

ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЙ ДИСБАЛАНС И СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Кологривова И.В.^{1,2}, Сулова Т.Е.¹, Винницкая И.В.¹,
Кошельская О.А.¹, Бощенко А.А.¹, Трубачева О.А.¹

¹ ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,
г. Томск, Россия

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Томск, Россия

Резюме. Сахарный диабет 2-го типа относится к наиболее социально значимым неинфекционным заболеваниям современности и является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Изменения в диастолической функции миокарда левого желудочка отмечаются у пациентов с диабетом независимо от наличия других осложнений. Этиология сердечной недостаточности при сахарном диабете 2-го типа носит многофакторный характер и связана с клеточными, молекулярными и метаболическими причинами, однако патофизиологический механизм ее развития до конца не изучен. Целью настоящей работы стала оценка содержания провоспалительных субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперов 1-го типа [Th1] и Т-хелперов 17-го типа [Th17]) и FoxP3⁺Т-регуляторных лимфоцитов в зависимости от структурно-функционального состояния сердца по данным двухмерного эхокардиографического исследования у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа. В ходе одномоментного сравнительного исследования было обследовано 25 пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа и 14 пациентов с артериальной гипертензией без нарушений обмена веществ. Всем пациентам проводили эхокардиографию из трансторакального доступа в М-режиме, В-режиме и доплеровских режимах сканирования. Методом проточной цитометрии в периферической крови оценивали содержание Th1- и Th17-лимфоцитов по внутриклеточной продукции CD4⁺ лимфоцитами IL-17 и IFN γ , соответственно, и FoxP3⁺Т-регуляторных лимфоцитов по экспрессии CD25 и фактора транскрипции FoxP3. В сыворотке крови методом проточной цитометрии оценивали содержание IL-17, IL-10, IFN γ и TNF α . Установлено наличие корреляционных взаимосвязей между содержанием Th17-лимфоцитов, FoxP3⁺Т-регуляторных лимфоцитов и структурно-функциональными параметрами миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, в то время как у пациентов без нарушений углеводного обмена взаимосвязи между иммунологическими и эхокардиографическими параметрами отсутствовали. У пациентов с сахарным диабетом и диастолической дисфункцией содержание FoxP3⁺Т-регуляторных лимфоцитов, соотношение между Т-регуляторными и Th17-лимфоцитами и средняя интенсивность флуоресценции IL-17 в Th17 были ниже, чем у пациентов с диабетом, но без диастолической дис-

Адрес для переписки:

Кологривова Ирина Вячеславовна
ФГБНУ «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
Тел.: 8 (913) 105-38-69.
E-mail: ikologrivova@gmail.com

Address for correspondence:

Kologrivova Irina V.
Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy
of Sciences
634012, Russian Federation, Tomsk, Kievskaya str., 111a.
Phone: 7 (913) 105-38-69.
E-mail: ikologrivova@gmail.com

Образец цитирования:

И.В. Кологривова, Т.Е. Сулова, И.В. Винницкая,
О.А. Кошельская, А.А. Бощенко, О.А. Трубачева
«Иммунорегуляторный дисбаланс и структурно-
функциональное состояние сердца у пациентов
с сахарным диабетом 2 типа» // Медицинская
иммунология, 2018. Т. 20, № 6. С. 833-846.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-833-846

© Кологривова И.В. и соавт., 2018

For citation:

I.V. Kologrivova, T.E. Suslova, I.V. Vinnitskaya,
O.A. Koshelskaya, A.A. Boshchenko, O.A. Trubacheva
“Immunoregulatory imbalance and functional state of the
heart in the patients with diabetes mellitus type 2”, *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2018,
Vol. 20, no. 6, pp. 833-846.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-833-846

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-833-846

функции. Ассоциация диастолической дисфункции с сахарным диабетом 2-го типа сопровождалась повышением содержания $IFN\gamma^+$ Th1-лимфоцитов и концентрации IL-10, $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$ в сыворотке по сравнению с теми пациентами, у которых диастолическая дисфункция наблюдалась в отсутствие нарушений углеводного обмена. Для диабетических пациентов с диастолической дисфункцией было характерно наличие гиперинсулинемии, гипергликемии, более высокого индекса инсулинорезистентности, увеличение окружности талии и индекса висцерального ожирения по сравнению с пациентами с диастолической дисфункцией без диабета. Висцеральное ожирение и снижение чувствительности тканей к инсулину можно рассматривать в качестве патогенетически значимых факторов развития иммунорегуляторного дисбаланса и диастолической дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диастолическая дисфункция, T-лимфоциты-хелперы 1-го типа, T-лимфоциты-хелперы 17-го типа, FoxP3⁺T-регуляторные лимфоциты, висцеральное ожирение, инсулинорезистентность

IMMUNOREGULATORY IMBALANCE AND FUNCTIONAL STATE OF THE HEART IN THE PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

Kologrivova I.V.^{a, b}, Suslova T.E.^a, Vinnitskaya I.V.^a, Koshelskaya O.A.^a, Boshchenko A.A.^a, Trubacheva O.A.^a

^a Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

^b Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Abstract. Diabetes mellitus type 2 is one of the most important non-infectious diseases in the modern world, being an important risk factor of cardiovascular disorders. Changes in left ventricular myocardial diastolic function are observed in diabetic patients independently from other comorbidities. Etiology of the heart failure during diabetes mellitus type 2 is multifactorial, exhibiting cellular, molecular and metabolic aspects. However, its pathophysiological mechanisms are not completely understood. The aim of this study was to evaluate numbers of inflammatory T lymphocytes, i.e., T helper type 1 (Th1) and T helper type 17 (Th17) cells, and FoxP3⁺T regulatory lymphocytes, depending on the functional state of the heart assessed by two-dimensional echocardiography in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. A total of twenty-five patients with a combination of arterial hypertension and diabetes mellitus type 2, and 14 patients with arterial hypertension without carbohydrate disturbances were recruited to a cross-sectional case-control study. All the patients underwent echocardiography with transthoracic access at the M-mode, B-mode and Doppler mode of imaging. We evaluated numbers of Th1 and Th17 lymphocytes by intracellular production of IL-17 and $IFN\gamma$ by CD4⁺ lymphocytes, respectively. The numbers of FoxP3⁺T regulatory lymphocytes were estimated by expression of CD25 and FoxP3 transcription factor. A flow cytometry approach was used in both cases. We revealed some correlations between the numbers of Th17 lymphocytes, FoxP3⁺T regulatory lymphocytes and functional parameters of myocardium in patients with diabetes mellitus type 2, which were absent in patients without carbohydrate impairments. The numbers of FoxP3⁺T regulatory lymphocytes, Treg/Th17 lymphocyte ratio, and mean fluorescence intensity of IL-17 for Th17 cells was lower in patients with diabetes mellitus and diastolic dysfunction compared to the patients with diabetes free of diastolic dysfunction. Association of diastolic dysfunction with diabetes mellitus type 2 was accompanied by increase of $IFN\gamma^+$ Th1 lymphocyte numbers and concentrations of IL-10, $IFN\gamma$ and $TNF\alpha$ in serum as compared to the patients with diastolic dysfunction in the absence of carbohydrate metabolism disturbances. The diabetic patients with diastolic dysfunction were characterized by hyperinsulinemia, hyperglycemia, higher index of insulin resistance, increase of waist circumference and visceral adiposity index when compared to the patients with diastolic dysfunction without diabetes. Visceral obesity and decrease of insulin sensitivity may be regarded as pathogenetically significant factors for the development of immune regulatory imbalance and diastolic dysfunction in the patients with diabetes mellitus type 2.

Keywords: diabetes mellitus type 2, diastolic dysfunction, Th1 lymphocytes, Th17 lymphocytes, FoxP3⁺T regulatory lymphocytes, visceral obesity, insulin resistance

Введение

Сахарный диабет (СД) 2-го типа по праву считается «неинфекционной эпидемией современности» [1]. Его распространенность неуклонно растет и прогнозы для развитых стран являются крайне пессимистическими: ожидается, что к 2035 г. число больных СД 2-го типа во всем мире может достигнуть 592 млн человек [2]. Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смертности пациентов с СД [31]. Помимо многократно повышенных рисков развития атеросклероза, для пациентов СД 2-го типа характерно развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) [8]. Клинические исследования показывают, что частота ХСН у лиц, страдающих СД, в 2-5 раз выше по сравнению с пациентами без диабета [19, 26]. Основными факторами развития ХСН при СД 2-го типа являются диабетическая кардиомиопатия, ишемия миокарда и артериальная гипертензия, составляющие так называемую «кардиотоксическую триаду» [29].

Этиология сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом носит многофакторный характер и связана с клеточными, молекулярными и метаболическими нарушениями, однако патофизиологические механизмы ее развития окончательно не изучены [27]. Помимо прямого повреждающего воздействия на миокард гипергликемии, в патогенез кардиомиопатии при диабете вовлечены нарушения ремоделирования внеклеточного матрикса, развитие миокардиального фиброза и локального воспаления ткани сердца [20].

Наличие хронического субклинического воспаления при СД 2-го типа доказано многочисленными исследованиями [23, 41], однако механизмы развития воспаления и роль воспаления в патогенезе СД и коморбидных состояний изучены недостаточно. Изначально главными клетками, модулирующими воспаление при СД 2-го типа, считались макрофаги. Они обнаруживались в большом количестве в жировой ткани у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью. Было показано, что развитие устойчивости к инсулину сопровождается переключением фенотипа макрофагов с противовоспалительного M2 на провоспалительный M1 [35]. В дальнейшем была установлена важная роль T-лимфоцитов в патогенезе хронического воспаления при СД 2-го типа: как оказалось, нарушение иммунорегуляции тесно вовлечено в патогенез инсулинорезистентности [15]. Кроме того, сообщается, что снижение содержания FoxP3⁺T-регуляторных лимфоцитов, сопровождающееся увеличением количества и функциональной активности провоспалительных субпопуляций T-лимфоцитов,

связано с более неблагоприятным прогнозом для диабетических пациентов [25, 44].

Более чем в 50% случаев у пациентов с СД 2-го типа формируется ХСН с сохранной фракцией выброса, или диастолическая сердечная недостаточность [11, 16]. Для нормальной работы левого желудочка (ЛЖ) необходимо сохранение его податливости в диастолу и способности быстро увеличивать внутрикамерное давление в систолу для изгнания ударного объема крови. Основными механизмами формирования диастолической дисфункции у пациентов с сахарным диабетом служат нарушение расслабления ЛЖ и увеличение его жесткости [33, 34], которые регистрируются вне зависимости от наличия ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии [12, 40]. Так, в недавнем исследовании, проведенном Agaz M. и соавт., установлено, что распространенность диастолической дисфункции существенно выше у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с СД, чем у пациентов без СД [7].

Риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий для пациентов с диастолической сердечной недостаточностью так же высок, как и для пациентов с систолической ХСН [9], что определяет важность ранней диагностики диастолической сердечной недостаточности и необходимость поиска ее информативных биомаркеров. Следует отметить, однако, что исследования, посвященные роли иммунной системы в развитии диастолической дисфункции при СД 2-го типа, крайне немногочисленны и не затрагивают изучение механизмов иммунорегуляции.

Целью настоящего исследования стала оценка содержания провоспалительных субпопуляций T-лимфоцитов (T-хелперов 1-го типа [Th1 и T-хелперов 17-го типа [Th17]) и FoxP3⁺T-регуляторных лимфоцитов в зависимости от структурно-функционального состояния сердца по данным двухмерного эхокардиографического исследования у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа.

Материалы и методы

Сравнительное одномоментное исследование выполнено у 39 пациентов (мужчин и женщин), разделенных на 2 группы. В основную группу (группа 1) было включено 25 пациентов с сочетанием артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) 2-го типа. Контрольную группу (группа 2) составили 14 пациентов с АГ без нарушений обмена веществ.

Общими критериями включения пациентов в исследование были: возраст 50-70 лет, синусовый ритм, наличие гипертонической болезни 2-й стадии, АГ 1-2-й степени и значения фракции

выброса левого желудочка > 50%. Дополнительным критерием для включения пациентов в группу 1 было наличие сахарного диабета 2-го типа при уровне HbA1c, не превышающем 10,5%.

Критериями исключения служили: инсулинотерапия, верифицированная ИБС, подтвержденные симптоматические формы артериальной гипертензии; морбидное ожирение (индекс массы тела > 45 кг/м²); тяжелая сопутствующая патология (печеночная, почечная недостаточность, онкологические заболевания), хронические заболевания в стадии обострения, фибрилляция предсердий и желудочковые аритмии высоких градаций, пороки сердца, воспалительные заболевания сердца, патология правых камер сердца.

Сравнительная клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Все пациенты находились на постоянной антигипертензивной терапии, часть пациентов принимали средние дозы статинов. Большинство пациентов группы 1 получали стандартную пероральную сахароснижающую терапию. Значимых межгрупповых различий по спектру и дозам принимаемых препаратов не отмечалось.

Всем пациентам проводили клинико-диагностическое обследование, включающее оценку общего анализа крови, биохимического анализа крови, эхокардиографическое исследование, иммунологическое исследование. Для биохимических исследований венозную кровь забирали утром натощак. У 27 пациентов (20 пациентов из группы 1 и 7 пациентов из группы 2) дополнительно забирали 4 мл гепаринизированной крови для иммунологических исследований.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ. До включения в исследование от всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Проточная цитометрия

Мононуклеары периферической крови получали из гепаринизированной крови путем центрифугирования на Histopaque 1077 (Sigma-Aldrich, США).

Th1- и Th17-лимфоциты идентифицировали по внутриклеточной продукции интерферона-гамма (IFN γ) и интерлейкина-17 (IL-17) соответственно. Для этого мононуклеары культивировали в полной среде RPMI 1640 (10% фетальной бычьей сыворотки, 1% L-глутамин, 1% пенициллина/стрептомицина) при 37 °C, 5% CO₂. Часть мононуклеаров составляла интактную клеточную культуру; часть мононуклеаров стимулировали форобол-12-миристан-13-ацетатом (ФМА) (50 нг/мл, Sigma-Aldrich, США) с иономицином (1 мкг/мл, Sigma-Aldrich, США). Через

2 часа после начала культивирования для блокады секреции цитокинов добавляли GolgiPlug (BD Pharmingen, США). Через 6 часов к 100 мкл клеточной суспензии добавляли моноклональные антитела анти-CD4-PE-Cy5 (BD Biosciences, США), фиксировали, пермеабелизировали (буферы BD Pharmingen, США), окрашивали моноклональными антителами анти-IL-17-PE (R&D, США) и анти-IFN γ -FITC (BD Biosciences, США). Окрашенные клетки ресуспендировали в фиксирующем буфере (BD Pharmingen, США) и анализировали в течение 24 часов.

FoxP3⁺Treg-лимфоциты идентифицировали по наличию внутриклеточного фактора транскрипции FoxP3. Мононуклеары окрашивали моноклональными антителами анти-CD4-FITC и анти-CD25-APC (BD Biosciences, США), фиксировали, пермеабелизировали соответствующим набором буферных растворов (BD Pharmingen, США) и добавляли моноклональные антитела анти-FoxP3-PE (BD Pharmingen, США). Окрашенные клетки ресуспендировали в фиксирующем буфере (BD Pharmingen, США).

Клетки анализировали на проточном цитометре FACSCalibur с использованием программного обеспечения CellQuestPro (BD Biosciences, США).

Определение содержания цитокинов

Оценка сывороточного содержания цитокинов IL-10, IL-17, IFN γ и TNF α проводилась методом проточной цитометрии с помощью набора для мультиплексного анализа (Human Th1/Th2/Th17 Cytokine Kit, BD Biosciences, США).

Эхокардиографическое исследование

Эхокардиографию проводили из трансторакального доступа на ультразвуковых диагностических системах Vivid 9 (GE Healthcare, США) с помощью секторного датчика M5S и Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США) с помощью секторного датчика M4S. Использовали M-режим, В-режим и доплеровские режимы сканирования. Определяли линейные размеры, объемы левого желудочка (ЛЖ) по Simpson в фазу систолы и диастолы, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, толщину стенок ЛЖ. Массу миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) рассчитывали на основании толщины задней стенки ЛЖ в диастолу (ТЗСлжд), межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖПд) и конечного диастолического размера ЛЖ (КДРлж) по формуле, предложенной Devereux R. и Reichek N. [14]. Определяли индекс ММ ЛЖ (ИММ ЛЖ), как ММ ЛЖ, деленную на площадь поверхности тела. При значениях ИММ ЛЖ более 115 г/м² у мужчин и более 95 г/м² у женщин диагностировали гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) [4]. Рассчитывали индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ОТС) по формуле: ОТС ЛЖ = ТЗСлжд + ТМЖПд / КДРлж.

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, Ме ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 1. CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Параметр Parameter	Группа 1 Пациенты с АГ + СД2 Group 1 AH + DM2 patients (n = 25)	Группа 2 Пациенты с АГ Group 2 AH patients (n = 14)
Пол (мужчины/женщины) Male/female, n	13/12	10/4
Возраст, лет Age, years	58,5 (50,0-63,0)	56,0 (51,0-58,0)
Продолжительность СД2, годы DM2 duration, years	5,0 (1,0-90,0)	–
Продолжительность АГ, годы AH duration, years	9,0 (3,0-11,0)	7,5 (4,0-10,0)
Офисное систолическое АД, мм рт. ст. Office systolic BP, mm Hg	130,0 (113,0-140,0)	120,0 (111,0-140,0)
Офисное диастолическое АД, мм рт. ст. Office diastolic BP, mm Hg	80,0 (76,0-90,0)	80,0 (70,0-80,0)
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	32,2 (29,3-35,3)	29,5 (26,7-36,0)
Индекс висцерального ожирения Visceral adiposity index	3,8 (2,3-4,8)	2,0 (1,9-4,3)
Окружность талии, см Waist circumference, cm	мужчины male	104,0 (102,0-106,0)
	женщины female	108,0 (105,0-112,0)
Инсулин, мкМЕ/мл Insulin, μ U/ml	15,4 (10,5-27,5)	6,0 (5,4-14,8)**
Глюкоза, мМ Glucose, mM	7,5 (6,4-9,3)	5,8 (4,8-7,2)
HOMA-IR	5,4 (3,5-9,4)	2,3 (1,8-5,0)**
HbA1c, %	8,1 (6,7-9,3)	5,8 (5,5-6,5)**
Общий холестерин, мМ Total cholesterol, mM	5,9 (4,7-6,6)	6,8 (5,9-7,2)*
Триглицериды, мМ Triglycerides, mM	2,1 (1,7-2,9)	2,1 (1,2-2,6)
Холестерин ЛПНП, мМ LDL-cholesterol, mM	3,5 (2,8-4,2)	4,7 (4,5-4,9)**
Холестерин ЛПВП, мМ HDL-cholesterol, mM	1,0 (0,9-1,3)	1,1 (0,8-1,2)
ЛПНП/ЛПВП LDL/HDL	3,3 (2,6-4,4)	4,6 (3,4-5,9)*

Примечание. Уровень значимости межгрупповых различий * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$. СД 2 – сахарный диабет 2 типа; АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; HOMA – индекс инсулинорезистентности (homeostatic model assessment); HbA1c – гликозилированный гемоглобин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Note. Level of significance *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$. DM2, diabetes mellitus type 2; AH, arterial hypertension; BMI, body mass index; BP, blood pressure; HOMA-IR, insulin resistance according to homeostatic model assessment; HbA1c, glycated hemoglobin; LDL, low density lipoproteins; HDL, high density lipoproteins.

На основании ИММ ЛЖ и ОТС выделяли 4 типа геометрии ЛЖ: нормальная геометрия (нормальный ИММ ЛЖ, $ОТС \leq 0,42$), концентрическое ремоделирование (нормальный ИММ ЛЖ, $ОТС ЛЖ > 0,42$), концентрическая гипертрофия (повышенный ИММ ЛЖ, $ОТС ЛЖ > 0,42$) и эксцентрическая гипертрофия (повышенный ИММ ЛЖ, $ОТС \leq 0,42$) [28].

Для оценки диастолической функции ЛЖ определяли объем левого предсердия (ЛП) по методу Симпсона, индексированный объем ЛП (объем ЛП к площади поверхности тела), пиковые скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего диастолического наполнения (E , см/с) и во время систолы левого предсердия (A , см/с), время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИР, мс), скорость раннего диастолического наполнения перегородки и боковой стенки ЛЖ (e' , см/с), отношение скоростей E/e' , скорость трикуспидальной регургитации (TRV, м/с). Критерием диастолической дисфункции ЛЖ служило наличие двух и более из следующих признаков: значения $E/A < 1,0$, $ВИР \geq 90$ мс, $E/A > 2,0$, $ВИР < 50$ мс, индекс объема ЛП > 34 мл/м², e' перегородки < 8 см/с, боковой стенки < 10 см/с, $E/e' > 13$, $TRV > 2,8$ м/с [34, 37].

Биохимические исследования

Концентрацию инсулина определяли методом иммуноферментного анализа (AccuBind, США). Содержание глюкозы в плазме оценивали глюкозооксидазным методом с помощью анализатора BIOSEN C-line Clinic (EKF diagnostic, Германия). По результатам определения концентрации инсулина и глюкозы рассчитывали индекс инсулинорезистентности НОМА-IR (homeostatic model assessment) с помощью формулы: $НОМА = G_0 \times I_0 / 22,5$ (G_0 – содержание глюкозы натощак; I_0 – содержание инсулина натощак). Ферментативный колориметрический метод использовался для определения сывороточного содержания общего холестерина, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (наборы «Диакон», Россия). Рассчитывали концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и соотношение ЛПНП/ЛПВП. Содержание гликозилированного гемоглобина определяли иммунотурбидиметрическим методом (DiaSys, Германия). Расчет индекса висцерального ожирения (ИВО) у мужчин проводили по формуле: $ИВО = (ОТ / (39,68 + (1,88 \times ИМТ))) \times (ТГ / 1,03) \times (1,31 / ЛПВП)$; у женщин по формуле: $ИВО = (ОТ / (36,58 + (1,89 \times ИМТ))) \times (ТГ / 0,81) \times (1,52 / ЛПВП)$ (ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела) [5].

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и SPSS 11.5.0 for Windows (SPSS Inc., США). Характер распределения параметров оценивался методом Шапиро–Уилка. Данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (1-ый [$Q_{0,25}$]; 3-ий [$Q_{0,75}$] квартили). Критерий Манна–Уитни использовался для оценки достоверности различий между группами. Корреляционный анализ применяли для оценки связи двух различных количественных признаков и проводили по методу Спирмена. Во всех методах статистической обработки результатов принимали альтернативную гипотезу (о различии выборок или взаимосвязи параметров) при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Содержание различных субпопуляций Т-лимфоцитов и цитокинов

Диабетические пациенты из основной группы (группа 1) характеризовались достоверно повышенным содержанием $IFN\gamma^+Th1$ -лимфоцитов в интактной культуре мононуклеарных лейкоцитов и в культуре мононуклеаров, стимулированных ФМА (рис. 1). Данные изменения сопровождалось увеличением средней интенсивности флуоресценции $IFN\gamma$ в клетках (рис. 1). Кроме того, было выявлено снижение содержания $FoxP3^+Treg$ и тенденция к снижению соотношения содержания $FoxP3^+T$ -регуляторных лимфоцитов и $Th1$ -лимфоцитов (рис. 1). Мы обнаружили увеличение сывороточного содержания цитокинов IL-10, IL-17, $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$ у пациентов из группы 1 по сравнению с пациентами из группы 2 (рис. 1).

Данные эхокардиографического исследования пациентов с АГ и пациентов с сочетанием АГ и СД 2-го типа

Статистически значимых различий по массе миокарда ЛЖ, ИММ ЛЖ и типам ремоделирования ЛЖ между пациентами из 1 и 2 групп выявлено не было. Так, обнаружены следующие типы геометрии миокарда ЛЖ: нормальная геометрия у 8 (32%) и у 3 (27,3%) пациентов 1 и 2 групп соответственно; концентрическое ремоделирование у 5 (20%) и 2 (14,3%) пациентов 1 и 2 групп соответственно; концентрическая ГЛЖ у 1 (4%) и 1 (7,1%) соответственно; эксцентрическая ГЛЖ у 2 (8%) и 1 (7,1%) соответственно. Также группы не отличались между собой по объему ЛЖ (мл) в фазу систолы: 38,0 (33,5; 49,0) (гр. 1) vs 42,5 (38,0; 47,0) (гр. 2) и диастолы: 118,0 (96,2; 137,5) (гр. 1) vs 130,0 (118,0; 135) (гр. 2), ФВ ЛЖ (%): 66,5 (63,0; 69,0) (гр. 1) vs 67,0 (65,0; 69,5). У 11 (78,6%) пациентов в группе АГ и у 17 (68%) гипертензив-

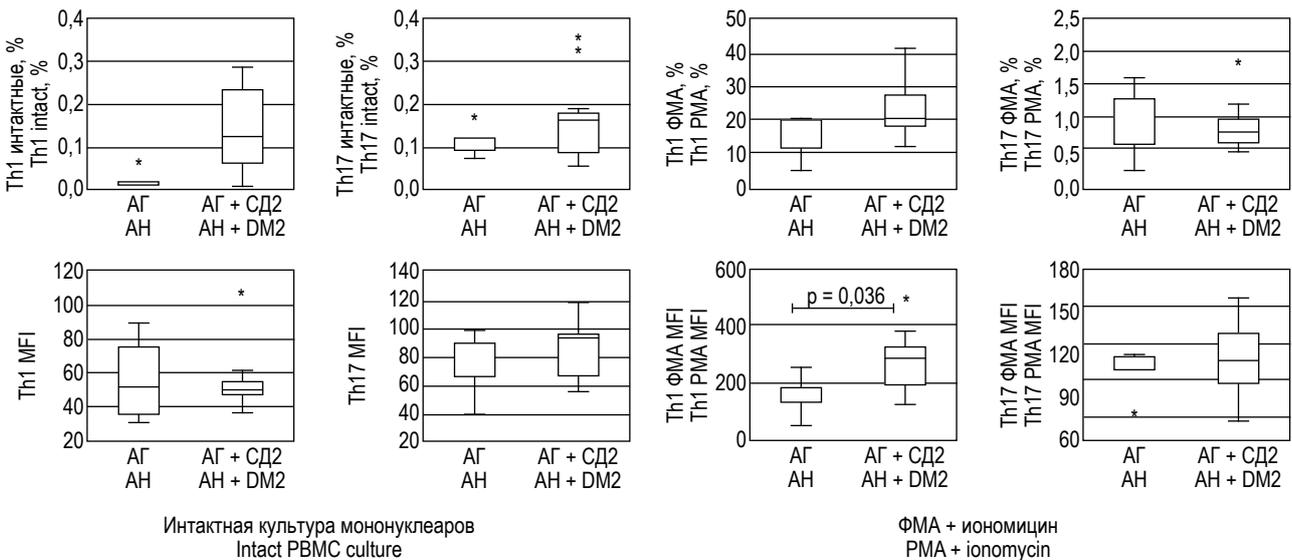
ных пациентов с СД 2-го типа выявлялись признаки диастолической дисфункции: замедление ВПР ≥ 90 мс, снижение E/A ($< 1,0$) либо сочетание увеличения E/e' > 13 , TRV $> 2,8$ м/сек, индекса объема ЛП > 34 мл/м² при нормальном соотношении E/A.

Взаимосвязь между эхокардиографическими и иммунологическими параметрами

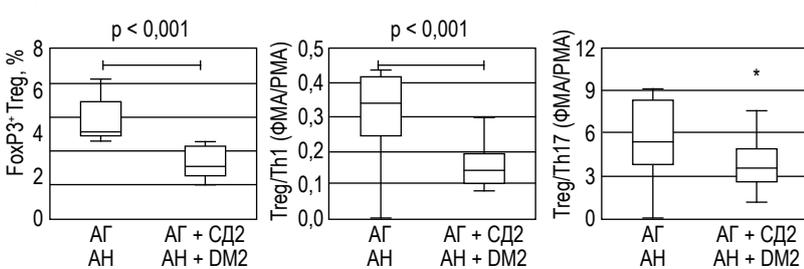
В соответствии с данными корреляционного анализа в группе 1 были определены отрицатель-

ные взаимосвязи между минутным объемом крови и содержанием IL17⁺Th17-лимфоцитов после стимуляции, между содержанием FoxP3⁺Treg и фракцией выброса, а также между содержанием FoxP3⁺Treg и временем изоволюметрического расслабления левого желудочка (рис. 2). Были выявлены положительные взаимосвязи между содержанием FoxP3⁺Treg и величинами конечного диастолического объема, конечного систолического объема и конечного систолического

А (А)



Б (В)



В (С)

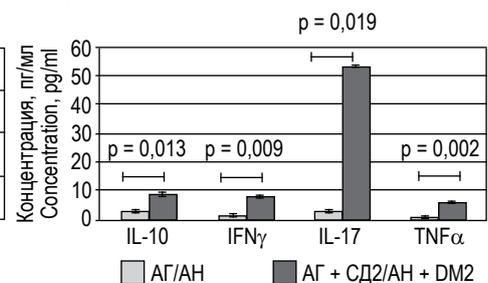


Рисунок 1. Содержание субпопуляций CD4⁺T-лимфоцитов и сыровоточная концентрация цитокинов

Примечание. А – содержание (верхний ряд) и средняя интенсивность флуоресценции (MFI) (нижний ряд) Th1- и Th17-лимфоцитов в интактной культуре мононуклеарных лимфоцитов и после стимуляции форобол-12-миристан-13-ацетатом (ФМА) с иономицином у пациентов из группы 1 (АГ + СД2) и группы 2 (АГ). Указан процент клеток от общего количества CD4⁺ лимфоцитов в культуре клеток. Б – содержание FoxP3⁺T-регуляторных лимфоцитов (Treg) и соотношение между содержанием FoxP3⁺Treg и Th1-, Th17-лимфоцитов при стимуляции форобол-12-миристан-13-ацетатом с иономицином у пациентов из группы 1 (АГ + СД2) и группы 2 (АГ). В – концентрации цитокинов IL-10, IFN γ , IL-17 и TNF α в сыровотке крови пациентов из группы 1 (АГ + СД2) и группы 2 (АГ); АГ – артериальная гипертензия; СД2 – сахарный диабет 2-го типа.

Figure 1. Subpopulations of CD4⁺T lymphocytes and cytokines concentrations in blood serum

Note. A, percentage (upper row) and mean fluorescence intensity (MFI) (lower row) of Th1 and Th17 lymphocytes in intact and stimulated with phorbol-12-miristate-13-acetate (PMA) and ionomycin peripheral blood mononuclear cells' culture in patients from group 1 (AH + DM2) and group 2 (AH only). Data are presented as percentages of cells from the total number of CD4⁺ lymphocytes in cell culture.

B, percentage of FoxP3⁺ regulatory lymphocytes (Treg) and ratio between FoxP3⁺Treg and Th1, Th17 lymphocytes after stimulation with phorbol-12-miristate-13-acetate and ionomycin in group 1 (AH + DM2) and group 2 (AH only) patients.

C, blood serum concentrations of cytokines IL-10, IFN γ , IL-17 and TNF α in group 1 (AH + DM2) and group 2 (AH only) patients; AH, arterial hypertension; DM2, diabetes mellitus type 2.

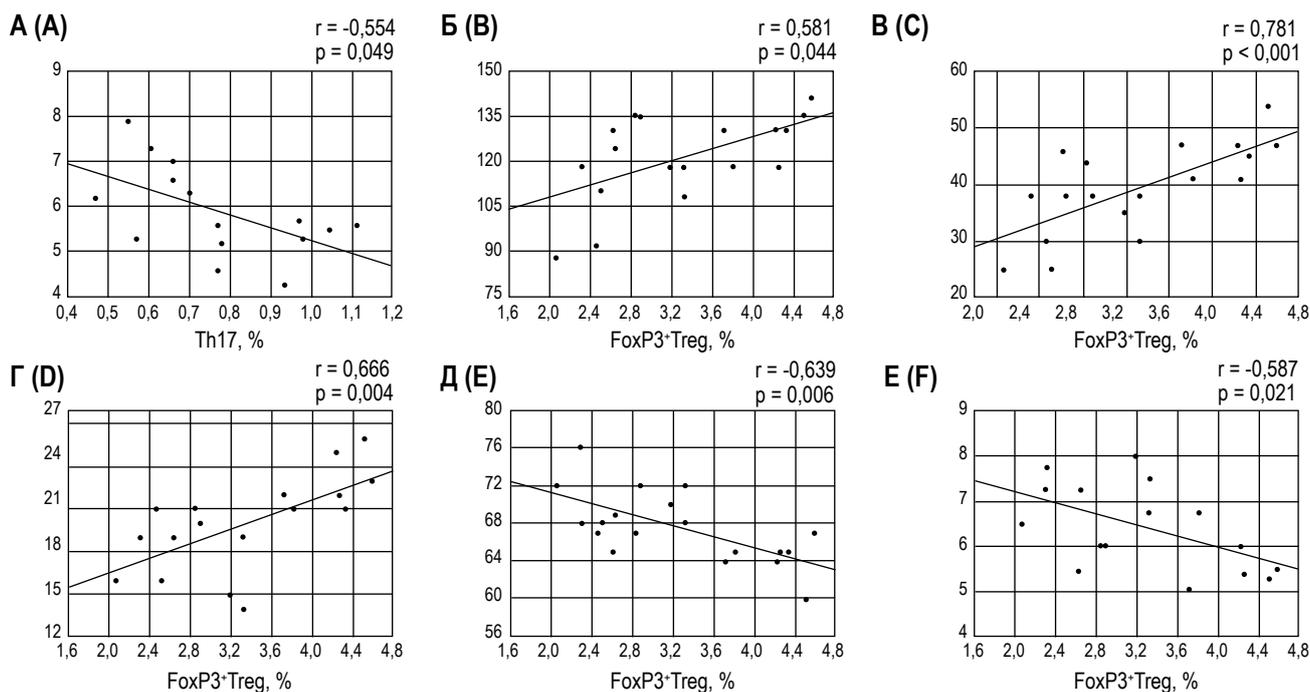


Рисунок 2. Взаимосвязи между содержанием Th17-лимфоцитов, FoxP3⁺T-регуляторных лимфоцитов и эхокардиографическими параметрами у пациентов группы 1

Примечание. Уровни значимости p были рассчитаны по методу Спирмена; коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (r) указаны над p .

Figure 2. Relationships between numbers of Th17 lymphocytes, FoxP3⁺T regulatory lymphocytes and echocardiographic parameters in patients from group 1

Note. The indicated p -values were calculated using Spearman correlation; Spearman's rank correlation coefficients (r) are indicated above p .

индекса левого желудочка (рис. 2). У пациентов из группы 2 (без нарушений углеводного обмена) данных взаимосвязей выявлено не было.

Анализ иммунологических и метаболических параметров у пациентов с сочетанием АГ и СД 2-го типа в зависимости от наличия диастолической дисфункции

Среди всех диабетических пациентов из группы 1 диастолическая дисфункция была выявлена у 17 больных. У пациентов с диастолической дисфункцией мы обнаружили тенденцию к снижению содержания FoxP3⁺Treg-лимфоцитов и соотношения между Treg-лимфоцитами и Th17-лимфоцитами по сравнению с диабетическими больными без диастолической дисфункции (рис. 3). При этом интенсивность продукции IL-17 в Th17-лимфоцитах, определенная по средней интенсивности флуоресценции, была ниже у пациентов с диастолической дисфункцией, что может рассматриваться как признак функционального истощения Th17-лимфоцитов (рис. 3). Пациенты с диастолической дисфункцией характеризовались худшим контролем гипергликемии и более высокими значениями индекса висцерального ожирения по сравнению с пациентами с нормальным функциональным состоянием сердца (табл. 2). Выявленные изменения сопро-

вождались повышенным содержанием общего холестерина и триглицеридов в крови (табл. 2).

Анализ иммунологических и метаболических параметров у пациентов с диастолической дисфункцией в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа

Учитывая, что у ряда пациентов из группы 2 также была выявлена диастолическая дисфункция (у 11 пациентов из 14, включенных в исследование), следующей целью нашего исследования стало определить, чем различаются метаболические и иммунологические параметры при наличии диастолической дисфункции у пациентов с АГ и у пациентов с сочетанием АГ и СД 2-го типа. Помимо того, что для диабетических пациентов с диастолической дисфункцией было характерно состояние гиперинсулинемии, гипергликемии и инсулинорезистентности в соответствии с индексом HOMA-IR, в данной группе мы выявили повышенные значения окружности талии и индекса висцерального ожирения по сравнению с пациентами с АГ и диастолической дисфункцией (табл. 2). Это сопровождалось увеличением концентрации IL-10, TNF α и IFN γ в сыворотке крови, а также увеличением содержания IFN γ ⁺Th1-лимфоцитов в интактной культуре мононуклеарных лейкоцитов и снижением

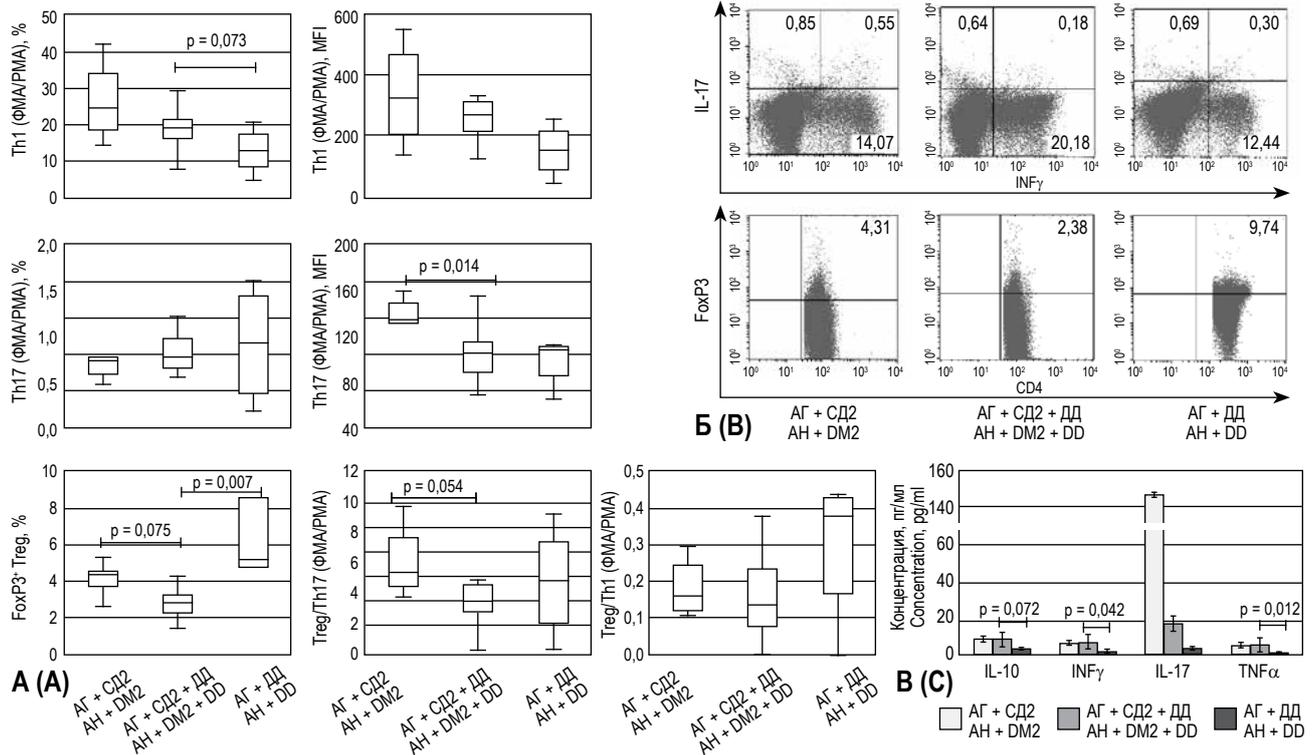


Рисунок 3. Субпопуляции CD4⁺T-лимфоцитов и сыывороточная концентрация цитокинов в зависимости от наличия диастолической дисфункции и сахарного диабета у пациентов

Примечание. А – содержание и средняя интенсивность флуоресценции Th1- и Th17-лимфоцитов; содержание FoxP3⁺T-регуляторных лимфоцитов (Treg) и соотношение между содержанием FoxP3⁺Treg и Th1-, Th17-лимфоцитов у пациентов. Б – примеры точечных диаграмм, отражающих содержание Th1-, Th17- и FoxP3⁺Treg-лимфоцитов у пациентов. В – концентрации цитокинов IL-10, IFN γ , IL-17 и TNF α в сыыворотке крови пациентов; АГ – артериальная гипертензия; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ДД – диастолическая дисфункция.

Figure 3. CD4⁺T lymphocytes' subpopulations and serum concentration of cytokines according to the presence or absence of diastolic dysfunction and diabetes mellitus in patients

Note. A, percentage and mean fluorescence intensity of Th1 and Th17 lymphocytes; percentage of FoxP3⁺T regulatory lymphocytes (Treg) and ratio between numbers of FoxP3⁺Treg and Th1, Th17 lymphocytes in patients.

B, representative dot plots showing numbers of Th1, Th17 and FoxP3⁺Treg lymphocytes in patients.

C, concentrations of cytokines IL-10, IFN γ , IL-17 and TNF α in patients' blood serum; AH, arterial hypertension; DM2, diabetes mellitus type 2; DD, diastolic dysfunction.

содержания FoxP3⁺T-регуляторных лимфоцитов (рис. 3).

Обсуждение

В соответствии с новой парадигмой важная роль в развитии ХСН с сохранной фракцией выброса отводится системному воспалению. По мере прогрессирования оно приводит к локальному воспалению эндотелия мелких коронарных сосудов и снижению биодоступности оксида азота, уменьшению содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и активности протеинкиназы G (PKG) в миокарде. Это в конечном итоге вызывает структурные нарушения миокарда, проявляющиеся в изменениях сократительного аппарата отдельных кардиомиоцитов и распространенным миокардиальным

фиброзом [36]. Было показано, что для пациентов с ХСН характерно увеличение концентрации провоспалительных хемокинов и цитокинов в периферической крови, наличие моноцитоза и предпочтительное направление дифференцировки моноцитов в сторону провоспалительных M2-макрофагов [20].

В нашем исследовании мы показали, что для диабетических пациентов с диастолической дисфункцией характерны вполне определенные особенности функционирования субпопуляций T-лимфоцитов и нарушения со стороны метаболических параметров (инсулинорезистентность, дислипидемия, висцеральное ожирение). У пациентов с СД 2-го типа без структурно-функциональных нарушений сердца выявленные нарушения функционирования субпопуляций T-лимфоцитов были выражены в меньшей степени, тогда как у

ТАБЛИЦА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. CHARACTERISTICS OF PATIENTS ACCORDING TO THE PRESENCE OF DIASTOLIC DYSFUNCTION, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Параметр Parameter		Пациенты АГ + СД2 без ДД AH + DM2 patients without DD (n = 8)	Пациенты с АГ + СД2 с ДД AH + DM2 patients with DD (n = 17)	Пациенты с АГ с ДД AH patients with DD (n = 11)	p
Мужчины/женщины Male/female, n		6/2	10/7	8/3	
Возраст, лет Age, years		55,5 (46,5-63,5)	57,0 (51,0-62,0)	54,0 (47,0-58,0)	p ₁ = 0,840 p ₂ = 0,251
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²		31,5 (28,2-32,4)	32,8 (29,4-35,5)	29,9 (26,8-35,8)	p ₁ = 0,152 p ₂ = 0,193
Окружность талии, см Waist circumference, cm	мужчины male	102,0 (96,0-104,0)	106,0 (105,0-110,0)	98,5 (88,0-102,5)	p ₁ = 0,030 p ₂ = 0,030
	женщины female	107,0 (105,0-109,0)	107,5 (98,5-110,0)	94,0 (87,0-109,0)	p ₁ = 1,000 p ₂ = 0,629
Систолическое АД, мм рт. ст. Systolic BP, mm Hg		120,0 (113,0-130,0)	140,0 (128,0-147,0)	125,0 (110,0-140,0)	p ₁ = 0,054 p ₂ = 0,203
Диастолическое АД, мм рт. ст. Diastolic BP, mm Hg		76,0 (76,0-80,0)	83,0 (75,0-90,0)	80,0 (70,0-90,0)	p ₁ = 0,281 p ₂ = 0,762
Продолжительность СД2, годы DM2 duration, years		3,0 (1,0-9,0)	5,0 (0,5-12,0)	–	p ₁ = 0,962
Продолжительность АГ, годы AH duration, years		1,0 (0,5-10,0)	10,0 (9,0-12,0)	7,0 (4,0-10,0)	p ₁ = 0,071 p ₂ = 0,112
Инсулин, мкМЕ/мл Insulin, μIU/ml		13,6 (9,9-24,0)	19,8 (10,5-28,1)	6,0 (5,4-14,8)	p ₁ = 0,536 p ₂ = 0,016
Глюкоза, мМ Glucose, mM		6,6 (5,2-8,0)	8,5 (7,3-10,0)	5,6 (4,7-7,2)	p ₁ = 0,098 p ₂ = 0,002
НОМА-IR		4,1 (3,3-8,6)	5,6 (4,7-9,4)	2,6 (1,8-5,1)	p ₁ = 0,328 p ₂ = 0,016
HbA1c, %		6,7 (6,1-7,1)	9,2 (8,3-10,3)	5,8 (5,5-6,5)	p ₁ = 0,036 p ₂ = 0,001
Общий холестерин, мМ Total cholesterol, mM		4,9 (4,7-5,9)	6,4 (5,1-7,1)	6,9 (5,6-7,3)	p ₁ = 0,069 p ₂ = 0,316
Триглицериды, мМ Triglycerides, mM		1,8 (1,5-2,2)	2,7 (1,8-3,3)	2,1 (1,2-2,3)	p ₁ = 0,047 p ₂ = 0,051
Холестерин ЛПНП, мМ LDL-cholesterol, mM		3,2 (2,8-4,1)	3,6 (3,0-4,8)	4,7 (4,4-5,1)	p ₁ = 0,305 p ₂ = 0,169
Холестерин ЛПВП, мМ HDL-cholesterol, mM		0,9 (0,7-1,2)	1,1 (0,9-1,3)	1,1 (0,8-1,3)	p ₁ = 0,238 p ₂ = 0,928
ЛПНП/ЛПВП LDL/HDL		3,1 (2,6-5,0)	3,4 (2,6-4,4)	3,7 (3,0-5,6)	p ₁ = 0,851 p ₂ = 0,260

Примечание. ДД – диастолическая дисфункция; p₁ – уровень значимости различий между пациентами с СД с наличием и отсутствием ДД; p₂ – уровень значимости различий между пациентами с АГ + ДД и СД + ДД. Аббревиатуры указаны в таблице 1.

Note. DD, diastolic dysfunction; p₁, significance of differences between DM2 patients according to the presence or absence of DD; p₂, significance of differences between AH + DD and DM2 + DD patients. Abbreviations as in Table 1.

недиабетических пациентов с АГ и диастолической дисфункцией они отсутствовали.

Becher P.M. и соавт. (2013) показали, что при стрептозотоцин-индуцированном диабете у мышей была отмечена аккумуляция CD3⁺ лимфоцитов в ткани сердца, что коррелировало со снижением сократимости левого желудочка и конечного систолического давления и увеличением жесткости [8]. Однако ранее мы не встретили исследований, посвященных изучению субпопуляционного состава Т-лимфоцитов при развитии диастолической дисфункции у диабетических пациентов. Согласно нашим данным, важную роль в развитии системного воспаления при кардиальной дисфункции, ассоциированной с СД 2-го типа, может играть снижение содержания FoxP3⁺Т-регуляторных лимфоцитов. Показано, что Treg-лимфоциты обладают потенциалом нивелировать повреждающие эффекты провоспалительных агентов на миокард за счет межклеточных взаимодействий и секреции противовоспалительных цитокинов [10, 22]. По этим причинам снижение содержания Treg-лимфоцитов может являться одним из звеньев патогенеза диастолической дисфункции при СД 2-го типа.

Результаты нашей работы и ранее проведенных нами исследований позволяют выделить два патогенетических фактора, которые могли способствовать развитию иммунорегуляторного дисбаланса у пациентов с СД 2-го типа и диастолической дисфункцией: висцеральное ожирение и инсулинорезистентность с неудовлетворительным контролем гликемии [3].

Как правило, СД 2-го типа ассоциируется с избыточной массой тела и ожирением у пациентов [13, 17]. В настоящее время жировая ткань рассматривается не как инертное депо липидов в организме, а как эндокринный орган, секретирующий в кровь большое количество цитокинов и хемокинов [30]. Было показано, что при развитии ожирения значительно снижается количество Treg в жировой ткани, что может вносить вклад в развитие локального, а впоследствии и системного воспаления [18]. Показано, что для пациентов с избыточным весом характерно развитие повышенной жесткости артерий. Это, в совокупности с другими патогенетическими факторами, такими как повышенная симпатическая активация, легочная вазоконстрикция, оксидативный стресс, предрасполагает к развитию диастолической дисфункции [38]. В нашем исследовании для пациентов с СД 2-го типа и диастолической дисфункцией было характерно увеличение индекса висцерального ожирения. Хотя этот показатель является суррогатным маркером накопления висцеральной жировой ткани, его диагностическая ценность превышает такие

параметры, как индекс массы тела и окружность талии, рассчитанные независимо [5]. Вполне вероятно, что наличие висцерального ожирения у пациентов могло внести вклад в развитие дисбаланса между провоспалительными субпопуляциями Th1- и Th17-лимфоцитов и Т-регуляторными лимфоцитами, а в дальнейшем приводить к диастолической дисфункции.

Согласно данным Viardot A. и соавт. (2012), наличие ожирения ассоциируется со снижением чувствительности клеток иммунной системы к регуляторному влиянию инсулина [42]. Авторы также показали, что инсулин направляет дифференцировку клеток по пути Th2-лимфоцитов, обладающих антагонистическими свойствами по отношению к Th1 [42]. Таким образом, в условиях инсулинорезистентности Th1-клетки получают преимущество в развитии, что вносит вклад в формирование системного воспаления. Кроме того, в условиях гиперинсулинемии происходит ингибирование Т-регуляторных лимфоцитов, а именно, снижение выработки IL-10, что также способствует созданию условий для активации Т-хелперных субпопуляций с провоспалительной активностью [21]. При этом уровень гликемии (концентрации глюкозы в крови) также является критическим фактором в дифференцировке и активации Т-лимфоцитов. Показано, что в отсутствие глюкозы в среде культивирования дифференцировка в направлении Th17 является невозможной. При этом Treg характеризуются низкой экспрессией как поверхностного белка-транспортера глюкозы Glut1, так и его внутриклеточной формы и в качестве основного источника энергии используют не глюкозу, а липиды [24, 32]. В то же время известно, что неудовлетворительный контроль гликемии способствует развитию диастолической дисфункции [39]. Вероятно, в группе пациентов с СД и диастолической дисфункцией повышенный уровень инсулинорезистентности и гипергликемия могли послужить иницирующими факторами активации Th1- и Th17-лимфоцитов, что привело к функциональному истощению Th17 и способствовало развитию дисбаланса между Treg- и Th17-лимфоцитами. Мы полагаем, что полученные результаты можно рассматривать как выявленную тенденцию, которая требует дальнейшего более детального изучения.

Ограничением нашей работы можно считать проведение исследования субпопуляций Т-лимфоцитов в периферической крови. Анализ, проведенный в ткани сердца, позволил бы дать более точную оценку взаимосвязи иммунологических изменений с состоянием миокарда. Так, Becher P.M. и соавт. (2013) показали, что у мышей с диабетом, индуцированным стрептозотоцином, наблюдается увеличение числа CD3⁺

клеток в кардиальной ткани, которое ассоциируется с нарушениями внеклеточного матрикса и изменением экспрессии структурных белков миокарда [8], однако в данной работе анализ субпопуляционного состава лимфоцитов не проводился. Другими авторами было установлено, что повышенная секреция провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста Th1-лимфоцитами способствует увеличению сердечного фиброза и нарушению диастолической релаксации [43]. В то же время известно, что особенности функционирования различных субпопуляций Т-лимфоцитов могут отличаться у мышей и у людей, поэтому трансляция экспериментальных данных в клинику может быть затруднена [6]. Преимуществом нашей работы является изучение взаимосвязи иммунорегуляторного дисбаланса, метаболических параметров и функциональных особенностей сердца непосредственно у пациентов с СД 2-го типа.

Заключение

У пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, наличие диастолической дисфункции сочетается с развитием иммунорегуляторного дисбаланса, отличительными чертами которого являются увеличение содержания Th1-лимфоцитов, снижение содержания FoxP3⁺Treg-лимфоцитов и соотношения Treg/Th1- и Treg/Th17-лимфоцитов, истощение функциональной активности Th17-лимфоцитов. В качестве возможных иницирующих факторов выявленных изменений можно рассматривать висцеральное ожирение, ассоциированное с инсулинорезистентностью. Взаимосвязь между функциональной активностью Т-лимфоцитов, метаболическими параметрами и структурно-функциональными изменениями сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа требует дальнейшего изучения.

Список литературы / References

1. Дедов И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу // Вестник Российской академии медицинских наук, 2012. Т. 67, № 1. С. 7-13. [Dedov I.I. Diabetes mellitus – a dangerous treat to the mankind. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2012, Vol. 67, no. 1, pp. 7-13. (In Russ.)]
2. Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В., Авксентьева М.В., Игнатьева В.И. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации // Сахарный диабет, 2016. Т. 19, № 1. С. 30-43. [Dedov I.I., Omelyanovsky V.V., Shestakova M.V., Avksentieva M.V., Ignatieva V.I. Diabetes mellitus as an economic problem in Russian Federation. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*, 2016, Vol. 19, no. 1, pp. 30-43. (In Russ.)]
3. Кологривова И.В., Кошельская О.А., Сулова Т.Е., Карпов Р.С. Контроль гликемии, инсулинорезистентность и функциональная активность субпопуляций Т-лимфоцитов-хелперов у больных сахарным диабетом 2-го типа // Российский кардиологический журнал, 2014. № 3. С. 95-101. [Kologrivova I.V., Koshelskaya O.A., Suslova T.E., Karpov R.S. Glycemia control, insulin resistance, and functional activity of T-helper subpopulations in patients with type 2 diabetes mellitus. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*, 2014, no. 3, pp. 95-101. (In Russ.)]
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2013, Vol. 34, no. 28, pp. 2159-2219.
5. Amato M.C., Giordano C., Galia M., Criscimanna A., Vitabile S., Midiri M., Galluzzo A.; AlkaMeSy Study Group. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*, 2010, Vol. 33, no. 4, pp. 920-922.
6. Annunziato F., Romagnani S. Do studies in humans better depict Th17 cells? *Blood*, 2009, Vol. 114, no. 11, pp. 2213-2219.
7. Araz M., Bayrac A., Ciftci H. The impact of diabetes on left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension. *North Clin. Istanbul*, 2015, Vol. 2, no. 3, pp. 177-181.
8. Becher P.M., Lindner D., Fröhlich M., Savvatis K., Westermann D., Tschöpe C. Assessment of cardiac inflammation and remodeling during the development of streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy *in vivo*: A time course analysis. *Int. J. Mol. Med.*, 2013, Vol. 32, pp. 158-164.
9. Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S., Austin P.C., Fang J., Haouzi A., Gong Y., Liu P.P. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based. *N. Engl. J. Med.*, 2006, Vol. 355, pp. 260-269.
10. Cao Y., Xu W., Xiong S. Adoptive transfer of regulatory T cells protects against Coxsackievirus B3-induced cardiac fibrosis. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 9, e74955. doi: 10.1371/journal.pone.0074955.
11. Carbone S., Shah K.B., van Tassell B.W., Canada J.M., Evans R.K., Regan J.A., Buzzetti R., Abbate A. Obesity and diastolic heart failure: is inflammation the link? *Transl. Med.*, 2013, Vol. 3, e124. doi: 10.4172/2161-1025.1000e124.
12. Carugo S., Giannattasio C., Calchera I., Paleari F., Gorgoglione M.G., Grappiolo A., Gamba P., Rovaris G., Failla M., Mancía G.. Progression of functional and structural cardiac alterations in young normotensive uncomplicated patients with type 1 diabetes mellitus. *J. Hypertens.*, 2001, Vol. 19, pp. 1675-1680.
13. DeFronzo R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med. Clin. N. Am.*, 2004, Vol. 88, no. 4, pp. 787-835.

14. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M., Gottlieb G.J., Campo E., Sachs I., Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol.*, 1986, Vol. 57, no. 6, pp. 450-458.
15. Donath M.Y., Shoelson S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, Vol. 11, no. 2, pp. 98-107.
16. Ernande L., Derumeaux G. Diabetic cardiomyopathy: Myth or reality. *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 2012, Vol. 105, no. 4, pp. 218-225.
17. Ezquerria E.A., Vázquez J.M.C., Barrero A.A. Obesity, metabolic syndrome and diabetes: Cardiovascular implications and therapy. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2008, Vol. 61, no. 7, pp. 752-764.
18. Feuerer M., Herrero L., Cipoletta D., Naaz A., Wong J., Nayer A., Lee J., Goldfine A.B., Benoist C., Shoelson S., Mathis D. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat. Med.*, 2009, Vol. 15, no. 8, pp. 930-939.
19. García M.J., McNamara P.M., Kannel W.B. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen-year follow up study. *Diabetes*, 1974, Vol. 23, pp. 105-111.
20. Glezeva N., Voon V., Watson C., Horgan S., McDonald K., Ledwidge M., Baugh J. Exaggerated inflammation and monocytosis associate with diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: evidence of M2 macrophage activation in disease pathogenesis. *J. Card. Fail.*, 2015, Vol. 21, no. 2, pp. 167-177.
21. Han J.M., Patterson S.J., Speck M., Ehses J.A., Levings M.K. Insulin inhibits IL-10-mediated regulatory T cell function: Implications for obesity. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 192, no. 2, pp. 623-629.
22. He S., Li M., Ma X., Lin J., Li D. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells protect the proinflammatory activation of human umbilical vein endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2010, Vol. 30, no. 12, pp. 2621-2630.
23. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006, Vol. 444, no. 7121, pp. 860-867.
24. Howie D., Cobbold S.P., Adams E., Bokum A.T., Necula A.S. FoxP3 drives oxidative phosphorylation and protection from lipotoxicity. *JCI Insight*, 2017, Vol. 2, no. 3, e89160. doi:10.1172/jci.insight.89160.
25. 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, no. 2, pp. 1162-1172.
26. Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham Study. *Am. J. Cardiol.*, 1974, Vol. 34, pp. 29-34.
27. Kasznicki J., Drzewoski J. Heart failure in the diabetic population – pathophysiology, diagnosis and management. *Arch. Med. Sci.*, 2014, Vol. 10, no. 3, pp. 546-556.
28. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L3, Spencer K.T., Tsang W., Voigt J.U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2015, Vol. 28, no. 1, pp. 1-39.
29. Liu Q., Wang S., Cai L. Diabetic cardiomyopathy and its mechanisms: role of oxidative stress and damage. *J. Diabetes Investig.*, 2014, Vol. 5, no. 6, pp. 623-634.
30. Makki K., Froguel P., Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: Cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm.*, 2013, Vol. 2013, 139239. doi:10.1155/2013/139239.
31. Mathews A.S., Tannus L.R., Cobas R.A., Palma C.C., Negrato C.A., Gomes M.B. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *Int. J. Hypertens.*, 2013, Vol. 2013, 653789. doi: 10.1155/2013/653789.
32. Michalek R.D., Gerriets V.A., Jacobs S.R., Macintyre A.N., MacIver N.J., Mason E.F., Sullivan S.A., Nichols A.G., Rathmell J.C. Cutting edge: distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4⁺ T cell subsets. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 186, no. 6, pp. 3299-3303.
33. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C., Marino P.N., Oh J.K., Smiseth O.A., Waggoner A.D., Flachskampf F.A., Pellikka P.A., Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr.*, 2009, Vol. 10, no. 2, pp. 165-193.
34. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F., Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., Marino P., Oh J.K., Popescu B.A., Waggoner A.D. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2016, Vol. 29, no. 4, pp. 277-314.
35. Olefsky J.M., Glass C.K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu. Rev. Physiol.*, 2010, Vol. 72, pp. 219-246.
36. Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013, Vol. 62, no. 4, pp. 263-271.
37. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.*, 2016, Vol. 37, no. 27, pp. 2129-2200.

38. Samson R., Jaiswal A., Ennezat P.V., Cassidy M., Le Jemtel T.H. Samson R., Jaiswal A., Ennezat P.V., Cassidy M., le Jemtel T.H. Clinical phenotypes in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Heart Assoc.*, 2016, Vol. 5, no. 5, e002477. doi: 10.1161/JAHA.115.002477.
39. Sánchez-Barriga J.J., Rangel A., Castañeda R., Flores D., Frati A.C., Ramos M.A., Amato D. Left ventricular diastolic dysfunction secondary to hyperglycemia in patients with type II diabetes. *Arch. Med. Res.*, 2001, Vol. 32, no. 1, pp. 44-47.
40. Schannwell C.M., Schneppenheim M., Perings S., Plehn G., Strauer B.E. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology*, 2002, Vol. 98, no. 1-2, pp. 33-39.
41. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2006, Vol. 116, no. 7, pp. 1793-1801.
42. Viardot A., Heilbronn L.K., Samocha-Bonet D., Mackay F., Campbell L.V., Samaras K. Obesity is associated with activated and insulin resistant immune cells. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2012, Vol. 28, no. 5, pp. 447-454.
43. Yu Q., Vazquez R., Zabadi S., Watson R.R., Larson D.F. T-lymphocytes mediate left ventricular fibrillar collagen cross-linking and diastolic dysfunction in mice. *Matrix Biol.*, 2010, Vol. 29, no. 6, pp. 511-518.
44. 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. (Berl.)*, 2012, Vol. 90, no. 2, pp. 175-186.

Авторы:

Кологривова И.В. — к.м.н., научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Суслова Т.Е. — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

Винницкая И.В. — научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

Кошельская О.А. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

Бощенко А.А. — д.м.н., старший научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

Трубачева О.А. — к.м.н., научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

Authors:

Kologrivova I.V., PhD (Medicine), Research Associate, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Suslova T.E., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Vinnitskaya I.V., Research Associate, Department of Atherosclerosis and Chronic Ischemic Heart Disease, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Koshelskaya O.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Department of Atherosclerosis and Chronic Ischemic Heart Disease, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Boshchenko A.A., PhD, MD (Medicine), Senior Research Associate, Department of Atherosclerosis and Chronic Ischemic Heart Disease, Deputy Director for Research, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Trubacheva O.A., PhD (Medicine), Research Associate, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Поступила 22.01.2018

Отправлена на доработку 07.02.2018

Принята к печати 06.03.2018

Received 22.01.2018

Revision received 07.02.2018

Accepted 06.03.2018