

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОЖИРЕНИЯ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Салихова А.Ф., Фархутдинова Л.М.

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Россия

Резюме. Статья посвящена проблеме ожирения – глобальной эпидемии XXI века. Жировая ткань теперь признана не только как энергетическое депо, но и как эндокринная ткань, которая выделяет множество биологически активных веществ (адипокинов), включая фактор некроза опухоли (TNF)- α и интерлейкин 6 (IL-6). Сердечно-сосудистая патология представляет главную причину заболеваемости и смертности при избыточном весе и ожирении. Морфопатологической основой этих болезней является атеросклероз. Цель этого исследования состояла в том, чтобы проанализировать связь между некоторыми специфическими для ожирения цитокинами (лептин), некоторыми неспецифическими цитокинами (IL-6, TNF α) и показателями липидного и углеводного обменов. Мы обследовали 123 человека (100 с избыточной массой тела и ожирением, 23 – практически здоровых лиц).

В статье представлены результаты изучения иммунного статуса больных ожирением: уровня цитокинов, основных классов иммуноглобулинов и субпопуляций лимфоцитов в сыворотке крови и их взаимосвязь с нарушением углеводного и липидного обмена.

Ключевые слова: ожирение, интерлейкин-6, иммуноглобулины, инсулинорезистентность

Адрес для переписки:

Салихова Альфия Фаритовна
аспирант кафедры терапии и общей врачебной
практики ИПО Башкирского государственного
медицинского университета
453124, Россия, Республика Башкортостан,
г. Стерлитамак, ул. Сакко и Ванцетти, 67, кв. 23.
Тел.: 8 (961) 355 27 45.
E-mail: bsaf77@mail.ru

Авторы:

Салихова А.Ф. – аспирант кафедры терапии
и общей врачебной практики Института
последипломного образования ГБОУ ВПО
«Башкирский государственный медицинский
университет», г. Уфа
Фархутдинова Л.М. – д.м.н., профессор
кафедры терапии и общей врачебной практики
Института последипломного образования ГБОУ
ВПО «Башкирский государственный медицинский
университет», г. Уфа

Поступила 15.03.2013

Отправлена на доработку 10.04.2013

Принята к печати 18.04.2013

IMMUNOLOGICAL FEATURES OF OBESITY AND THEIR INTERRELATION WITH VIOLATIONS OF A CARBOHYDRATE AND FATTY EXCHANGES

Salikhova A.F., Farkhutdinova L.M.

Bashkir State Medical University, Russian Ministry of Health Care, Ufa, Russian Federation

Abstract. The article deals with biological issues of obesity, a global epidemic of XXI century. Adipose tissue is considered not only an energy-storage tissue, but as an endocrine organ as well which secretes a variety of bioactive substances (adipokines) including tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin-6 (IL-6). Cardiovascular diseases represent the main cause of morbidity and mortality in persons with excessive weight and obese patients. Atherosclerotic lesions represent a pathological substrate of these illnesses. The aim of our study was to analyze correlations between some specific adipocytokines (such as leptine) and some non-specific cytokines (such as IL-6, TNF α) with indicators of lipid and carbohydrate metabolism. The study group included 123 persons (100 subjects with overweight and obesity, 23 persons with normal weight).

The article present results of studying immune parameters of patients with obesity, including cytokine levels, major classes of immunoglobulins, lymphocyte subpopulations in blood serum, and their interrelations with disturbances of carbohydrate and fat metabolism. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 5, pp 465-470)

Keywords: obesity, interleukin-6, immunoglobulins, insulin resistance

Address for correspondence:

Salikhova Alfiya F.

PhD Candidate, Department of Therapy and General Practice, Institute of Postgraduate Education, Bashkir State Medical University
453124, Russian Federation, Republic of Bashkortostan, Sterlitamak Sacco and Vancetti str., 67, apt 23.

Phone: 7 (961) 355-27-45.

E-Mail: bsaf77@mail.ru

Received 15.03.2013

Revision received 10.04.2013

Accepted 18.04.2013

Authors:

Salikhova A.F., PhD candidate, Department of Therapy and General Practice, Institute of Postgraduate Education, Bashkir State Medical University, Ufa

Farkhutdinova L.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Therapy and General Practice, Institute of Postgraduate Education, Bashkir State Medical University, Ufa

Введение

В связи с широким распространением ожирение признано глобальной эпидемией XXI века. На сегодняшний день в России страдает ожирением 25% населения и 30% имеют избыточную массу тела [2, 4].

Ожирение – одна из главных причин, приводящих к пандемическому распространению сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время накопились сведения о роли иммунной системы в развитии ожирения: обнаружен повышенный синтез адипоцитами цитокинов, которые поддерживают системный воспалительный процесс невысокой интенсивности. Наиболее значимыми из адипоцитокинов в развитии метаболических нарушений при ожирении считаются лептин, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α [1, 3, 6–11].

Целью данного исследования было изучение иммунологических особенностей при ожирении и их взаимосвязь с нарушением обмена липидов и углеводов.

Материалы и методы

В исследование включены 100 человек (36 [36%] мужчин и 64 [64%] женщины) в возрасте от 20 до 76 лет ($50,66 \pm 12,1$) с избыточной массой тела или ожирением 1–3 степени (классификация ВОЗ 1997 г.). Средний индекс массы тела (ИМТ) составил $35,79 \pm 5,33$ кг/м².

У 35 пациентов (35%) наблюдалось нарушение углеводного обмена в виде гипергликемии натощак ($> 5,6$ ммоль/л), из них 23 пациента (23%) – больные сахарным диабетом 2-го типа, получавшие пероральную сахароснижающую терапию.

Проведены общеклинические, антропометрические (масса тела и рост с расчетом индекса массы тела [BMI], объем талии) и лабораторные исследования. Концентрацию глюкозы в периферической крови натощак определяли глюкозооксидационным методом, используя набор реагентов «НОВОГЛЮК-К, М» ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на биохимическом автоматическом анализаторе Access Randon A-15 (Испания).

Фенотипирование основных субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16) проводили методом иммунофлуоресценции, используя набор моноклональных и поликлональных антител для определения Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-киллеров/супрессоров и НК-лимфоцитов человека ООО «Сорбент» (г. Подольск, Московская область), при помощи микроскопа Микмед-2 В-11 «Люмам».

Содержание иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgM, IgG) исследовали методом

радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини с использованием диагностических моноспецифических сухих сывороток против IgG(H+L), IgG(H), IgM(H), IgA(H) производства ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ (Москва). Уровень IgE анализировали иммуноферментным методом с помощью набора реагентов для иммуноферментного определения общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови человека ООО «Компания Алкор Био» (Санкт-Петербург).

Уровень интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли- α (TNF α) в сыворотке крови исследовали иммуноферментным методом с применением моно- и поликлональных антител к IL-6 и TNF α , используя набор реагентов «Интерлейкин-6–ИФА–БЕСТ», «альфа-ФНО–ИФА–БЕСТ» (г. Новосибирск). Содержание лептина в сыворотке крови измеряли иммуноферментным анализом с помощью моноклональных антител к лептину с применением набора реагентов «DRG Leptin ELISA (EIA-2395)» (Германия).

Общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) определяли в сыворотке крови энзиматическим колориметрическим методом с помощью наборов реагентов «Холестерин-12/22/32-Витал», «Триглицериды-02/12/22-Витал», «HDL-Холестерин-Витал» соответственно, производства «Витал Диагностика СПб» (Санкт-Петербург). Концентрацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) вычисляли по формуле: $[ЛПНП] = [общий\ холестерин] - [ЛПВП] - [триглицериды/2,2]$ моль/л. Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле: $КА = ([общий\ холестерин] - [ЛПВП]) / [ЛПВП]$.

В контрольную группу включены 23 практически здоровых человека (16 женщин и 7 мужчин), средний возраст – ($45 \pm 12,85$) лет, средний ИМТ составил ($23,16 \pm 2,28$) кг/м².

Статистический анализ данных осуществляли при помощи пакета программ Statistica 6.0. Характер распределения всех изучаемых признаков оценивался с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При нормально распределенных показателях данные представлены в виде $M \pm \sigma$ (M – среднее значение, σ – стандартное отклонение). Числовые данные показателей с негауссовским распределением представлены в виде медианы и процентилей $Me (25; 75)$ (Me – медиана, 25-й и 75-й процентиль). Сравнение двух независимых групп по непрерывным признакам осуществлялось с помощью непарного t-теста Стьюдента, точного критерия Фишера и χ^2 . Оценка взаимосвязи изучаемых признаков проводилась с использованием метода корреляции по Пирсону и непараметрической корреляции Спирмана (r – коэффициент корреляции). Критический уро-

вень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 [5].

Результаты и обсуждение

У больных ожирением содержание лептина (44,69±8,96) нг/мл оказалось в 10 раз больше, чем в контрольной группе (4,72±1,33) нг/мл (p = 0,00), при этом наблюдалась положительная корреляция с высокой степенью значимости концентрации лептина с ВМІ (r = 0,77; p = 0,000).

В 65,27% случаев у пациентов с ожирением уровень ІL-6 превышал 3,5 пг/мл (критерий Фишера, p = 0,000), в то время как у здоровых значения ІL-6 оказались менее 3,5 пг/мл.

Для изучения роли иммунной системы в формировании атерогенных изменений липидного обмена проанализированы показатели липидного спектра в зависимости от концентрации ІL-6. Больные были разделены на 2 группы: в 1-ой группе содержание ІL-6 составило 6,10 (4,725; 9,980) пг/мл, во 2-ой – 2,66 (2,11; 3,21) пг/мл. Результаты исследования показали, что у больных с одинаковой степенью ожирения и уровнем лептинемии увеличение концентрации ІL-6 ассоциировалось с повышенным содержанием липопротеинов низкой плотности и пониженным уровнем липопротеинов высокой плотности, что свидетельствует о возможной роли этого цитокина в нарушении обмена липидов (табл. 1).

Анализ сопряженности показателей выявил в группе больных с более высоким содержанием ІL-6 отрицательную связь между лептином и ЛПВП (r = -0,819; p = 0,046), а также прямую зависимость между лептином и коэффициентом атерогенности (r = 0,868; p = 0,025).

Для изучения роли иммунного реагирования в развитии нарушений углеводного обмена при ожирении проанализирован уровень гликемии в зависимости от степени повышения ІL-6. Согласно полученным данным, у пациентов с более высоким уровнем ІL-6 концентрация глюкозы в

крови составила (6,927±2,304) ммоль/л против (5,225±1,611) ммоль/л (p = 0,009) в группе больных с меньшим уровнем ІL-6. При этом оказалось, что содержание ІL-6 в группе пациентов с гипергликемией (8,109±6,88) пг/мл в 4 раза больше, чем в контроле (1,798±0,82) пг/мл (p = 0,000), в то время как у пациентов с нормогликемией уровень ІL-6 не отличался от одноименного показателя здоровых лиц.

Сравнительный анализ показателей глюкозы крови, ЛПНП и ЛПВП в зависимости от уровня TNFα не выявил статистических различий.

Исследование иммуноглобулинового профиля у пациентов с ожирением обнаружило более высокий уровень IgE в сыворотке крови (97,12±66,24) МЕ/мл по сравнению с контролем (60,47±19,04) МЕ/мл (p = 0,01). В группе больных ожирением с гипергликемией содержание IgE (116,933±74,171) МЕ/мл оказалось в 2 раза выше, чем у пациентов с нормогликемией (58,063±47,481) МЕ/мл (p = 0,007). Анализ сопряженности показателей выявил прямую связь высокой степени значимости между концентрацией IgE и уровнем глюкозы крови (r = 0,486; p = 0,0013).

Аналогично результатам исследования IgE, содержание IgG у больных ожирением (14,61±3,50) г/л оказалось выше, чем в контрольной группе (12,57±2,07) г/л (p = 0,009). Следует отметить, что наиболее высокий уровень IgG обнаружен у пациентов с гипергликемией (14,965±3,015) г/л (p = 0,044). Корреляционный анализ выявил прямую связь концентрации IgG с ІL-6 (r = 0,303; p = 0,0097). Кроме того, обнаружена сильная корреляция между уровнем IgG и ВМІ в группе с гипергликемией (r = 0,962; p = 0,038).

При фенотипировании субпопуляций лимфоцитов выявлена статистическая разница относительного содержания CD16 в зависимости от уровня глюкозы крови: в группе с гипергликемией (16,666 ± 2,919) значения выше, чем в груп-

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ІL-6

Группы / Показатель	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 18)	Контрольная группа (n = 23)
ВМІ	35,415±2,427*	34,233±2,234*	23,158±2,280
Лептин (нг/мл)	44,417±6,121*	43,346±6,576*	4,724±1,331
ІL-6 (пг/мл)	6,10(4,725;9,980)*	2,477±0,859*	1,797±0,830
ЛПВП ммоль/л	1,179±0,335*	1,409±0,413	1,643±0,348
ЛПНП ммоль/л	3,497±0,715*	3,138±1,136	2,670±0,707

Примечание. * – различия с контрольной группой статистически значимы (p < 0,05).

пах с нормогликемией ($10,0 \pm 2,828$) ($p = 0,000$) и контрольной ($13,00 \pm 1,673$) ($p = 0,01$). Кроме того, у больных ожирением обнаружена прямая связь концентрации лептина с относительным значением CD4 ($r = 0,68$; $p = 0,01$), а также уровня IgE с относительным и абсолютным содержанием CD4: ($r = 0,75$; $p = 0,03$) и ($r = 0,83$; $p = 0,01$) соответственно.

Выявленная при ожирении прямая зависимость между концентрацией IL-6, IgE, IgG с одной стороны и уровнем гликемии с другой, по-видимому, указывает на значимость данных иммунологических факторов в нарушении углеводного обмена.

Таким образом, ожирение характеризуется повышенной продукцией IL-6, IgE и IgG, наиболее выраженной при гипергликемии.

Как известно, одним из основных механизмов ожирения, а также сопутствующих ему дислипидемии и нарушений углеводного обмена, является инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [3]. Полученные результаты позволяют предположить, что IL-6 и иммуноглобулины классов E и G имеют значение в развитии инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, что в свою очередь способствует увеличению степени ожирения, дислипидемии и нарушению углеводного обмена.

Список литературы

1. Гончаров Н.П. Роль адипокинов в развитии ожирения // Вестник РАМН. — 2009. — № 9. — С. 43-48.
2. Дедов И., Мельниченко Г., Романцова Т., Бобров А., Вознесенская Т., Роик О., Гурова О., Полубояринова И., Волкова Г., Бухарова Г. Современные методы лечения ожирения // Врач. — 2008. — № 8. — С. 5-8.
3. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Инсулиновая резистентность и роль гормонов жировой ткани в развитии сахарного диабета: Пособие для врачей. — М., 2005. — 88 с.
4. Остроухова Е., Красильникова Е. Ожирение // Врач. — 2009. — № 11. — С. 33-36.
5. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть I. Одномерный статистический анализ // Проблемы эндокринологии. — 2009. — Т. 55, № 5. — С. 48-55.
6. Трошина И.А., Гагина Т.А., Петров И.М., Медведева И.В. Метаболический синдром, как проявление взаимосвязи нервной, эндокринной и иммунной систем // Вестник Новосибирского государственного университета, серия: биология и клиническая медицина. — 2006. — Т. 4, № 3. — С. 92-101.
7. Цибулькина В.Н., Цибулькин Н.А. Бронхиальная астма и ожирение: совпадение или закономерность? // Практическая медицина. Акушерство. Гинекология. Эндокринология. — 2011. — Т. 54, № 6. — С. 36-41.
8. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган // Проблемы эндокринологии. — 2009. — Т. 55, № 1. — С. 38-44.
9. Шварц В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином-6 // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8, № 3. — С. 3-10.

Ссылки 10-11 см. в References (стр. 470). See References for numbers 10-11 at p. 470.

References

1. Goncharov N.P. Rol' adipokinov v razvitii ozhireniya x Role of adipokines in development of obesity]. *Vestnik RAMN — Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2009, no. 9, pp. 43-48.
2. Dedov I., Mel'nichenko G., Romantsova T., Bobrov A., Voznesenskaya T., Roik O., Gurova O., Poluboyarinova I., Volkova G., Bukharova G. Sovremennyye metody lecheniya ozhireniya [Modern methods of treatment obesity]. *Vrach — Doctor*, 2008, no. 8, pp. 5-8.
3. Dedov I.I., Balabolkin M.I., Mamaeva G.G., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Insulinovaya rezistentnost' i rol' gormonov zhirovoy tkani v razvitii sakharnogo diabeta. Posobie dlya vrachey [Insulin resistance and role of hormones of fatty tissue in diabetes development. Grant for doctors]. *Moscow*, 2005. 88 p.
4. Ostroukhova E., Krasil'nikova E. Ozhirenie [Obesity]. *Vrach — Doctor*, 2009, no. 11, pp. 33-36.
5. Rumyantsev P.O., Saenko V.A., Rumyantseva U.V. Statisticheskie metody analiza v klinicheskoy praktike. Chast' I. Odnomernyy statisticheskiy analiz [Statistical methods of the analysis in clinical practice. Part I. One-dimensional statistical analysis]. *Problemy endokrinologii — Endocrinology Problems*, 2009, vol. 55, no. 5, pp. 48-55.

6. Troshina I.A., Gagina T.A., Petrov I.M., Medvedeva I.V. Metabolicheskiy sindrom, kak proyavlenie vzaimosvyazi nervnoy, endokrinnoy i immunnnoy sistem [Metabolic syndrome, as manifestation of interrelation nervous, endocrine and immune system]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta, seriya: biologiya i klinicheskaya meditsina – Bulletin of Novosibirsk State University. Series: Biology and Clinical Medicine, 2006, vol. 4, no. 3, pp. 92-101.*
7. Tsibul'kina V.N., Tsibul'kin N.A. Bronkhial'naya astma i ozhirenie: sovpadenie ili zakonomernost'? [Bronchial asthma and obesity: coincidence or regularity?]. *Prakticheskaya meditsina. Akusherstvo. Ginekologiya. Endokrinologiya – Practical Medicine. Obstetrics. Gynecology. Endocrinology, 2011, vol. 54, no. 6, pp. 36-41.*
8. Shvarts V. Zhirovaya tkan' kak endokrinnyy organ [Adipose tissue as endocrine organ]. *Problemy endokrinologii – Endocrinology Problems, 2009, vol. 55, no. 1, pp. 38-44.*
9. Shvarts V. Regulyatsiya metabolicheskikh protsessov interleykinom-6 [Regulation of metabolic processes by interleykin-6]. *Tsitokiny i vospalenie – Cytokines and Inflammation, 2009, vol. 8, no. 3, pp. 3-10.*
10. Balistreri C.R., Caruso C., Candore G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators Inflamm., 2010, 2010:802078.*
11. Greenberg A.S., Obin M.S. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am. J. Clin. Nutr., 2006, vol. 83, pp. 461S-465S.*