

# **FoxP3<sup>+</sup>T-РЕГУЛЯТОРНЫЕ ЛИМФОЦИТЫ И АУТОАНТИТЕЛА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И НАРУШЕНИЕМ ТОЛЕРАНТНОСТИ К УГЛЕВОДАМ**

**Кологривова И.В., Сулова Т.Е., Кошельская О.А.,  
Винницкая И.В., Трубачева О.А., Желтоногова Н.М.,  
Гусакова А.М.**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии»  
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Томск, Россия*

**Резюме.** Показано, что для пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, характерно снижение содержания FoxP3<sup>+</sup>T-регуляторных клеток и повышение уровня антител к ткани сердца и ядерным антигенам. При сочетании нарушения толерантности к углеводам и артериальной гипертензии низкому количеству T-регуляторных лимфоцитов сопутствовало повышенное содержание ревматоидного фактора и антимитохондриальных антител. Артериальная гипертензия ассоциировалась с дислипидемией и сопровождалась увеличением концентрации ревматоидного фактора и антител к ядерным антигенам. Во всех группах пациентов выявлены тесные корреляционные связи между содержанием аутоантител, количеством FoxP3<sup>+</sup>T-регуляторных лимфоцитов и параметрами углеводного и липидного обмена. Полученные результаты свидетельствуют об ассоциации метаболических расстройств с нарушениями механизмов ауто толерантности в гуморальном звене иммунной системы, что проявляется уже на ранних этапах формирования сахарного диабета 2-го типа и может вносить вклад в развитие осложнений при данном заболевании.

**Ключевые слова:** аутоантитела, FoxP3<sup>+</sup>T-регуляторные лимфоциты, сахарный диабет 2-го типа, нарушение толерантности к углеводам

## **Адрес для переписки:**

Кологривова Ирина Вячеславовна  
научный сотрудник ФГБУ «НИИ кардиологии»  
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук  
634049, Россия, г. Томск, ул. Рабочая, 45–70.  
E-mail: ikologrivova@gmail.com

## **Авторы:**

Кологривова И.В. — научный сотрудник ФГБУ «НИИ кардиологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Томск  
Сулова Т.Е. — к.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ кардиологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Томск  
Кошельская О.А. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ кардиологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Томск  
Винницкая И.В. — научный сотрудник ФГБУ «НИИ кардиологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Томск  
Трубачева О.А. — к.м.н., научный сотрудник ФГБУ «НИИ кардиологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Томск  
Желтоногова Н.М. — главный специалист ФГБУ «НИИ кардиологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Томск  
Гусакова А.М. — к.ф.н., научный сотрудник ФГБУ «НИИ кардиологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Томск

Поступила 11.05.2012  
Отправлена на доработку 28.05.2012  
Принята к печати 01.11.2012

# FoxP3<sup>+</sup>T-REGULATORY LYMPHOCYTES AND AUTOANTIBODIES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION, ASSOCIATED WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE

Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshelskaya O.A.,  
Vinnizkaya I.V., Trubacheva O.A., Zheltonogova N.M.,  
Gusakova A.M.

*Research Institute of Cardiology, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Tomsk, Russian Federation*

**Abstract.** When studying patients with an association of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus, we have shown a lower number of FoxP3<sup>+</sup>T-regulatory cells, as well as elevated levels of anti-myocardial antibodies and autoantibodies to nuclear antigens. In a group with combination of impaired glucose tolerance and arterial hypertension, a decrease in T-regulatory lymphocytes' numbers, along with increased rheumatoid factor and antimitochondrial autoantibodies concentrations were observed. Arterial hypertension was combined with dyslipidemia, being accompanied by higher levels of rheumatoid factor and antibodies to nuclear antigens. In all these clinical groups, we revealed close correlations between concentrations of autoantibodies, FoxP3<sup>+</sup>T-regulatory lymphocyte scores, and parameters of carbohydrate and lipid metabolism. The results, obtained in present study, allow us to suggest that metabolic disturbances may be associated with altered immune tolerance mechanisms and activation of humoral immune response that are detectable since early stages of the disease and may contribute to development of complications occurring in diabetes mellitus type 2. (*Med. Immunol., 2013, vol. 15, N 2, pp 155-162*)

**Keywords:** autoantibodies, FoxP3<sup>+</sup>T-regulatory lymphocytes, diabetes mellitus type 2, impaired glucose tolerance

---

**Адрес для переписки:**

Kologrivova Irina V.  
Research Associate, Research Institute of Cardiology,  
Russian Academy of Medical Sciences, Siberian  
Branch  
634049, Russian Federation, Tomsk, Rabochaya str.,  
45, apt 70.  
E-mail: ikologrivova@gmail.com

---

**Авторы:**

Kologrivova I.V., Research Associate, Russian Academy  
of Medical Sciences, Siberian Branch, Tomsk  
Suslova T.E., PhD (Medicine), Leading Researcher,  
Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch,  
Tomsk  
Koshelskaya O.A., PhD, MD (Medicine), Professor,  
Leading Researcher, Russian Academy of Medical  
Sciences, Siberian Branch, Tomsk  
Vinnizkaya I.V., Research Associate, Russian Academy  
of Medical Sciences, Siberian Branch, Tomsk  
Trubacheva O.A., PhD (Medicine), Research  
Associate, Russian Academy of Medical Sciences,  
Siberian Branch, Tomsk  
Zheltonogova N.M., Chief specialist, Russian Academy  
of Medical Sciences, Siberian Branch, Tomsk  
Gusakova A.M., Research Associate, Russian Academy  
of Medical Sciences, Siberian Branch, Tomsk

Received 11.05.2012  
Revision received 28.05.2012  
Accepted 01.11.2012

## Введение

Сахарный диабет (СД) 2-го типа представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся наличием гипергликемии и периферической инсулинорезистентности. Важным компонентом инсулинорезистентности при СД является дислипидемия [4]. Как правило, сахарному диабету 2-го типа предшествует нарушение толерантности к углеводам (НТУ). В большинстве случаев оба эти состояния ассоциированы с артериальной гипертензией (АГ) [2]. В настоящее время считается, что в развитии СД 2-го типа и его осложнений, помимо собственно глюкозотоксичности и метаболических расстройств, принимает активное участие иммунное воспаление, однако взаимосвязи между этими патологическими процессами изучены недостаточно [9].

Было показано, что при СД 2-го типа нарушается нормальное функционирование В-лимфоцитов, и тяжесть метаболических расстройств у пациентов коррелирует с содержанием иммуноглобулинов и иммунных комплексов в крови [9, 15, 18]. Известно, что ведущую роль в контроле активации эффекторных Т- и В-лимфоцитов играют FoxP3<sup>+</sup>Т-регуляторные клетки (Treg) [16]. Отмена ауто толерантности, вызванная нарушением созревания или изменением функций Treg, может привести к продукции аутоантител различной специфичности. Например, для трансгенных линий мышей, имеющих дефицит регуляторных Т-клеток, характерно увеличение содержания антител к митохондриям и ядерным антигенам в циркуляции [11, 22].

При СД 2-го типа внимание исследователей в основном уделялось изучению содержания аутоантител к компонентам клеток поджелудочной железы [19]. Однако есть все основания предполагать повышение уровня циркулирующих аутоантител и других специфичностей при данном заболевании.

Ведущей причиной смертности среди пациентов с СД 2-го типа являются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы: ишемическая болезнь сердца и диабетическая кардиомиопатия, механизм развития которых при СД известен недостаточно [20]. К маркерам, используемым для диагностики дилатационной кардиомиопатии, можно отнести антитела к миокарду [5]. Кроме того, антимиокардиальные антитела выявляются также при макроангиопатиях (ишемическая болезнь сердца) и различных видах нарушений ритма сердца [1]. Учитывая широкую распространенность микроангиопатий при СД 2-го типа (ретинопатии, нефропатии, нейропатии), сопровождающихся повреждением клеток сосудов и экспозицией ядерных и цитоплазма-

тических антигенов, можно предполагать увеличение титра антител к экстрагируемым ядерным антигенам в данной группе пациентов [8].

Антимитохондриальные антитела подтипа M2 (АМА-M2) являются прогностическим маркером развития первичного билиарного цирроза печени [7]. Следствием цирроза печени у 80% пациентов является инсулинорезистентность и гепатогенный сахарный диабет. В свою очередь, у 80% пациентов с СД 2-го типа развивается неалкогольная жировая дистрофия печени [13].

Известно, что гипергликемия при СД 2-го типа приводит к гликированию белков различных фракций [3]. Было показано, что концентрация ревматоидного фактора (РФ) прямо коррелирует с уровнем конечных продуктов гликозилирования иммуноглобулинов в сыворотке крови [14].

Несмотря на вышеизложенные факты, особенности проявления аутоиммунных реакций при СД 2-го типа изучены недостаточно. Однако обнаружение аутоантител различной специфичности в периферической крови может иметь значительную прогностическую ценность и отражать тяжесть заболевания [12].

**Целью нашей работы** являлась оценка содержания FoxP3<sup>+</sup>Т-регуляторных лимфоцитов и аутоантител различной специфичности в сыворотке крови пациентов с НТУ и СД 2-го типа, а также исследование взаимосвязи данных иммунологических параметров с показателями углеводного и липидного обменов.

## Материалы и методы

В результате скрининга было отобрано 14 пациентов в возрасте 51-60 лет с АГ 1-2-ой степени, ассоциированной с НТУ (6 мужчин / 8 женщин), 35 пациентов в возрасте 47-63 лет с АГ 1-2-ой степени, ассоциированной с СД типа 2 (14 мужчин / 18 женщин). Кроме того, было обследовано 12 пациентов в возрасте 49-58 лет с изолированной АГ 1-2-ой степени (6 мужчин / 6 женщин) и 24 практически здоровых добровольцев сопоставимого возраста и пола.

Диагноз НТУ и СД 2-го типа был установлен в соответствии с критериями современной классификации сахарного диабета (Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2002) и отечественными методическими рекомендациями Федеральной программы «Сахарный диабет» (2002). В исследование включались больные СД 2-го типа легкого течения и средней степени тяжести. Тяжесть диабета устанавливалась в соответствии с методическими рекомендациями Федеральной программы «Сахарный диабет» (2002) с учетом наличия микро- и макрососудистой патологии, а также ассоциированных заболеваний. Диагноз АГ

и стратификация риска больных устанавливались на основе рекомендаций Европейского общества кардиологов (2009) и четвертого пересмотра рекомендаций российских экспертов ВНОК (2010).

Все пациенты были обследованы на фоне постоянной гипотензивной и сахароснижающей терапии. На момент обследования у пациентов и здоровых добровольцев отсутствовали клинические и лабораторные признаки острого воспаления. На основе клинико-анамнестических данных у пациентов, здоровых добровольцев и их ближайших родственников были исключены аутоиммунные заболевания.

Для определения содержания FoxP3<sup>+</sup>T-регуляторных лимфоцитов мононуклеарные клетки выделяли из гепаринизированной крови путем центрифугирования на градиенте плотности (Histopaque 1119, Sigma Aldrich). Для фенотипирования клеток были использованы флуоресцеин изотиоцианат (FITC)-меченные анти-CD4 и аллофикоцианин (APC)-меченные анти-CD25 антитела (Becton Dickinson, США). После предварительной обработки клетки инкубировали с мечеными фикоэритрином (PE) анти-FoxP3 (Becton Dickinson, США) антителами для выявления внутриклеточного фактора транскрипции. Был использован соответствующий изотипический контроль. Пробы анализировали на четырехцветном проточном цитометре FACSCalibur (Becton Dickinson, США) с использованием программного обеспечения CellQuestPro (BD). Результаты учитывали по проценту клеток от CD4<sup>+</sup> лимфоцитов.

В сыворотке венозной крови, полученной утром натощак, методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли содержание инсулина (AccuBind, США), С-пептида инсулина (Diagnostic System Laboratories, США), суммарного ревматоидного фактора (Вектор-БЕСТ, Новосибирск), антител к экстрагируемым ядерным антигенам (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Германия), M2-антител к митохондриям (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Германия). Результаты учитывали на иммуноферментном анализаторе АИФ-Ц-О1-С (Россия). Содержание антител к экстрагируемым ядерным антигенам выражали в условных единицах, в виде индекса I, рассчитанного по формуле:

$$I = \text{ОП}_{\text{ан}} / \text{ОП}_{\text{к}},$$

где ОП<sub>ан</sub> — оптическая плотность анализируемой сыворотки, ОП<sub>к</sub> — оптическая плотность контроля.

Антитела класса G к ткани сердца в сыворотке крови определяли методом непрямой иммунофлуоресценции (наборы «IMMCO Diagnostics», США). Результат оценивали с помощью люминесцентного микроскопа Axio Scope A1 (Carl

Zeiss, Microimaging DmbH, Германия). По локализации флуорохрома на гистологическом препарате учитывали наличие аутоантител к фибриллярным и сарколеммным структурам ткани сердца. Результат выражали в титре антител различной специфичности.

На биохимическом анализаторе Clima MC-15 (Испания) исследовали ферментативным колориметрическим методом липидный спектр сыворотки крови (общий холестерин [ОХС], триглицериды [ТГ], холестерин липопротеинов высокой плотности [ХС-ЛПВП] — все наборы ЗАО «Диакон-ДС», г. Пущино) и иммунотурбидиметрическим методом определяли процентное содержание гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) в крови (DiaSys, Германия). Рассчитывали концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП. Концентрацию глюкозы определяли глюкозооксидазным методом на анализаторе BIOSEN C-line Clinic (EKF diagnostic, Германия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 11.5 for Windows. Использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни и точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Нарушения углеводного обмена при СД 2-го типа и НТУ проявлялись в увеличении концентрации глюкозы натощак, инсулина, С-пептида инсулина в сыворотке крови и процентного содержания гликозилированного гемоглобина (табл. 1). У пациентов с артериальной гипертензией содержание С-пептида инсулина было повышено по сравнению с группой здоровых добровольцев (табл. 1).

Дислипидемия, выявленная при артериальной гипертензии, проявлялась в увеличении содержания ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ. Содержание ХС-ЛПВП было снижено (табл. 1). При СД 2-го типа и НТУ наблюдалось уменьшение содержания ХС-ЛПВП и увеличение соотношения ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, увеличение содержания ТГ по сравнению с группой здоровых добровольцев. Причем при СД 2-го типа уровень ТГ был выше, чем у пациентов с АГ и НТУ (табл. 1).

Для пациентов с СД 2-го типа и НТУ было характерно снижение содержания CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>T-регуляторных лимфоцитов относительно здоровых добровольцев ( $p = 0,001$  и  $p = 0,049$  соответственно) и относительно пациентов с АГ ( $p = 0,001$  и  $p = 0,007$  соответственно) (рис. 1А; рис. 2). Количество клеток с высокой экспрессией CD25 (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>) было снижено при

**ТАБЛИЦА 1. ПАРАМЕТРЫ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ**

Показатели	Здоровые добровольцы	Пациенты с артериальной гипертензией	Пациенты с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа	Пациенты с артериальной гипертензией, ассоциированной с нарушением толерантности к углеводам
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,9 (4,5-5,1)	4,7 (4,5-4,9)	9,2 (6,4-10,1) <sup>1**</sup> , <sup>2**</sup> , <sup>3*</sup>	6,3 (6,0-6,6) <sup>1*</sup>
HbA <sub>1c</sub> , %	4,76 (3,71-5,37)	5,06 (4,93-5,50)	7,79 (6,41-9,21) <sup>1**</sup> , <sup>2**</sup> , <sup>3*</sup>	6,04 (4,93-7,50) <sup>1*</sup>
Инсулин, мкМЕ/мл	8,71 (7,18-12,57)	14,83 (9,25-19,90)	13,65 (10,00-24,00) <sup>1**</sup>	17,35 (9,56-21,64) <sup>1*</sup>
С-пептид, нг/мл	1,61 (0,91-2,12)	2,60 (1,52-3,47) <sup>1*</sup>	2,77 (2,15-3,77) <sup>1**</sup>	2,20 (1,90-3,22) <sup>1**</sup>
ОХС, ммоль/л	4,88 (4,29-5,56)	6,43 (5,60-6,86) <sup>1*</sup>	5,9 (4,65-6,66)	5,43 (5,29-5,60) <sup>2*</sup>
ТГ, ммоль/л	0,82 (0,68-1,11)	1,44 (1,20-2,09) <sup>1**</sup>	2,25 (1,68-2,94) <sup>1**</sup> , <sup>2**</sup> , <sup>3*</sup>	1,50 (1,40-2,14) <sup>1**</sup>
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,86 (2,47-3,54)	4,44 (4,32-4,72) <sup>1**</sup>	3,42 (2,73-4,31) <sup>2*</sup>	3,39 (3,10-3,76) <sup>2**</sup>
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,52 (1,29-1,70)	1,06 (0,76-1,61) <sup>1*</sup>	1,05 (0,86-1,32) <sup>1*</sup>	1,31 (1,02-1,38) <sup>1*</sup>
ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП	1,93 (1,64-2,41)	4,18 (2,93-5,91) <sup>1**</sup>	3,26 (2,37-4,76) <sup>1*</sup>	2,86 (2,24-3,49) <sup>1*</sup> , <sup>2*</sup>

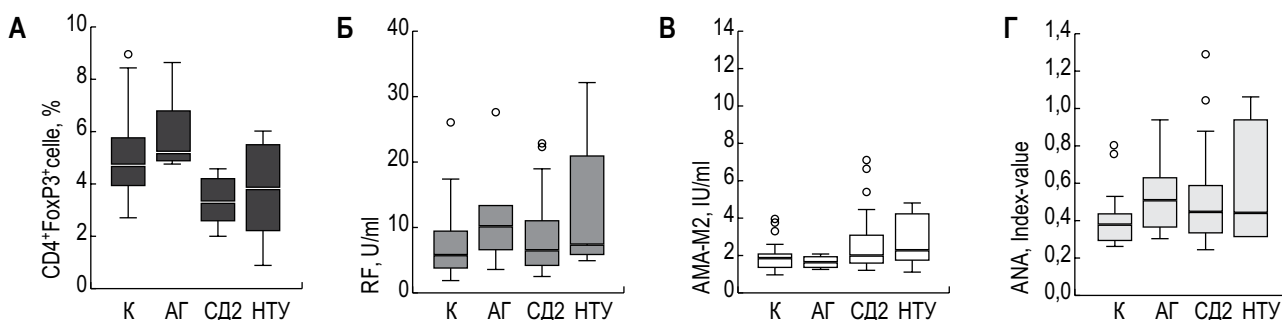
**Примечание.** Данные представлены в виде медиан и интерквартильного размаха (25-75-ый перцентиль). Достоверность различий: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ ; <sup>1</sup> – по сравнению с группой здоровых добровольцев; <sup>2</sup> – по сравнению с группой пациентов с артериальной гипертензией; <sup>3</sup> – по сравнению с группой пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с нарушением толерантности к углеводам.

АГ, а также при сочетании СД 2-го типа с АГ, по сравнению с группой здоровых добровольцев ( $p = 0,018$  и  $p = 0,007$  соответственно). Процентное содержание клеток, характеризующихся высокой экспрессией CD25, среди всех CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> лимфоцитов в среднем составило в группе здоровых добровольцев 34,6%, при СД 2-го типа и АГ – 36,1%, при НТУ и АГ – 35,1%, при АГ – 29,98%. Достоверных различий по данному показателю между группами выявлено не было.

Концентрация ревматоидного фактора была достоверно выше при АГ и сочетании НТУ с АГ, чем в группе здоровых добровольцев ( $p = 0,047$  и  $p = 0,032$  соответственно) (рис. 1Б).

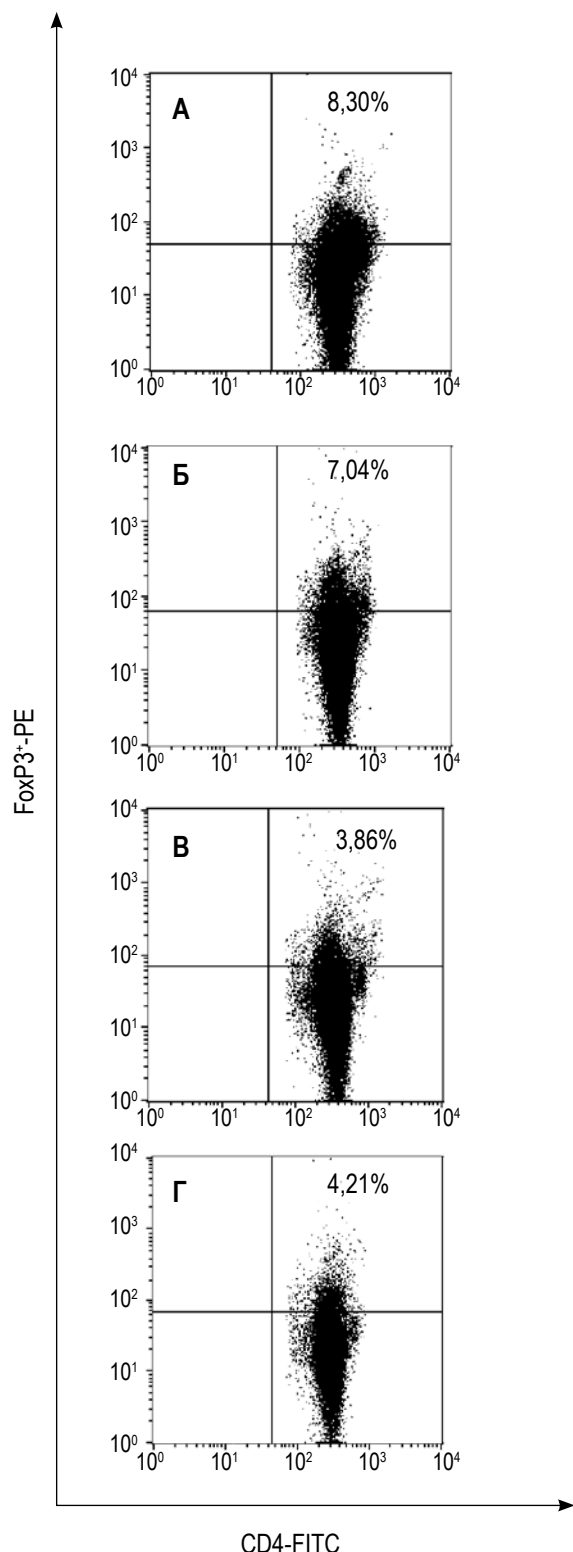
Содержание антимитохондриальных анти-тел при сочетании НТУ и АГ было повышено относительно группы здоровых добровольцев ( $p = 0,038$ ) и относительно пациентов с изолированной АГ ( $p = 0,012$ ). Выявлена тенденция к увеличению уровня антимитохондриальных антител при СД 2-го типа по сравнению с группой пациентов с АГ без СД ( $p = 0,061$ ) (рис. 1В).

При АГ и сочетании СД 2-го типа с АГ мы выявили увеличение относительного содержания антител к экстрагируемым ядерным антигенам по сравнению с группой здоровых добровольцев ( $p = 0,049$  и  $p = 0,033$  соответственно) (рис. 1Г). При сочетании НТУ и АГ выявлена тенденция



**Рисунок 1. Содержание Т-регуляторных лимфоцитов и аутоантител в периферической крови в различных клинических группах**

**Примечание.** А – Процентное содержание CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> Т-регуляторных лимфоцитов; Б – Концентрация ревматоидного фактора (Ед/мл); В – Концентрация М2-антител к митохондриям (МЕ/мл); Г – Концентрация антител к экстрагируемым ядерным антигенам (условные единицы). К – здоровые добровольцы; АГ – пациенты с артериальной гипертензией; СД2 – пациенты с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензии; НТУ – пациенты с сочетанием нарушения толерантности к углеводам и артериальной гипертензии.



**Рисунок 2. Примеры точечных диаграмм, отражающих относительное количество CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> T-регуляторных лимфоцитов**

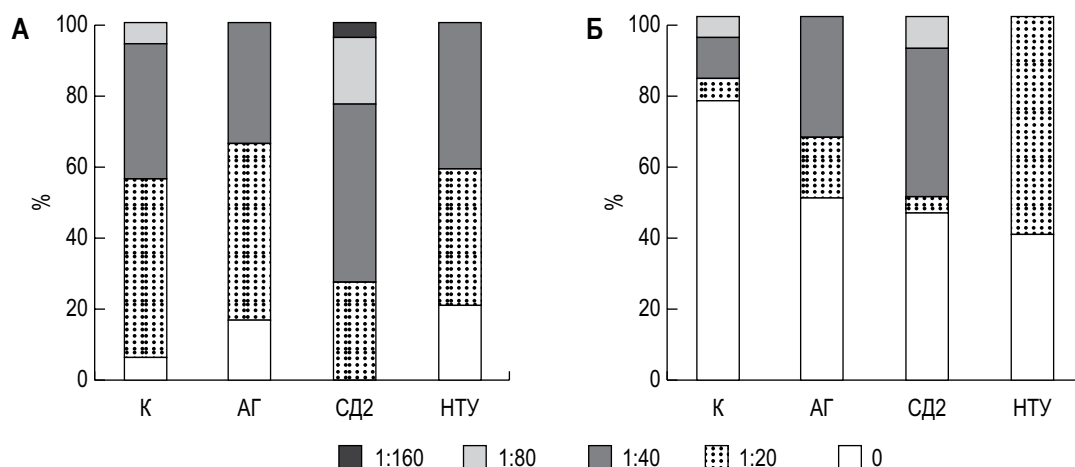
**Примечание.** А – здоровый доброволец; Б – пациент с артериальной гипертензией; В – пациент с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензии; Г – пациент с сочетанием нарушения толерантности к углеводам и артериальной гипертензии.

к увеличению уровня антител к ядерным антигенам по сравнению со здоровыми добровольцами ( $p = 0,078$ ) (рис. 1Г). Анализ содержания аутоантител к миокарду показал увеличение содержания антител к фибриллярным структурам ткани сердца при сочетании СД 2-го типа и АГ по сравнению с группами пациентов с сочетанием НТУ и АГ ( $p = 0,010$ ) и изолированной АГ ( $p = 0,004$ ) (рис. 3А). Также выявлена тенденция к увеличению частоты выявления повышенных титров антител к фибриллярным и сарколеммным структурам ткани сердца при сочетании СД 2-го типа и АГ по сравнению с группой здоровых добровольцев ( $p = 0,073$  и  $p = 0,056$  соответственно) (рис. 3А, Б).

Корреляционный анализ показал наличие сильной корреляционной связи между количеством CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> лимфоцитов и уровнем антимитохондриальных антител при СД 2-го типа ( $r = 0,975$ ;  $p = 0,049$ ); умеренная отрицательная связь при СД 2-го типа выявлена между содержанием гликозилированного гемоглобина и CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> лимфоцитов ( $r = -0,422$ ;  $p = 0,045$ ) и между уровнем антимитохондриальных антител и антиатерогенных ХС-ЛПВП ( $r = -0,353$ ;  $p = 0,047$ ).

При НТУ выявлены многочисленные тесные и средней силы корреляционные связи между метаболическими параметрами и содержанием аутоантител в сыворотке крови. Так, концентрация РФ прямо коррелировала с содержанием инсулина ( $r = 0,643$ ;  $p = 0,013$ ), С-пептида ( $r = 0,786$ ;  $p = 0,001$ ), триглицеридов ( $r = 0,600$ ;  $p = 0,039$ ), и обратно – с уровнем ХС-ЛПВП ( $r = -0,600$ ;  $p = 0,039$ ). Уровень антител к ядерным антигенам напрямую коррелировал с концентрацией триглицеридов ( $r = 0,700$ ;  $p = 0,024$ ), С-пептида ( $r = 0,571$ ;  $p = 0,033$ ), гликозилированного гемоглобина ( $r = 0,800$ ;  $p = 0,017$ ). Корреляционная взаимосвязь выявлена между содержанием антимитохондриальных антител и инсулина ( $r = 0,643$ ;  $p = 0,013$ ), а также С-пептида ( $r = 0,964$ ;  $p = 0,001$ ). Кроме того, тесная обратная корреляционная связь при НТУ выявлена между содержанием общего холестерина и количеством CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> лимфоцитов ( $r = -0,800$ ;  $p = 0,005$ ), а также между числом клеток с высокой экспрессией CD25 и уровнем гликозилированного гемоглобина ( $r = -0,800$ ;  $p = 0,017$ ).

Анализируя исследованные показатели в группе пациентов с АГ, мы обнаружили сильную отрицательную корреляционную связь между содержанием антител к ядерным антигенам и CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> лимфоцитов ( $r = -0,900$ ;  $p = 0,001$ ). Также в данной группе количество CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> лимфоцитов коррелировало с концентрацией С-пептида ( $r = -0,800$ ;  $p = 0,005$ ) и ХС-ЛПВП ( $r = 0,700$ ;  $p = 0,024$ ).



**Рисунок 3. Распределение пациентов различных клинических групп по титру аутоантител к ткани сердца**

**Примечание.** А – антитела к фибриллярным структурам ткани сердца; Б – антитела к сарколеммальным структурам ткани сердца. По оси у указан процент пациентов, имеющих определенный титр антител. К – здоровые добровольцы; АГ – пациенты с артериальной гипертензией; CD2 – пациенты с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензии; HTU – пациенты с сочетанием нарушения толерантности к углеводам и артериальной гипертензии.

## Обсуждение

Проведенное исследование свидетельствует о нарушении механизмов поддержания аутоотолерантности и активации продукции аутоантител различных специфичностей при СД 2-го типа, ассоциированном с АГ. Результаты, полученные М. Jagannathan-Bogdan и соавт. (2011) и С. Zheng и соавт. (2012), согласуются с нашими данными и указывают на значимую роль количественного дефицита FoxP3<sup>+</sup>T-регуляторных клеток в патогенезе СД 2-го типа [10, 21].

В нашей работе мы показали, что относительный дефицит Treg клеток у пациентов регистрируется уже на этапе HTU, которое обычно предшествует появлению диабета, однако на практике часто протекает незамеченным или не получает должного внимания со стороны клиницистов. Причем в ходе корреляционного анализа мы выявили, что именно при HTU регистрируется тесная взаимосвязь между низким содержанием Treg во фракции мононуклеаров периферической крови и степенью выраженности метаболических расстройств.

В соответствии с нашими результатами продукция аутоантител широкого спектра специфичностей ассоциируется с нарушениями липидного обмена. Было показано, что дислипидемия существенно влияет на функционирование различных клеточных субпопуляций, в том числе ингибирует Th1-путь, и активирует Th2-путь иммунного ответа [17]. Мы полагаем, что снижение контроля со стороны Treg на фоне развития нарушений обмена глюкозы (HTU и СД 2-го типа), является важным фактором, способствующим отмене аутоотолерантности. Следует отметить, что у пациентов с СД 2-го типа мы наблюдали максимальную частоту выявления повышенных титров

антител к ткани сердца. Интенсивная продукция аутоантител данной специфичности может рассматриваться как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в этой клинической группе [1].

Наше исследование не позволяет однозначно ответить на вопрос о том, какое патогенетическое звено является первичным в развитии СД 2-го типа – дисбаланс обмена веществ или аутоиммунные нарушения. Оба варианта формирования патологического состояния являются равновероятными. Так, например, было показано, что инсулинорезистентность развивается у пациентов с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом [6]. Вместе с тем, появляется все больше данных в пользу того, что СД 2-го типа в отсутствие клинических проявлений какой-либо аутоиммунной патологии сопровождается изменением функционирования Т- и В-лимфоцитов [9, 10].

Несомненным является существование тесной взаимосвязи между нарушениями в системе контроля аутореактивности и метаболическими расстройствами при СД 2-го типа и HTU, ассоциированных с АГ. Необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения роли Treg и аутоантител в динамике развития осложнений СД 2-го типа и возможности использования этих показателей с целью прогноза заболевания и оценки контроля эффективности проводимой терапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального агентства по науке и инновациям в рамках Федеральной целевой научно-технической программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007-2012 годы» (Государственный контракт № 02.527.11.0007 от 30 апреля 2009 года).

## Список литературы

1. Дедкова А.А., Суслова Т.Е., Кологривова И.В., Баталов Р.Е., Антонченко И.В., Попов С.В. Факторы воспаления и маркеры повреждения миокарда при фибрилляции предсердий // Вестник аритмологии. — 2010. — № 60. — С. 49-53.

2. Рунихин А.Ю., Новикова Ю.В. Современные аспекты патогенеза и лечения сахарного диабета 2 типа // Русский медицинский журнал. Эндокринология. — 2007. — Т. 15, № 27. — С. 2060-2066.

Ссылки 3-22 см. в References (стр. 162). See References for numbers 3-22 at p. 162.

## References

1. Dedkova A.A., Suslova T.E., Kologrivova I.V., Batalov R.E., Antonchenko I.V., Popov S.V. Faktory vospaleniya i markery povrezhdeniya miokarda pri fibrillyatsii predserdiy [Factors of inflammation and myocardial injury during atrial fibrillation]. *Vestnik aritmologii — Bulletin of Arrhythmology*, 2010, no. 60, pp. 49-53.

2. Runikhin A.Yu., Novikova Yu.V. Sovremennye aspekty patogeneza i lecheniya sakharnogo diabeta 2 tipa [Modern aspects of the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal Endokrinologiya — Russian Medical Journal Endocrinology*, 2007, vol. 15, no. 27, pp. 2060-2066.

3. Basta G., Schmidt A.M., De Caterin R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovascular Research*, 2004, vol. 63, pp. 582-592.

4. Betteridge D.J. Lipid control in patients with diabetes mellitus. *Nature Reviews Cardiology*, 2011, vol. 8, pp. 278-290.

5. Caforio, A.L., Mahon N.J. Circulating cardiac antibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur. J. Heart*, 2002, vol. 4, pp. 411-417.

6. Chung C.P., Oeser A., Solus J.F., Gebretsadik T., Shintani A., Avalos I., Sokka T., Raggi P., Pincus T. Stein C.M. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum.*, 2008, vol. 58, no. 7, pp. 2105-2112.

7. Flisiak R., Pelszynska M., Prokopowicz D., Rogalska M., Grygoruk U. High concentration of antimitochondrial antibodies predicts progressive primary biliary cirrhosis. *World J. Gastroenterol.*, 2005, vol. 11, no. 36, pp. 5706-5709.

8. Fowler M.J. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical Diabetes*, 2008, vol. 26, no. 2, pp. 77-82.

9. Jagannathan-Bogdan M., McDonnell M.E., Liang Y., Hasturk H., Hetzel J., Rubin D., Kantarci A., Van Dyke T.E., Ganley-Leal L.M., Nikolajczyk B.S. Toll-like receptors regulate B cell cytokine production in patients with diabetes. *Diabetologia*, 2010, vol. 53, no. 7, pp. 1461-1471.

10. Jagannathan-Bogdan M., McDonnell M.E., Shin H., Rehman Q., Hasturk H., Apovian C.M., Nikolajczyk B.S. Elevated proinflammatory cytokine production by a skewed T cell compartment requires monocytes and promotes inflammation in type 2 diabetes. *J. Immunol.*, 2011, vol. 186, pp. 1162-1172.

11. Leaungwutiwong P., Ittiprasert W., Saikhun K., Tong-Ngam P., Akapirat S., Chattanadee S., Kitiyanant Y. Impairment of CD4+CD25+ regulatory T cells in C4-deficient mice. *Asia Pac. J. Allergy Immunol.*, 2011, vol. 29, no. 3, pp. 220-228.

12. Leslie D., Lipsky P., Notkins A.L. Autoantibodies as predictors of disease. *J. Clin. Invest.*, 2001, vol. 108, no. 10, pp. 1417-1422.

13. Moscatiello S., Manini R., Marchesini G. Diabetes and liver disease: an ominous association. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2007, vol. 17, pp. 63-70.

14. Newkirk M.M., Goldbach-Mansky R., Lee J., Hoxworth J., McCoy A., Yarburo C., Klippel J., El-Gabalawy H.S. Advanced glycation end-product (AGE)-damaged IgG and IgM autoantibodies to IgG-AGE in patients with early synovitis. *Arthritis Res. Ther.*, 2003, vol. 5, no. 2, pp. r82-r90.

15. Ovsenyan M., Boyadjian A.S., Maltkonyan A.A., Gevorkyan A.A. Circulating immune complexes at the late stages of diabetes mellitus. *Immunology*, 2004, vol. 25, pp. 375-377.

16. Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*, 2008, vol. 133, pp. 775-787.

17. Shamshiev A.T., Ampenberger F., Ernst B., Rohrer L., Marsland B.J., Kopf M. Dyslipidemia inhibits Toll-like receptor-induced activation of CD8 alpha-negative dendritic cells and protective Th1 type immunity. *J. Exp. Med.*, 2007, vol. 204, no. 2, pp. 441-452.

18. Sohna Chandra Packiavathy A., Ramalingam M. Evaluation of haematological and immunological status in type 2 diabetes. *E-Journal of Chemistry*, 2010, vol. 7, no. 3, pp. 1029-1032.

19. Umpaichitra V., Banerji M.A., Castells S. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2002, vol. 15, suppl. 1, pp. 525-530.

20. Van de Weijer T., Schrauwen-Hinderling V.B., Schrauwen P. Lipotoxicity in type 2 diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res.*, 2011, vol. 92, no. 1, pp. 10-18.

21. Zeng C., Shi X., Zhang B., Liu H., Zhang L., Ding W., Zhao Y. The imbalance of Th17/Th1/Tregs in patients with type 2 diabetes: relationship with metabolic factors and complications. *J. Mol. Med.*, 2012, vol. 90, no. 2, pp. 175-186.

22. Zhang W., Sharma R., Ju S., He X.S., Tao Y., Tsuneyama K., Tian Z., Lian Z.X., Fu S.M., Gershwin M.E. Deficiency in regulatory T cells results in development of antimitochondrial antibodies and autoimmune cholangitis. *Hepatology*, 2009, vol. 49, no. 2, pp. 545-552.