

**СУБПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ В ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ,  
ТИМУСНОЙ И ПОДКОЖНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ  
ВЫРАЖЕННОМ КОРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ У ПАЦИЕНТОВ С  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Кологривова И. В.<sup>1</sup>,  
Дмитрюков А. А.<sup>1</sup>,  
Нарыжная Н. В.<sup>1</sup>,  
Кошельская О. А.<sup>1</sup>,  
Харитонов О. А.<sup>1</sup>,  
Выросткова А. И.<sup>1</sup>,  
Евтушенко В. В.,  
Крапивина А. С.<sup>1</sup>,  
Рябченко П. Е.<sup>2</sup>,  
Сусллова Т. Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия.

**LYMPHOCYTE SUBSETS IN EPICARDIAL, THYMIC AND  
SUBCUTANEOUS ADIPOSE TISSUE DURING ADVANCED CORONARY  
ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY  
DISEASE**

Kologrivova I. V. <sup>a</sup>,  
Dmitriukov A. A. <sup>a</sup>,  
Naryzhnaya N. V. <sup>a</sup>,  
Koshelskaya O. A. <sup>a</sup>,  
Kharitonova O. A. <sup>a</sup>,  
Vyrostkova A. I. <sup>a</sup>,  
Evtushenko V. V. <sup>a</sup>,  
Krapivina A. S. <sup>a</sup>,  
Riabchenko P. E. <sup>b</sup>,  
Suslova T. E. <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

<sup>b</sup> Siberian State Medical University.

### Резюме

Обсуждается важная роль эпикардальной (ЭЖТ) и тимусной (ТЖТ) жировой ткани в развитии атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Целью данной работы стало исследование субпопуляций лимфоцитов и свойств FoxP3<sup>+</sup> Treg-лимфоцитов в эпикардальной, тимусной и подкожной жировой ткани в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза у пациентов с хронической ИБС. Обследовано 24 пациента с ИБС (21 мужчина; средний возраст 65,0 (58,0; 68,0) лет), имеющих показания для проведения хирургической операции на открытом сердце. В образцах ЭЖТ, ТЖТ и подкожной жировой ткани (ПЖТ) методом проточной цитометрии с визуализацией определяли содержание CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, В-лимфоцитов, NK- и NKT-клеток, а также оценивали долю CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>FoxP3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>FoxP3<sup>+</sup> Т регуляторных лимфоцитов (Treg), и долю Treg с транслокацией FoxP3 в ядро. В зависимости от выраженности атеросклероза, оцененной по данным селективной ангиографии и расчетному индексу Gensini Score, пациенты были разделены на две группы: группа 1 – пациенты с Gensini Score < 65 баллов; группа 2 – пациенты с Gensini Score ≥ 65 баллов (наиболее выраженный и распространенный коронарный атеросклероз). В ЭЖТ для пациентов группы 2 было характерно большее относительное содержание CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>Treg клеток с внутриядерной транслокацией FoxP3, а в ТЖТ – большее содержание CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и NK-клеток и меньшее – двойных позитивных CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. Также в ТЖТ выявлена тенденция к снижению относительного содержания CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup> Treg клеток с внутриядерной транслокацией FoxP3 по сравнению с пациентами группы 1. Уровень ядерной транслокации FoxP3 в CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup> Treg клетках ТЖТ был обратно взаимосвязан с долей CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов ( $r_s = -0,653$ ;  $p = 0,012$ ) и NK-клеток ( $r_s = -0,723$ ;  $p = 0,003$ ) в ТЖТ, и прямо – с долей двойных позитивных CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в ТЖТ ( $r_s = 0,567$ ;  $p = 0,034$ ) и значением отношения окружности талии к окружности бедер ( $r_s = -0,474$ ;  $p = 0,041$ ). Требуется проведение дальнейших исследований для изучения молекулярных механизмов реализации данных взаимосвязей у пациентов с коронарным атеросклерозом и хронической ИБС.

**Ключевые слова:** FoxP3<sup>+</sup> Т-регуляторные лимфоциты, субпопуляции лимфоцитов, NK-клетки, атеросклероз, эпикардальная жировая ткань, тимус.

### Abstract

The important role of epicardial (EAT) and thymic (TAT) adipose tissue in the development of atherosclerosis in patients with coronary artery disease (CAD) is widely discussed. The purpose of the study was to investigate the lymphocytes subsets and FoxP3<sup>+</sup> Treg lymphocytes in epicardial, thymic and subcutaneous adipose tissue depending on the severity of coronary atherosclerosis in patients with chronic CAD. We examined 24 patients with CAD (21 men; mean age 65.0 (58.0; 68.0) years) scheduled for open-heart surgery. In samples of EAT, TAT and subcutaneous adipose tissue (SAT), the content of CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, B-lymphocytes, NK- and NKT-cells, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>FoxP3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>FoxP3<sup>+</sup> T regulatory lymphocytes (Treg) and a proportion of Tregs with FoxP3 nuclear translocation was determined by imaging flow cytometry. Depending on the severity of atherosclerosis, assessed according to Gensini Score, patients were divided into groups: group 1 – patients with Gensini Score<65; group 2 – patients with Gensini Score≥65. Patients in group 2 had higher frequency of EAT CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>Treg with FoxP3 nuclear translocation, TAT CD8<sup>+</sup> T lymphocytes and NK cells, a lower content of TAT double positive CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T lymphocytes, and a tendency towards a decrease of frequency of TAT CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>Treg with FoxP3 nuclear translocation compared to patients in group 1. The level of nuclear translocation of FoxP3 in CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>Treg cells in TAT was inversely related to the proportion of CD8<sup>+</sup> T lymphocytes ( $r_s=-0.653$ ;  $p=0.012$ ) and NK cells ( $r_s=-0.723$ ;  $p=0.003$ ) in TAT, and directly – to the proportion of double positive CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T-lymphocytes in TAT ( $r_s=0.567$ ;  $p=0.034$ ) and the value of the waist-to-hip ratio ( $r_s=-0.474$ ;  $p=0.041$ ). Further research is required to study the molecular mechanisms of these relationships in patients with coronary atherosclerosis and chronic coronary artery disease.

**Keywords:** FoxP3<sup>+</sup> T regulatory lymphocytes, lymphocytes subsets, NK-cells, atherosclerosis, epicardial adipose tissue, thymus.

## 1 Введение

В настоящее время важная роль жировой ткани в регуляции метаболизма, процессов репродукции, иммунорегуляции и увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний является общепризнанной. Кроме того, установлено, что свойства различных жировых депо разнятся, как по характеристикам адипоцитов, основных клеточных элементов жировой ткани, так и по составу клеток стромально-сосудистой фракции жировой ткани, которые очень тесно взаимодействуют с адипоцитами [4].

Отличительной чертой висцеральной жировой ткани является значительная доля в ней FoxP3<sup>+</sup> Т-регуляторных (Treg)-лимфоцитов, которые в норме могут составлять до 50% от всех CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [15]. FoxP3 является основным транскрипционным фактором Treg, что подразумевает необходимость его транслокации в ядро для участия Treg-лимфоцитов в подавлении иммунного ответа и воспаления [10]. В последнее время обсуждается наличие субпопуляций Treg-лимфоцитов с высокой и низкой экспрессией молекулы CD25 (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>FoxP3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>FoxP3<sup>+</sup>Treg), которые, по-видимому, представляют собой клетки на различных стадиях зрелости. Причем, увеличение доли клеток с низкой экспрессией CD25 оказалось характерным для пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями [2].

Следует признать, что для пациентов с сердечно-сосудистой патологией, в том числе, атеросклеротической природы, важнейшую роль играет морфология и функциональная активность эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) [3]. ЭЖТ непосредственно прилежит к ткани миокарда и имеет с ней общее кровоснабжение. Несмотря на то, что адипоциты ЭЖТ имеют морфологию, свойственной белой жировой ткани, они обладают рядом черт бурой жировой ткани, что определяет их уникальность [7]. У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) ЭЖТ характеризуется более выраженным воспалением по сравнению с подкожной жировой тканью (ПЖТ) и висцеральными жировыми депо [7]. Однако на сегодняшний день получено крайне мало данных о вовлеченности лимфоцитарного звена иммунной системы в модуляцию воспаления в ЭЖТ у пациентов с ИБС, а также о взаимосвязи выраженности коронарного атеросклероза с долей иммуносупрессорных FoxP3<sup>+</sup> Т-регуляторных лимфоцитов в составе стромально-сосудистой фракции ЭЖТ.

Жировая ткань тимуса (ТЖТ) представляет собой наименее изученное в функциональном аспекте депо жировой ткани, начиная с того, что отсутствует однозначное мнение о происхождении тимусных адипоцитов [9]. При этом показано, что тимус в зрелом возрасте сохраняет очаги функциональной активности. FoxP3<sup>+</sup> Treg-лимфоциты, в свою очередь, оказались способными к рециркуляции в тимус. Рециркулировавшие Treg могут подавлять развитие Treg-лимфоцитов *de novo* и, таким образом, способствовать срыву аутоиммунной толерантности, что особенно актуально у пациентов с ИБС и атеросклерозом [1, 6], однако взаимосвязь клеточного состава ТЖТ с

выраженностью коронарного атеросклероза по-прежнему остается неизученной.

Целью данной работы стало исследование состава субпопуляций лимфоцитов и свойств FoxP3<sup>+</sup> Treg-лимфоцитов в эпикардальной, тимусной и подкожной жировой ткани в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза у пациентов с хронической ИБС.

## 2 Материалы и методы

Проведено наблюдательное одноцентровое одномоментное исследование на базе института (директор – директор). В исследование вошло 24 пациента с ИБС, имеющие показания для проведения хирургической операции на открытом сердце. Все исследования и манипуляции были проведены в рамках Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом института (протокол № 241 от 09.03.2023 г.). Все пациенты, вошедшие в исследование, подписали добровольное информированное согласие. Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 40 до 70 лет; наличие верифицированного диагноза хронической ИБС со стабильной стенокардией II – III ФК; наличие показаний для проведения селективной ангиографии и проведения кардиохирургического вмешательства на открытом сердце. Критерии исключения из исследования: острые атеросклеротические осложнения или проведение хирургического вмешательства в течение последних 6 месяцев; любое острое воспалительное заболевание или хроническое заболевание в стадии обострения; хроническая болезнь почек выше с3б; любое онкологическое или гематологическое заболевание; отказ от участия в исследовании.

Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию. Как минимум за неделю до хирургического вмешательства всем пациентам была выполнена селективная ангиография на ангиографическом комплексе Artis one и Digitron-3NAC компьютерной системе (Siemens Shenzhen Magnetic Resonance Ltd., Shenzhen, China). На основании данных ангиографии оценивали выраженность коронарного атеросклероза путем расчета индекса Gensini Score [13].

Материалом для исследования служили образцы ЭЖТ, ПЖТ и ТЖТ, взятые в ходе операционного вмешательства, массой 0,2 – 1 г. Транспортировку образцов в лабораторию осуществляли в течение 15 минут после помещения жировой ткани в среду M199. Выделение стромально-сосудистой фракции жировой ткани проводили следующим образом: образцы жировой ткани механически измельчали, добавляли раствор коллагеназы I типа в буфере Кребса-Рингера (1 мг/мл, ПанЭко, Россия) и помещали в термостат при 37 °C и постоянном мягком перемешивании; затем добавляли раствор Кребса-Рингера в соотношении 1:1 для нейтрализации коллагеназы; полученную

суспензию клеток пропускали через нейлонный фильтр (Falcon Cell strainer, диаметр пор 100 мкм), центрифугировали 5 мин при 400g, пропускали через нейлонный фильтр (Falcon Cell strainer, диаметр пор 700 мкм), центрифугировали 5 мин при 400g и ресуспендировали осадок в полной среде RPMI 1640 (10% фетальной бычьей сыворотки; 1% L-глутамин; 1% пенициллина/стрептомицина).

Суспензию клеток стромально-сосудистой фракции ЭЖТ, ПЖТ и ТЖТ аликвотировали по 100 мкл и проводили окрашивание основных субпопуляций лимфоцитов и NK-клеток (использовали коктейль моноклональных антител: анти-CD3-FITC; анти-CD16/CD56-PE; анти-CD45-PerCP-Cy5.5; анти-CD4-PE-Cy7; анти-CD19-APC; анти-CD8-APC-Cy7; BD, США), а также FoxP3<sup>+</sup> Treg-лимфоцитов. Для окрашивания поверхностных маркеров FoxP3<sup>+</sup> Treg-лимфоцитов использовали моноклональные антитела, меченные флуорохромами: анти-CD45-APC-Cy7; анти-CD4-FITC, анти-CD25-PE (BD Pharmingen, США). Затем клетки фиксировали, пермеабилizировали, и окрашивали антителами анти-FoxP3-AF647 (BD Pharmingen, США). В качестве ДНК-тропного красителя использовали 7-аминоактиномицин D (7-AAD).

Клетки собирали на проточной цитометре Amnis FlowSight (Cytex Biosciences, Fremont, США), оснащенном лазерами 488 нм и 642 нм, используя программное обеспечение INSIRE (Amnis Corporation, США). Светлопольные изображения собирали на канале 1. Регистрацию бокового светорассеяния производили с помощью лазера 785 нм. Анализ данных проводили в программе IDEAS 6.2.64.0 (Amnis Corporation, США). Выделяли субпопуляции CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>FoxP3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>FoxP3<sup>+</sup>Treg. Оценивали долю Treg в каждой субпопуляции с FoxP3, транслоцированным в ядро, с помощью мастера для анализа изображений клеток Nuclear Localization Wizard.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Для оценки характера распределения данных использовали критерий Шапиро-Уилка. Количественные данные представляли в виде медианы и межквартильного интервала (Me (Q1; Q3)). Категориальные данные представляли в виде абсолютных значений (n). Для исследования значимости различий количественных данных применяли U-критерий Манна-Уитни. Ранговый коэффициент корреляции Спирмена (rs) использовали для оценки взаимосвязи между переменными. Значения  $p < 0,05$  считали статистически значимыми.

### 3 Результаты и обсуждение

Верхний квартиль индекса Gensini Score в общей выборке пациентов с ИБС составил 65,0 баллов. Мы разделили всех пациентов в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза в соответствии с индексом Gensini Score: группа 1 – пациенты с Gensini Score <65 баллов; группа 2 – пациенты с Gensini Score ≥65 баллов (наиболее выраженный и распространенный коронарный атеросклероз). Группы пациентов были сопоставимы по полу,

возрасту, продолжительности ИБС, окружности талии, статусу курения, качеству контроля артериального давления. Все пациенты принимали препараты статинов. Пациенты с Gensini Score  $\geq 65$  баллов характеризовались более высоким ИМТ по сравнению с пациентами с Gensini Score  $< 65$  баллов (Таблица 1).

В общей группе мы выявили прямую корреляционную взаимосвязь между уровнем Gensini Score и долей CD4+CD25<sup>lo</sup> Treg клеток с внутриядерной транслокацией FoxP3 в ЭЖТ ( $r_s=0,468$ ;  $p=0,021$ ). Относительное содержание CD4+CD25<sup>hi</sup> Treg клеток с внутриядерной транслокацией FoxP3 в ТЖТ было обратно взаимосвязано со значением отношения окружности талии к окружности бедер ( $r_s=-0,474$ ;  $p=0,041$ ).

В группе с Gensini Score  $\geq 65$  баллов пациенты характеризовались большим относительным содержанием CD4+CD25<sup>lo</sup> Treg клеток в ЭЖТ с внутриядерной транслокацией FoxP3, а также имели тенденцию к снижению относительного содержания CD4+CD25<sup>hi</sup> Treg клеток с внутриядерной транслокацией FoxP3 в ТЖТ (Таблица 2).

Кроме того, у пациентов с Gensini Score  $\geq 65$  баллов мы выявили статистически значимо большее содержание CD8+ Т-лимфоцитов и NK-клеток и меньшее содержание двойных позитивных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов в ТЖТ по сравнению с пациентами с Gensini Score  $< 65$  баллов (Таблица 3).

По данным корреляционного анализа уровень ядерной транслокации FoxP3 в CD4+CD25<sup>hi</sup> Treg клетках ТЖТ был обратно взаимосвязан с долей CD8+ Т-лимфоцитов ( $r_s=-0,653$ ;  $p=0,012$ ) и NK-клеток ( $r_s=-0,723$ ;  $p=0,003$ ) в ТЖТ, и прямо – с долей двойных позитивных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов в ТЖТ ( $r_s=0,567$ ;  $p=0,034$ ).

Ранее были получены сведения, что сохранность функциональной активности тимуса непосредственно взаимосвязана с тяжестью коронарного атеросклероза. Отчасти это можно объяснить нарушением негативной селекции в тимусе и выходу аутореактивных клонов Т-лимфоцитов, способных распознавать молекулу ApoB [6]. При этом была также показана тесная взаимосвязь между состоянием тимуса и метаболической дисфункцией: полная жировая дегенерация тимуса ассоциировалась с мужским полом, более высоким ИМТ, дислипидемией и артериальной гипертензией [12].

На наш взгляд, присутствие меньшего количества двойных позитивных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов в ТЖТ при более выраженном коронарном атеросклерозе, может отражать более выраженное угасание тимопоэза у пациентов с ИБС, и может находиться в непосредственной взаимосвязи с функциональной активностью Treg-лимфоцитов. Помимо тимуса, присутствие двойных позитивных CD4+CD8+ лимфоцитов было показано в жировой ткани средостения и дуге аорты [14]. Остается открытым вопрос, способны ли CD4+CD8+ лимфоциты мигрировать из жировой ткани в стенки сосуда, и какую функцию они там могут выполнять.

Для CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов жировой ткани, в свою очередь, была показана способность к переключению фенотипа макрофагов на провоспалительный M1-фенотип и поддержанию воспаления в жировой ткани [8]. Схожую функцию, по-видимому, могут выполнять и НК-клетки жировой ткани [5]. Мы показали взаимосвязь этих клеточных популяций, расположенных в ТЖТ, с развитием выраженного атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с ИБС, и их ассоциацию с уровнем ядерной транслокации FoxP3 в Treg-лимфоцитах.

В соответствие с нашими данными, Treg-лимфоциты в ЭЖТ, непосредственно прилегающей к ткани миокарда, при наиболее выраженном коронарном атеросклерозе находятся в активированном состоянии, так как уровень транслокации FoxP3 в их ядро был выше. Учитывая способность Treg-лимфоцитов к рециркуляции в тимус из периферических органов и систем [1], нельзя исключить, что субпопуляции ТЖТ и ЭЖТ Treg-лимфоцитов взаимосвязаны между собой, а Treg из ЭЖТ при возвращении в тимус, могут подавлять генерацию Treg de novo и приводить к угнетению аутоотолерантности. ЭЖТ даже в физиологических условиях характеризуется более выраженной экспрессией генов, контролирующих развитие воспаления, и снижением регуляции со стороны генов, контролирующих пролиферацию и катаболизм, по сравнению с ПЖТ. Нельзя исключить, что в условиях ишемии, адипоциты, взаимодействуя напрямую с кардиомиоцитами и стромальными клетками миокарда, могут получать дополнительные паракринные сигналы, способствующие прогрессированию воспаления [11]. Природа данных сигналов и место Treg-лимфоцитов в регуляции данных процессов требует дальнейшего изучения.

#### 4 Заключение

Таким образом, мы показали, что у пациентов с хронической ИБС уровень транслокации FoxP3 в ядро в эпикардальной жировой ткани в CD4<sup>+</sup>CD25<sup>lo</sup> Treg-клетках прямо связан с выраженностью атеросклероза, в то время как в тимусной жировой ткани имеется тенденция к наличию обратной взаимосвязи между выраженностью атеросклероза и уровнем транслокации FoxP3 в ядро в CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup> Treg-клетках. В жировой ткани тимуса уровень ядерной транслокации FoxP3 в CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup> Treg-клетках имеет ассоциацию с антропометрическими показателями ожирения и изменением субпопуляционного состава лимфоцитов. Требуется проведение дальнейших исследований для изучения молекулярных механизмов реализации данных взаимосвязей и определения места данного патофизиологического феномена в стратификации риска и разработке подходов к терапии пациентов с коронарным атеросклерозом и хронической ИБС.

**Благодарности.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-25-00010).

# ТАБЛИЦЫ

**Таблица 1.** Базовые характеристики пациентов.

**Table 1.** Basic characteristics of patients.

| Параметр<br><br>Parameter                                | Gensini Score<65<br><br>баллов (n=15)<br><br>Gensini Score<65<br><br>points (n=15) | Gensini Score≥65<br><br>баллов (n=9)<br><br>Gensini Score≥65<br><br>points (n=9) | p      |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Пол (муж/жен), n<br><br>Sex (male/female), n             | 12/3                                                                               | 9/0                                                                              | 0,266  |
| Возраст, лет<br><br>Age, years                           | 65,0 (58,0; 67,0)                                                                  | 65,0 (55,0; 68,0)                                                                | 0,953  |
| Gensini Score, баллы<br><br>Gensini Score, points        | 33,5 (9,0; 56,0)                                                                   | 77,5 (75,0; 100,0)                                                               | <0,001 |
| Продолжительность<br>ИБС, лет<br><br>CAD duration, years | 4,5 (1,0; 12,0)                                                                    | 8,5 (2,3; 12,5)                                                                  | 0,482  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup><br><br>BMI, kg/m <sup>2</sup>     | 27,3 (24,7; 29,0)                                                                  | 30,5 (28,7; 32,4)                                                                | 0,035  |

|                                                         |                             |                             |       |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------|
| Окружность талии, см<br><br>Waist circumference, cm     | 100,0<br><br>(96,5; 106,5)  | 106,0<br><br>(100,0; 111,0) | 0,310 |
| Курение, n<br><br>Smoking, n                            | 7                           | 3                           | 0,679 |
| Систолическое АД, мм рт. ст.<br><br>Systolic BP, mmHg   | 137,0<br><br>(125,0; 144,0) | 125,0<br><br>(111,0; 133,0) | 0,088 |
| Диастолическое АД, мм рт. ст.<br><br>Diastolic BP, mmHg | 68,0<br><br>(65,0; 77,0)    | 70,0<br><br>(68,0; 73,0)    | 0,689 |
| Прием статинов, n<br><br>Statins intake, n              | 15                          | 9                           | 0,999 |

АД – артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца

BP – blood pressure; BMI – body mass index; CAD – coronary artery disease

**Таблица 2.** Доля FoxP3<sup>+</sup> Т-регуляторных лимфоцитов и уровень транслокации FoxP3 в ядро клеток в различных жировых депо пациентов с ИБС.

**Table 2.** FoxP3<sup>+</sup> T regulatory lymphocytes frequency and FoxP3 nuclear translocation in various fat depots of CAD patients.

| Параметр<br><br>Parameter                                                                                  | Gensini<br><br>Score<65<br><br>баллов (n=15)<br><br>Gensini<br>Score<65 points<br><br>(n=15) | Gensini<br><br>Score≥65<br><br>баллов (n=9)<br><br>Gensini<br>Score≥65 points<br><br>(n=9) | p     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| ТЖТ CD25 <sup>hi</sup> FoxP3 <sup>+</sup> Treg, %<br><br>ТАТ CD25 <sup>hi</sup> FoxP3 <sup>+</sup> Treg, % | 7,5 (4,5; 13,9)                                                                              | 9,1 (6,5; 16,3)                                                                            | 0,482 |
| ТЖТ CD25 <sup>lo</sup> FoxP3 <sup>+</sup> Treg, %<br><br>ТАТ CD25 <sup>lo</sup> FoxP3 <sup>+</sup> Treg, % | 3,2 (2,2; 6,7)                                                                               | 5,5 (3,9; 6,8)                                                                             | 0,411 |
| ТЖТ ядер FoxP3 CD25 <sup>hi</sup> Treg, %<br><br>ТАТ nucl FoxP3 CD25 <sup>hi</sup> Treg, %                 | 34,3 (22,8; 51,4)                                                                            | 19,4 (14,9; 26,0)                                                                          | 0,084 |
| ТЖТ ядер FoxP3 CD25 <sup>lo</sup> Treg, %<br><br>ТАТ nucl FoxP3 CD25 <sup>lo</sup> Treg, %                 | 23,1 (11,6; 38,8)                                                                            | 13,8 (5,8; 18,7)                                                                           | 0,138 |
| ЭЖТ CD25 <sup>hi</sup> FoxP3 <sup>+</sup> Treg, %                                                          | 9,5 (4,2; 17,2)                                                                              | 8,9 (5,6; 22,3)                                                                            | 0,770 |

|                                           |                  |                   |       |
|-------------------------------------------|------------------|-------------------|-------|
| ЕАТ CD25 <sup>hi</sup> FoxP3+ Treg, %     |                  |                   |       |
| ЭЖТ CD25 <sup>lo</sup> FoxP3+ Treg, %     | 3,0 (0,9; 11,0)  | 3,1 (2,2; 6,2)    | 0,999 |
| ЕАТ CD25 <sup>lo</sup> FoxP3+ Treg, %     |                  |                   |       |
| ЭЖТ ядр FoxP3 CD25 <sup>hi</sup> Treg, %  | 19,6 (0; 32,0)   | 16,7 (11,8; 22,1) | 0,770 |
| ЕАТ nucl FoxP3 CD25 <sup>hi</sup> Treg, % |                  |                   |       |
| ЭЖТ ядр FoxP3 CD25 <sup>lo</sup> Treg, %  | 11,0 (0; 26,1)   | 27,6 (20,0; 33,3) | 0,014 |
| ЕАТ nucl FoxP3 CD25 <sup>lo</sup> Treg, % |                  |                   |       |
| ПЖТ CD25 <sup>hi</sup> FoxP3+ Treg, %     | 13,1 (9,8; 20,0) | 8,8 (4,5; 17,5)   | 0,411 |
| SAT CD25 <sup>hi</sup> FoxP3+ Treg, %     |                  |                   |       |
| ПЖТ CD25 <sup>lo</sup> FoxP3+ Treg, %     | 4,6 (1,4; 10,5)  | 3,5 (1,8; 8,2)    | 0,999 |
| SAT CD25 <sup>lo</sup> FoxP3+ Treg, %     |                  |                   |       |
| ПЖТ ядр FoxP3 CD25 <sup>hi</sup> Treg, %  | 15,8 (7,8; 33,0) | 16,3 (0; 20,9)    | 0,640 |
| SAT nucl FoxP3 CD25 <sup>hi</sup> Treg, % |                  |                   |       |
| ПЖТ ядр FoxP3 CD25 <sup>lo</sup> Treg, %  | 16,4 (0; 24,5)   | 0 (0; 14,3)       | 0,411 |
| SAT nucl FoxP3 CD25 <sup>lo</sup> Treg, % |                  |                   |       |

ТЖТ – тимусная жировая ткань; ПЖТ – подкожная жировая ткань; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань; ядр FoxP3 – доля клеток с FoxP3, локализованным в ядре; для субпопуляций Treg указана доля клеток от всех CD4+ Т-лимфоцитов; доля клеток с транслокацией FoxP3 в ядро указана от всех CD25<sup>hi</sup> Treg или CD25<sup>lo</sup> Treg

TAT – thymic adipose tissue; SAT – subcutaneous adipose tissue; EAT – epicardial adipose tissue; nucl FoxP3 – frequency of cells with FoxP3, localized in nucleus; Treg frequency represents percentage of all CD4+ T lymphocytes; frequency of cells with FoxP3 nuclear translocation represents percentage of all CD25<sup>hi</sup> Treg или CD25<sup>lo</sup> Treg

**Таблица 3.** Субпопуляции лимфоцитов в различных жировых депо пациентов с ИБС.

**Table 3.** Lymphocyte subsets in various fat depots of CAD patients.

| Параметр<br>Parameter                                            | Gensini<br>Score<65<br>баллов (n=15)<br><br>Gensini<br>Score<65 points<br>(n=15) | Gensini<br>Score≥65<br>баллов (n=9)<br><br>Gensini<br>Score≥65 points<br>(n=9) | p     |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------|
| ТЖТ CD4+ Т-лимфоциты, %<br><br>TAT CD4+ T lymphocytes, %         | 33,6 (30,5; 43,5)                                                                | 29,6 (25,4; 31,6)                                                              | 0,112 |
| ТЖТ CD8+ Т-лимфоциты, %<br><br>TAT CD8+ T lymphocytes, %         | 19,5 (15,8; 27,2)                                                                | 30,3 (29,9; 30,9)                                                              | 0,029 |
| ТЖТ CD4+CD8+ Т-лимфоциты, %<br><br>TAT CD4+CD8+ T lymphocytes, % | 1,3 (0,7; 2,4)                                                                   | 0,3 (0,2; 0,6)                                                                 | 0,038 |

|                                                          |                   |                   |       |
|----------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| ТЖТ НК-клетки, %<br><br>TAT NK cells, %                  | 3,1 (1,8; 6,0)    | 14,2 (10,9; 16,7) | 0,022 |
| ТЖТ NKT-клетки, %<br><br>TAT NKT cells, %                | 9,9 (4,7; 14,6)   | 10,9 (5,8; 18,9)  | 0,596 |
| ТЖТ В-лимфоциты, %<br><br>TAT B lymphocytes              | 5,7 (3,8; 8,5)    | 3,3 (2,6; 4,2)    | 0,316 |
| ЭЖТ CD4+ Т-лимфоциты, %<br><br>EAT CD4+ T lymphocytes    | 35,2 (31,0; 37,9) | 31,2 (23,5; 39,8) | 0,680 |
| ЭЖТ CD8+ Т-лимфоциты, %<br><br>EAT CD8+ T lymphocytes, % | 26,8 (19,6; 28,4) | 30,6 (22,7; 35,9) | 0,517 |
| ЭЖТ НК-клетки, %<br><br>EAT NK cells, %                  | 10,7 (6,6; 15,4)  | 10,1 (5,9; 12,9)  | 0,680 |
| ЭЖТ NKT-клетки, %<br><br>EAT NKT cells, %                | 13,0 (5,0; 13,4)  | 14,7 (6,4; 20,2)  | 0,596 |
| ЭЖТ В-лимфоциты, %<br><br>EAT B lymphocytes              | 4,8 (2,7; 11,1)   | 7,9 (4,2; 10,8)   | 0,680 |

|                                                          |                   |                   |       |
|----------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| ПЖТ CD4+ Т-лимфоциты, %<br><br>SAT CD4+ T lymphocytes, % | 32,8 (23,7; 32,9) | 34,1 (32,7; 36,4) | 0,216 |
| ПЖТ CD8+ Т-лимфоциты, %<br><br>SAT CD8+ T lymphocytes    | 16,3 (13,4; 20,5) | 27,1 (18,6; 28,7) | 0,216 |
| ПЖТ NK-клетки, %<br><br>SAT NK cells, %                  | 21,5 (16,3; 26,1) | 14,6 (10,8; 21,9) | 0,215 |
| ПЖТ NKT-клетки, %<br><br>SAT NKT cells, %                | 14,4 (7,3; 17,3)  | 10,1 (6,7; 18,4)  | 0,723 |
| ПЖТ В-лимфоциты, %<br><br>SAT B lymphocytes, %           | 2,2 (1,3; 3,7)    | 1,9 (1,2; 2,3)    | 0,953 |

ТЖТ – тимусная жировая ткань; ПЖТ – подкожная жировая ткань; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань; доля клеток указана от всех CD45+ лимфоцитов

TAT – thymic adipose tissue; SAT – subcutaneous adipose tissue; EAT – epicardial adipose tissue; the frequency of cells is indicated as percentage of all CD45+ lymphocytes

## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДАННЫЕ

### Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

**Кологривова Ирина Вячеславовна** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук;

адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская 111А;

телефон: 8(913)105-38-69;

ORCID: 0000-0003-4537-0008;

e-mail: ikologrivova@gmail.com

**Irina V. Kologrivova** – Cand. Sci. (Med.), Senior Research Fellow, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences;

address: 634012, Tomsk, Kievskaya, 111a;

telephone: 8(913)105-38-69;

ORCID: 0000-0003-4537-0008;

e-mail: ikologrivova@gmail.com

### Блок 2. Информация об авторах

**Дмитрюков Алексей Александрович** – аспирант Научно-исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; младший научный сотрудник отделения клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук;

ORCID: 0000-0002-6924-966X

**Alexey A. Dmitriukov** – postgraduate student, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences; Junior Research Fellow, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences;

ORCID: 0000-0002-6924-966X

**Нарыжная Наталья Владимировна** – д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук;

ORCID: 0000-0003-2264-1928

**Natalia V. Naryzhnaya** – M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Leading Research Fellow, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences;

ORCID: 0000-0003-2264-1928

**Кошельская Ольга Анатольевна** – д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук;

ORCID: 0000-0002-6679-1269

**Olga A. Koshelskaya** – M.D., Ph.D., Prof., the Leading Research Fellow of the Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0002-6679-1269

**Харитоновна Ольга Анатольевна** – младший научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук;

ORCID: 0000-0001-6278-1744

**Olga A. Kharitonova** – M.D., Junior Research Fellow, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences;

ORCID: 0000-0001-6278-1744

**Выросткова Александра Игоревна** – лаборант-исследователь отделения клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук;

ORCID: 0009-0000-7865-6948

**Alexandra I. Vyrostkova** – Research Laboratory Assistant, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences;

ORCID: 0009-0000-7865-6948

**Евтушенко Владимир Валериевич** – д-р мед. наук, врач отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук;

ORCID: 0000-0002-5537-0864

**Vladimir V. Evtushenko** – M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Doctor of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences;

ORCID: 0000-0002-5537-0864

**Крапивина Анастасия Сергеевна** – лаборант-исследователь отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук;

ORCID: 0000-0001-6850-182X

**Anastasia S. Krapivina** – Research Laboratory Assistant, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences;

ORCID: 0000-0001-6850-182X

**Рябченко Полина Евгеньевна** – студент Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации;

ORCID: 0009-0000-7255-1053

**Polina E. Riabchenko** – Medical Student, The Siberian State Medical University;

ORCID: 0009-0000-7255-1053

**Суслова Татьяна Евгеньевна** – канд. мед. наук, руководитель отделения клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук;

ORCID: 0000-0001-9645-6720

**Tatiana E. Suslova** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences;

ORCID: 0000-0001-9645-6720

### **Блок 3. Метаданные статьи**

СУБПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ В ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ, ТИМУСНОЙ И ПОДКОЖНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ ВЫРАЖЕННОМ КОРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

LYMPHOCYTE SUBSETS IN EPICARDIAL, THYMIC AND SUBCUTANEOUS ADIPOSE TISSUE DURING ADVANCED CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

ЛИМФОЦИТЫ В ЖИРОВОЙ ТКАНИ

LYMPHOCYTES OF ADIPOSE TISSUE

**Ключевые слова:** FoxP3<sup>+</sup> Т-регуляторные лимфоциты, субпопуляции лимфоцитов, NK-клетки, атеросклероз, эпикардальная жировая ткань, тимус.

**Keywords:** FoxP3<sup>+</sup> T regulatory lymphocytes, lymphocytes subsets, NK-cells, atherosclerosis, epicardial adipose tissue, thymus.

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 3,

Количество рисунков – 0.

14.03.2024

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

| №  | Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные                                                                                                                                                                                                                                                                    | ФИО, название публикации и источника на английском                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.                                                                                                           |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Козлов В.А. Определяющая роль тимуса в иммунопатогенезе аутоиммунных, онкологических и инфекционных заболеваний // Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25, №1. – С. 39-58.                                                                                                                                                                      | <b>Kozlov V.A. Determining role of thymus in immune pathogenesis of autoimmune, oncological and infectious diseases.</b> Medical Immunology, 2023, Vol. 25, no. 1, pp. 39-58.                                                                                                                                                                                         | <a href="https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/2591">https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/2591</a> [doi: 10.15789/1563-0625-DRO-2591]                      |
| 2. | Кологривова И.В., Кошельская О.А., Суслова Т.Е., Харитонов О.А., Трубачева О.А., Кравченко Е.С., Дмитриуков А.А. Т-лимфоциты FoxP3+ и их взаимосвязь с выраженностью коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа: пилотное исследование // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, №3. – С. 213-223. | <b>Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshelskaya O.A., Kharitonova O.A., Trubacheva O.A., Kravchenko E.S., Dmitriukov A.A. T-lymphocytes FoxP3+ and their interconnection with the severity of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2: a pilot study.</b> Diabetes Mellitus, 2023, Vol. 26, no. 3, pp. 213-223. | <a href="https://www.diadojournals.ru/journal/article/view/12980">https://www.diadojournals.ru/journal/article/view/12980</a> [doi: 10.14341/DM12980]               |
| 3. | Кошельская О.А., Нарыжная Н.В., Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Кравченко Е.С., Харитонов О.А., Андреев С.Л., Марголис Н.Ю., Шарыпова Н.Г., Крапивина А.С. Взаимосвязь гипертрофии эпикардиальных адипоцитов с                                                                                                                                    | <b>Koshelskaya O.A., Naryzhnaya N.N., Kologrivova I.V., Suslova T.E., Kravchenko E.S., Charitonova O.A., Andreev S.L., Margolis N.Yu., Sharipova N.G., Krapivina A.S. Correlation of epicardial adipocytes hypertrophy with</b>                                                                                                                                       | <a href="https://www.sibjcem.ru/journal/article/view/1714/788">https://www.sibjcem.ru/journal/article/view/1714/788</a><br>[doi:10.29001/2073-8552-2023-38-1-64-74] |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | адипокинами, воспалением и метаболизмом глюкозы и липидов // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, №1. – С. 64-74.                                                                                                                                                  | <b>adipokines, inflammation and glucose and lipid metabolism. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i>, 2023, Vol. 38, no. 1, pp. 64-74.</b> |                                                                                                                                                                                                                                   |
| 4. | Романцова Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, №3. – С. 282-301.                                                                                                                                                                                          | <b>Romantsova T.I. Adipose tissue: colors, depots and functions. <i>Obesity and metabolism</i>, 2021, Vol. 18, no. 3, pp. 282-301.</b>                                | <a href="https://www.omet-endojournals.ru/jour/article/view/12748/9891">https://www.omet-endojournals.ru/jour/article/view/12748/9891</a> [doi: 10.14341/omet12748]                                                               |
| 5. | Haugstøyl M.E., Cornillet M., Strand K., Stiglund N., Sun D., Lawrence-Archer L., Hjeltestad I.D., Busch C., Mellgren G., Björkström N.K., Fernø J. Phenotypic diversity of human adipose tissue-resident NK cells in obesity. <i>Front. Immunol.</i> , 2023, Vol. 14, 1130370.                           | –                                                                                                                                                                     | <a href="https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1130370/full">https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1130370/full</a> [doi: 10.3389/fimmu.2023.1130370] |
| 6. | Hester A.K., Semwal M.K., Cepeda S., Xiao Y., Rueda M., Wimberly K., Venables T., Dileepan T., Kraig E., Griffith A.V. Redox regulation of age-associated defects in generation and maintenance of T cell self-tolerance and immunity to foreign antigens. <i>Cell Rep.</i> 2022, Vol. 38, no. 7, 110363. | –                                                                                                                                                                     | <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124722000845">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124722000845</a> [doi: 10.1016/j.celrep.2022.110363]                                         |
| 7. | Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. <i>Nat. Rev. Cardiol.</i> , 2022, Vol. 19, pp. 593–606.                                                                                                                                                                               | –                                                                                                                                                                     | <a href="https://www.nature.com/articles/s41569-022-00679-9">https://www.nature.com/articles/s41569-022-00679-9</a> [doi:                                                                                                         |

|     |                                                                                                                                                                                                                                    |   |                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                                                                                                                                                                    |   | 10.1038/s41569-022-00679-9]                                                                                                                                                                                                    |
| 8.  | Kiran S., Kumar V., Murphy E.A., Enos R.T., Singh U.P. High fat diet-induced CD8 <sup>+</sup> T cells in adipose tissue mediate macrophages to sustain low-grade chronic inflammation. Front, Immunol. 2021, Vol. 12, 680944.      | — | <a href="https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.680944/full">https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.680944/full</a> [doi: 10.3389/fimmu.2021.680944] |
| 9.  | Liang Z., Dong X., Zhang Z., Zhang Q., Zhao Y. Age-related thymic involution: Mechanisms and functional impact. Aging Cell, 2022, Vol. 21, no. 8, e13671.                                                                          | — | <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ace1.13671">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ace1.13671</a> [doi: 10.1111/ace1.13671]                                                                |
| 10. | Magg T., Mannert J., Ellwart J.W., Schmid I., Albert M.H. Subcellular localization of FOXP3 in human regulatory and nonregulatory T cells. Eur. J. Immunol. 2012, Vol. 42, no. 6, pp. 1627-1638.                                   | — | <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/eji.201141838">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/eji.201141838</a> [doi: 10.1002/eji.201141838]                                                       |
| 11. | Rietdorf K., MacQueen H. Investigating interactions between epicardial adipose tissue and cardiac myocytes: what can we learn from different approaches? Br. J. Pharmacol., 2017, Vol. 174, no. 20, pp.3542-3560.                  | — | <a href="https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bph.13678">https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bph.13678</a> [doi: 10.1111/bph.13678]                                                   |
| 12. | Sandstedt M., Chung R.W.S., Skoglund C., Lundberg A.K., Östgren C.J., Ernerudh J., Jonasson L. Complete fatty degeneration of thymus associates with male sex, obesity and loss of circulating naïve CD8 <sup>+</sup> T cells in a | — | <a href="https://immunityageing.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12979-023-00371-7">https://immunityageing.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12979-023-00371-7</a> [doi:                                                  |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | Swedish middle-aged population. Immun Ageing, 2023, Vol. 20, no. 1, 45.                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   | 10.1186/s12979-023-00371-7]                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 13. | Wang K.Y., Zheng Y.Y., Wu T.T., Ma Y.T., Xie X. Predictive value of Gensini Score in the long-term outcomes of patients with coronary artery disease who underwent PCI. Front. Cardiovasc. Med., 2022, Vol. 8, 778615.                                                                                                                                                   | — | <a href="https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.778615/full">https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.778615/full</a> [doi: 10.3389/fcvm.2021.778615]                                                                                           |
| 14. | Winkels H., Ghosheh Y., Kobiyama K., Kiosses W.B., Orecchioni M., Ehinger E., Suryawanshi V., Herrera-De La Mata S., Marchovecchio P., Riffelmacher T., Thiault N., Kronenberg M., Wolf D., Seumois G., Vijayanand P., Ley K. Thymus-derived CD4+CD8+ cells reside in mediastinal adipose tissue and the aortic arch. J. Immunol. 2021, Vol. 207, no. 11, pp. 2720-2732. | — | <a href="https://journals.aai.org/jimmunol/article/207/11/2720/234805/Thymus-Derived-CD4-CD8-Cells-Reside-in-Mediastinal">https://journals.aai.org/jimmunol/article/207/11/2720/234805/Thymus-Derived-CD4-CD8-Cells-Reside-in-Mediastinal</a> [doi: 10.4049/jimmunol.2100208] |
| 15. | Zeng Q., Sun X., Xiao L., Xie Z., Bettini M., Deng T. A unique population: adipose-resident regulatory T cells. Front. Immunol., 2018, Vol. 9, 2075.                                                                                                                                                                                                                     | — | <a href="https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2018.02075/full">https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2018.02075/full</a> [doi: 10.3389/fimmu.2018.02075]                                                   |