

СУБПОПУЛЯЦИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОНУКЛЕАРОВ КРОВИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

**Беспалова И.Д.¹, Рязанцева Н.В.¹, Калюжин В.В.¹, Мурашев Б.Ю.¹,
Осиков И.А.¹, Медянцев Ю.А.², Афанасьева Д.С.¹**

¹ ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия

² Муниципальное учреждение здравоохранения «Томская центральная районная больница», г. Томск, Россия

Резюме. Цель исследования: изучить особенности экспрессии CD-маркеров мононуклеарными лейкоцитами крови и их функциональной активности при метаболическом синдроме. Проведено одномоментное (поперечное) исследование 76 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии (АД < 180/110 мм рт. ст.) [10] в сочетании с метаболическим синдромом и 20 человек, составивших группу контроля. Наряду с полным клиническим, лабораторным и инструментальным обследованием, принятым в специализированной кардиологической клинике, проводилось определение поверхностных маркеров лимфоцитов CD4⁺, CD8⁺ и моноцитов CD36⁺ и оценка уровня спонтанной продукции активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами крови. Установлено, что у пациентов с метаболическим синдромом по сравнению с группой контроля удельный вес CD4⁺ лимфоцитов и уровень спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами существенно выше. Положительная корреляционная взаимосвязь этих показателей и количества CD36⁺ моноцитов с большинством клинико-метаболических маркеров МС подтверждает их участие в механизме иммунного воспаления и окислительного стресса при данном патологическом процессе.

Ключевые слова: метаболический синдром, воспаление, мононуклеарные лейкоциты, CD-маркеры, активные формы кислорода

Авторы:

Беспалова И.Д. — к.м.н., заведующая кафедрой социальной работы, социальной и клинической психологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия
Рязанцева Н.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой молекулярной медицины и клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия

Калюжин В.В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия

Мурашев Б.Ю. — аспирант кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия

Осиков И.А. — аспирант кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия

Медянцев Ю.А. — врач-терапевт, Муниципальное учреждение здравоохранения «Томская центральная районная больница», г. Томск, Россия

Афанасьева Д.С. — ординатор, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия

Адрес для переписки:

Беспалова Инна Давидовна
к.м.н., заведующая кафедрой социальной работы, социальной и клинической психологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
634050, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, 2.
Тел.: 8 (903) 953-12-37.
E-mail: innadave@mail2000.ru

Поступила 25.10.2013
Отправлена на доработку 18.11.2013
Принята к печати 21.11.2013

© Беспалова И.Д. и соавт., 2014

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (соглашение № 8601) и Российского фонда фундаментальных исследований (договор № 13-04-01225 А).

Введение

Обобщение большого количества новых данных позволило выйти на качественно новый уровень понимания воспаления как универсального патологического процесса, лежащего в основе большого числа заболеваний, в том числе неинфекционной природы, среди которых особый интерес вызывают заболевания, объединенные рамками метаболического синдрома (МС).

Хроническое воспаление является одним из наиболее обсуждаемых в последние годы процессов, консолидирующих компоненты МС, которые относят к модифицируемым факторам риска развития и тяжелого течения ряда социально значимых заболеваний – основных причин смертности, инвалидизации, снижения качества жизни современного человечества [3, 4, 8, 13, 14, 21].

Прямая связь выраженности основных клинико-лабораторных проявлений метаболического синдрома, а также риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета 2 типа (СД 2) с уровнем маркеров системного воспаления убедительно показана в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [13]. Этот факт послужил основанием для того, чтобы признать проявления хронического субклинического воспаления одним из компонентов МС [6, 19]. Хорошо известно, что любой воспалительный процесс реализуется при участии иммунокомпетентных клеток, активированных различными повреждающими факторами и выделяющих биологически активные вещества (цитокины) и активные формы кислорода (АФК) [18]. Однако клеточные и молекулярные механизмы воспаления и окислительного стресса при данном патологическом процессе изучены недостаточно.

Цель исследования: изучить особенности экспрессии СД-маркеров мононуклеарными лейкоцитами крови и их функциональной активности при метаболическом синдроме.

Материалы и методы

Проведено одномоментное (поперечное) исследование 76 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии (АД < 180/110 мм рт. ст.) [10] в сочетании с МС (основная группа), диагностированным согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов [13]. Средний возраст пациентов составил 56 (51; 63) лет, длительность АГ на момент исследования – 7,5 (2; 10) года. Абсолютное большинство пациентов представлено женщинами – 59 (77,6%). Группу контроля составили 20 практически здоровых человек, не имеющих признаков МС и со-

поставимых по возрастным и гендерным характеристикам с пациентами основной группы. Лиц с симптоматической АГ, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и с заболеваниями воспалительной природы другой локализации в исследование не включали. Все пациенты, принявшие участие в исследовании, подписали информированное согласие. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (регистрационный № 1707).

Для оценки степени ожирения и характера распределения жира проведены измерения антропометрических параметров: массы тела, роста, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), сагиттального абдоминального диаметра (СД). Также определяли индекс массы тела (ИМТ) и индекс ОТ/ОБ, объем общей жировой ткани (ООЖТ, л = 1,36 масса тела/рост – 42), объем висцеральной жировой ткани (ОВЖТ, л = 0,731 СД-11,5), объем подкожной жировой ткани (ОПЖТ, л = ООЖТ-ОВЖТ). Висцеральный тип ожирения устанавливался при значении ОТ > 80 см для женщин и > 94 см для мужчин, при ОТ/ОБ > 0,9 и сагиттальном абдоминальном диаметре > 25 см [1, 13, 14]. В стандартных условиях измерялось артериальное давление (АД). На автоматическом биохимическом анализаторе АВХ Pentra 400 (Франция) в сыворотке крови, взятой утром натощак, определяли концентрацию глюкозы, общего холестерина (ОХС), триацилглицеролов (ТАГ), липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), мочевой кислоты (МК), С-реактивного белка (СРБ). Концентрацию фибриногена в крови устанавливали хронометрическим методом по Clauss на коагулометре (ООО «ТЕХНОЛОГИЯ-СТАНДАРТ», Барнаул). Концентрацию лептина, инсулина и неоптерина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов ELISA (Канада, США, Германия соответственно). Для диагностики инсулинорезистентности (ИР) использована малая модель гомеостаза (Homeostasis Model Assesment – НОМА). Значения индекса НОМА-IR более 2,77 соответствует ИР.

Мононуклеарные лейкоциты выделяли в стерильных условиях из сыворотки крови методом градиентного центрифугирования с использованием Ficoll-Paque («Pharmacia», Швеция) ($\rho = 1,077$ г/см³). Затем культивировали в полной культуральной среде (90% RPMI-1640 («Вектор-Бест», г. Новосибирск), 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки («Биолот», Санкт-Петербург), 0,3 мг/мл L-глутамин) при температуре 37 °С и 5% CO₂ в течение суток [15].

Определение поверхностных маркеров лимфоцитов CD4⁺, CD8⁺ и моноцитов CD36⁺ осу-

шествовали с использованием, соответствующих моноклональных антител (МКАТ) с мембранными CD-рецепторами в соответствии с инструкцией производителя МКАТ («Beckman Coulter», Франция и «BD Biosciences», США), оценку спонтанной продукции АФК с использованием красителя с заблокированной флуоресценцией – дихлорфлуоресцеина диацетата (ДХФ-ДА) («Sigma Aldrich», США). Оценка выше перечисленных показателей осуществляли методом проточной цитофлуориметрии непосредственно в день выделения мононуклеарных лейкоцитов (*ex vivo*) и после инкубации в описанных выше условиях (*in vitro*). Готовые пробы анализировали с помощью лазерного проточного цитофлуориметра FACS Canto II («Becton Dickinson», США), определяли процентное содержание клеток в гейтах лимфоцитов положительных к CD4-PE, CD8-PE на FL2 канале и гейтах моноцитов положительных к CD36-FITC на FL1 канале, уровень АФК в клетке рассчитывали как отношение суммарной интенсивности свечения к количеству мононуклеарных лейкоцитов. Результаты исследования выражали в условных единицах (усл. ед.).

Статистическая обработка полученных результатов с применением пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., USA). Количественные данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей – Me (Q_{25} - Q_{75}), качественные признаки – в виде n, % (число больных с данным признаком, процент от их количества в группе). Проверка нормальности распределения производилась методом Шапиро–Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения при сравнении средних групповых количественных признаков применялся тест Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для оценки статистической взаимосвязи между показателями вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена [16].

Результаты и обсуждение

В таблице 1 приведены результаты лабораторных тестов, выполненных в соответствии с протоколом исследования у лиц контрольной группы, а также вошедших в исследование пациентов с МС. Обращают на себя внимание статистически значимые различия основной и контрольной групп не только по антропометрическим показателям – признакам абдоминального ожирения, но и по лабораторным тестам, характеризующим метаболические нарушения: состояние жирового (ОХС, ЛПНП, ТАГ), углеводного (глюкоза, инсулин, НОМА) и пуринового (МК) обмена, а также по уровню маркеров системного воспалительного ответа (фибриноген, СРБ, неоптерин). Полученные нами результаты, согласуются с данными

литературы, которые подтверждают участие воспаления и нарушений пуринового обмена в механизмах развития МС и ассоциированных с ним заболеваний [4-6, 19]. Системная гиперинсулинемия и гиперлептинемия – состояния, также характеризующие МС.

Важнейшей особенностью адаптивной системы иммунитета является избирательное вовлечение в иммунный ответ иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих рецепторы к определенным антигенным детерминантам. Известно также, что при воспалении усиление свободно-радикального окисления сопровождается увеличением наработки АФК, играющих важную роль в регуляции сигнальных систем клетки. Для того чтобы оценить функциональную активность мононуклеарных лейкоцитов определяли уровень спонтанной продукции АФК лимфоцитами и моноцитами крови у пациентов с МС и здоровых доноров. В таблице 2 представлен субпопуляционный состав мононуклеарных лейкоцитов и уровень спонтанной продукции ими АФК.

Обращает на себя внимание то, что удельный вес CD4⁺ лимфоцитов (*ex vivo*, *in vitro*) статистически значимо выше в группе пациентов с МС, чем в группе контроля, хотя медиана этого показателя в обеих группах не превышает норму [17]. Установлено также, что уровень спонтанной продукции АФК как моноцитами, так и лимфоцитами у пациентов с МС *in vitro* был выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. При этом в обеих группах отмечено, что уровень спонтанной продукции АФК моноцитами существенно выше, чем лимфоцитами.

Для определения роли изучаемых нами популяций мононуклеарных лейкоцитов и их функциональной активности в патогенезе МС проведен корреляционный анализ, который позволил установить ряд статистически значимых положительных взаимосвязей между количеством лейкоцитов, экспрессирующих изучаемые нами CD-маркеры, и уровнем спонтанной продукции ими АФК с клинико-метаболическими проявлениями МС. Обнаружено, что удельный вес CD4⁺ лимфоцитов имел прямую взаимосвязь с большинством компонентов МС: со степенью абдоминального ожирения (с ИМТ ($r=0,321$, $p<0,05$), с ООЖТ ($r=0,355$, $p<0,05$), с ОВЖТ ($r=0,202$, $p<0,05$), с ОПЖТ ($r=0,330$, $p<0,05$)), уровнем систолического АД ($r=0,409$, $p<0,05$), степенью нарушения углеводного (с концентрацией глюкозы ($r=0,379$, $p<0,05$), с гиперинсулинемией ($r=0,578$, $p<0,05$) и индексом НОМА-IR ($r=0,680$, $p<0,05$)) и липидного обмена (с ОХС ($r=0,438$, $p<0,05$), с ЛПНП ($r=0,408$, $p<0,05$), с ТАГ ($r=0,518$, $p<0,05$)), что отчасти согласуется с данными других исследователей [8, 20]. Удельный вес CD36⁺ моноцитов

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ И ГРУППЫ КОНТРОЛЯ (Ме (Q₂₅-Q₇₅))

Показатель	Группа контроля (n = 20)	Пациенты с МС (n = 76)	p
Масса тела, кг	59,1 (55-73)	89 (80,55-104)	0,000000
ИМТ, кг/м ²	21,48 (20,23-24,42)	34,15 (30,10-38,25)	0,000000
ОТ, см	72 (66-87,5)	107 (94,5-114)	0,000001
ОБ, см	95,5 (91,5-100)	116 (109,5-124)	0,000000
ОТ/ОБ	0,8 (0,72-0,82)	0,89 (0,84-0,95)	0,007654
СД, см	19 (17,5-20)	27,5 (25-33)	0,000000
ООЖТ, л	7,61 (3,17-9,13)	32,71 (25,25-44,7)	0,000000
ОПЖТ, л	2,39 (1,29-3,12)	24,3 (17,97-33,54)	0,000000
ОВЖТ, л	4,85 (1,14-7,27)	8,8 (6,88-11,45)	0,000000
САД, мм рт. ст.	120 (110-120)	140 (130-145)	0,000003
ДАД, мм рт. ст.	80 (80-80)	90 (80-90)	0,008871
Глюкоза, ммоль/л	4,98 (4,66-5,78)	5,41 (5-6)	0,015717
МК, ммоль/л	214 (162-255)	274,5 (228-359)	0,000057
Лактат, моль/л	2,86 (2,53-3)	2,82 (2,16-3,68)	0,712394
ОХС, ммоль/л	4,24 (3,66-4,85)	5,72 (4,98-6,26)	0,000000
ТАГ, ммоль/л	0,81 (0,6-0,96)	1,74 (1,31-2,07)	0,000000
ЛПНП, ммоль/л	2,56 (2,23-2,8)	3,94 (3,2-4,75)	0,000000
ЛПВП, ммоль/л	1,36 (1,25-1,7)	1,31 (1,14-1,61)	0,346438
СРБ, мг/л	0,12 (0-1,51)	2,21 (0,48-7,08)	0,000598
Лептин, нг/мл	16,59 (8,41-22,5)	46,1 (26,37-80,99)	0,000052
Фибриноген, г/л	2,8 (2,22-3,4)	3,5 (3-4)	0,011680
Инсулин, мкМЕД/мл	9,43 (6,98-11,67)	15,99 (11,56-21,35)	0,000028
Неоптерин, нмоль/л	3,2 (2,38-5,42)	5,1 (3,59-7,99)	0,018510
НОМА-IR	2,03 (1,48-2,69)	4,07 (2,72-5,13)	0,000026

Примечание. p – статистическая значимость межгрупповых различий, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, СД – сагиттальный диаметр, ООЖТ – общий объем жировой ткани, ОВЖТ – объем висцеральной жировой ткани, ООПЖ – объем подкожной жировой ткани, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, МК – мочевая кислота, ОХС – общий холестерол, ТАГ – триацилглицеролы, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, СРБ – С-реактивный белок.

имел таких взаимосвязей несколько меньше (с ИМТ ($r=0,332$, $p<0,05$), с ОПЖТ ($r=0,321$, $p<0,05$), с диастолическим АД ($r=0,341$, $p<0,05$), с гиперинсулинемией ($r=0,397$, $p<0,05$) и индексом НОМА-IR ($r=0,447$, $p<0,05$). Установлена статистически значимая ($p<0,05$) положительная взаимосвязь уровня спонтанной продукции АФК (в основном *in vitro*) практически со всеми клинико-лабораторными показателями МС. При этом наиболее сильные корреляции обнаружены с концентрацией инсулина ($r=0,487$, $p<0,05$), индексом НОМА-IR ($r=0,461$, $p<0,05$) и концентрацией лептина ($r=0,523$, $p<0,05$).

Корреляционный анализ применяли и для исследования взаимосвязи удельного веса изучаемых нами популяций мононуклеарных лей-

коцитов с уровнем спонтанной продукции АФК. Обнаружены следующие положительные корреляции: между удельным весом CD4⁺ лимфоцитов и уровнем спонтанной продукции АФК лимфоцитами *ex vivo* ($r = 0,476$, $p < 0,05$) и *in vitro* ($r = 0,315$, $p < 0,05$), между удельным весом CD36⁺ моноцитов и уровнем спонтанной продукции АФК моноцитами *in vitro* ($r = 0,241$, $p < 0,05$).

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о важной роли иммунного воспаления и окислительного стресса в развитии заболеваний ассоциированных с МС (сахарного диабета 2 типа (СД 2), ишемической болезни (ИБС) и др.). Существуют доказательства того, что у пациентов с СД2 и ИБС обнаруживается воспаление низкой степени выраженности за годы до первых

ТАБЛИЦА 2. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ МОНОНУКЛЕАРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ И УРОВЕНЬ СПОНТАННОЙ ПРОДУКЦИИ ИМИ АФК (Ме (Q₂₅-Q₇₅))

Показатели	Здоровые доноры (n = 25)	МС (n = 76)	p
CD4 ⁺ лимф., % (<i>ex vivo</i>)	38,1 (37,5-44,6)	48,8 (39,4-55,3)	0,02499
CD4 ⁺ лимф., % (<i>in vitro</i>)	42,4 (34,6-45,7)	47,4 (41-57,2)	0,01549
CD8 ⁺ лимф., % (<i>ex vivo</i>)	36,2 (25,4-38,2)	32,9 (30-38,6)	0,96376
CD8 ⁺ лимф., % (<i>in vitro</i>)	40,2 (30-42,9)	37,4 (31,6-43,6)	0,60196
CD4/CD8 (<i>ex vivo</i>)	1,19 (0,98-1,42)	1,48 (1,22-1,91)	0,123620
CD4/CD8 (<i>in vitro</i>)	1,11 (0,97-1,41)	1,32 (1,01-1,62)	0,142639
CD36 ⁺ мон., % (<i>ex vivo</i>)	99,9 (99,5-100)	100 (99,8-100)	0,37155
CD36 ⁺ мон., % (<i>in vitro</i>)	98,6 (98,3-99,3)	97,4 (92,5-98,9)	0,15640
АФК, усл. ед. (<i>ex vivo</i>) – лимфоциты – моноциты	0,178 (0,130-0,297) 0,867 (0,555-1,098)	0,213 (0,136-0,546) 0,817 (0,531-2,047)	0,42919 0,76990
АФК, усл. ед. (<i>in vitro</i>) – лимфоциты – моноциты	0,115 (0,093-0,136) 0,723 (0,491-0,989)	0,189 (0,125,5-0,321) 1,317 (0,819-2,588)	0,00050 0,00009

Примечание. АФК – активные формы кислорода.

клинических проявлений. В связи с этим рядом ученых проводились исследования, направленные на установление роли разных популяций иммунокомпетентных клеток и их функциональной активности в патогенезе социально значимых заболеваний, ассоциированных с МС. Однако различия в дизайне и используемых методах исследования затрудняют сопоставление результатов, и имеющиеся на сегодня данные носят неоднозначный и даже противоречивый характер, особенно в отношении субпопуляционного состава лимфоцитов [2, 8, 12, 20, 22]. Именно поэтому исследование фенотипического профиля лимфоцитов при заболеваниях неинфекционной природы в настоящий момент находится на этапе накопления данных.

Обнаруженное нами статистически значимое преобладание количества CD4⁺ лимфоцитов и уровня спонтанной продукции АФК как лимфоцитами, так и моноцитами у пациентов с МС по сравнению с контролем, а также наличие прямых взаимосвязей удельного веса CD4⁺ лимфоцитов, CD36⁺ моноцитов и уровня продукции АФК с большинством клинико-лабораторных показателей МС характеризуют вялотекущий воспалительный процесс. Нередко в литературе такой вид воспаления носит название «метаболического», то есть триггерами этого процесса являются не инфекционные агенты, а нутриенты и продукты метаболизма [7].

Статистически значимая взаимосвязь уровня спонтанной продукции АФК и количества CD4⁺

лимфоцитов, CD36⁺ моноцитов является еще одним доказательством участия этих клеточных популяций в изучаемом нами патологическом процессе. По литературным данным взаимодействие окисленных ЛПНП с иммунокомпетентными клетками осуществляется посредством CD36-рецепторов, следствием этого является активация последних, проявляющаяся повышенной продукцией ими цитокинов и АФК [9].

Дальнейшее изучение патогенеза МС с позиций участия в нем клеток иммунной системы является актуальной задачей современной медицинской науки. Полученные знания могут лечь в основу разработки новых, более информативных методов диагностики и контроля за течением МС, а также стать основой для разработки эффективных патогенетически обоснованных методов медикаментозной коррекции воспаления при этом симптомокомплексе.

Таким образом, у пациентов с МС по сравнению с группой контроля удельный вес CD4⁺ лимфоцитов и уровень спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами существенно выше. Положительная корреляционная взаимосвязь этих показателей и количества CD36⁺ моноцитов с большинством клинико-метаболических маркеров МС подтверждает их участие в механизме иммунного воспаления и окислительного стресса при данном патологическом процессе.

Список литературы / References

1. Бекезин В.В. Сагиттальный абдоминальный диаметр в диагностике висцерального ожирения у детей и подростков // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2004. № 3-4. С. 186-188. [Bekezin V.V. Sagittal`nyy abdominal`nyy diametr v diagnostike vistseral`nogo ozhireniya u detey i podrostkov [Sagittal abdominal diameter in the diagnosis of visceral obesity in children and adolescents]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. akad. I.P. Pavlova = Russian Medical Biological Bulletin Named I.P. Pavlov, 2004, no. 3-4, pp. 186-188.*]
2. Беляева И.Г., Грицаенко Г.А., Терегулова А.М., Мингазетдинова Л.Н. Оценка иммунной системы в прогнозе артериальной гипертензии в сочетании с кардиометаболическим синдромом // *CardioСоматика*. 2011. № 4. С. 41-44. [Belyaeva I.G., Gritsaenko G.A., Teregulova A.M., Mingazetdinova L.N. Otsenka immunnoy sistemy v prognoze arterial`noy gipertonii v sochetanii s kardiometabolicheskim sindromom [Evaluation of immune system in the prediction of hypertension in combination with the cardiometabolic syndrome]. *Cardiosomatika = Cardiosomatika, 2011, no. 4, pp. 41-44.*]
3. Беспалова И.Д., Медянцев Ю.А., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом // Артериальная гипертензия. 2012. Т. 18, № 4. С. 304-309. [Bespalova I.D., Medyantsev Yu.A., Kalyuzhin V.V., Murashev B.Yu., Osikhov I.A. Kachestvo zhizni bol`nykh gipertonicheskoy bolezni`y s metabolicheskim sindromom [The quality of life patients with hypertensive disease with metabolic syndrome]. *Arterial`naya gipertenziya = Arterial Hypertension, 2012, Vol. 18, no. 4, pp. 304-309.*]
4. Беспалова И.Д., Медянцев Ю.А., Калюжин В.В. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома и маркерами системного воспаления // *Бюллетень сибирской медицины*. 2012. № 6. С. 17-20. [Bespalova I.D., Medyantsev Yu.A., Kalyuzhin V.V. Kachestvo zhizni bol`nykh ishemicheskoy bolezni`y serdtsa: vzaimosvyaz` s komponentami metabolicheskogo sindroma i markerami sistemnogo vospaleniya [Quality of life in patients with coronary heart disease: the relationship with the components of the metabolic syndrome and markers of systemic inflammation]. *Byulleten` sibirskoy meditsiny = Bulletin of the Siberian Medicine, 2012, no. 6, pp. 17-20.*]
5. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцев Ю.А. Бессимптомная гиперурикемия как компонент метаболического синдрома // *Бюллетень сибирской медицины*. 2012. № 3. С. 14-18. [Bespalova I.D., Kalyuzhin V.V., Medyantsev Yu.A. Bessimptomnaya giperurikemiya kak komponent metabolicheskogo sindroma [Asymptomatic hyperuricemia as a component of the metabolic syndrome]. *Byulleten` sibirskoy meditsiny = Bulletin of the Siberian Medicine, 2012, no. 3, pp. 14-18.*]
6. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Афанасьева Д.С., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013. № 2. С. 5-9. [Bespalova I.D., Ryazantseva N.V., Kalyuzhin V.V., Afanas`eva D.S., Murashev B.Yu., Osikhov I.A. Sistemnoe vospalenie v patogeneze metabolicheskogo sindroma i assotsiirovannykh s nim zabolevaniy [Systemic inflammation in the pathogenesis of the metabolic syndrome and its associated diseases]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk), 2013, no. 2, pp. 5-9.*]
7. Васюкова О.В., Окорочков П.А. Роль специфических шаперонов в патогенезе ожирения и ассоциированных с ним заболеваний // *Проблемы эндокринологии*. 2012. № 4. С. 48-53. [Vasyukova O.V., Okorokov P.A. Rol` spetsificheskikh shaperonov v patogeneze ozhireniya i assotsiirovannykh s nim zabolevaniy [The role of specific chaperones in the pathogenesis of obesity and associated diseases]. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology, 2012, no. 4, pp. 48-53.*]
8. Гусова З.Р. Роль избыточной массы тела в патогенезе аутоиммунной патологии // *Цитокины и воспаление*. 2010. Т. 9, № 4. С. 74-76. [Gusova Z.R. Rol` izbytochnoy massy tela v patogeneze autoimmunnoy patologii [Role of overweight in the pathogenesis of autoimmune diseases]. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation, 2010, Vol. 9, no. 4, pp. 74-76.*]
9. Инжутова А.И. Статины снижают дисфункцию эндотелия // *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов*. 2009. Т. 4, № 2. С. 61-66. [Inzhutova A.I. Statiny snizhayut disfunktsiyu endoteliya [Statins reduce endothelium dysfunction]. *Aktual`nye voprosy bolezney serdtsa i sosudov = Actual Problems of Diseases of the Heart and Vessels, 2009, Vol. 2, no. 2, pp. 61-66.*]

10. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Беспалова И.Д., Камаев Д.Ю., Калюжина Е.В. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом: результаты факторного анализа // Терапевтический архив. 2012. № 12. С. 18-22. [Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Ryazantseva N.V., Vespalova I.D., Kamaev D.Yu., Kalyuzhina E.V. Kachestvo zhizni bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa, assotsiirovannoy s metabolicheskim sindromom: rezul'taty faktornogo analiza [Quality of life in patients with coronary heart disease associated with the metabolic syndrome: results of the factor analysis]. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2012, no. 12, pp. 18-22.]

11. Клинические рекомендации европейского общества кардиологов. М., 2008. 186 с. [*Klinicheskie rekomendatsii evropeyskogo obshchestva kardiologov*] [Clinical practice guidelines of the European Society of Cardiology]. Moscow, 2008. 186 p.]

12. Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Аксенова Н.Н., Газатова Н.Д., Затолокин П.А. Особенности клеточного иммунитета и цитокинового репертуара у пациентов с метаболическим синдромом // Бюллетень сибирской медицины. 2012. № 3. С. 53-58. [Litvinova L.S., Kirienkova E.V., Aksenova N.N., Gazatova N.D., Zatolokin P.A. Osobennosti kletochnogo immuniteta i tsitokinovogo repertuara u patsientov s metabolicheskim sindromom [Features of cellular immunity and cytokine repertoire in patients with metabolic syndrome]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bellutin of the Siberian Medicine*, 2012, no. 3, pp. 53-58.]

13. Маколкин В. И. Метаболический синдром. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 144 с. [Makolkin V. I. *Metabolicheskiy sindrom* [The metabolic syndrome]. Moscow: Medical Information Agency, 2010, 144 p.]

14. Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Рекомендации экспертов Всероссийского общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). М.: Доктор.Ру, 2010. 18 с. [Mychka V.B., Zhernakova Yu.V., Chazova I.E. *Rekomendatsii ekspertov Vserossiyskogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma (vtoroy peresmotr)* [Recommendations of the experts of the Russian Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of the metabolic syndrome (second revision)]. Moscow: Doctor.Ru, 2010. 18 p.]

15. Тотолян А.А., Балдуева И.А., Бубнова Л.Н. Стандартизация иммунофенотипирования крови и костного мозга человека // Клиническая лабораторная диагностика. 2002. № 1. С. 44-50. [Totolyan A.A., Baldueva I.A., Bubnova L.N. Standartizatsiya immunofenotipirovaniya krovi i kostnogo mozga cheloveka [Standardization of immunophenotyping of human blood and bone marrow]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*, 2002, no. 1, pp. 44-50.]

16. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATSTICA. М: МедиаСфера, 2002. 312 с. [Rebrova O.Yu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie prikladnykh programm STATSTICA* [Statistical analysis of medical data. The use of application programs STATISTICA]. Moscow: MediaSphere, 2002. 312 p.]

17. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. М.:ГЭОТАР. Медиа, 2006. 320 с. [Haitov R.M. *Immunologiya: uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov* [Immunology: textbook for medical students]. Moscow: GEOTAR. Media, 2006. 320 p.]

18. Часовских Н.Ю., Рязанцева Н.В., Кайгородова Е.В., Чечина О.Е., Соколович Е.Г., Новицкий В.В. Состояние системы MAP-киназ JNK и P38 в мононуклеарных лейкоцитах крови при воспалении // Медицинская иммунология. 2009. Т. 11, № 6. С. 515-522. [Chasovskikh N.Yu., Ryazantseva N.V., Kaygorodova E.V., Chechina O.E., Sokolovich E.G., Novitskiy V.V. Sostoyanie sistemy MAP-kinaz JNK i R38 v mononuklearnnykh leykotsitakh krovi pri vospalenii [Condition system of MAP kinases JNK and p38 in mononuclear blood leukocytes in inflammation]. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*, 2009, Vol. 11, no. 6, pp. 515-522.]

19. Fernandes-Real J.M., Ricard W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocrine Rev.*, 2003, Vol. 4, no. 3, pp. 278-301.

20. Phillips A.C., Carroll D., Gale C.R., Drayson M., Thomas G.N., Batty G.D. Lymphocyte subpopulation cell counts are associated with the metabolic syndrome and its components in the Vietnam Experience Study. *Atherosclerosis*, 2010, Vol. 213, pp. 294-298.

21. Potenza M.V., Mechanick J.I. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology. *Nutr. Clin. Pract.*, 2009, Vol. 24, no. 5, pp. 560-577.

22. Tanigawa T., Iso H., Yamagishi K., Muraki I., Kawamura N., Nakata A., Sakurai S., Ohira T., Shimamoto T. Association of lymphocyte subpopulations with clustered features of metabolic syndrome in middle-aged Japanese men. *Atherosclerosis*, 2004, no. 173, pp. 295-300.

SUBPOPULATIONS AND METABOLIC ACTIVITY OF BLOOD MONONUCLEAR CELLS IN METABOLIC SYNDROME

Bespalova I.D.^a, Ryazantseva N.V.^a, Kalyuzhin V.V.^a, Murashev B.Yu.^a, Osikhov I.A.^a, Medyantsev Y.A.^b, Afanas'eva D.S.^a

^a State budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Siberian State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation

^b Tomsk Central Regional Hospital, Tomsk, Russian Federation

Abstract. Aim of study: to examine the features of expression of CD-markers of blood mononuclear leukocytes and their functional activity in the metabolic syndrome. Conducted a cross-sectional (transverse) study of 76 patients with essential hypertension (EH) II stage (BP <180/110 mm Hg.) [10] in conjunction with the metabolic syndrome and 20 people, formed the control group. Along with a complete clinical, laboratory and instrumental examination taken in a specialized cardiological clinic was conducted determination of surface markers of lymphocytes CD4⁺, CD8⁺ and monocytes CD36⁺ and assessment of the level of spontaneous production of reactive oxygen blood mononuclear leukocytes. Found that in patients with the metabolic syndrome compared with the control group the proportion of CD4⁺ lymphocytes and the level of spontaneous ROS production by mononuclear leukocytes significantly higher. The positive correlated interconnection between these indicators and the number of CD36⁺ monocytes with the majority of clinical and metabolic markers of MS confirms their participation in mechanism of immune inflammation and oxidative stress in this pathological process. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 4, pp 345-352)

Keywords: metabolic syndrome, inflammation, mononuclear leukocytes, CD-markers, Reactive oxygen species.

Authors:

Bespalova I.D., PhD, head of Department of Social Work, Social and Clinical Psychology, State budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Siberian State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation

Ryazantseva N.V., PhD, MD, Professor, head of Department of Molecular Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics.

Kalyuzhin V.V., PhD, MD, Professor of Department hospital therapy with a course of physical rehabilitation and sports medicine, professor, State budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Siberian State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation

Murashev B.Yu., postgraduate student of Department of Pathophysiology, State budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Siberian State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation

Osikhov I.A., postgraduate student of Department of Pathophysiology, State budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Siberian State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation

Medyantsev Y.A., physician, Tomsk Central Regional Hospital, Tomsk, Russian Federation

Afnas'eva D.S., resident doctor, State budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Siberian State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation

Address for correspondence:

Bespalova Inna D.

PhD, head of Department of Social Work, Social and Clinical Psychology, State budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Siberian State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation 634050, Tomsk, Russian Federation, str. Moskovskaya tract, 2.

Phone: 8 (903) 953-12-37.

E-mail: innadave@mail2000.ru

Received 25.10.2013

Revision received 18.11.2013

Accepted 21.11.2013