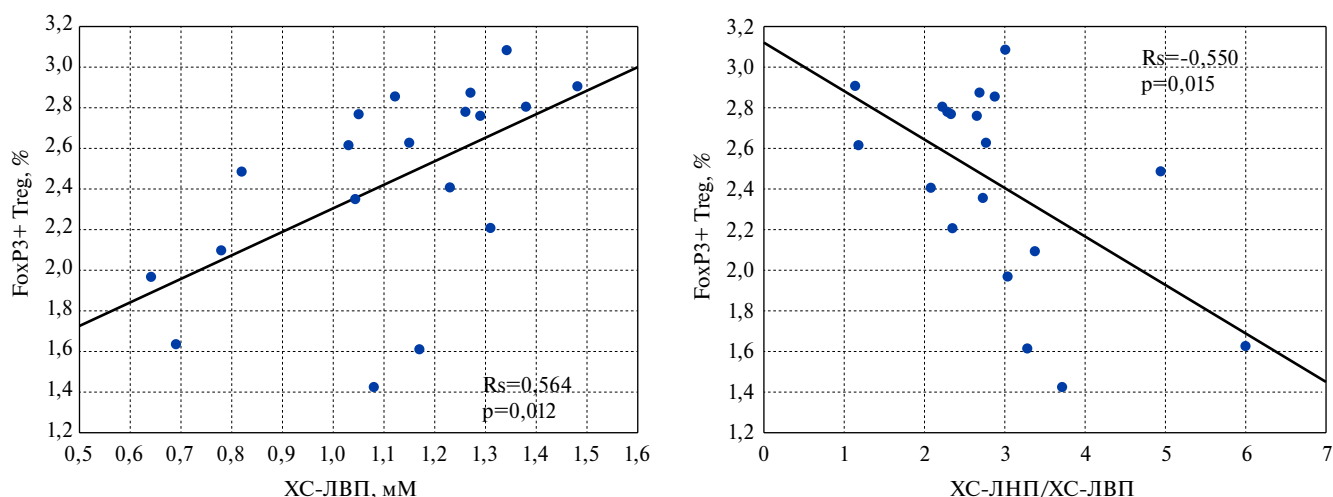


Рис. 5. Взаимосвязи между содержанием FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов и параметрами липидного спектра у пациентов с уровнем FoxP3+ Treg <3,18%.

По данным корреляционного анализа у пациентов с уровнем FoxP3+ Treg <3,18% (подгруппа 1) была выявлена прямая взаимосвязь между содержанием FoxP3+ Treg-лимфоцитов и ХС-ЛВП ($R_s=0,564$; $p=0,012$) и обратная — между содержанием FoxP3+ Treg и соотношением ХС-ЛНП/ХС-ЛВП (рис. 5).

Обсуждение

В настоящее время взаимосвязь между функционированием иммунной системы и структурно-функциональными особенностями жировой ткани не вызывает сомнений [5]. Хотя по данным экспериментальных и клинических исследований показано, что при ожирении имеет место снижение содержания FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов в жировой ткани, широко представленных в стромально-сосудистой фракции жира при нормальном весе [2], сведения о том, как изменяется содержание Treg в периферической крови при ожирении, крайне немногочисленны [1]. Вместе с тем, потенциально они могли бы иметь важное значение для стратификации кардиометаболического риска у пациентов с ожирением, что представляет собой важную и недостаточно изученную научную проблему.

Увеличение содержания hsCRP более 3 мг/л является общепризнанным маркером высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [4]. Имеются данные о том, что CD4+FoxP3+ лимфоциты могут вносить важный вклад в атерогенез, и снижение их содержания ассоциируется с повышенным риском острых коронарных событий [6]. В нашем исследовании мы показали, что снижение содержания Treg при ожирении ниже 3,18% может идентифицировать пациентов с повышенным содержанием hsCRP при высокой чувствительности и специфичности. В отличие от hsCRP, Treg играют защитную роль при развитии метавоспаления при ожирении

и атерогенезе, поэтому выявление факторов, которые потенциально могут влиять на содержание Treg у пациентов с ожирением, представляется важным для разработки возможных подходов к коррекции провоспалительных изменений [7].

Как известно, лептин способен подавлять активность Treg, связываясь со специфическими рецепторами на их поверхности [8]. В нашем исследовании мы не выявили значимых различий концентраций лептина при различном содержании hsCRP или Treg у пациентов с ожирением, хотя, возможно, это связано с небольшим объемом выборки.

В нашей работе мы впервые показали наличие гендерных различий взаимосвязи между количеством циркулирующих Treg с концентрацией ХС-ЛВП у пациентов АГ высокого и очень высокого риска с избыточной массой тела и ожирением 1-й степени. На это указывают данные корреляционного анализа и более высокое содержание ХС-ЛВП у мужчин с Treg >3,18%. Данные исследований последних нескольких лет свидетельствуют о том, что выявленные закономерности имеют патогенетическое обоснование. Метаболизм Treg в значительной степени зависит от окислительного фосфорилирования жирных кислот в митохондриях (в отличие от Т-эффекторов, привязанных к аэробному гликолизу). Показано, что Treg характеризуются высоким уровнем экспрессии скэвенджер-рецепторов класса В типа I (SR-BI) на своей поверхности, что позволяет им связывать и поглощать ЛВП в больших количествах по сравнению с другими популяциями Т-лимфоцитов [9]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе влияния ЛВП на функцию Treg, остаются мало изученными. Выдвигаются предположения, что в роли активаторов Treg могут выступать такие компоненты ЛВП, как олеиновая кислота, апобелок А1 или сфингозин-1-фосфат [9, 10].

Роль пониженного содержания ЛВП как фактора риска неблагоприятных сердечно-сосудистых собы-

тий до настоящего времени не является очевидной. Существующие подходы к коррекции уровня ЛВП (ниацин, фибраты, миметики ЛВП и др.) требуют четкого выделения целевой популяции пациентов для того, чтобы потенциальная польза от назначения препаратов превосходила возможные побочные эффекты терапии [11]. Данные нашего исследования свидетельствуют о том, что низкое содержания FоxP3+ Treg-лимфоцитов может являться одним из возможных биомаркеров для определения пациентов повышенного кардиоваскулярного риска, требующих коррекции сниженного уровня ХС-ЛВП.

Интерес представляют обнаруженные в нашей работе гендерные различия по количеству Treg в подгруппе пациентов с содержанием FоxP3+ Treg >3,18%. Показано, что у женщин воспалительные процессы протекают более активно, чем у мужчин. Современные гипотезы отчасти объясняют это влиянием фактора FоxP3, локализованного в X-хромосоме, и гормональными колебаниями [12]. Все женщины, включенные в наше исследование, были в периоде постменопаузы. В то же время, жировая ткань при ожирении является источником продукции эстрогенов, опосредованной работой фермента ароматазы в белой жировой ткани. Показано, что эстрогены усиливают работу Treg-лимфоцитов [13]. Нами обнаружено, что женщины с содержанием FоxP3+ Treg >3,18% характеризовались меньшей окружностью талии, в сравнении с женщинами с содержанием FоxP3+ Treg <3,18%, тогда как у мужчин различий по окружности талии, которая является косвенным признаком абдоминального ожирения, выявлено не было. С одной стороны, значительный объем абдоминального жирового депо является важным фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, с другой — в ряде случаев может оказывать относительный протективный эффект, способствуя поддержанию функционирования Treg у пациентов с ожирением. Факторы, потенциально

вовлеченные в данный процесс, и возможные механизмы формирования гендерных особенностей работы Treg, требуют дальнейшего изучения в проспективных исследованиях.

В нашей работе различий по частоте выявления СД 2 типа, ИБС, атеросклероза сонных артерий среди пациентов с различным содержанием FоxP3+ Treg-лимфоцитов и hsCRP документировано не было, что может объясняться сравнительно небольшим объемом выборки пациентов и одномоментным характером исследования. Это обстоятельство является ограничением настоящей работы и диктует необходимость проведения дальнейших проспективных исследований.

Заключение

В ходе нашего исследования у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска при наличии избыточной массы тела и ожирения 1-й степени впервые установлена ассоциация между содержанием Treg-лимфоцитов и концентрацией ЛВП, что реализуется именно в группе пациентов с выраженными признаками активации процессов субклинического воспаления. Полученные нами данные свидетельствуют также о наличии гендерных особенностей потенциальных механизмов увеличения содержания FоxP3+ Treg-лимфоцитов выше порогового уровня 3,18%: у мужчин содержание FоxP3+ Treg превышает такое у женщин, несмотря на менее выраженную степень абдоминального ожирения у последних. Документированная в нашем исследовании взаимосвязь параметров иммунометаболизма с маркерами хронического субклинического воспаления у пациентов с АГ и избыточной массой тела/ожирением обосновывает возможность разработки новых подходов к стратификации кардиометаболического риска.

Благодарности. Статья подготовлена в рамках темы фундаментальных исследований № АААА-А15-115123110026-3.

Литература

- Wagner N-M, Brandhorst G, Czepluch F, et al. Circulating regulatory T cells are reduced in obesity and may identify subjects at increased metabolic and cardiovascular risk. *Obesity*. 2013; 21 (3): 461-8. DOI: 10.1002/oby.20087.
- Feuerer M, Herrero L, Cipoletta D, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nature Med*. 2009; 15: 930-9. DOI: 10.1038/nm.2002.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31 (7): 1281-357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 (5): 397-408. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.016.
- Newton R, Priyadarshini B, Turka LA. Immunometabolism of regulatory T cells. *Nat Immunol*. 2016; 17 (6): 618-25. DOI:10.1038/ni.3466.
- Emoto T, Sasaki N, Yamashita T. Regulatory/effector T-cell ratio is reduced in coronary artery disease. *Circ J*. 2014; 78: 2935-41. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0644.
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-7. DOI: 10.1038/nature05485.
- De Rosa V, Procaccini C, Calli G, et al. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. *Immunity*. 2007; 26 (2): 241-55. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.01.011.
- Rueda CM, Rodríguez-Perea AL, Moreno-Fernandez M, et al. High density lipoproteins selectively promote the survival of human regulatory T cells. *J Lipid Res*. 2017; 58 (8): 1514-23. DOI: 10.1194/jlr.M072835.
- Liu G, Yang K, Burns S, et al. S1P1-mTOR axis directs the reciprocal differentiation of TH1 and regulatory T cells. *Nat Immunol*. 2010; 11 (11): 1047-56. DOI: 10.1038/ni.1939.
- Mahdy Ali K, Wonnert A, Huber K, et al. Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol — current therapies and future opportunities. *Br J Pharmacol*. 2012; 167 (6): 1177-94. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.02081.x.
- Nie J, Li YY, Zheng SG, et al. FOXP3+ Treg Cells and Gender Bias in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2015; 6: 493. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00493.
- Kologrivova IV, Vinnitskaya IV, Koshelskaya OA, et al. Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation. *Obesity and metabolism*. 2017; 14 (3): 3-10. (In Russ.) Кологривова И.В., Винницкая И.В., Кошельская О.А. и др. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональное и иммунной регуляции. *Ожирение и метаболизм*. 2017; 14 (3): 3-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/omet201733-10>.