

УДК: 616.12:577.121+616-056.5+616-008.9]-097

**В.А. Сумеркина<sup>1</sup>, Л.Ф. Телешева<sup>1</sup>, Е.С. Головнева<sup>1,2</sup>****ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА  
ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ  
СИНДРОМЕ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ  
КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА, ДИСФУНКЦИЕЙ  
ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И ПРОФИЛЕМ АДИПОКИНОВ**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Челябинск, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ГБУЗ «Многопрофильный центр лазерной медицины»,  
г. Челябинск, Российская Федерация

**Резюме.** *Цель работы* — установить особенности клеточного иммунитета при абдоминальном ожирении (АО) и метаболическом синдроме (МС) и определить взаимосвязи между изучаемыми показателями и компонентами МС, инсулинорезистентностью, уровнем адипокинов. Исследование выполнено на 244 пациентах обоего пола 18-45 лет, распределённых в 4 группы: 1 группа (группа сравнения) — условно здоровые лица без АО, избытка массы тела и дополнительных критериев МС (n=71); 2 группа (АО) — пациенты с изолированным АО (n=32); 3 группа (АО+1) — пациенты с АО и 1 признаком МС (n=63); 4 группа (МС) — пациенты с МС (n=78). Проведено лабораторное определение показателей углеводного, липидного обмена, адипокинов, выполнен расчёт индексов инсулинорезистентности и индекса дисфункции висцеральной жировой ткани. Исследованы показатели клеточного иммунитета (количество лейкоцитов и лейкоформула; лимфоциты субпопуляций CD3+45+, CD3+4+, CD3+8+, CD3+56+, CD3-56+, CD3-19+, CD3+25+ и CD3+HLADR+).

**Результаты** работы демонстрируют воспалительные изменения лейкоцитарной формулы, а также появление активированных лимфоцитов в периферической крови у пациентов групп 2–4. Данные корреляционного анализа позволяют предположить, что механизм формирования изменений клеточного адаптивного иммунитета при АО и МС связан с факторами кардиометаболического риска.

**Выводы.** 1. Изменения клеточного состава периферической крови у пациентов с АО и МС заключаются в повышении числа нейтрофилов, моноцитов и снижении количества лимфоцитов. В группах пациентов АО+1 и МС указанные изменения сопровождаются ростом количества лейкоцитов. 2. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови в группах пациентов АО и АО+1 характеризуется повышением уровня CD3+HLADR+, при МС — в сочетании с повышением уровня CD3+25+ и В-лимфоцитов. 3. Появление при АО и МС активированных лимфоцитов в периферической крови взаимосвязано с факторами кардиометаболического риска (избытком жировой ткани, дислипидемией, гиперлептинемией, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью).

**Ключевые слова:** клеточный иммунитет, абдоминальное ожирение, метаболический синдром, адипокины, факторы кардиометаболического риска

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Сумеркина Вероника Андреевна  
veronika.sumerkina@mail.ru

Дата поступления 01.06.2022 г.

Образец цитирования:

Сумеркина В.А., Телешева Л.Ф., Головнева Е.С. Особенности клеточного иммунитета при абдоминальном ожирении и метаболическом синдроме и их взаимосвязь с факторами кардиометаболического риска, дисфункцией висцеральной жировой ткани и профилем адипокинов. Вестник

уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №3, с. 173–183, DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-173-183

## Введение

Метаболический синдром (МС) является кластером ведущих факторов кардиометаболического риска. Одним из основных механизмов патогенеза отдельных компонентов МС (артериальной гипертензии, дислипидемии, гипергликемии, инсулинорезистентности) рассматривают воспалительный процесс [1, 2]. Вместе с тем сведения о характере системных иммунологических изменений при ожирении и МС неоднозначны [3, 4], а результаты исследований состояния клеточного иммунитета у пациентов с изолированным абдоминальным ожирением (АО) в доступных литературных источниках мы не обнаружили.

В этой связи **целью** настоящей работы было установить особенности клеточного иммунитета при АО и МС и определить взаимосвязи между изучаемыми показателями и компонентами МС, инсулинорезистентностью, уровнем адипокинов.

## Материалы и методы исследования

В исследование было включено 244 пациента обоего пола 18–45 лет, обратившихся на амбулаторный прием к терапевту или кардиологу МБУЗ ГКБ №11 г. Челябинска в 2013–2017 гг. АО (окружность талии >94 см у мужчин и >80 см у женщин) и МС верифицировали согласно Национальным рекомендациям «Диагностика и лечение метаболического синдрома» Российского кардиологического общества, 2009. Пациенты были распределены в 4 группы, сопоставимые по полу и возрасту: 1 группа (группа сравнения) — условно здоровые лица без АО, избытка массы тела и дополнительных критериев МС (n=71); 2 группа (АО) — пациенты с изолированным АО (n=32); 3 группа (АО+1) — пациенты с АО и 1 признаком МС (n=63); 4 группа (МС) — пациенты с МС (n=78).

Лабораторное исследование включало в себя определение в сыворотке крови показателей углеводного (глюкоза, гликозилированный гемоглобин, инсулин), липидного обмена (общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХсЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХсЛПНП), триглицериды), адипокинов (лептин и адипонектин). Рассчитывали индексы инсулинорезистентности НОМА-IR, Тг/ХсЛПВП, TuG, а также показатель дисфункции висцеральной жировой ткани VAI (visceral adiposity index). Количество лейкоцитов и лимфоцитов определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Medonic M20 (Boule Medical A.B., Швеция). Показатели лейкоцитарной формулы определяли при микроскопии мазков крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов проводили в периферической крови, стабилизированной КЗЭДТА, методом проточной цитофлуориметрии на проточном цитометре Navios 2/6 (Beckman Coulter, США) с применением соответствующих конъюгатов моноклональных антител согласно рекомендациям производителя реагентов (Beckman Coulter, США). Были выделены и проанализированы следующие субпопуляции лимфоцитов: Т-лимфоциты (CD3+45+), Т-хелперы (CD3+4+), Т-цитотоксические (CD3+8+), ТНК-лимфоциты (CD3+56+), НК-лимфоциты (CD3-56+), В-лимфоциты (CD3-19+). Анализировали активированный пул клеток с фенотипами CD3+25+ и CD3+HLADR+.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10 (StatSoft, Inc., 2011, США). Данные обрабатывали методами описательной статистики. Для определения различия сравниваемых независимых выборок использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, апостериорное сравнение групп выполнено с помощью критерия Манна-Уитни. Статистические взаимосвязи изучали при помощи непараметрических методов корреляции рангов по Спирмену и Кенделу. Для всех видов анализа критическим уровнем значимости считали значения  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены факторы кардиометаболического риска и профиль адипокинов у исследуемых пациентов.

Таблица 1

Показатели липидного и углеводного обмена, индексы инсулинорезистентности и дисфункции висцеральной жировой ткани, концентрация адипокинов у пациентов с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, Ме ( $Q_{25\%} - Q_{75\%}$ )

Table 1

Parameters of lipid and carbohydrate metabolism, indices of insulin resistance and visceral adipose tissue dysfunction, levels of adipokines in patients with abdominal obesity and metabolic syndrome, Me ( $Q_{25\%} - Q_{75\%}$ )

Показатель / Parameter	Группа сравнения (группа 1, n=71) / Comparison group (group 1, n=71)	АО (группа 2, n=32) / АО (group 2, n=32)	АО+1 (группа 3, n=63) / АО+1 (group 3, n=63)	МС (группа 4, n=78) / MS (group 4, n=78)	p
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	21,0 (19,8-23,1)	25,7 (24,2-27,3)	28,4 (26,2-30,5)	30,8 (28,6-34,2)	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,003$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	5,0 (4,7-5,4)	5,0 (4,8-5,4)	5,3 (4,9-5,6)	5,7 (5,3-6,0)	$P_{1-3} = 0,004$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,026$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$
Гликозилированный гемоглобин, % Glycosylated hemoglobin, %	4,2 (3,9-4,4)	4,4 (4,1-4,8)	4,8 (4,4-5,0)	4,9 (4,5-5,4)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,004$ $P_{2-4} < 0,001$
Инсулин, мкМЕ/мл Insulin, $\mu$ U/ml	9,4 (6,9-27,0)	9,8 (7,0-44,7)	12,4 (7,9-22,5)	15,5 (10,0-26,1)	$P_{1-4} = 0,033$
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	4,4 (4,1-4,8)	4,6 (4,0-5,0)	5,1 (4,2-5,6)	5,9 (5,0-6,5)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,048$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$
ХсЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/l	1,9 (1,4-2,3)	1,7 (1,3-2,4)	1,4 (1,1-1,8)	1,2 (0,9-1,6)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} = 0,008$
ХсЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/l	2,1 (1,8-2,6)	2,5 (2,2-2,7)	2,8 (2,2-3,6)	3,8 (3,2-4,3)	$P_{1-2} = 0,013$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,018$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	0,7 (0,5-1,0)	0,8 (0,6-1,0)	0,8 (0,7-1,3)	1,8 (1,2-2,6)	$P_{1-3} = 0,010$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$
НОМА-IR	2,1 (1,6-6,0)	2,2 (1,6-11,5)	3,0 (1,8-5,4)	4,3 (2,4-7,1)	$P_{1-4} = 0,009$
Тг/ХсЛПВП Triglycerides / HDL cholesterol ratio	0,38 (0,27-0,60)	0,41 (0,29-0,65)	0,68 (0,46-0,89)	1,38 (1,00-2,09)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$

Показатель / Parameter	Группа сравнения (группа 1, n=71) / Comparison group (group 1, n=71)	АО (группа 2, n=32) / АО (group 2, n=32)	АО+1 (группа 3, n=63) / АО+1 (group 3, n=63)	МС (группа 4, n=78) / MS (group 4, n=78)	p
TyG	4,38 (4,19-4,49)	4,35 (4,26-4,49)	4,45 (4,31-4,65)	4,85 (4,61-5,02)	$P_{1-3}=0,002$ $P_{1-4}<0,001$ $P_{2-4}<0,001$ $P_{3-4}<0,001$
VAI	0,62 (0,39-0,92)	0,77 (0,55-1,11)	1,11 (0,76-1,60)	2,33 (1,45-3,49)	$P_{1-3}<0,001$ $P_{1-4}<0,001$ $P_{2-3}=0,002$ $P_{2-4}<0,001$ $P_{3-4}<0,001$
Лептин, нг/мл Leptin, ng/ml	9,15 (5,10-15,10)	16,70 (8,10-23,60)	21,90 (11,70-49,30)	32,80 (11,90-61,90)	$P_{1-2}=0,009$ $P_{1-3}<0,001$ $P_{1-4}<0,001$ $P_{2-3}=0,049$ $P_{2-4}=0,002$
Адипонектин, мкг/мл Adiponectin, µg/ml	8,6 (7,1-12,6)	8,7 (7,1-17,2)	7,3 (6,8-13,2)	7,0 (5,3-9,1)	$P_{1-4}=0,002$ $P_{2-4}=0,014$
Лептин / адипонектин, нг/мкг Leptin / adiponectin, ng/µg	0,96 (0,48-1,56)	1,65 (0,73-2,38)	2,41 (1,25-6,13)	4,05 (1,65-8,78)	$P_{1-3}<0,001$ $P_{1-4}<0,001$ $P_{2-3}=0,016$ $P_{2-4}<0,001$

ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) = масса тела ( $\text{кг}$ ) / рост ( $\text{м}$ )<sup>2</sup>

НОМА-IR = Глюкоза ( $\text{ммоль}/\text{л}$ ) \* Инсулин ( $\text{мкМЕ}/\text{мл}$ ) / 22,5

TyG =  $\ln$  [Триглицериды ( $\text{мг}/\text{дл}$ ) × Глюкоза ( $\text{мг}/\text{дл}$ ) / 2]

VAI мужчины =  $(\text{OT}/39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})) \times \text{Tг}/1,03 \times 1,31/\text{ХсЛПВП}$

VAI женщины =  $(\text{OT}/36,58 + (1,89 \times \text{ИМТ})) \times \text{Tг}/0,81 \times 1,52/\text{ХсЛПВП}$

BMI ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) = weight ( $\text{кг}$ ) / height ( $\text{м}$ )<sup>2</sup>

НОМА-IR = Glucose ( $\text{mmol}/\text{l}$ ) \* Insulin ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ ) / 22,5

TyG =  $\ln$  [Triglycerides ( $\text{mg}/\text{dl}$ ) × Glucose ( $\text{mg}/\text{dl}$ ) / 2]

VAI man =  $(\text{Waist Circumference}/39,68 + (1,88 \times \text{BMI})) \times \text{Triglycerides} / 1,03 \times 1,31 / \text{HDL cholesterol}$

VAI woman =  $(\text{Waist Circumference}/36,58 + (1,89 \times \text{BMI})) \times \text{Triglycerides} / 0,81 \times 1,52 / \text{HDL cholesterol}$

У пациентов с изолированным АО было установлено наличие избыточной массы тела, повышение уровня ХсЛПНП и лептина относительно группы сравнения.

При сочетании АО с одним из критериев МС были определены избыточная масса тела, повышение уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина, общего холестерина, ХсЛПНП и триглицеридов, снижение ХсЛПВП. Также установлены более высокие значения индексов инсулинорезистентности Тг/ХсЛПВП и TyG. Значение индекса VAI у пациентов группы АО+1 свидетельствовало о наличии дисфункции висцеральной жировой ткани и было статистически значимо выше, чем в группах сравнения и АО. Уровень лептина, а также соотношение лептин/адипонектин в группе АО+1 были выше, чем в группах сравнения и АО, что указывает на наличие гиперлептинемии и лептинорезистентности у пациентов с сочетанием АО и 1 из критериев МС.

У пациентов с МС значение индекса массы тела соответствовало ожирению I степени. Уровень глюкозы был выше относительно всех других групп, а гликозилированного гемоглобина — относительно группы сравнения и АО. У пациентов с МС была установлена гиперинсулинемия. Дислипидемия характеризовалась повышением уровня холестерина, ХсЛПНП, триглицеридов и снижением ХсЛПВП относительно других исследуемых групп. В данной группе пациентов лабораторные маркеры свидетельствовали о наличии инсулинорезистентности (повышение НОМА-IR, Тг/ХсЛПВП и TyG). У пациентов с МС установлено повышение уровня лептина, соотношения лептин/адипонектин и снижение концентрации адипонектина относительно группы сравнения и

АО. Индекс VAI при МС был выше, чем в других группах, а его значение свидетельствовало о патологии висцеральной жировой ткани.

Изменения клеточного состава периферической крови у пациентов всех исследуемых групп характеризовались повышением числа нейтрофилов, моноцитов и снижением количества лимфоцитов (таблица 2). Важно отметить, что данные особенности выявлены уже у пациентов с изолированным АО. В группах пациентов АО+1 и МС указанные изменения сопровождались ростом количества лейкоцитов.

Таблица 2

Показатели лейкоцитарной формулы у пациентов с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом,  $M \pm \sigma$ ; Me ( $Q_{25\%} - Q_{75\%}$ )

Table 2

Parameters of white blood cells in patients with abdominal obesity and metabolic syndrome,  $M \pm \sigma$ ; Me ( $Q_{25\%} - Q_{75\%}$ )

Показатель / Parameter	Группа сравнения (группа 1, n=71) / Comparison group (group 1, n=71)	АО (группа 2, n=32) / АО (group 2, n=32)	АО+1 (группа 3, n=63) / АО+1 (group 3, n=63)	МС (группа 4, n=78) / MS (group 4, n=78)	p
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ Leucocytes, $\cdot 10^9/\text{l}$	5,9 (5,2-6,8)	6,4 (6,0-7,7)	6,4 (5,1-7,7)	6,4 (5,9-7,7)	$P_{1-2}=0,031$ $P_{1-3}=0,047$ $P_{1-4}=0,007$
Нейтрофилы, % Neutrophyles, %	53 (48-58)	58 (53-66)	54 (48-62)	59 (54-71)	$P_{1-2}=0,006$ $P_{1-3}=0,042$ $P_{1-4}<0,0001$
Нейтрофилы, тыс/ мкл Neutrophyles, $10^3/\mu\text{l}$	3,0 (2,5-3,5)	3,8 (3,3-4,7)	3,4 (2,7-4,3)	4,0 (3,3-4,8)	$P_{1-2}=0,001$ $P_{1-3}=0,043$ $P_{1-4}<0,0001$
Эозинофилы, % Eosinophyles, %	2 (0-4)	1 (0-2)	2 (0-3)	1 (0-3)	н/з
Эозинофилы, тыс/ мкл Eosinophyles, $10^3/\mu\text{l}$	0,09 (0,00-0,22)	0,06 (0,00-0,12)	0,11 (0,00-0,19)	0,09 (0,00-0,17)	н/з
Базофилы, % Basophyles, %	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	н/з
Базофилы, тыс/мкл Basophyles, $10^3/\mu\text{l}$	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	н/з
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	39 (32-44)	34 (27-37)	36 (29-41)	32 (21-38)	$P_{1-2}=0,006$ $P_{1-3}=0,046$ $P_{1-4}<0,0001$ $P_{3-4}=0,005$
Лимфоциты, тыс/ мкл Lymphocytes, $10^3/\mu\text{l}$	2,2 (1,9-2,7)	2,2 (2,0-2,5)	2,2 (1,7-2,5)	2,1 (1,4-2,5)	$P_{1-4}=0,040$
Моноциты, % Monocytes, %	6 (5-7)	7 (6-8)	7 (5-9)	7 (5-8)	$P_{1-2}=0,009$ $P_{1-3}=0,018$ $P_{1-4}=0,020$
Моноциты, тыс/мкл Monocytes, $10^3/\mu\text{l}$	0,4 (0,3-0,4)	0,5 (0,4-0,6)	0,4 (0,3-0,6)	0,5 (0,4-0,6)	$P_{1-2}<0,001$ $P_{1-3}=0,039$ $P_{1-4}<0,001$

Примечание: н/з – различия статистически незначимые ( $p>0,05$ ).

Результаты корреляционного анализа между показателями лейкоцитарной формулы и факторами кардиометаболического риска свидетельствуют, что при АО число нейтрофилов положительно взаимосвязано с концентрацией общего холестерина ( $r_s=0,36$ ;  $p=0,040$ ). В группе пациентов АО+1 выявлены положительные взаимосвязи количества лейкоцитов с индексом массы тела ( $r_s=0,45$ ;  $p=0,0004$ ), уровнем глюкозы ( $r_s=0,38$ ;  $p=0,003$ ), триглицеридов ( $r_s=0,42$ ;  $p=0,0009$ ) и индексом инсулинорезистентности TyG ( $r_s=0,48$ ;  $p<0,0001$ ). Также установлены статистически значимые положительные корреляционные связи моноцитов с индексом массы тела ( $r_s=0,29$ ;  $p=0,026$ ), триглицеридами ( $r_s=0,33$ ;  $p=0,011$ ), индексами TyG ( $r_s=0,41$ ;  $p=0,001$ ), Тг/ХсЛПВП ( $r_s=0,26$ ;  $p=0,049$ ) и VAI ( $r_s=0,27$ ;  $p=0,047$ ). У пациентов с МС определены положительные взаимосвязи лейкоцитов с концентрацией инсулина ( $r_s=0,35$ ;  $p=0,011$ ), индексом НОМА-IR ( $r_s=0,39$ ;  $p=0,004$ ) и триглицеридами ( $r_s=0,25$ ;  $p=0,038$ ), а также нейтрофилов с инсулином ( $r_s=0,30$ ;  $p=0,032$ ) и отрицательная взаимосвязь между количеством нейтрофилов и уровнем ХсЛПВП ( $r_s=-0,25$ ;  $p=0,037$ ). Содержание лимфоцитов было положительно ассоциировано с ХсЛПВП ( $r_s=0,24$ ;  $p=0,039$ ) и имело отрицательную корреляционную связь с лептином ( $r_s=-0,29$ ;  $p=0,024$ ).

Результаты изучения относительного и абсолютного субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови представлены в таблице 3. У пациентов с изолированным АО, а также в группе АО+1 было выявлено повышение количества лимфоцитов, несущих на поверхности маркер активации CD3+HLADR+. При МС помимо роста числа CD3+HLADR+ лимфоцитов было зафиксировано более высокое относительное и абсолютное количество CD3-19+ лимфоцитов, чем в группе сравнения. Уровень активированных лимфоцитов CD3+25+ при МС превышал значение в группе сравнения и группе АО.

Анализ взаимосвязей между субпопуляционным составом лимфоцитов периферической крови пациентов исследуемых групп и антропометрическими, биохимическими показателями, маркерами инсулинорезистентности и дисфункции висцеральной жировой ткани, относящимися к факторам кардиометаболического риска, показал наличие следующих особенностей.

У пациентов с изолированным АО установлены статистически значимые положительные корреляционные связи между числом лимфоцитов с фенотипом CD3+HLADR+ и индексом массы тела ( $r_s=0,42$ ;  $p=0,036$ ), концентрацией инсулина ( $r_s=0,51$ ;  $p=0,012$ ), индексом инсулинорезистентности НОМА-IR ( $r_s=0,47$ ;  $p=0,022$ ).

В группе пациентов АО+1 выявлены отрицательные корреляционные связи средней силы между числом CD3+56+ лимфоцитов и концентрацией лептина ( $r_s=-0,34$ ;  $p=0,023$ ), а также соотношением лептин/адипонектин ( $r_s=-0,36$ ;  $p=0,018$ ). Количество лимфоцитов CD3+HLADR+, как и в группе АО, было положительно взаимосвязано с уровнем инсулина ( $r_s=0,33$ ;  $p=0,038$ ) и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR ( $r_s=0,32$ ;  $p=0,045$ ).

У пациентов с МС были определены положительные корреляционные связи числа CD3+4+ лимфоцитов с триглицеридами ( $r_s=0,37$ ;  $p=0,009$ ) и маркерами инсулинорезистентности Тг/ХсЛПВП ( $r_s=0,32$ ;  $p=0,029$ ), TyG ( $r_s=0,36$ ;  $p=0,013$ ), маркером дисфункции висцеральной жировой ткани VAI ( $r_s=0,29$ ;  $p=0,048$ ). Количество CD3+56+ лимфоцитов имело отрицательную взаимосвязь с концентрацией лептина ( $r_s=-0,33$ ;  $p=0,047$ ) и соотношением лептин/адипонектин ( $r_s=-0,38$ ;  $p=0,034$ ). Содержание лимфоцитов, экспрессирующих маркер поздней активации HLADR, было положительно взаимосвязано с концентрацией ХсЛПВП ( $r_s=0,40$ ;  $p=0,006$ ).

Полученные нами результаты согласуются с литературными данными о повышении уровня лейкоцитов [5], нейтрофилов [6] и моноцитов при МС [7, 8]. Факторы кардиометаболического риска в известной степени ассоциированы с активацией воспаления, что подтверждают результаты выполненного корреляционного анализа. В нашей работе число лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов взаимосвязано с такими компонентами МС, как индекс массы тела, уровень гликемии, инсулина и инсулинорезистентность, концентрация липидов, лептина, а также индекс VAI, отражающий дисфункцию висцеральной жировой ткани. В научном сообществе предложена гипотеза о повышении риска развития МС по мере роста количества лейкоцитов в периферической крови. Важно подчеркнуть, что при изолированном АО нами определена взаимосвязь только между числом нейтрофилов и концентрацией общего холестерина, в то время как у пациентов с АО+1 и МС число корреляционных связей между показателями

лейкоформулы и компонентами МС увеличивается. Также наши результаты соответствуют распространенной точке зрения, что инсулинорезистентность может вызывать повышение числа лейкоцитов [5, 9, 10].

Таблица 3

Субпопуляции лимфоцитов у пациентов с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом,

Me ( $Q_{25\%} - Q_{75\%}$ )

Table 3

Lymphocyte subpopulation in patients with abdominal obesity and metabolic syndrome,

Me ( $Q_{25\%} - Q_{75\%}$ )

Показатель / Parameter	Группа сравнения (группа 1, n=71) / Comparison group (group 1, n=71)	АО (группа 2, n=32) / AO (group 2, n=32)	АО+1 (группа 3, n=63) / AO+1 (group 3, n=63)	МС (группа 4, n=78) / MS (group 4, n=78)	p
CD3+45+, %	77 (72-81)	77 (69-82)	77 (71-81)	77 (72-81)	н/з
CD3+45+, кл/мкл / cells/ $\mu$ l	1669 (1446-2009)	1703 (1441-1884)	1744 (1387-1959)	1790 (1497-2120)	н/з
CD3+4+, %	47 (41-51)	42 (39-48)	42 (38-49)	44 (37-51)	н/з
CD3+4+, кл/мкл / cells/ $\mu$ l	995 (847-1275)	950 (823-1066)	960 (844-1117)	1055 (809-1406)	н/з
CD3+8+, %	26 (19-29)	25 (22-34)	28 (24-30)	26 (20-31)	н/з
CD3+8+, кл/мкл / cells/ $\mu$ l	560 (446-627)	554 (475-712)	613 (491-758)	575 (434-794)	н/з
ИРИ IRI	1,8 (1,4-2,6)	1,7 (1,2-2,0)	1,6 (1,4-1,9)	1,8 (1,3-2,9)	н/з
CD3+56+, %	3,3 (2,0-5,2)	2,7 (2,0-5,7)	3,2 (2,1-6,3)	4,1 (2,4-6,8)	н/з
CD3+56+, кл/мкл / cells/ $\mu$ l	78 (49-102)	67 (41-116)	77 (42-147)	100 (53-167)	н/з
CD3-56+, %	8 (4-12)	9 (6-13)	8 (5-14)	9 (5-13)	н/з
CD3-56+, кл/мкл / cells/ $\mu$ l	159 (103-277)	198 (149-303)	174 (107-336)	192 (118-258)	н/з
CD3-19+, %	9 (8-12)	9 (8-13)	10 (7-12)	11 (8-14)	$P_{1-4}=0,025$
CD3-19+, кл/мкл / cells/ $\mu$ l	202 (152-267)	207 (178-270)	219 (166-281)	241 (192-336)	$P_{1-4}=0,016$
CD3+25+, %	2,3 (1,3-3,6)	1,6 (1,1-3,8)	2,9 (1,6-5,7)	3,0 (2,0-4,5)	$P_{1-4}=0,020$ $P_{2-4}=0,040$
CD3+25+, кл/мкл / cells/ $\mu$ l	48 (33-82)	35 (23-85)	56 (37-122)	71 (51-113)	$P_{1-4}=0,006$ $P_{2-4}=0,031$
CD3+HLADR+, %	0,9 (0,5-1,3)	1,2 (0,7-1,8)	1,2 (0,8-2,8)	1,8 (0,7-3,0)	$P_{1-2}=0,038$ $P_{1-3}=0,001$ $P_{1-4}<0,0001$
CD3+HLADR+, кл/ мкл / cells/ $\mu$ l	18 (9-29)	25 (15-44)	33 (18-57)	42 (20-60)	$P_{1-3}<0,001$ $P_{1-4}<0,0001$

Примечание: н/з – различия статистически незначимые ( $p>0,05$ ).

Повышение количества моноцитов при ожирении и МС продемонстрировано в ряде клинических и экспериментальных научных трудов [11], что подтвердилось и в наших группах пациентов. В работах зарубежных авторов установлена взаимосвязь числа моноцитов с индексом массы тела, окружностью талии, триглицеридами, гликозилированным гемоглобином, наличием артериальной гипертензии и отрицательная корреляция с ХсЛПВП [12, 13, 14]. В выполненном исследовании

количество моноцитов было ассоциировано с индексом массы тела, триглицеридами, индексами инсулинорезистентности Тг/ХсЛПВП и ТуG, индексом VAI.

Наши результаты согласуются с данными других исследователей, которые определили снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов и их функциональной активности по мере нарастания ожирения [15]. В работе, выполненной на пациентах молодого возраста с морбидным ожирением [16], было установлено снижение количества зрелых CD3<sup>+</sup> лимфоцитов, нарушение процессов созревания иммунокомпетентных клеток, повышение содержания цитотоксических лимфоцитов, усиление процессов поздней активации, готовности к апоптозу и усиление процессов спонтанного и стимулированного апоптоза.

Выявленные взаимосвязи позволяют сделать вывод о возможных механизмах формирования изменений клеточного адаптивного иммунитета.

## Выводы

1. Изменения клеточного состава периферической крови у пациентов с АО и МС заключаются в повышении числа нейтрофилов, моноцитов и снижении количества лимфоцитов. В группах пациентов АО+1 и МС указанные изменения сопровождаются ростом количества лейкоцитов.

2. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови в группах пациентов АО и АО+1 характеризуется повышением уровня CD3<sup>+</sup>HLADR<sup>+</sup>, при МС — в сочетании с повышением уровня CD3<sup>+</sup>25<sup>+</sup> и В-лимфоцитов.

3. Появление при АО и МС активированных лимфоцитов в периферической крови взаимосвязано с факторами кардиометаболического риска (избытком жировой ткани, дислипидемией, гиперлептинемией, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Formanowicz D., Rybarczyk A., Radom M. et al. A role of inflammation and immunity in essential hypertension—modeled and analyzed using Petri nets. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, Vol. 21: 3348. DOI: 10.3390/ijms21093348.

2. Janowska J., Chudek J., Olszanecka-Glinianowicz M. et al. Interdependencies among selected pro-inflammatory markers of endothelial dysfunction, C-peptide, anti-inflammatory interleukin-10 and glucose metabolism disturbance in obese women. *Int. J. Med. Sci.* 2016, Vol. 13 (7), pp. 490-499. DOI: 10.7150/ijms.14110.

3. Zhuang Y., Zhang J., Li Y. et al. B lymphocytes are predictors of insulin resistance in women with gestational diabetes mellitus. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets.* 2019, Vol. 19 (3), pp. 358-366. DOI: 10.2174/1871530319666190101130300.

4. Fu S., Yao Y., Lv F. et al. Associations of immunological factors with metabolic syndrome and its characteristic elements in Chinese centenarians. *J. Transl. Med.* 2018, Vol. 16: 315. DOI: 10.1186/s12967-018-1691-4.

5. Zhou P., Meng Z., Liu M. et al. The associations between leukocyte, erythrocyte or platelet, and metabolic syndrome in different genders of Chinese. *Medicine.* 2016, Vol. 95 (44): 5189. DOI: 10.1097/MD.0000000000005189.

6. Bonamichi B.D.S.F., Lee J. Unusual suspects in the development of obesity induced inflammation and insulin resistance: NK cells, iNKT cells, and ILCs. *Diabetes Metab. J.* 2017, Vol. 41, pp. 229-250. DOI: 10.4093/dmj.2017.41.4.229.

7. Uslu A.U., Sekin Y., Tarhan G. et al. Evaluation of monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in the presence and severity of metabolic syndrome. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2018, Vol. 24 (5), pp. 828-833. DOI: 10.1177/1076029617741362.

8. Bahadir A., Baltaci D., Türker Y. et al. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio indicative of inflammatory state in patients with obesity and metabolic syndrome? *Anatol. J. Cardiol.* 2015. Vol. 15, pp. 816-822. DOI: 10.5152/akd.2014.5787.

9. Yang H., Fu Y.-Q., Yang B. et al. Positive association between the metabolic syndrome and white blood cell counts in Chinese. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2017. Vol. 26 (1), pp. 141-147. DOI: 10.6133/apjcn.102015.13.

10. Shin G., Jang K., Kim M. et al. Inflammatory markers and plasma fatty acids in predicting WBC level alterations in association with glucose-related markers: a cross-sectional study. *Front. Immunol.*



2020. Vol. 11: 629. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00629.

11. Liu Y.-Y., Luo J., Cai R. et al. Macrophage depletion improves endothelial insulin resistance and protects against cardiovascular injury in salt-sensitive hypertension. *BioMed Research International*. Vol. 2020: 5073762. DOI: 10.1155/2020/5073762.

12. Friedrich K., Sommer M., Strobel S. et al. Perturbation of the monocyte compartment in human obesity. *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10: 1874. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01874.

13. Siedlinski M., Jozefczuk E., Xu X. et al. White blood cells and blood pressure a Mendelian randomization study. *Circulation*. 2020. Vol. 141 (16), pp. 1307–1317. DOI: 10.1161/circulationaha.119.045102.

14. Delaney J.A.C., Olson N.C., Sitlani C.M. et al. Natural killer cells, gamma delta T cells and classical monocytes are associated with systolic blood pressure in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *BMC Cardiovasc. Disord.* 2021. Vol. 21: 45. DOI: 10.1186/s12872-021-01857-2.

15. Трошина И.А., Гагина Т.А., Петров И.М. и др. Метаболический синдром как проявление взаимосвязи нервной, эндокринной и иммунной систем. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия Биология, клиническая медицина*. 2006.Т.4(3),с.92-101. <https://nsu.ru/xmlui/bitstream/handle/nsu/1884/19.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

16. Гусова З.Р., Дзантиева Е.О., Хрипун И.А. Иммунологические аспекты ожирения. *Альманах клинической медицины*. 2015. Спецвыпуск 1, сс. 30–35.

#### Авторы

Сумеркина Вероника Андреевна

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ

454092, Российская Федерация, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

[veronika.sumerkina@mail.ru](mailto:veronika.sumerkina@mail.ru)

Телешева Лариса Федоровна

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры Микробиологии, вирусологии и иммунологии

454092, Российская Федерация, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Головнева Елена Станиславовна

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры Нормальной физиологии им. акад. Ю.М. Захарова

ГБУЗ «Многопрофильный центр лазерной медицины», г. Челябинск

454092, Российская Федерация, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

*V.A. Sumerkina<sup>1</sup>, L.F. Telesheva<sup>1</sup>, E.S. Golovneva<sup>1,2</sup>*

## FEATURES OF THE IMMUNE SYSTEM CELLS IN ABDOMINAL OBESITY AND METABOLIC SYNDROME AND THEIR ASSOCIATIONS WITH FACTORS OF CARDIOMETABOLIC RISK, VISCERAL ADIPOSE TISSUE DYSFUNCTION AND ADIPOKINES

<sup>1</sup> South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation;

<sup>2</sup> Multidisciplinary Center of Laser medicine, Chelyabinsk, Russian Federation

**Abstract.** *The aim* of this work was to establish the features of the immune system cells in abdominal obesity (AO) and metabolic syndrome (MS) and to determine the associations between the studied

parameters and MS components, insulin resistance, and the level of adipokines. 244 patients of both sexes aged 18–45 years were included. The patients were divided into 4 groups: group 1 (comparison group) — healthy individuals without AO, excess body weight and additional MS components (n=71); group 2 (AO) — patients with isolated AO (n=32); group 3 (AO+1) — patients with AO and 1 component of MS (n=63); group 4 (MS) — patients with MS (n=78). The laboratory investigation included determination of parameters of carbohydrate, lipid metabolism, adipokines. The calculation of insulin resistance indices and the index of dysfunction of visceral adipose tissue were performed. The parameters of cell immunity were studied (the number of leukocytes and leukocyte formula; the subpopulations of lymphocytes — CD3+45+, CD3+4+, CD3+8+, CD3+56+, CD3-56+, CD3-19+, CD3+25+ and CD3+HLADR+ ). **The results** of this work demonstrate inflammatory changes in the leukocyte formula, as well as the appearance of activated lymphocytes in peripheral blood in patients of groups 2–4. Correlation analysis results suggest that the mechanism of formation of changes in cell adaptive immunity in AO and MS is associated with cardiometabolic risk factors. **Conclusions.** 1. Changes in the leukocytes composition in peripheral blood in patients with AO and MS are an increase in the number of neutrophils, monocytes and a decrease in the number of lymphocytes. In the groups AO+1 and MS these changes are accompanied by an increase in the number of leukocytes. 2. The subpopulations of peripheral blood lymphocytes in the groups AO and AO+1 are characterized by an increase in the level of CD3+HLADR+. In patients with MS - in combination with an increase in the level of CD3+25+ and B-lymphocytes. 3. The appearance of activated lymphocytes in the peripheral blood in the groups AO and MS is associated with cardiometabolic risk factors (excess adipose tissue, dyslipidemia, hyperleptinemia, hyperinsulinemia, and insulin resistance).

**Keywords:** cell immunity, abdominal obesity, metabolic syndrome, adipokines, cardiometabolic risk factors

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Veronika A. Sumerkina

veronika.sumerkina@mail.ru

Received 01.06.2022

For citation:

Sumerkina V.A., Telesheva L.F., Golovneva E.S. Features of the immune system cells in abdominal obesity and metabolic syndrome and their associations with factors of cardiometabolic risk, visceral adipose tissue dysfunction and adipokines. *Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science.* 2022, Vol. 19, no. 3, pp. 173–183. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-173-183 (In Russ)

## REFERENCES

1. Formanowicz D., Rybarczyk A., Radom M. et al. A role of inflammation and immunity in essential hypertension—modeled and analyzed using Petri nets. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, Vol. 21: 3348. DOI: 10.3390/ijms21093348.
2. Janowska J., Chudek J., Olszanecka-Glinianowicz M. et al. Interdependencies among selected pro-inflammatory markers of endothelial dysfunction, C-peptide, anti-inflammatory interleukin-10 and glucose metabolism disturbance in obese women. *Int. J. Med. Sci.* 2016, Vol. 13 (7), pp. 490-499. DOI: 10.7150/ijms.14110.
3. Zhuang Y., Zhang J., Li Y. et al. B lymphocytes are predictors of insulin resistance in women with gestational diabetes mellitus. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets.* 2019, Vol. 19 (3), pp. 358-366. DOI: 10.2174/1871530319666190101130300.
4. Fu S., Yao Y., Lv F. et al. Associations of immunological factors with metabolic syndrome and its characteristic elements in Chinese centenarians. *J. Transl. Med.* 2018, Vol. 16: 315. DOI: 10.1186/s12967-018-1691-4.
5. Zhou P., Meng Z., Liu M. et al. The associations between leukocyte, erythrocyte or platelet, and metabolic syndrome in different genders of Chinese. *Medicine.* 2016, Vol. 95 (44): 5189. DOI: 10.1097/MD.0000000000005189.

6. Bonamichi B.D.S.F., Lee J. Unusual suspects in the development of obesity induced inflammation and insulin resistance: NK cells, iNKT cells, and ILCs. *Diabetes Metab. J.* 2017, Vol. 41, pp. 229-250. DOI: 10.4093/dmj.2017.41.4.229.
7. Uslu A.U., Sekin Y., Tarhan G. et al. Evaluation of monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in the presence and severity of metabolic syndrome. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2018, Vol. 24 (5), pp. 828-833. DOI: 10.1177/1076029617741362.
8. Bahadir A., Baltaci D., Türker Y. et al. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio indicative of inflammatory state in patients with obesity and metabolic syndrome? *Anatol. J. Cardiol.* 2015. Vol. 15, pp. 816-822. DOI: 10.5152/akd.2014.5787.
9. Yang H., Fu Y.-Q., Yang B. et al. Positive association between the metabolic syndrome and white blood cell counts in Chinese. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2017. Vol. 26 (1), pp. 141-147. DOI: 10.6133/apjcn.102015.13.
10. Shin G., Jang K., Kim M. et al. Inflammatory markers and plasma fatty acids in predicting WBC level alterations in association with glucose-related markers: a cross-sectional study. *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11: 629. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00629.
11. Liu Y.-Y., Luo J., Cai R. et al. Macrophage depletion improves endothelial insulin resistance and protects against cardiovascular injury in salt-sensitive hypertension. *BioMed Research International.* Vol. 2020: 5073762. DOI: 10.1155/2020/5073762.
12. Friedrich K., Sommer M., Strobel S. et al. Perturbation of the monocyte compartment in human obesity. *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10: 1874. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01874.
13. Siedlinski M., Jozefczuk E., Xu X. et al. White blood cells and blood pressure a Mendelian randomization study. *Circulation.* 2020. Vol. 141 (16), pp. 1307–1317. DOI: 10.1161/circulationaha.119.045102.
14. Delaney J.A.C., Olson N.C., Sitlani C.M. et al. Natural killer cells, gamma delta T cells and classical monocytes are associated with systolic blood pressure in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *BMC Cardiovasc. Disord.* 2021. Vol. 21: 45. DOI: 10.1186/s12872-021-01857-2.
15. Troshina I.A., Gagina T.A., Petrov I.M., Medvedeva I.V. Metabolic syndrome as a manifestation of the relationship of the nervous, endocrine and immune systems. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Biologiya, klinicheskaja medicina = Bulletin of Novosibirsk State University. Series Biology, Clinical Medicine*, 2006, Vol. 4(3), pp. 92-101 (in Russ)
16. Gusova Z.R., Dzantjeva E.O., Khripun I.A. Immunological aspects of obesity. *Al'manah klinicheskoy mediciny = Almanach of Clinical Medicine*, 2015, Suppl. 1, pp. 30-35 (in Russ)

#### Authors

Veronika A. Sumerkina

South-Ural State Medical University

PhD, Leading Researcher of Central Scientific Research Laboratory

64, Vorovskogo st., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092

veronika.sumerkina@mail.ru

Larisa F. Telesheva

South-Ural State Medical University

MD, Professor, Professor of Department of Microbiology, Virology and Immunology

64, Vorovskogo st., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092

Elena S. Golovneva

South-Ural State Medical University

MD, Professor, Professor Department of Normal Physiology named after academician Yu.M. Zakharov

Multidisciplinary Center of Laser medicine, Chelyabinsk

64, Vorovskogo st., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092