

АКТИВНОСТЬ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ АЛИМЕНТАРНО-ЗАВИСИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (ОЖИРЕНИЕМ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА)

Трушина Э.Н.¹, Мустафина О.К.¹, Шарафетдинов Х.Х.^{1, 2, 3}

¹ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме. Целью исследования является анализ показателей клеточного иммунитета у больных с ожирением (ОЖ) и сахарным диабетом 2-го типа (СД2). В исследование были включены 15 больных СД2 (группа СД2), индекс массы тела (ИМТ) $37,36 \pm 1,12$ кг/м², 12 пациентов с ОЖ (группа ОЖ), ИМТ – $38,12 \pm 1,51$ кг/м² и 15 практически здоровых лиц (группа сравнения – ГС): ИМТ – $23,5 \pm 0,15$ кг/м². Исследование выполняли на проточном цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, США) с использованием двойных комбинаций моноклональных антител (Beckman Coulter – Immunotech SAS, Франция). Оценивали процентные показатели Т-клеточной популяции [общее количество Т-лимфоцитов (CD3⁺), количество Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺), естественных клеток-киллеров – НК-клеток (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), естественных клеток-киллеров, обладающих свойствами Т-лимфоцитов – НКТ-клеток (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) и В-клеточной популяции (CD19⁺) лимфоцитов, а также относительное содержание лимфоцитов, несущих маркеры активации (CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺CD25⁺), и маркерный антиген апоптоза CD45⁺CD95⁺]. Относительное содержание В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов в периферической крови обследованных лиц не имело статистически достоверных различий. У больных в группах СД2 и ОЖ отмечена тенденция ($p < 0,1$) к повышению относительного содержания Т-хелперов и достоверное ($p < 0,05$) снижение процента Т-цитотоксических лимфоцитов относительно ГС. Это перераспределение субпопуляций лимфоцитов привело к достоверному ($p < 0,05$) повышению величины ИРИ (условные единицы): СД2 – $2,87 \pm 0,58$; ОЖ – $2,30 \pm 0,33$ vs ГС – $1,62 \pm 0,15$. Относительное содержание в периферической крови обследованных лиц НК-клеток и НКТ-клеток не имело статистически достоверной разницы в величине показателей. Обнаружено статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение относительного

Адрес для переписки:

Трушина Элеонора Николаевна
ФГБУН «Федеральный исследовательский центр
питания, биотехнологии и безопасности пищи»
109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, 2/14.
Тел.: 8 (495) 698-53-45, 8 (905) 729-12-01.
E-mail: trushina@ion.ru

Address for correspondence:

Eleonora N. Trushina
Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology
and Food Safety
2/14 Ustinsky Passage
Moscow
109240 Russian Federation
Phone: +7 (495) 698-53-45, +7 (905) 729-12-01.
E-mail: trushina@ion.ru

Образец цитирования:

Э.Н. Трушина, О.К. Мустафина, Х.Х. Шарафетдинов
«Активность клеточного иммунитета у больных
алиментарно-зависимыми заболеваниями (ожирением,
сахарным диабетом 2-го типа)» // Российский
иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 2. С. 357-362.
doi: 10.46235/1028-7221-16616-AOC

© Трушина Э.Н. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.N. Trushina, O.K. Mustafina, Kh.Kh. Sharafetdinov
“Activity of cellular immunity in patients with nutrition-
dependent diseases (obesity, type 2 diabetes)”, Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024,
Vol. 27, no. 2, pp. 357-362.
doi: 10.46235/1028-7221-16616-AOC

© Trushina E.N. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16616-AOC

содержания Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер активации HLA-DR (CD3⁺HLA-DR⁺) у пациентов в группах СД2 и ОЖ относительно ГС [(%) СД2 – 7,95±0,81; ОЖ – 6,54±0,24; ГС – 4,01±0,91] и достоверное ($p < 0,05$) повышение процента CD45⁺CD95⁺ лимфоцитов у больных с ОЖ и СД2 относительно ГС [(%) СД2 – 5,84±0,68; ОЖ – 5,16±0,89; ГС – 2,78±0,34]. Полученные результаты свидетельствуют о наличии метавоспаления у больных СД2 и ОЖ.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет 2-го типа, клеточный иммунитет, маркеры активации лимфоцитов, метавоспаление

ACTIVITY OF CELLULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH NUTRITION-DEPENDENT DISEASES (OBESITY, TYPE 2 DIABETES)

Trushina E.N.^a, Mustafina O.K.^a, Sharafetdinov Kh.Kh.^{a, b, c}

^a Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

^b Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

^c I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abstract. The purpose of the study is to analyze the indicators of cellular immunity in patients with obesity (OB) and type 2 diabetes mellitus (DM2). The study included 15 patients with DM2 (DM2 group), body mass index (BMI) 37.36±1.12 kg/m², 12 patients with OB (OB group), BMI – 38.12±1.51 kg/m² and 15 practically healthy individuals (comparison group – GC): BMI 23.5±0.15 kg/m². The study was performed on a flow cytometer FC-500 (Beckman Coulter, USA) using double combinations of monoclonal antibodies (Beckman Coulter – Immunotech SAS, France). The percentage indicators of the T cell population were assessed, such as total number of T lymphocytes (CD3⁺), number of T helper cells (CD3⁺CD4⁺), cytotoxic T lymphocytes (CD3⁺CD8⁺), natural killer cells – NK cells (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), natural killer cells with the properties of T lymphocytes – NKT cells (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) and B cell population (CD19⁺) lymphocytes, as well as the relative content of lymphocytes carrying activation markers (CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺CD25⁺), and apoptosis marker antigen CD45⁺CD95⁺. The relative content of B lymphocytes and T lymphocytes in the peripheral blood of the examined individuals did not have statistically significant differences. In patients in the DM2 and OB groups, there was a tendency ($p < 0.1$) towards an increase in the relative content of T helper cells and a significant ($p < 0.05$) decrease in the percentage of T cytotoxic lymphocytes relative to GC. This redistribution of lymphocyte subpopulations led to a significant ($p < 0.05$) increase in the IRI value (arbitrary units): DM2 – 2.87±0.58; OB – 2.30±0.33 vs GC – 1.62±0.15. The relative content of NK cells and NKT cells in the peripheral blood of the examined individuals did not have a statistically significant difference in the magnitude of the indicators. A statistically significant ($p < 0.05$) increase in the relative content of T lymphocytes expressing the activation marker HLA-DR (CD3⁺HLA-DR⁺) was found in patients in the DM2 and OB groups relative to GC [(%) DM2 – 7.95±0.81; OB – 6.54±0.24; GC – 4.01±0.91] and a significant ($p < 0.05$) increase in the percentage of CD45⁺CD95⁺ lymphocytes in patients with OB and DM2 relative to GC [(%) DM2 – 5.84±0.68; OB – 5.16±0.89; GC – 2.78±0.34]. The results obtained indicate the presence of meta-inflammation in patients with DM2 and OB.

Keywords: obesity, type 2 diabetes mellitus, cellular immunity, lymphocyte activation markers, meta-inflammation

Введение

Алиментарно-зависимые заболевания, такие как ожирение (ОЖ) и сахарный диабет 2-го типа (СД2), занимают одно из ведущих мест в мире. ОЖ – это хроническое заболевание, развитие которого опосредовано как генетическими факторами, так и дисбалансом между потребляемой и расходуемой энергией. ОЖ характеризуется

увеличением объема жировой ткани, воспалительные процессы в которой являются основным патогенетическим фактором развития неинфекционных хронических заболеваний. Установлено, что у лиц с избыточной массой тела и ОЖ часто диагностируется метаболический синдром, инсулинорезистентность, СД2, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-со-

судистая патология [3, 11, 15]. Метаболические нарушения, развивающиеся при ОЖ, являются основой развития хронического вялотекущего системного воспаления – метавоспаления, часто приводящего к иммунной дисфункции [4]. Взаимосвязь метаболизма и иммунитета на системном и клеточном уровнях в настоящее время активно изучается и определяется как иммунометаболизм [10]. Воспаление жировой ткани инициируется и поддерживается дисфункциональными адипоцитами, секретирующими провоспалительные адипокины, и инфильтрацией иммунными клетками, которые экспрессируют цитокины и хемокины [8]. При ОЖ повышенное накопление и воспалительная поляризация иммунных клеток происходят, помимо жировой ткани, в скелетных мышцах, печени, кишечнике, поджелудочной железе, мозге [13]. Наличие хронического вялотекущего системного воспаления при ОЖ доказывают обнаруженные корреляционные взаимосвязи между субпопуляциями лимфоцитов, метаболическими нарушениями и клиническими проявлениями [5]. Помимо лимфоцитов существенную роль в поддержании метавоспаления играет активация макрофагов, дендритных клеток, НК-клеток и других клеток, экспрессирующих медиаторы воспаления [9].

Одним из важных информативных методов оценки иммунной дисфункции при ОЖ является изучение субпопуляционного состава лимфоцитов, маркеров активации и функциональной способности клеток [12]. Метаболизм Т-лимфоцитов определяет их эффекторную функцию, поэтому ассоциированные с ОЖ изменения в биоэнергетике Т-лимфоцитов, приводят к функциональным изменениям на клеточном уровне, изменяют метаболизм и уровни цитокинов/хемокинов [6].

Целью исследования является анализ показателей клеточного иммунитета у больных алиментарно-зависимыми заболеваниями (ОЖ, СД2).

Материалы и методы

Изучение параметров клеточного иммунитета проводили у 15 больных СД2 (группа СД2), индекс массы тела (ИМТ) которых составлял $37,36 \pm 1,12$ кг/м², возраст – $52,7 \pm 4,3$ года, у 12 пациентов с диагнозом ожирение (группа ОЖ): ИМТ – $38,12 \pm 1,51$ кг/м², возраст – $48,7 \pm 3,5$ года и 15 здоровых лиц (группа сравнения – ГС): ИМТ $23,5 \pm 0,15$ кг/м², возраст – $46,7 \pm 3,6$ года без нарушений углеводного и липидного обмена. Во всех обследованных группах примерно четверть пациентов составляли женщины. В исследование не включали больных с онкопатологией, обострением сопутствующих заболеваний, заболеваниями щитовидной железы, хронической почечной недостаточностью. Больные находились

на стационарном лечении в Клинике лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и наряду с лекарственной терапией получали специализированные низкокалорийные варианты диеты. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при Клинике лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и проведено в соответствии с этическими и нормативными документами Российской Федерации.

Материалом исследования служила венозная кровь обследованных лиц, взятая утром натощак из локтевой вены. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов выполняли на проточном цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, США) программе Cytomics CXP Software [1]. В работе применяли методы параметрической (критерий Стьюдента) и непараметрической (критерий Манна–Уитни) статистики. Результаты представлены в виде средних величин и их стандартной ошибки ($M \pm m$). Уровень значимости считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели клеточного иммунитета у больных СД2, ОЖ и ГС представлены на рисунке 1. По относительному содержанию В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов в периферической крови пациентов не обнаружено достоверных различий. У больных в группах СД2 и ОЖ отмечена тенденция ($p < 0,10$) к повышению процента Т-хелперов и достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания Т-цитотоксических лимфоцитов относительно ГС. Это перераспределение субпопуляций лимфоцитов привело к достоверному ($p < 0,05$) повышению величины ИРИ (условные единицы): СД2 – $2,87 \pm 0,58$; ОЖ – $2,30 \pm 0,33$ vs ГС – $1,62 \pm 0,15$. Повышение значения ИРИ выше 2 свидетельствует о наличии воспалительного процесса [2]. Достоверных различий исследованных показателей между группами больных с СД2 и ОЖ не обнаружено. Содержание в периферической крови НК-клеток [(%) СД2 – $12,15 \pm 1,31$; ОЖ – $12,93 \pm 2,50$; ГС – $10,25 \pm 1,62$] и НКТ-клеток [(%) СД2 – $5,75 \pm 1,23$; ОЖ – $5,23 \pm 1,15$; ГС – $7,65 \pm 3,35$] у обследованных лиц не имело значимой разницы в величине показателей.

Результаты исследования экспрессии активационных маркеров на Т-лимфоцитах периферической крови представлены на рисунке 2. Для подтверждения наличия метавоспаления у больных с СД2 и ОЖ исследован маркер ранней активации лимфоцитов, который оценивается по экспрессии гена CD25 – легкой (α) цепи рецептора к IL-2 [2]. Процентное содержание лимфоцитов (CD3⁺CD25⁺) у испытуемых не имели достоверной разницы (рис. 2).

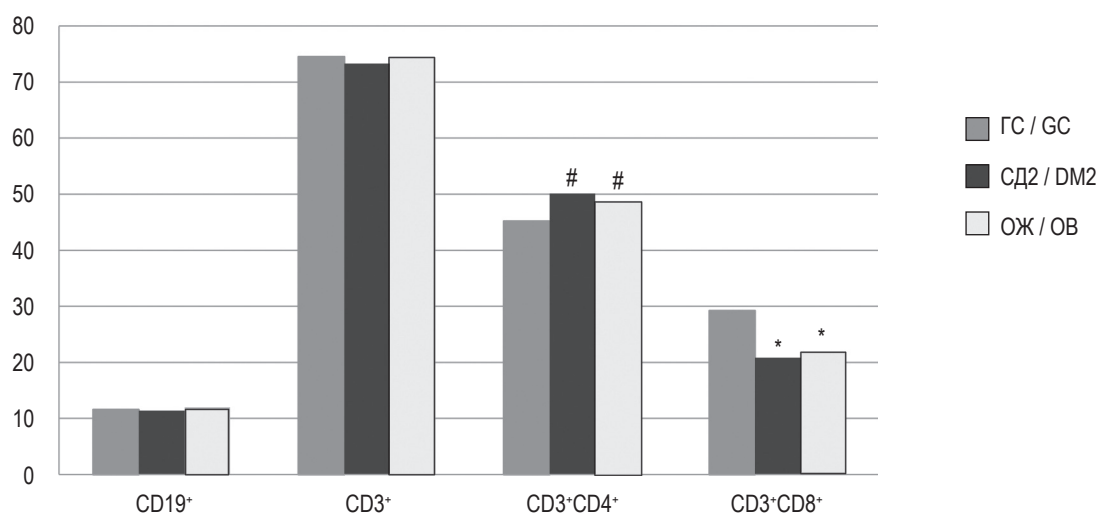


Рисунок 1. Относительное содержание субпопуляций лимфоцитов в периферической крови больных СД2, ОЖ и ГС
Примечание. * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) от показателей ГС; # – различия на уровне тенденции ($p < 0,10$) от показателей ГС. Обозначения: СД2 – сахарный диабет 2-го типа, ОЖ – ожирение, ГС – группа сравнения.

Figure 1. Relative content of lymphocyte subpopulations in the peripheral blood of patients with DM2, OB and GC
Note. *, statistically significant differences ($p < 0.05$) from GC indicators; #, differences at the trend level ($p < 0.10$) from GC indicators.
Designations: DM2, type 2 diabetes mellitus; OB, obesity; GC, comparison group.

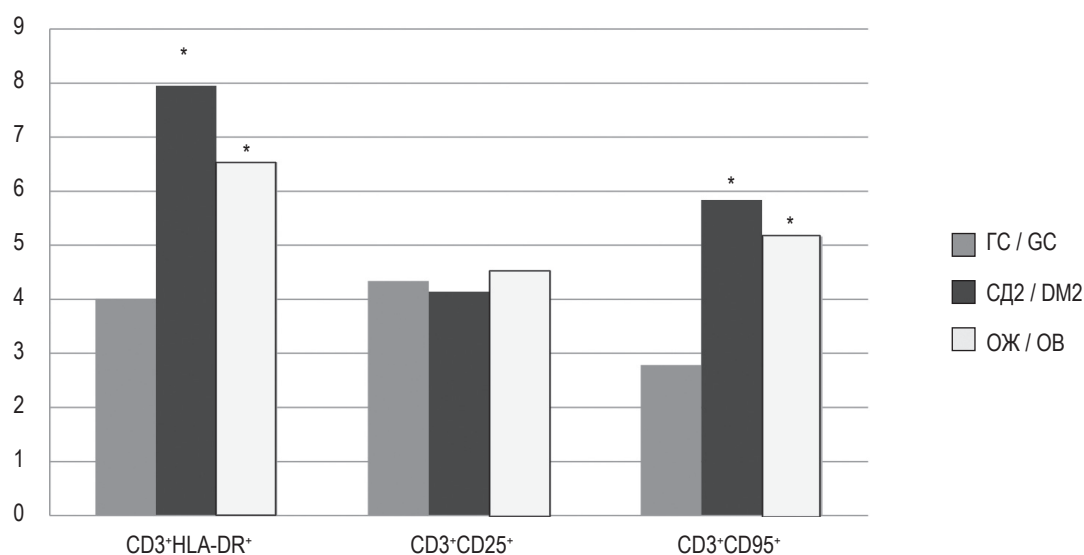


Рисунок 2. Экспрессия активационных маркеров на лимфоцитах в периферической крови больных СД2, ОЖ и ГС
Примечание. * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) от показателей ГС. Обозначения: СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ОЖ – ожирение; ГС – группа сравнения.

Figure 2. Expression of activation markers on lymphocytes in the peripheral blood of patients with DM2, OB and GC
Note. *, statistically significant differences ($p < 0.05$) from GS indicators. Designations: DM2, type 2 diabetes mellitus; OB, obesity; GC, comparison group.

В результате исследования установлено у пациентов в группах СД2 и ОЖ относительно ГС (рис. 2) достоверное ($p < 0,05$) повышение процента Т-лимфоцитов, экспрессирующих поздний маркер активации HLA-DR ($CD3^+HLA-DR^+$), что характерно для многих хронических воспалительных заболеваний [2]. Наличие CD95-антигена (APO-1, Fas-антиген) на активированных лимфоцитах свидетельствует об активации процесса апоптоза. Апоптоз – физиологический процесс генетически запрограммированной гибели клетки и является важным механизмом регуляции иммунного ответа [7]. В исследовании обнаружено достоверное ($p < 0,05$) повышение

процента лимфоцитов ($CD45^+CD95^+$) в группах больных с ОЖ и СД2 относительно ГС (рис. 2). Апоптоз лимфоцитов у больных СД2 и ОЖ является активатором клеточной дисфункции, что приводит к снижению иммунитета и увеличению частоты инфекционных заболеваний [14].

Заключение

На основании проведенного исследования у больных СД2 и ОЖ установлено наличие метаболического синдрома, которое характеризуется повышением величины ИРИ больше 2 усл. ед. и увеличением относительного содержания активированных лимфоцитов.

Список литературы / References

1. Трушина Э.Н., Выборнов В.Д., Ригер Н.А., Мустафина О.К., Солнцева Т.Н., Тимонин А.Н., Зилова И.С., Раджабканиев Р.М. Иммуномодулирующие эффекты использования L-карнитина и коэнзима Q10 в питании спортсменов-юниоров // Вопросы питания. 2019. Т. 88, № 2. С. 40-49. [Trushina E.N., Vybornov V.D., Riger N.A., Mustafina O.K., Solntseva T.N., Timonin A.N., Zilova I.S., Radzhabkadiyev R.M. Immunomodulatory effects of using L-carnitine and coenzyme Q10 in the nutrition of junior athletes. *Voprosy pitaniia = Problems of Nutrition*, 2019, Vol. 88, no. 2. pp. 40-49. (In Russ.)]
2. Ярец Ю.И. Интерпретация результатов иммунограммы. Гомель: ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», 2020. 38 с. [Yarets Yu.I. Interpretation of immunogram results]. *Gomel: Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology*, 2020. 38 p.
3. Brunt E.M., Wong V.W., Nobili V., Day C.P., Sookoian S., Maher J.J., Bugianesi E., Sirlin Cl., Neuschwander-Tetri Br. A., Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2015, no. 1, 15080. doi:10.1038/nrdp.2015.80.
4. Cable J., Rathmell J.C., Pearce E.L., Ho P.C., Haigis M.C., Mamedov M.R., Wu M.J., Kaech S.M., Lynch L., Febbraio M.A., Bapat S.P., Hong H.S., Zou W., Belkaid Y., Sullivan Z.A., Keller A., Wculek St.K., Green D.R., Postic C., Amit I., Benitah S.A., Jones R.G., Reina-Campos M., Torres S.V., Beyaz S., Brennan D., O'Neill L.A.J., Perry R.J., Brenner D. Immunometabolism at the crossroads of obesity and cancer—a Keystone Symposia report. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2023, Vol. 1523, no. 1, pp. 38-50.
5. Dunbar C.L., Aukema H.M., Calder P.C., Gibson D.L., Henrickson S.E., Khan S., Mailhot G., Panahi S., Tabung F.K., Tom M., Upton J.E.M., Winer D.A., Field C.J. Nutrition and immunity: perspectives on key issues and next steps. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, 2023, Vol. 48, no. 7, pp. 484-497.
6. Eljaafari A., Pestel J., Le Magueresse-Battistoni B., Chanon S., Watson J., Robert M., Disse E., Vidal H. Adipose-tissue-derived mesenchymal stem cells mediate PD-L1 overexpression in the white adipose tissue of obese individuals, resulting in T cell dysfunction. *Cells*, 2021, Vol. 10, no. 10, 2645. doi: 10.3390/cells10102645.
7. Granville D.J., Carthy C.M., Hunt D.W., McManus B.M. Apoptosis: Molecular aspects of cell death and disease. *Lab. Investig.*, 1998, Vol. 78, no. 8, pp. 893-913.
8. Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2021, Vol. 320, no. 3, pp. 375-391.
9. Li Y., Wang F., Imani S., Tao L., Deng Y., Cai Y. Natural killer cells: friend or foe in metabolic diseases? *Front. Immunol.*, 2021, no. 12, 614429. doi: 10.3389/fimmu.2021.614429.
10. Makowski L., Chaib M., Rathmell J.C. Immunometabolism: From basic mechanisms to translation. *Immunol. Rev.*, 2020, Vol. 295, no. 1, pp. 5-14.
11. Ortega F.B., Lavie C.J., Blair S.N. Obesity and cardiovascular disease. *Circ. Res.*, 2016, Vol. 118, no. 11, pp. 1752-1770.
12. Rivera-Carranza T., Nájera-Medina O., Bojalil-Parra R., Rodríguez-López C., Zúñiga-León E., León-Téllez Girón A., Azaola-Espinosa A. The link between lymphocyte subpopulations in peripheral blood and metabolic variables in patients with severe obesity. *Peer J.*, 2023, no. 11, e15465. doi: 10.7717/peerj.15465.
13. Wu H., Ballantyne C.M. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity. *Circ. Res.*, 2020, Vol. 126, no. 11, pp. 1549-1564.

14. Xu H., Chen Y., Li Y., Xia F., Han B., Zhang H., Zhai H., Wu H., Li Y., Lu Y. Mitochondrial apoptosis of lymphocyte is induced in type 2 diabetes. *Chin. Med. J. (Engl)*, 2014, Vol. 127, no. 2, pp. 213-217.
15. Zatterale F., Longo M., Naderi J., Raciti G.A., Desiderio A., Miele C., Beguinot F. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Front. Physiol.*, 2020, no. 10, 1607. doi: 10.3389/fphys.2019.01607.

Авторы:

Трушина Э.Н. — к.м.н., заведующая лабораторией иммунологии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

Мустафина О.К. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

Шарафетдинов Х.Х. — д.м.н., заведующий отделением болезней обмена веществ и диетотерапии клиники лечебного питания ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; профессор кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры гигиены питания и токсикологии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Authors:

Trushina E.N., PhD (Medicine), Head, Laboratory of Immunology, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

Mustafina O.K., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Immunology, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

Sharafetdinov Kh.Kh., PhD, MD (Medicine), Head, Department of Metabolic Diseases and Diet Therapy of the Clinical Nutrition Clinic, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Professor, Department of Dietetics and Nutritionology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Professor, Department of Food Hygiene and Toxicology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Поступила 21.03.2024
Отправлена на доработку 23.03.2024
Принята к печати 25.03.2024

Received 21.03.2024
Revision received 23.03.2024
Accepted 25.03.2024