

# ВЛИЯНИЕ ЛЕПТИНА И АДИПОНЕКТИНА НА ЭКСПРЕССИЮ В ЛИМФОЦИТАХ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$

Сумеркина В.А., Телешева Л.Ф., Мякотина Д.Э., Зотова М.А.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Резюме.** Метаболический синдром (МС) является одной из актуальных мировых проблем здравоохранения. Масштабных эпидемиологических исследований по распространенности МС в мире не проводилось, но по данным разных авторов в зависимости от региона проживания, состава изучаемой популяции и используемых критериев диагностики частота МС составляет не менее 10%, а по оценкам Международной федерации диабета IDF – до 25% взрослого населения.

Изменение метаболизма при МС объясняется нарушением баланса медиаторов, синтезируемых жировой тканью (адипонектин, лептин, резистин, висфатин, васпин и другие), также МС рассматривают в качестве субклинического хронического воспалительного процесса, для которого характерен избыточный синтез провоспалительных и дефицит противовоспалительных цитокинов. По современным представлениям изменения клеточного и гуморального звена иммунитета при МС в значительной степени обусловлены дисбалансом адипокинов – лептина и адипонектина.

Повышение функциональной активности иммунных клеток, в том числе лимфоцитов, приводит к изменению экспрессии генов цитокинов. В настоящей работе *in vitro* изучена экспрессия генов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$  в лимфоцитах периферической крови под влиянием адипокинов в концентрациях, характерных для МС. В результате было установлено неодинаковое влияние адипокинов на лимфоциты пациентов с МС и условно здоровых лиц.

У условно здоровых лиц инкубация лимфоцитов с адипокинами лептином, адипонектином и их сочетанием, а также в присутствии физиологического раствора вызывает повышение экспрессии гена IL-6, наиболее заметный эффект отмечен при культивировании с адипонектином. Таким образом, в норме при снижении физиологической концентрации адипонектина повышается экспрессия IL-6 в лимфоцитах, что свидетельствует о недостаточной реализации противовоспалительного эффекта адипонектина.

При МС в выделенных из периферической крови лимфоцитах *in vitro* после инкубации с адипонектином, сочетанием адипонектина и лептина, а также в присутствии физиологического раствора

---

**Адрес для переписки:**

Сумеркина Вероника Андреевна  
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный  
медицинский университет»  
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.  
Тел.: 8 (906) 866-33-50.  
E-mail: veronika.sumerkina@mail.ru

**Address for correspondence:**

Veronika A. Sumerkina  
South Ural State Medical University  
64 Vorovsky St  
Chelyabinsk  
454092 Russian Federation  
Phone: +7 (906) 866-33-50.  
E-mail: veronika.sumerkina@mail.ru

---

**Образец цитирования:**

В.А. Сумеркина, Л.Ф. Телешева, Д.Э. Мякотина,  
М.А. Зотова «Влияние лептина и адипонектина на  
экспрессию в лимфоцитах генов цитокинов IL-1 $\beta$ ,  
IL-6, TNF $\alpha$ » // Российский иммунологический журнал,  
2024. Т. 27, № 3. С. 427-432.  
doi: 10.46235/1028-7221-16711-EOL

© Сумеркина В.А. и соавт., 2024  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

**For citation:**

V.A. Sumerkina, L.F. Telesheva, D.E. Myakotina,  
M.A. Zotova “Effect of leptin and adiponectin on the expression  
of cytokine genes IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF $\alpha$  in lymphocytes”,  
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii  
Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 3, pp. 427-432.  
doi: 10.46235/1028-7221-16711-EOL

© Sumerkina V.A. et al., 2024  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16711-EOL

повышается экспрессия гена IL-6. Выявлено отсутствие изменений экспрессии гена IL-6 под действием высокой концентрации лептина.

Вероятно, наши результаты отражают феномен резистентности лимфоцитов к действию лептина при МС. Таким образом, адипокины в концентрациях, характерных для метаболического синдрома (высокий уровень лептина и низкий уровень адипонектина), оказывают влияние на функциональную активность лимфоцитов периферической крови.

*Ключевые слова:* метаболический синдром, лептин, адипонектин, интерлейкины, активность лимфоцитов, экспрессия генов

## EFFECT OF LEPTIN AND ADIPONECTIN ON THE EXPRESSION OF CYTOKINE GENES IL-1 $\beta$ , IL-6 AND TNF $\alpha$ IN LYMPHOCYTES

Sumerkina V.A., Telesheva L.F., Myakotina D.E., Zotova M.A.

*South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation*

**Abstract.** Metabolic syndrome (MS) is one of the world's topical health problems. Large-scale epidemiological studies on the prevalence of MS in the world have not been conducted, but according to different authors, depending on the region of residence, the composition of the study population and the diagnostic criteria used, the incidence of MS is at least 10%, and according to estimates of the International Diabetes Federation IDF – up to 25% of the adult population. The metabolic changes in MS are explained by a disturbance in the balance of mediators synthesized by adipose tissue (adiponectin, leptin, resistin, visfatin, vaspin and others); MS is also considered as a subclinical chronic inflammatory process characterized by excessive synthesis of proinflammatory and deficiency of anti-inflammatory cytokines. According to modern ideas, changes in the cellular and humoral immunity in MS are largely due to the imbalance of adipokines: leptin and adiponectin. Increased functional activity of immune cells, including lymphocytes, leads to changes in cytokine gene expression. In the present work, we studied *in vitro* the expression of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF $\alpha$  genes in peripheral blood lymphocytes under the influence of adipokines at concentrations characteristic of MS. As a result, differential effects of adipokines on lymphocytes of MS patients and conditionally healthy individuals were found. In conditionally healthy individuals, incubation of lymphocytes with adipokines leptin, adiponectin and their combination, as well as in the presence of physiological solution causes an increase in IL-6 gene expression. The most noticeable effect was observed when cultured with adiponectin. Thus, in norm, with a decrease in the physiological concentration of adiponectin, the expression of IL-6 in lymphocytes increases, indicating insufficient realization of the anti-inflammatory effect of adiponectin. In MS, IL-6 gene expression increases in lymphocytes isolated from peripheral blood *in vitro* after incubation with adiponectin, a combination of adiponectin and leptin, as well as in the presence of physiological solution. No changes in IL-6 gene expression under the effect of high concentration of leptin were detected.

Probably, our results reflect the phenomenon of lymphocyte resistance to leptin action in MS, as under its influence there is not activation of lymphocytes characteristic *in vivo*, but on the contrary, decrease of activated subpopulations, also there is no change in IL-6 gene expression. Thus, adipokines in concentrations characteristic of metabolic syndrome influence the functional activity of peripheral blood lymphocytes.

*Keywords:* metabolic syndrome, leptin, adiponectin, interleukins, lymphocyte activity, gene expression

### Введение

По современным данным, значимая роль в изменении иммунного статуса при МС принадлежит нарушению баланса медиаторов, синтезиру-

емых жировой тканью (адипокинов, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  и других). Нарушение выражается в преобладании цитокинов с провоспалительными, проатерогенными и протромботическими свой-

ствами и дефицитом адипонектина с антиатерогенным, ангиопротекторным действием. Таким образом, создаются условия для формирования воспалительного процесса, ассоциированного с развитием ожирения [1, 3, 4].

В условиях МС интерес представляет дисбаланс лептина и адипонектина, оказывающих про- и противовоспалительные эффекты, соответственно [2].

Повышение функциональной активности иммунных клеток, в том числе лимфоцитов, приводит к изменению экспрессии генов цитокинов, однако влияние адипокинов на функциональное состояние лимфоцитов продолжает изучаться.

**Цель работы** — оценить влияние лептина и адипонектина на экспрессию лимфоцитами генов провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  при метаболическом синдроме у лиц молодого возраста в экспериментальных условиях *in vitro*.

## Материалы и методы

На первом этапе было проведено исследование на 78 пациентах обоего пола в возрасте от 18 до 45 лет с МС (группа 1). В группу сравнения (группа 2) вошли 71 условно здоровых человек без абдоминального ожирения, избытка массы тела и дополнительных критериев метаболического синдрома. В сыворотке крови на автоматическом биохимическом и иммуноферментном анализаторе Analette Biochem (НТИ, США) методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли содержание лептина (ДВС, Канада) и адипонектина (AssayPro, Чехия). Рассчитывали соотношение концентрации лептина к концентрации адипонектина (лептин/адипонектин, нг/мкг). Методом твердофазного иммуноферментного анализа (АО «Вектор-Бест», Россия) были определены концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  в периферической крови пациентов с МС и группы сравнения.

В эксперименте *in vitro* изучали экспрессию генов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$  в лимфоцитах периферической крови пациентов 1-й группы (n = 10) и 2-й группы (n = 10) после культивирования в питательной среде с адипокинами в концентрациях, характерных для МС, — высокой концентрацией лептина и низкой концентрацией адипонектина (лептин 50 нг/мл; адипонектин 5 мкг/мл). Методом фенольно-кислой экстракции из образцов культур лимфоцитов проводили выделение РНК генов ключевых молекул врожденного иммуни-

тета IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$ . Концентрацию полученных образцов РНК измеряли на спектрофотометре Nanodrop ND-2000 (Thermo Scientific, США). ПЦР-РВ проводили с помощью набора реагентов (ООО «НПФ Синтол», Россия) на амплификаторах ДТ-96 (ООО «ДНК-технология», Россия). В результате получали кривые зависимости уровня флуоресценции от циклов амплификации и рассчитывали количество копий исследуемого гена относительно экспрессии «генов домашнего хозяйства» (ООО «НПФ Синтол», Россия). Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., 2011, США). Критическим уровнем значимости считали значения  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Исследование в условиях *in vivo* показало, что у пациентов с МС уровень лептина (32,80 (11,9-61,9) нг/мл) превышает значение в группе сравнения (9,15 (5,10-15,1) нг/мл). Концентрация адипонектина при МС (7,0 (5,3-9,1) мкг/мл) ниже, чем у пациентов группы сравнения (8,6 (7,1-12,6) мкг/мл), а соотношение лептин/адипонектин выше (4,05 (1,65-8,78)); группа сравнения (0,96 (0,48-1,56)). Вместе с тем у пациентов с МС среди провоспалительных цитокинов определено повышение концентрации IL-6 (3,2 (2,2-5,3)) по сравнению с группой сравнения (3,0 (2,2-4,3)). Концентрация цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  не имела статистически значимых межгрупповых различий.

У условно здоровых лиц группы сравнения после инкубации с адипокинами в лимфоцитах было установлено повышение экспрессии гена IL-6 (табл. 1). Данный эффект был определен как в контрольной группе (до инкубации), так и после инкубации с лептином, адипонектином и их сочетанием. Однако наиболее выраженное повышение экспрессии гена IL-6 в лимфоцитах было отмечено при культивировании с адипонектином.

Инкубация лимфоцитов периферической крови пациентов с МС с физиологическим раствором (контроль), адипонектином и его сочетанием с лептином вызывала повышение экспрессии гена IL-6 относительно интактных лимфоцитов, однако статистически значимых отличий с лимфоцитами, культивированными в средах разного состава (физиологический раствор и адипокины) определено не было (табл. 2).

**ТАБЛИЦА 1. КОЭФФИЦИЕНТЫ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ЛИЦ ДО (ИНТАКТНЫЕ) И ПОСЛЕ 24 Ч ИНКУБАЦИИ С АДИПОКИНАМИ (n = 10), Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

**TABLE 1. CYTOKINE GENE EXPRESSION COEFFICIENTS IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES OF CONDITIONALLY HEALTHY INDIVIDUALS BEFORE (INTACT) AND AFTER 24 H INCUBATION WITH ADIPOKINES (n = 10), Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

Цитокин Cytokine	До инкубации (интактные лимфоциты) Before incubation (intact lymphocytes)	После инкубации After incubation			
		Инкубация контроль (физ. раствор) Incubation control (saline solution)	Инкубация лептин, 50 нг/мл Incubation leptin, 50 ng/mL	Инкубация адипонектин, 5 мкг/мл Incubation adiponectin, 5 µg/mL	Инкубация лептин, 50 нг/мл + адипонектин, 5 мкг/мл Incubation leptin, 50 ng/mL + adiponectin, 5 µg/mL
IL-1β	5,04 (0,03-102,67)	5,45 (0,03-354,58)	109,59 (0,00-597,52)	124,86 (0,00-726,68)	65,03 (0,02-273,14)
IL-6	0,00 (0,00-0,05)	0,00 (0,00-8,06) <b>p<sub>и</sub> = 0,043</b> p <sub>i</sub> = 0.043	0,63 (0,00-11,93) <b>p<sub>и</sub> = 0,043</b> p <sub>i</sub> = 0.043	0,56 (0,00-18,83) <b>p<sub>и</sub> = 0,043</b> <b>p<sub>к</sub> = 0,043</b> p <sub>i</sub> = 0.043 p <sub>c</sub> = 0.043	4,48 (0,00-5,82) <b>p<sub>и</sub> = 0,043</b> p <sub>i</sub> = 0.043
TNFα	0,31 (0,00-27,85)	0,00 (0,00-1,58)	0,00 (0,00-1,92)	0,06 (0,00-1,14)	0,56 (0,00-1,80)

Примечание. p<sub>и</sub> – статистически значимые различия с интактными лимфоцитами; p<sub>к</sub> – статистически значимые различия с лимфоцитами группы контроля.

Note. p<sub>и</sub>, statistically significant differences with intact lymphocytes; p<sub>к</sub>, statistically significant differences with lymphocytes of the control group.

**ТАБЛИЦА 2. КОЭФФИЦИЕНТЫ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С МС ДО (ИНТАКТНЫЕ) И ПОСЛЕ 24 Ч ИНКУБАЦИИ С АДИПОКИНАМИ (n = 10), Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

**TABLE 2. CYTOKINE GENE EXPRESSION COEFFICIENTS IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES OF MS PATIENTS BEFORE (INTACT) AND AFTER 24 H INCUBATION WITH ADIPOKINES (n = 10), Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

Цитокин Cytokine	До инкубации (интактные лимфоциты) Before incubation (intact lymphocytes)	После инкубации After incubation			
		Инкубация контроль (физ. раствор) Incubation control (saline solution)	Инкубация лептин, 50 нг/мл Incubation leptin, 50 ng/mL	Инкубация адипонектин, 5 мкг/мл Incubation adiponectin, 5 µg/mL	Инкубация лептин, 50 нг/мл + адипонектин, 5 мкг/мл Incubation leptin, 50 ng/mL + adiponectin, 5 µg/mL
IL-1β	8,06 (1,80-102,67)	291,56 (173,01-1224,57)	311,21 (0,04-524,44)	291,56 (0,00-524,44)	255,89 (0,38-726,68)
IL-6	0,00 (0,00-0,04)	11,17 (3,45-29,73) <b>p<sub>и</sub> = 0,038</b> p <sub>i</sub> = 0.038	0,00 (0,00-10,47)	5,86 (0,00-14,51) <b>p<sub>и</sub> = 0,038</b> p <sub>i</sub> = 0.038	6,21 (0,00-17,64) <b>p<sub>и</sub> = 0,038</b> p <sub>i</sub> = 0.038
TNFα	2,19 (0,00-31,73)	2,49 (0,59-5,11)	1,69 (0,00-4,20)	1,07 (0,00-4,79)	1,30 (0,16-3,69)

Примечание. p<sub>и</sub> – статистически значимые различия с интактными лимфоцитами.

Note. p<sub>и</sub>, statistically significant differences with intact lymphocytes.

## Заключение

Результаты выполненной серии экспериментов демонстрируют, что у условно здоровых лиц лептин и адипонектин (изолированно или при сочетанном применении) вызывают в лимфоцитах повышение экспрессии гена цитокина IL-6 и не оказывают влияние на экспрессию генов IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$ . Экспрессия гена IL-6 в лимфоци-

тах пациентов с МС не изменяется под действием лептина, что можно рассматривать как феномен резистентности лимфоцитов к действию лептина при МС. Таким образом, адипокины в концентрациях, характерных для метаболического синдрома (высокий уровень лептина и низкий уровень адипонектина), регулируют функциональную активность лимфоцитов периферической крови.

## Список литературы / References

1. Бояринова М.А., Ротарь О.П., Конради А.О. Адипокины и кардиометаболический синдром // Артериальная гипертензия, 2014. Т. 20, № 5. С. 422-432. [Boyarinova M.A., Rotar O.P., Konradi A.O. Adipokines and cardiometabolic syndrome. *Arterialnaya gipertenziya = Arterial Hypertension*, 2014, Vol. 20, no. 5, pp. 422-432. (In Russ.)]
2. Титов В.Н. Адипонектин – гуморальный медиатор обратной связи в адипоцитах подкожной жировой ткани. Филогенетическая теория общей патологии; функциональное различие лептина и адипонектина // Клиническая лабораторная диагностика, 2015. Т.60, № 7. С. 4-14. [Titov V.N. Adiponectin as humoral mediator of feedback in adipocytes of subcutaneous fatty tissue. Phylogenetic theory of general pathology; functional difference of leptin and adiponectin. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2015, Vol. 60, no. 7, pp. 4-14. (In Russ.)]
3. Folco E.J., Rocha V.Z., López-Ilasaca M. Adiponectin inhibits pro-inflammatory signaling in human macrophages independent of interleukin-10. *J. Biol. Chem.*, 2009, Vol. 284, no. 38, pp. 25569-25575.
4. Ghantous C.M., Azrak Z., Hanache S. Differential role of leptin and adiponectin in cardiovascular system. *Int. J. Endocrinol.*, 2015, Vol. 2015, 534320. doi: 10.1155/2015/534320.

---

### Авторы:

**Сумеркина В.А.** – к.м.н., ведущий научный сотрудник, и.о. заведующего ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Телешева Л.Ф.** – д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

### Authors:

**Sumerkina V.A.**, PhD (Medicine), Leading Research Associate, Acting Head of the Central Research Laboratory, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Telesheva L.F.**, PhD, MD (Medicine), Professor of Department of Microbiology, Virology, Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Мякотина Д.Э.** — старший лаборант НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Myakotina D.E.**, Senior Laboratory Assistant, Institute of Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Зотова М.А.** — к.б.н., ведущий научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Zotova M.A.**, PhD (Biology), Leading Research Associate, Institute of Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

---

Поступила 30.03.2024  
Принята к печати 31.03.2024

Received 30.03.2024  
Accepted 31.03.2024