

Особенности изменений неспецифических факторов иммунологической реактивности при ожирении

Т.С. Душина[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6329-593X>, dr.dushina@mail.ru

С.Н. Суплотов, <https://orcid.org/0000-0002-1736-4084>, suplotovs@bk.ru

С.М. Кляшев, <https://orcid.org/0000-0001-7739-3859>, tsma.ks@yandex.ru

Л.А. Суплотова, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotovala@mail.ru

Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме

Введение. Изучение патогенетических факторов ожирения является актуальной задачей современной медицины. Формирование ожирения характеризуется изменением активности механизмов врожденного иммунитета. При этом значения лабораторных показателей, их характеризующих, часто находятся в рамках действующих границ референсных значений. Это затрудняет патогенетическую оценку механизмов неспецифической иммунологической реактивности при ожирении и определяет необходимость дальнейшего изучения особенностей факторов неспецифической иммунной защиты при данной патологии.

Цель. Выявить особенности изменений клеточных и гуморальных факторов неспецифической иммунологической реактивности при ожирении.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое поперечное одномоментное контролируемое исследование с участием 118 человек, из них 87 составляли пациенты с ожирением (ИМТ 37,2 [34,1; 42,05] кг/м²), 31 человек имел нормальную массу тела (ИМТ 21,9 [20,2; 23,5] кг/м²) и входил в группу контроля. Всем пациентам проводилось исследование липидного профиля (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, триглицериды), углеводного обмена (глюкоза, инсулин, гликированный гемоглобин), С-реактивного белка, показателей клеточных и гуморальных факторов неспецифического иммунитета (лейкограмма, цитокиновый профиль, С3 и С4 компоненты комплемента).

Результаты. Выявлено увеличение общего количества лейкоцитов, за счет нейтрофильных гранулоцитов на фоне диспропорции между процентным и абсолютным значением количества лимфоцитов и моноцитов, повышение концентрации С3 и С4 компонентов комплемента, С-реактивного белка, а также уровня IL-6, что подтверждает наличие вялотекущего хронического воспаления у больных с ожирением. Выявлены статистически значимые корреляции иммунологических параметров с антропометрическими данными, показателями углеводного и липидного обмена.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что при ожирении происходит активация клеточных и гуморальных механизмов неспецифической иммунной защиты, участвующих в формировании воспалительного процесса. Подтверждением наличия скрытого воспалительного процесса при ожирении является повышение уровня содержания лейкоцитов и отдельных их клеточных форм, С-реактивного белка, С3 и С4 компонентов комплемента, IL-6. Особенностью изменений является наличие колебаний значений исследуемых показателей в рамках действующих границ референсных значений лабораторных показателей, что и обуславливает сложность своевременной диагностики хронического воспаления при ожирении.

Ключевые слова: ожирение, воспаление, лейкограмма, цитокины, С-реактивный белок, С3 и С4 компоненты комплемента, IL-6, IL-10

Для цитирования: Душина ТС, Суплотов СН, Кляшев СМ, Суплотова ЛА. Особенности изменений неспецифических факторов иммунологической реактивности при ожирении. *Медицинский совет*. 2024;18(16):257–264. <https://doi.org/10.21518/ms2024-325>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of changes in nonspecific factors of immunological reactivity in obesity

Tatyana S. Dushina[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6329-593X>, dr.dushina@mail.ru

Sergey N. Suplotov, <https://orcid.org/0000-0002-1736-4084>, suplotovs@bk.ru

Sergey M. Klyashev, <https://orcid.org/0000-0001-7739-3859>, tsma.ks@yandex.ru

Lyudmila A. Suplotova, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotovala@mail.ru

Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

Introduction. The study of pathogenetic factors of obesity is an urgent task of modern medicine. The formation of obesity is characterized by changes in the activity of individual mechanisms of innate immunity. At the same time, the values of laboratory indicators that characterize them are often within the current boundaries of the reference values of laboratory indicators of the immunity

of a healthy person. This complicates the pathogenetic assessment of the mechanisms of nonspecific immunological reactivity in obesity and determines the need for further study of the characteristics of nonspecific immune defense factors in this pathology.

Aim. To identify the features of changes in cellular and humoral factors of nonspecific immunological reactivity in obesity.

Materials and methods. A single-center cross-sectional, one-time controlled study was conducted with the participation of 118 people, of which 87 people were obese patients (BMI 37.2 [34.1; 42.05] kg/m²), 31 people had normal body weight (BMI 21.9 [20.2; 23.5] kg/m²) and were included in the control group. All patients underwent a study of lipid profile (total cholesterol, high-density lipoproteins, low-density lipoproteins, very low-density lipoproteins, triglycerides), carbohydrate metabolism (glucose, insulin, glycated hemoglobin), C-reactive protein, indicators of cellular and humoral factors of nonspecific immunity (leukogram, cytokine profile, C3-C4 complement components).

Results. An increase in the total number of leukocytes was revealed, due to neutrophil granulocytes against the background of the development of a disproportion between the percentage and absolute value of the number of lymphocytes and monocytes, the concentration of C3 and C4 complement components, C-reactive protein, as well as an increase in the level of IL-6, which confirms the presence of low-grade chronic inflammation in obese patients. Statistically significant correlations of immunological parameters with anthropometric data, indicators of carbohydrate and lipid metabolism were revealed.

Conclusion. The results of the study indicate that obesity causes activation of certain cellular and humoral mechanisms of nonspecific immune defense involved in the formation of the inflammatory process. Confirmation of the presence of a latent inflammatory process in obesity is an increase in the level of leukocytes and their individual cellular forms, C-reactive protein, C3 and C4 complement components, IL-6. A feature of the changes is the presence of fluctuations in the values of the studied indicators within the current boundaries of the reference values of laboratory indicators, which makes it difficult to timely diagnose chronic inflammation in obesity.

Keywords: obesity, inflammation, leukogram, cytokines, C-reactive protein, C3 and C4 complement components, IL-6, IL-10

For citation: Dushina TS, Suplotov SN, Klyashev SM, Suplotova LA. Features of changes in nonspecific factors of immunological reactivity in obesity. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(16):257–264. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-325>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Мы живем в эпоху эпидемии ожирения. По данным ВОЗ, за последние 40 лет количество людей с ожирением возросло практически в 3 раза [1]. На сегодняшний день проблема ожирения затрагивает не только экономически развитые страны, но и страны с низким и средним уровнем дохода [1]. По прогнозам Всемирной федерации ожирения, к 2030 г. ожирением будет страдать 1 млрд человек во всем мире, в частности, каждая 5-я женщина и каждый 7-й мужчина¹. Становится очевидным, что в целях предотвращения катастрофы необходимо всестороннее изучение механизмов, лежащих в основе патологии.

В последнее время активно обсуждается вопрос о роли механизмов врожденного иммунитета в развитии воспалительного процесса жировой ткани. Многие исследователи считают, что воспаление при ожирении имеет характер хронического и не сопровождается выраженными изменениями клинико-лабораторных показателей, что и определяет скрытый характер его течения.

Первые сообщения о воспалительном происхождении ожирения появились в начале 1990-х гг., когда G.S. Hotamisligil со своей исследовательской группой обнаружили, что адипоциты грызунов синтезируют TNF- α (англ. Tumor Necrosis Factor Alpha, фактор некроза опухоли альфа) – цитокин, обладающий провоспалительным действием [2]. Данное открытие стало первым связующим звеном между ожирением и воспалением. Позднее было продемонстрировано, что в жировой ткани лиц, страдающих ожирением, уровень провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-6, выше, чем в жировой ткани у лиц

с нормальной массой тела, и что эти изменения могут приводить к инсулинорезистентности. Эти данные положили начало новым направлениям исследований иммунной регуляции метаболических процессов [3, 4]. На сегодняшний день связь между хроническим воспалением низкой интенсивности и ожирением была продемонстрирована в нескольких исследованиях [5, 6].

Хроническое воспаление низкого уровня, наблюдаемое при ожирении, связано с изменениями в жировой ткани, особенно в белой жировой ткани [7]. Как известно, белая жировая ткань является основным депо накопления жира, а также крупнейшим эндокринным и иммунным органом, который способен системно секретировать адипокины и цитокины [8]. Повышение веса сопровождается гиперплазией и гипертрофией белой жировой ткани [9]. Гиперплазия адипоцитов представляет собой здоровое развитие жировой ткани, обусловленное пролиферацией и дифференцировкой преадипоцитов, тогда как гипертрофия адипоцитов представляет собой патологическое расширение существующих адипоцитов, сопровождающееся повышенной метаболической потребностью, что в условиях снижения доступности кислорода приводит к развитию гипоксического стресса, активации «дистресс-ассоциированных молекулярных паттернов», формированию некротических структур, увеличению количества и активации иммунных клеток, включая макрофаги, нейтрофилы и Т-хелперные клетки. Происходит фенотипическое изменение гипертрофических адипоцитов и резидентных иммунных клеток белой жировой ткани с противовоспалительного на провоспалительный фенотип. Данные изменения характеризуются выработкой большого числа цитокинов, действующих как локально, нарушая нормальную функцию самой жировой ткани, так и системно, вызывая

¹ World Obesity Atlas 2022. Available at: https://www.worldobesityday.org/assets/downloads/World_Obesity_Atlas_2022_WEB.pdf.

нарушения функций отдаленных органов и периферическую резистентность к инсулину [10, 11].

Системный воспалительный профиль у людей и животных с ожирением активно изучается и в настоящее время выделяют несколько специфических медиаторов воспаления, в частности IL-6, IL-1 β , С-реактивный белок (СРБ), TNF- α , MCP-1 (*англ.* Monocyte Chemoattractant Protein-1, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1), IL-13 и IL-4 [5, 12]. Макрофаги жировой ткани играют ключевую роль в развитии как местного, так и системного воспаления, а также модулируют метаболические особенности, такие как резистентность к инсулину [13]. С этой точки зрения жировую ткань можно считать иммунным и секреторным органом, а ожирение – воспалительным иммунным заболеванием [14].

В целом вопрос о роли механизмов иммунологической реактивности в развитии хронического воспаления жировой ткани низкой интенсивности (метавоспаление, системное воспаление, низкоуровневое воспаление) является недостаточно изученным, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

Цель – выявить особенности изменений клеточных и гуморальных факторов неспецифической иммунологической реактивности при ожирении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое поперечное одномоментное контролируемое исследование на базе Университетской многопрофильной клиники ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия. В исследовании приняли участие 118 молодых людей (возраст от 18 до 44 лет), из них 87 составляли пациенты с ожирением (ИМТ 37,2 [34,1; 42,05] кг/м²), 31 человек имел нормальную массу тела (ИМТ 21,9 [20,2; 23,5] кг/м²) и входил в группу контроля. При наборе пациентов исследовательская команда руководствовалась следующими критериями отбора:

Критерии включения для пациентов с ожирением: возраст от 18 до 44 лет, подписание информированного согласия, стабильная масса тела (изменение менее 10% массы тела за 3 мес. до исследования), отсутствие соматической патологии.

Критерии включения для лиц группы контроля: возраст от 18 до 44 лет, подписание информированного согласия, нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²), отсутствие соматической патологии.

Критерии невключения для обеих групп: возраст до 18 лет и старше 44 лет, обострение хронических соматических заболеваний, острые воспалительные заболевания за последний мес., применение препаратов, влияющих на микробный состав и моторику кишечника, за последние 3 мес., вакцинация за последние 6 мес., травмы / оперативные вмешательства за последние 6 мес., злоупотребление алкоголем (потребление в нед. более 70 г этанола у женщин или 140 г этанола у мужчин), беременность / лактация.

Каждому участнику исследования предоставлялась для заполнения анкета, в которую входили вопросы,

касающиеся особенностей образа жизни, питания, течения раннего детского периода и периода ожирения. Всем участникам исследования проводилось измерение веса, роста, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), уровня артериального давления (АД).

Забор крови для анализов проводился из локтевой вены в период с 7.00 до 9.00 после ночного периода голодания, составляющего не менее 8 ч. Накануне исследования были исключены повышенные психоэмоциональные и физические нагрузки, прием алкоголя, за час до исследования – курение.

Лабораторная составляющая включала в себя исследование показателей углеводного и липидного обмена, цитокинового профиля, иммунного статуса. На биохимическом анализаторе BS-380 Mindray (Китай) в крови проводилось исследование содержания глюкозы, общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). Уровень гликированного гемоглобина определяли с использованием реагента EKF-diagnostic GmbH (Германия) на анализаторе Quo-Lab Analyser System (Германия). Уровень инсулина определяли с использованием набора реактивов для ИФА фирмы ЗАО «ДРГ Техсистемс» (Россия). Всем исследуемым проводился расчет индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (*англ.* Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance), по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{Глюкоза [ммоль/л]} \times \text{Инсулин [мкЕд/мл]} \div 22,5.$$

Уровень высокочувствительного СРБ в сыворотке крови определяли с использованием тест-системы «СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный» (г. Новосибирск, Россия) на микропланшетном анализаторе Sunrise Bio-Rad TECAN (Австрия).

Оценка цитокинового профиля крови проводилась на основе исследования концентрации IL-4 (референсные значения 0–4 пг/мл), IL-6 (референсные значения 0–10 пг/мл), IL-8 (референсные значения 0–10 пг/мл), IL-10 (референсные значения 0–31 пг/мл), гамма-интерферона (референсные значения 0–20 пг/мл), (ИФА-БЕСТ, Россия), TNF- α (референсные значения 0–6 пг/мл), («Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», Россия), MCP-1 (референсные значения 74–760 пг/мл) (MCP-1-ИФА-БЕСТ (ИФА Вектор-БЕСТ, Россия), которые определяли с помощью микропланшетного анализатора Sunrise Bio-Rad TECAN (Австрия). Исследования выполнены на базе клинико-биохимической лаборатории Университетской многопрофильной клиники ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (зав. лабораторией – к.м.н. Н.Ю. Южакова).

Исследование клеточного звена и гуморальных факторов неспецифического иммунного ответа осуществлялось с использованием гематологического анализатора Mindray BC-6800 (Китай) и проточного цитофлуориметра Citomics FC500 производства Beckman Coulter (США). В крови определялись показатели лейкограммы (общее количество лейкоцитов, процентное и абсолютное содержание их клеточных форм), функциональной активности нейтрофилов и моноцитов (фагоцитарная активность спонтанная и индуцированная), содержание НК-клеток (*англ.* Natural killer, естественные киллеры) крови, С3 и С4 компонента комплемента. Исследование данных

показателей осуществлялось в независимой клинико-диагностической лаборатории INVITRO².

Настоящее исследование было проведено в соответствии с протоколом №113, одобренным Комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 марта 2023 г.

Для статистических расчетов был использован пакет прикладных программ Microsoft Excel 2010, IBM SPSS Statistics 26.0. Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]) с использованием критериев Манна – Уитни и Кракскела – Уоллиса. Для оценки и выявления связей между переменными применяли метод ранговой корреляции Спирмена. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с ожирением в сравнении с контрольной группой были выявлены определенные изменения показателей неспецифической реактивности. В частности, по данным лейкограммы наблюдалось повышение числа лейкоцитов, преимущественно за счет более высокого уровня нейтрофилов как в абсолютном, так и в процентном отношении (табл. 1). Недавно стало известно, что нейтрофилы являются первыми клетками врожденного иммунитета, инфильтрирующими жировую ткань при ожирении, и важными регуляторами воспалительного процесса, связанного с ожирением [15].

При оценке содержания лимфоцитов и моноцитов отмечалось наличие некоторой диспропорции значений количества этих клеток в зависимости от единиц измерения. Так, при оценке количества лимфоцитов и моноцитов в процентах, уровень этих клеток достоверно снижен ($p = 0,010$, $p = 0,011$), а при их выражении в абсолютных числах ($10^9/л$) – повышен ($p = 0,006$, $p = 0,030$) (рис. 1, 2).

² INVITRO. Режим доступа: <https://www.invitro.ru/analizes/for-doctors/2587/2453/>.

● **Таблица 1.** Показатели лейкограммы у пациентов с ожирением и контрольной группы (Me [Q25; Q75])

● **Table 1.** Values of differential white blood cell counts in obese patients and the control group (Me [Q25; Q75])

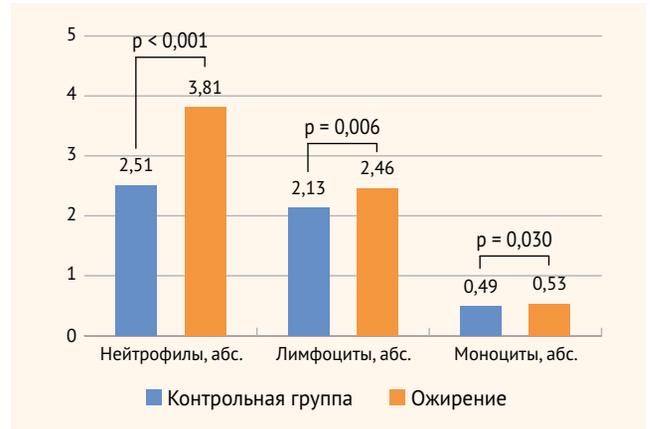
Показатель	Контрольная группа, n = 31	Ожирение, n = 87	p
Лейкоциты, $10^9/л$	5,55 [4,76; 6,15]	7,06 [6,14; 8,47]	< 0,001
Нейтрофилы, %	46,00 [43,35; 50,70]	52,20 [46,70; 58,10]	< 0,001
Нейтрофилы, $10^9/л$	2,51 [2,06; 2,92]	3,81 [3,06; 4,75]	< 0,001
Лимфоциты, %	40,20 [36,55; 45,20]	36,40 [30,05; 41,45]	0,010
Лимфоциты, $10^9/л$	2,13 [1,72; 2,55]	2,46 [2,02; 3,10]	0,006
Моноциты, %	8,70 [7,45; 9,85]	7,50 [6,60; 8,60]	0,011
Моноциты $10^9/л$	0,49 [0,36; 0,57]	0,53 [0,46; 0,66]	0,030
Эозинофилы %	2,40 [1,65; 4,40]	2,30 [1,50; 3,50]	0,513
Базофилы %	0,80 [0,45; 1,10]	0,60 [0,40; 0,80]	0,101

При оценке содержания НК-клеток каких-либо существенных различий между контрольной группой и лиц с ожирением не выявлено. Следует отметить, что все выявленные отклонения в количестве клеток находились в пределах референсных значений, которые были получены в результате массовых обследований условно здорового населения.

Выявлена отрицательная корреляция абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов с возрастом обследуемых ($r = -0,280$, $p = 0,009$; $r = -0,276$, $p = 0,010$; $r = -0,287$, $p = 0,007$). Отмечалась положительная корреляционная связь уровня лейкоцитов с показателями углеводного обмена, в частности с гликированным гемоглобином ($r = 0,240$, $p = 0,025$), инсулином ($r = 0,418$, $p < 0,001$) и индексом HOMA-IR ($r = 0,395$, $p < 0,001$). Лимфоциты в абсолютных значениях также коррелировали с инсулином ($r = 0,401$, $p = 0,000$) и индексом HOMA-IR ($r = 0,397$, $p = 0,000$). Кроме того, была выявлена положительная корреляция с инсулином абсолютного числа моноцитов ($r = 0,217$, $p = 0,044$). Моноциты в абсолютном количестве также коррелировали с показателями липидного обмена, в частности, с ЛПВП ($r = -0,217$, $p = 0,045$), и в процентном соотношении с ЛПОНП ($r = -0,218$, $p = 0,043$).

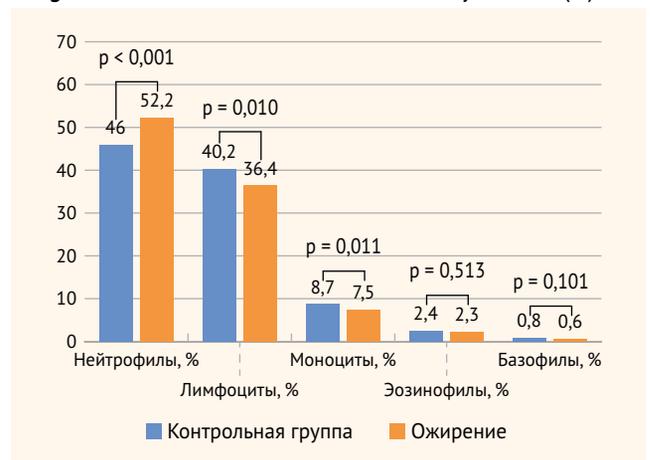
● **Рисунок 1.** Показатели содержания разных клеточных форм лейкоцитов, выраженных в абсолютных числах

● **Figure 1.** Levels of different cellular leukocyte forms (absolute values)



● **Рисунок 2.** Показатели содержания разных клеточных форм лейкоцитов, выраженных в процентах

● **Figure 2.** Levels of different cellular leukocyte forms (%)

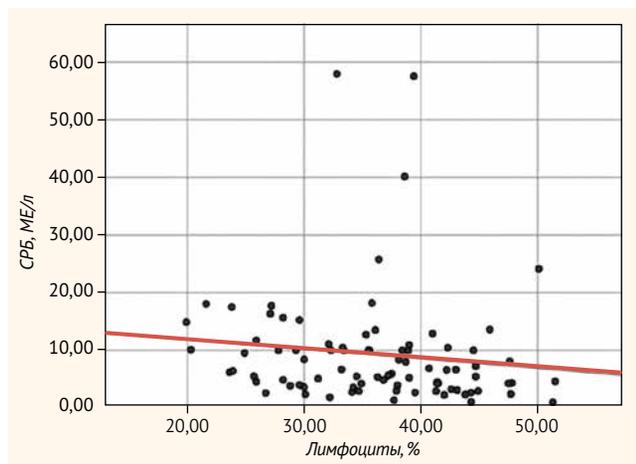


СРБ коррелировал с уровнем нейтрофилов (%) ($r = 0,363$, $p = 0,001$) и лимфоцитами (%) ($r = -0,285$, $p = 0,007$) (рис. 3, 4).

Таким образом, при оценке клеточного звена неспецифического иммунитета выявлено повышение общего количества лейкоцитов, обусловленное увеличением абсолютного числа нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов у пациентов с ожирением. При этом высокий уровень нейтрофильных гранулоцитов наблюдался и в процентном выражении числа этих клеток. Это свидетельствует об участии клеток белой крови и в большей степени нейтрофилов в механизмах развития воспаления при ожирении. Особенностью изменения показателей лейкограммы также является выявление диспропорции в содержании клеток в зависимости от единиц измерения их количества. В частности, показано, что на фоне сниженного процентного содержания лимфоцитов и моноцитов в крови их абсолютное число является достоверно повышенным ($p = 0,006$, $p = 0,030$). Данные изменения могут выступать в качестве раннего более доступного для практических врачей диагностического маркера развития воспаления при ожирении.

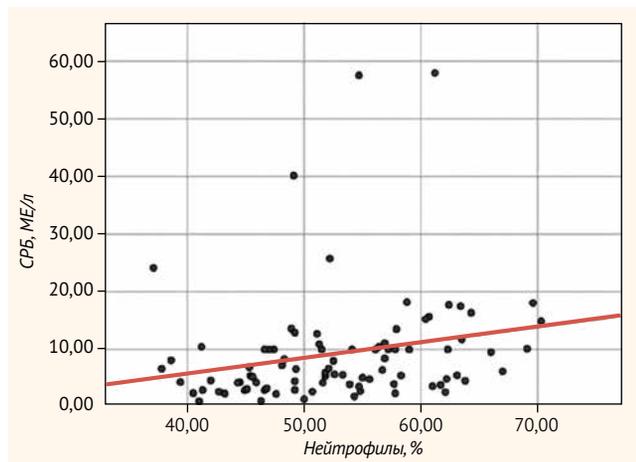
● **Рисунок 3.** Распределение значений СРБ (МЕ/мл) в зависимости от лимфоцитов (%)

● **Figure 3.** Distribution of CRP values (IU/ml) according to lymphocyte counts (%)



● **Рисунок 4.** Распределение значений СРБ (МЕ/мл) в зависимости от нейтрофилов (%)

● **Figure 4.** Distribution of CRP values (IU/ml) according to neutrophil counts (%)



Известно, что нейтрофильные гранулоциты и моноциты имеют важное значение в механизмах формирования клеточной неспецифической иммуногенной реактивности человека. Это обусловлено наличием у данных клеток функции фагоцитоза по отношению к различным агентам, имеющим признаки генетической чужеродности. Полученные результаты активности фагоцитарной функции нейтрофилов и моноцитов у пациентов с ожирением приведены в *табл. 2*.

Как следует из представленной информации, активность фагоцитоза и фагоцитарная активность клеток существенно не менялись в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы. Однако у лиц с ожирением отмечалось повышение уровня индекса стимуляции НСТ-теста нейтрофильных гранулоцитов ($p = 0,038$) на фоне некоторого снижения НСТ спонтанной активности (нейтрофилов), ($p = 0,036$).

У пациентов с ожирением наблюдается изменение цитокинового профиля в виде статистически значимого повышения IL-6 ($p < 0,001$), IL-10 ($p = 0,022$), MCP-1 ($p = 0,010$) (*табл. 3*).

ИЛ-6, возможно, совместно с СРБ и ФНО- α , играет ключевую роль в системном воспалении при ожирении. Являясь ключевым стимулятором воспаления острой фазы, данный цитокин индуцирует синтез СРБ [16]. В ходе нашего исследования мы выявили корреляционную связь СРБ с ИМТ ($r = 0,338$, $p = 0,001$), ОТ ($r = 0,228$, $p = 0,034$)

● **Таблица 2.** Фагоцитарная активность моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с ожирением и контрольной группы (Ме [Q25; Q75])

● **Table 2.** Phagocytic activity of monocytes and neutrophil granulocytes in obese patients and control groups (Me [Q25; Q75])

Показатель	Контрольная группа, n = 31	Ожирение, n = 87	p
Фагоцитарная активность нейтрофилов, %	95,01 [89,09; 97,15]	94,02 [88,60; 97,095]	0,565
Фагоцитарное число нейтрофилов, частиц / фагоц	4,5 [4,5; 4,5]	4,5 [4,5; 4,5]	0,581
НСТ спонтанная активность (нейтрофилы), %	12,220 [8,900; 18,235]	10,56 [7,11; 13,51]	0,036
НСТ индуцированная активность (нейтрофилы), %	90,740 [83,620; 94,725]	89,700 [80,620; 95,615]	0,702
Индекс стимуляции НСТ-теста (нейтрофилы), у.е.	7,43 [5,04; 9,54]	8,11 [6,415; 10,850]	0,038
Фагоцитарная активность моноцитов, %	83,820 [5,04; 9,54]	81,80 [72,71; 87,50]	0,343
Фагоцитарное число моноцитов, частиц / фагоц	3,5 [3,5; 3,5]	3,5 [3,5; 3,5]	0,137
НСТ спонтанная активность (моноциты), %	7,800 [3,995; 11,005]	5,900 [3,465; 9,080]	0,390
НСТ индуцированная активность (моноциты), %	75,320 [62,6850; 80,085]	79,10 [66,90; 86,60]	0,116
Индекс стимуляции НСТ теста (моноциты), у.е.	9,42 [6,40; 23,90]	13,360 [7,150; 23,245]	0,222

- **Таблица 3.** Показатели цитокинового профиля у пациентов с ожирением и контрольной группы, Ме [Q1; Q3]
- **Table 3.** Cytokine profile indices in obese patients and control groups, Me [Q1; Q3]

Показатель	Контрольная группа, n = 31	Ожирение, n = 87	p
ФНО-альфа, пкг/мл	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,529
IL-6, пкг/мл	0,50 [0,50; 0,50]	0,67 [0,50; 1,10]	< 0,001
IL-18, пкг/мл	198,0 [155,0; 242,0]	204,0 [163,0; 245,5]	0,485
МСР-1, пкг/мл	227,0 [196,0; 256,0]	276,0 [225,5; 357,0]	0,010
ИФ-гамма, пкг/мл	2,0 [2,0; 2,0]	2,0 [2,0; 2,0]	0,112
IL-4, пкг/мл	0,4 [0,4; 0,4]	0,4 [0,4; 0,4]	0,102
IL-8, пкг/мл	3,88 [2,76; 5,15]	5,07 [3,28; 7,45]	0,132
IL-10, пкг/мл	1,41 [1,09; 1,63]	1,85 [1,41; 2,28]	0,022

и ОБ ($r = 0,294, p = 0,006$), что согласуется с ранее опубликованным метаанализом, в котором различные показатели ожирения (ИМТ, ОТ и соотношение талии и бедер) были связаны с СРБ независимо от возраста, пола и этнической принадлежности участников [17]. Кроме того, сообщается, что снижение массы тела после бариатрической операции привело к снижению уровня СРБ [18].

Повышенный уровень IL-10, являющегося противовоспалительным цитокином, вероятно, является попыткой ингибировать продолжающуюся выработку воспалительных цитокинов в жировой ткани [7]. В литературе имеется множество разногласий относительно уровня циркулирующего IL-10 при ожирении, поэтому необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять динамику производства IL-10 в жировой ткани и ожирении.

Судя по увеличению содержания в крови МСР-1, начинается активация механизмов, направленных на стимуляцию фагоцитарной функции клеток крови. Об усилении фагоцитарной функции свидетельствует повышение индекса стимуляции НСТ-теста нейтрофильных гранулоцитов на фоне совместного их увеличения с моноцитами крови. Наши результаты согласуются с рядом других работ, в которых описано аналогичное повышение уровня циркулирующего МСР-1 как у людей, так и у мышей с ожирением [19–21]. МСР-1 является мощным хемотаксическим белком, который не только способствует привлечению циркулирующих макрофагов в жировую ткань, но и регулирует их локальную пролиферацию [22]. Нами выявлена отрицательная корреляционная связь МСР-1 и ОБ ($r = -0,269, p = 0,033$).

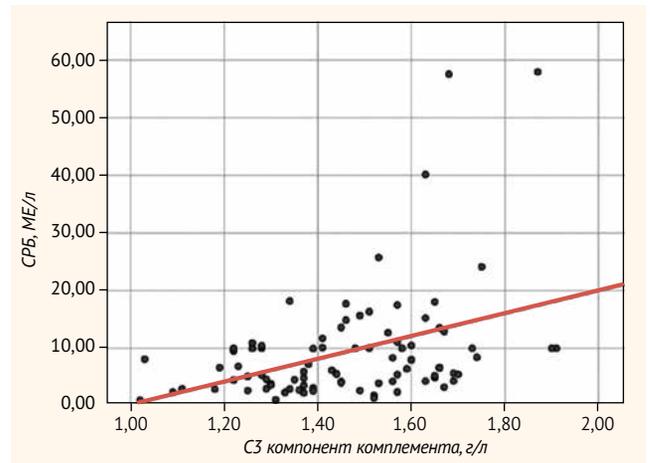
Обращают на себя внимание показатели, характеризующие наличие воспалительного компонента у лиц с ожирением. В частности, на фоне повышенного уровня лейкоцитов в крови отмечалось повышение концентрации СРБ, а также С3 и С4 компонента комплемента. Так, уровень СРБ составил в контрольной группе 2,4 [1,22; 4,52] мг/л, а у лиц с ожирением 6,41 [3,97; 10,29] мг/л ($p < 0,001$). Содержание С3 компонента комплемента в группе контроля – 1,02 [0,96; 1,12] г/л, при ожирении – 1,45 [1,32; 1,60] г/л ($p < 0,001$), значение С4 компонентов

комплемента изменялось, соответственно, увеличивалось с 0,20 [1,19; 0,24] до 0,300 [0,255; 0,350] г/л ($p < 0,001$).

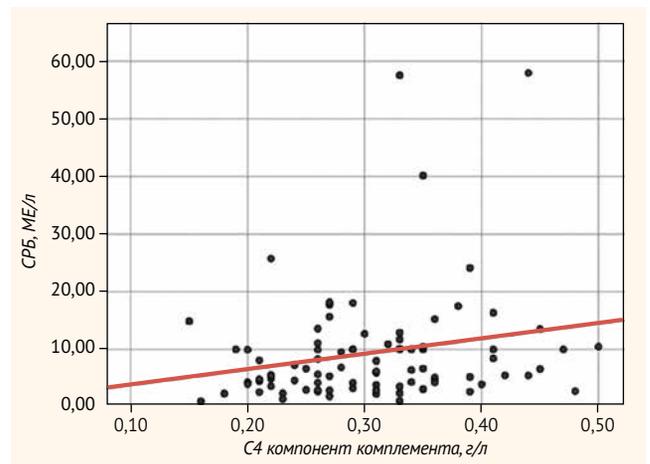
Таким образом, уровень большинства исследуемых цитокинов в крови лиц с ожирением существенно не изменялся, за исключением повышения IL-6, IL-10 и МСР-1. Это характеризует факт наличия определенного регулируемого баланса между провоспалительными и противовоспалительными процессами при ожирении.

Выявлены корреляции С3 компонента комплемента и гликированного гемоглобина ($r = 0,365, p = 0,001$), ТГ ($r = 0,270, p = 0,011$), ЛПОНП ($r = 0,271, p = 0,011$), инсулина ($r = 0,554, p < 0,001$), индекса НОМА-IR ($r = 0,554, p < 0,001$) и СРБ ($r = 0,375, p < 0,001$) (рис. 5). С4 компонент комплемента коррелировал с гликированным гемоглином ($r = 0,243, p = 0,024$), уровнем ОХ ($r = 0,228, p = 0,034$), ЛПНП ($r = 0,270, p = 0,011$), ЛПОНП ($r = 0,212, p = 0,048$), индексом АТГ ($r = 0,321, p = 0,002$), уровнем мочевой кислоты ($r = 0,290, p = 0,007$), а также параметрами углеводного обмена: инсулином ($r = 0,321, p = 0,002$), индексом НОМА-IR ($r = 0,310, p = 0,003$) и СРБ ($r = 0,239, p = 0,026$) (рис. 6).

- **Рисунок 5.** Распределение значений СРБ (МЕ/мл) в зависимости от С3 компонента комплемента (г/л)
- **Figure 5.** Distribution of CRP values (IU/ml) according to C3 complement levels (g/l)



- **Рисунок 6.** Распределение значений СРБ (МЕ/мл) в зависимости от С4 компонента комплемента (г/л)
- **Figure 6.** Distribution of CRP values (IU/ml) according to C4 complement levels (g/l)



Таким образом, полученные данные свидетельствуют об участии факторов неспецифической иммунологической реактивности в патогенезе ожирения. Результаты проведенного исследования показывают, что при ожирении происходит активация определенных клеточных и гуморальных механизмов неспецифической иммунной защиты, имеющих, как известно, важное значение при формировании воспалительного процесса. Подтверждением наличия скрытого воспалительного процесса при ожирении в представленной работе является повышение уровня содержания лейкоцитов, СРБ, С3 и С4 компонентов комплемента. В настоящее время это состояние в медицинской литературе определяется как «хронический воспалительный процесс жировой ткани низкой интенсивности», «системное воспаление», а также термином «метавоспаление» [23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие ожирения у человека характеризуется изменением активности механизмов клеточного и гуморального неспецифического иммунитета. Особенности данных изменений заключаются в нарушении соотношения

различных клеточных форм лейкоцитов крови и гуморальных факторов иммунной защиты. Выявлено повышение общего количества лейкоцитов, которое осуществляется преимущественно за счет нейтрофильных гранулоцитов на фоне развития диспропорции между процентным и абсолютным значением количества лимфоцитов и моноцитов. Учитывая функциональную роль данных клеток, можно сделать заключение о формировании воспалительного процесса жировой ткани, основу которого составляют изменения активности механизмов врожденного иммунитета. Наличие хронического воспаления низкой интенсивности у больных с ожирением также подтверждается и умеренным увеличением в крови концентрации С3 и С4 компонентов комплемента, С-реактивного белка, повышением уровня IL-6 и IL-10. Выявленные изменения имеют адаптивный, защитно-приспособительный характер, поскольку значения изучаемых показателей находятся в пределах общепринятых допустимых референсных значений практически здорового человека.



Поступила / Received 27.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 11.07.2024

Принята в печать / Accepted 15.07.2024

Список литературы / References

- DeJesus RS, Croghan IT, Jacobson DJ, Fan C, St Sauver J. Incidence of Obesity at 1 and 3 Years Among Community Dwelling Adults: A Population-Based Study. *J Prim Care Community Health*. 2022;13:21501319211068632. <https://doi.org/10.1177/21501319211068632>.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- α : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Science*. 1993;259(5091):87–91. <https://doi.org/10.1126/science.7678183>.
- Hotamisligil GS. Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease. *Immunity*. 2017;47(3):406–420. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.009>.
- Cottam MA, Itani HA, Beasley AA 4th, Hasty AH. Links between Immunologic Memory and Metabolic Cycling. *J Immunol*. 2018;200(11):3681–3689. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701713>.
- Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, Beguinot F. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol*. 2020;10:1607. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01607>.
- Schleh MW, Caslin HL, Garcia JN, Mashayekhi M, Srivastava G, Bradley AB, Hasty AH. Metaflammation in obesity and its therapeutic targeting. *Sci Transl Med*. 2023;15(723):eadf9382. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adf9382>.
- Taylor EB. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin Sci (Lond)*. 2021;135(6):731–752. <https://doi.org/10.1042/CS20200895>.
- Скворцова ОВ, Мигачева НБ, Михайлова ЕГ. Иммунометаболические аспекты хронического неспецифического воспаления на фоне ожирения. *Медицинский совет*. 2023;17(12):75–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-187>.
- Skvortsova OV, Migacheva NB, Mikhailova EG. Immunometabolic aspects of chronic nonspecific inflammation in obesity. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(12):75–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-187>.
- Meister BM, Hong SG, Shin J, Rath M, Sayoc J, Park JY. Healthy versus unhealthy adipose tissue expansion: the role of exercise. *J Obes Metab Syndr*. 2022;31(1):37–50. <https://doi.org/10.7570/jomes21096>.
- Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851–863. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>.
- Furman D, Campisi J, Verdini E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822–1832. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>.
- Luna-Vital D, Luzardo-Ocampo I, Cuellar-Nuñez ML, Loarca-Piña G, Gonzalez de Mejia E. Maize extract rich in ferulic acid and anthocyanins prevents high-fat-induced obesity in mice by modulating SIRT1, AMPK and IL-6 associated metabolic and inflammatory pathways. *J Nutr Biochem*. 2020;79:108343. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108343>.
- Michailidou Z, Gomez-Salazar M, Alexaki VI. Innate immune cells in the adipose tissue in health and metabolic disease. *J Innate Immun*. 2022;14(1):4–30. <https://doi.org/10.1159/000515117>.
- Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320(3):C375–C391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>.
- Uribe-Querol E, Rosales C. Neutrophils Actively Contribute to Obesity-Associated Inflammation and Pathological Complications. *Cells*. 2022;11(12):1883. <https://doi.org/10.3390/cells11121883>.
- Acciarino A, Diwakarla S, Handreck J, Bergola C, Sahakian L, McQuade RM. The role of the gastrointestinal barrier in obesity-associated systemic inflammation. *Obes Rev*. 2024;25(3):e13673. <https://doi.org/10.1111/obr.13673>.
- Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14(3):232–244. <https://doi.org/10.1111/obr.12003>.
- Oussaada SM, Kilicarslan M, de Weijer BA, Giliyamse PW, Şekercan A, Virtue S et al. Tissue-specific inflammation and insulin sensitivity in subjects with obesity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024;211:111663. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2024.111663>.
- Kim CS, Park HS, Kawada T, Kim JH, Lim D, Hubbard NE et al. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(9):1347–1355. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803259>.
- Breslin WL, Johnston CA, Strohacker K, Carpenter KC, Davidson TR, Moreno JP et al. Obese Mexican American children have elevated MCP-1, TNF- α , monocyte concentration, and dyslipidemia. *Pediatrics*. 2012;129(5):e1180–1186. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2477>.
- Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*. 2017;5(4):e1373208. <https://doi.org/10.1080/21688370.2017.1373208>.
- Dommel S, Bluher M. Does C-C Motif Chemokine Ligand 2 (CCL2) Link Obesity to a Pro-Inflammatory State? *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1500. <https://doi.org/10.3390/ijms22031500>.
- Santamarina AB, Calder PC, Estadella D, Pisani LP. Anthocyanins ameliorate obesity-associated metaflammation: Preclinical and clinical evidence. *Nutr Res*. 2023;114:50–70. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2023.04.004>.
- Varra FN, Varras M, Varra VK, Theodosis-Nobelos P. Molecular and pathophysiological relationship between obesity and chronic inflammation in the manifestation of metabolic dysfunctions and their inflammation-mediated treatment options (Review). *Mol Med Rep*. 2024;29(6):95. <https://doi.org/10.3892/mmr.2024.13219>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.М. Кляшев, С.Н. Суплотов
 Концепция и дизайн исследования – С.М. Кляшев, С.Н. Суплотов, Т.С. Душина
 Написание текста – Т.С. Душина, С.Н. Суплотов, С.М. Кляшев, Л.А. Суплотова
 Сбор и обработка материала – Т.С. Душина
 Обзор литературы – Т.С. Душина
 Анализ материала – Т.С. Душина, С.Н. Суплотов, С.М. Кляшев, Л.А. Суплотова
 Редактирование – С.Н. Суплотов, Т.С. Душина
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.М. Кляшев

Contribution of authors:

Concept of the article – **Sergey M. Klyashev, Sergey N. Suplotov**
 Study concept and design – **Sergey M. Klyashev, Sergey N. Suplotov, Tatiana S. Dushina**
 Text development – **Tatyana S. Dushina, Sergey N. Suplotov, Sergey M. Klyashev, Lyudmila A. Suplotova**
 Collection and processing of material – **Tatyana S. Dushina**
 Literature review – **Tatyana S. Dushina**
 Material analysis – **Tatyana S. Dushina, Sergey N. Suplotov, Sergey M. Klyashev, Lyudmila A. Suplotova**
 Editing – **Sergey N. Suplotov, Tatyana S. Dushina**
 Approval of the final version of the article – **Sergey M. Klyashev**

Информация об авторах:

Душина Татьяна Сергеевна, ассистент кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; dr.dushina@mail.ru

Суплотов Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplotovs@bk.ru

Кляшев Сергей Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; tsma.ks@yandex.ru

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplotoval@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana S. Dushina, Assistant of the Department of the Therapy with courses in Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; dr.dushina@mail.ru

Sergey N. Suplotov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotovs@bk.ru

Sergey M. Klyashev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy with courses in Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; tsma.ks@yandex.ru

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology course of the institute of CPD with the courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotoval@mail.ru