



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-93-99>
УДК 616.12-005.4-06:616.379-008.64]:577.121

СТАТЬЯ НАПИСАНА В РАМКАХ КОНКУРСА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КАРДИОЛОГИИ»

Взаимосвязь субпопуляций FoxP3+ Т-лимфоцитов с метаболическими параметрами у пациентов с ишемической болезнью сердца при сахарном диабете 2-го типа

М.А. Сиротина^{1, 2}, И.В. Кологривова¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель данного исследования: оценка взаимосвязи между субпопуляциями FoxP3+ Т-лимфоцитов и метаболическими параметрами периферической крови у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа (СД 2).

Материал и методы. Материалом исследования служили мононуклеарные лейкоциты периферической крови. Методом проточной цитометрии с визуализацией оценивали содержание FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов (Treg) и ядерную транслокацию FoxP3.

Результаты и обсуждение. У диабетических пациентов выявлена обратная взаимосвязь ($r = -0,900$; $p = 0,037$) между содержанием холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и уровнем ядерной транслокации FoxP3 в CD4+CD25^{hi}FoxP3+ и CD4+CD25^{lo}FoxP3+ лимфоцитах. У пациентов без диабета установлена прямая взаимосвязь уровня ядерной транслокации FoxP3 в CD4+CD25^{lo}FoxP3+ лимфоцитах с содержанием холестерина не-ЛВП (общий холестерин без ХС ЛВП), $r = 0,900$; $p = 0,037$. Также наблюдалась прямая корреляция между концентрацией глюкозы и количеством CD4+CD25^{lo}FoxP3+ лимфоцитов ($r = 0,900$; $p = 0,037$).

Выводы. При наличии СД 2 у пациентов с ИБС присутствуют взаимосвязи между уровнем ядерной транслокации транскрипционного фактора FoxP3 и содержанием ХС ЛНП, причем направленность связей различна для конвенционной и регуляторной субпопуляций Т-лимфоцитов. В отсутствии СД 2 у пациентов с ИБС метаболические параметры взаимосвязаны с уровнем транслокации транскрипционного фактора FoxP3 исключительно в конвенционных Т-клетках.

Ключевые слова:	FoxP3+ Т-регуляторные лимфоциты, ишемическая болезнь сердца, ядерная транслокация, сахарный диабет 2-го типа.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Исследование не имело спонсорской поддержки. Тема фундаментальных исследований № АААА-А15-115123110026-3.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование выполнено в рамках фундаментальной межотделенческой темы «Фундаментальные аспекты возникновения и развития социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний; выявление мишеней для диагностики, лечения и улучшения прогноза; механизмы защиты» и одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (протокол № 139 от 18.11.2015 г.).

Для цитирования:

Сиротина М.А., Кологривова И.В. Взаимосвязь субпопуляций FoxP3+ Т-лимфоцитов с метаболическими параметрами у пациентов с ишемической болезнью сердца при сахарном диабете 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(3):93–99. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-93-99>.

Relationship of FoxP3+ T-lymphocyte subpopulations with metabolic parameters in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus

Maria A. Sirotina^{1,2}, Irina V. Kologrivova¹

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

²Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

The aim of the present study was to assess the relationships between subpopulations of FoxP3+ T-lymphocytes (Treg) and metabolic parameters of peripheral blood in patients with coronary heart disease (CHD), depending on the presence of diabetes mellitus (DM) type 2.

Material and Methods. The study material was mononuclear peripheral blood leukocytes. FoxP3+ Treg numbers and nuclear translocation of FoxP3 were evaluated by imaging flow cytometry.

Results and Discussion. An inverse relationships was revealed ($r = -0.900$; $p = 0.037$) between the level of LDL cholesterol (low density lipoprotein cholesterol) and the level of FoxP3 translocation in CD4+CD25^{hi}FoxP3+ and CD4+CD25^{lo}FoxP3+ lymphocytes in patients with diabetes. In patients without diabetes, a direct relationship was found between the level of FoxP3 nuclear translocation in CD4+CD25^{lo}FoxP3+ lymphocytes with high non-HDL cholesterol (total cholesterol without HDL cholesterol) ($r = 0.900$; $p = 0.037$). A direct correlation was also observed between the glucose concentration and the number of CD4+CD25^{lo}FoxP3+ lymphocytes ($r = 0.900$; $p = 0.037$).

Conclusion. The level of transcription factor FoxP3 nuclear translocation correlated with the content of LDL cholesterol in patients with coronary artery disease in the presence of type 2 diabetes mellitus. The orientation of bonds was different for the conventional and regulatory subpopulations of T-lymphocytes. The metabolic parameters correlated with the level of transcription factor FoxP3 translocation exclusively in conventional T cells in patients with coronary artery disease in the absence of type 2 diabetes mellitus.

Keywords: FoxP3+ T-regulatory lymphocytes, coronary heart disease, nuclear translocation, type 2 diabetes mellitus.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The study had no sponsorship. Fundamental interdepartmental research theme No. AAAA-A15-115123110026-3.

Adherence to ethical standards: informed consent was obtained from all patients. The study was accomplished as part of the fundamental interdepartmental theme "Fundamental Aspects of Initiation and Development of the Socially Important Cardio-Vascular Disorders; Revealing of the Targets of Diagnostics, Treatment and Improvement of the Prognosis; Mechanisms of Protection" and was approved by the Ethics Committee of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (protocol No. 139 from 18.11.2015).

For citation: Sirotina M.A., Kologrivova I.V. Relationship of FoxP3+ T-lymphocyte subpopulations with metabolic parameters in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(3):93–99. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-93-99>.

Введение

По данным Международной диабетической федерации, на 2017 г. в мире насчитывается 451 млн человек (в возрасте 18–99 лет), страдающих диабетом [1]. В настоящее время сахарный диабет (СД) является актуальной медико-социальной проблемой для большинства стран мира. СД 2-го типа (СД 2) характеризуется высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности. Показано, что при СД 2 риск развития ИБС возрастает в 2–5 раз [2], также у пациентов с СД наблюдается более высокая смертность при наличии сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Выделяют несколько возможных причин развития ИБС: внутрисосудистые (атеросклероз венечных артерий, их тромбоз и тромбоэмболия, спазм венечных артерий) и внесосудистые (тахикардия, гипертрофия миокарда, артериальная гипертензия). Согласно современным представлениям, основным звеном патогенеза ИБС является развитие атеросклероза в коронарных артериях [4]. А.С. Фокс и соавт. (2015) указывают на взаимосвязь развития хронического субклинического воспаления у пациентов с ИБС и FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов (Treg) [5].

При наличии СД усугубляется течение ИБС ввиду прогрессирования атеросклероза [2]. Исследования С. Xia и соавт. (2017) показывают, что воспаление вносит значительный вклад в развитие СД 2. При этом адаптивная иммунная система, особенно Т-лимфоциты, также играет значительную роль [6]. Нарушение числа и функции Treg связывают с многочисленными заболеваниями, а дисбаланс между провоспалительными/проатерогенными клетками и Tregs способствует развитию атеросклеротических заболеваний [5]. Для Т-регуляторных лимфоцитов характерно наличие уникального фактора транскрипции, связанного с Х-хромосомой (FoxP3 – forkhead box P3) [7]. FoxP3 является основным фактором, определяющим дифференцировку, активацию и функционирование Treg

[8]. При активации наивных CD4+CD25– Т-клеток экспрессия FoxP3 определяется в основном в цитоплазме в отличие от преимущественной локализации внутри ядра у CD4+CD25+ Treg. С точки зрения функционирования данного фактора в качестве транскрипционного активатора и супрессора представляется весьма важным его нахождение внутри ядра [9]. CD4+CD25+FoxP3+ клетки содержат стабильные регуляторные (CD4+CD25^{hi}Foxp3+) и нестабильные конвенционные (CD4+CD25^{lo}Foxp3+) популяции. Про популяцию CD4+CD25^{lo}FoxP3+ лимфоцитов практически ничего не известно.

Таким образом, изучение роли FoxP3+ лимфоцитов в патогенезе ИБС и СД 2 является актуальным вопросом в иммунологии и кардиологии. В то же время данные о взаимосвязи субпопуляций FoxP3+ Т-лимфоцитов с метаболическими параметрами у пациентов с ИБС при СД 2 остаются немногочисленными.

Цель: оценка взаимосвязи между субпопуляциями FoxP3+ Т-лимфоцитов и метаболическими параметрами периферической крови у пациентов с ИБС в зависимости от наличия СД 2.

Материал и методы

Исследование проводилось у 10 пациентов в возрасте от 50 лет до 71 года, госпитализированных в отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии Томского НИМЦ с диагнозом: стабильная ИБС, и было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Сравнительная клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Все пациенты были разделены на 2 группы: в группу 1 вошли пациенты с ИБС без СД 2, группу 2 составили пациенты с ИБС + СД 2.

Таблица 1. Характеристика пациентов, вошедших в исследование ($n = 10$), $Me (Q_1; Q_3)$

Table 1. Characterization of patients included in the study ($n = 10$), $Me (Q_1; Q_3)$

Параметры Parameters	Группа 1 Пациенты с ИБС ($n = 5$) Group 1 CHD patients ($n = 5$)	Группа 2 Пациенты с ИБС + СД 2 ($n = 5$) Group 2 CHD + DM2 patients ($n = 5$)	p
Мужчины/женщины, n Male/female, n	3/2	2/3	0,549
Возраст, лет Age, years	66 (32,5; 67)	69 (53,5; 70)	0,344
ОХС, мМ TC, mM	3,28 (2,90; 4,19)	3,63 (2,82; 5,08)	0,602
ХС ЛНП, мМ LDL cholesterol, mM	1,41 (1,21; 2,33)	2,04 (0,76; 2,92)	0,116
ХС ЛВП, мМ HDL cholesterol, mM	1,35 (1,23; 1,6)	0,98 (0,87; 1,36)	0,917
ХС не-ЛВП, мМ Non-HDL cholesterol, mM	1,89 (1,36; 3,48)	2,65 (1,29; 3,91)	0,806
ТГ, мМ TG, mM	0,65 (0,79; 1,25)	1,51 (1,05; 2,62)	0,028*
Глюкоза натощак, мМ Fasting glucose, mM	5,16 (4,71; 5,83)	6,8 (6,18; 8,75)	0,016*

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС не-ЛВП – (общий холестерин без ХС ЛВП); n – количество человек в группе; # – уровень значимости различий между пациентами с ИБС + СД 2 и с ИБС, $p < 0,05$.

Note: CHD – coronary heart disease; TC – total cholesterol; TG – triglycerides; LDL cholesterol – low density lipoprotein cholesterol; HDL cholesterol – high density lipoprotein cholesterol; Non-HDL cholesterol – (total cholesterol without HDL cholesterol); n – is the number of people in the group; # – significance level of differences between patients with CHD + T2DM and with CHD $p < 0.05$.

Все пациенты находились на постоянной антигипертензивной терапии и получали средние дозы статинов. Также пациенты группы 2 получали стандартную пероральную сахароснижающую терапию. Значимых межгрупповых различий по спектру и дозам принимаемых препаратов не отмечалось.

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь, взятая утром натощак. Мононуклеарные лейкоциты периферической крови получали из гепаринизированной крови путем центрифугирования на Histopaque 1077 (Sigma-Aldrich, США). Для фенотипирования Т-регуляторных лимфоцитов мононуклеары окрашивали моноклональными антителами анти-CD4-FITC и анти-CD25-APC (BD Biosciences, США), фиксировали и пермеабилizировали соответствующим набором буферных растворов (BD Pharmingen, США) и добавляли моноклональные антитела анти-FoxP3-PE (BD Pharmingen, США). Окрашенные клетки ресуспендировали в фиксирующем буфере (BD Pharmingen, США). Клетки анализировали на проточном цитометре FACS Calibur с использованием программного обеспечения Cell Quest Pro (BD Biosciences, США). Определяли количество истинных FoxP3+CD4+CD25^{hi}Т-регуляторных лимфоцитов и конвенционных FoxP3+CD4+CD25^{lo} лимфоцитов.

Оценивали транслокацию транскрипционного фактора FoxP3 в ядро методом проточной цитометрии с визуализацией (Amnis Flow Sight, Luminex, США). Для этого после стандартного окрашивания в суспензию клеток добавляли ДНК-краситель 7-аминоактиномицин D (7AAD). В дальнейшем с помощью мастера обработки клеточных изображений Nuclear Localization Wizard оценивали параметр Similarity Morphology (ядерная метка 7AAD; транслоцируемая проба – FoxP3), который отражал % CD4+CD25^{hi} и %CD4+CD25^{lo} клеток с ядерной локализацией FoxP3.

Из венозной крови пациентов получали сыворотку методом центрифугирования. Концентрацию глюкозы определяли глюкозооксидазным методом. Исследовали липидный спектр крови (содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), соотношение ХС ЛНП/ХС ЛВП), используя наборы ЗАО «Диакон-ДС» (Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 17.0 for Windows. Для определения характера распределения параметров в выборках применяли критерий Шапиро – Уилка. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1; Q_3)$. Оценку статистической значимости различий между выборками проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Корреляционный анализ осуществляли по методу Спирмена. Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе метаболических параметров мы не выявили статистически значимых межгрупповых различий по уровням ХС ЛНП, ЛВП, ХС не-ЛВП. У пациентов из группы ИБС + СД 2 было зарегистрировано достоверно повышенное содержание триглицеридов и глюкозы (см. табл. 1). Данные изменения указывают на количественные изменения в картине крови, характерные для СД 2.

Данные, полученные М. Jagannathan-Bogdan и соавт. (2011) и С. Zheng и соавт. (2012), показали, что количество клеток Treg у пациентов с СД 2 было снижено [10, 11]. В нашем исследовании при изучении содержания Т-регуляторных лимфоцитов у представленных групп пациентов различий обнаружено не было. Однако была выявлена тенденция к уменьшению количества истинных Т-регуляторных лимфоцитов у пациентов из группы ИБС + СД 2 (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика субпопуляций FoxP3+ лимфоцитов у пациентов, вошедших в исследование ($n = 10$), $Me (Q_1; Q_3)$

Table 2. Characterization of subpopulations of FoxP3+ lymphocytes in patients included in the study ($n = 10$), $Me (Q_1; Q_3)$

Параметры Parameter	Группа 1 Пациенты с ИБС ($n = 5$) Group 1 CHD patients ($n = 5$)	Группа 2 Пациенты с ИБС + СД 2 ($n = 5$) Group 2 CHD + DM2 patients ($n = 5$)	p
Относительное содержание CD4+CD25 ^{hi} FoxP3+ лимфоцитов, % The relative content of CD4 + CD25 ^{hi} FoxP3+ lymphocytes, %	8,76 (7,68; 9,00)	5,96 (5,14; 7,76)	0,117
Относительное содержание CD4+CD25 ^{lo} FoxP3+ лимфоцитов, % The relative content of CD4 + CD25 ^{lo} FoxP3+ lymphocytes, %	3,63 (3,03; 5,27)	4,05 (2,93; 5,56)	0,602
% CD4+CD25 ^{hi} FoxP3+ лимфоцитов с ядерной транслокацией FoxP3 % CD4+CD25 ^{hi} FoxP3+ lymphocytes with nuclear translocation FoxP3	85,8 (78,8; 92,6)	87,4 (82,30; 91,80)	0,914
% CD4+CD25 ^{lo} FoxP3+ лимфоцитов с ядерной транслокацией FoxP3 % CD4+CD25 ^{lo} FoxP3+ lymphocytes with nuclear translocation FoxP3	75,6 (69,25; 79,35)	69,9 (65,70; 79,80)	0,347

Мы также провели оценку транслокации транскрипционного фактора FoxP3 в ядро. Различий между группами пациентов между уровнями ядерной транслокации FoxP3 в CD4+CD25^{hi}FoxP3+ и CD4+CD25^{lo}FoxP3+ лимфоцитах также выявлено не было (табл. 2). С точки зрения функционирования фактора FoxP3 в качестве транскрипционного активатора и супрессора представляется весьма важным его нахождение внутри ядра [2], потому как такое расположение определяет функциональную активность Treg, что позволяет им эффективно реализовывать свою

функциональную активность. В настоящее время механизм запуска транслокации фактора в ядро остается недостаточно изученным.

Результаты корреляционного анализа показали, что у пациентов с ИБС различается характер взаимосвязей между относительным содержанием FoxP3+ Т-лимфоцитов и метаболическими параметрами в зависимости от наличия СД 2. У диабетических пациентов выявлена обратная взаимосвязь ($r = -0,900$; $p = 0,037$) между содержанием ХС ЛНП и уровнем ядерной транслокации

FoxP3 в CD4+CD25^{hi}FoxP3+ и CD4+CD25^{lo}FoxP3+ лимфоцитах. У пациентов без диабета выявлена прямая взаимосвязь уровня ядерной транслокации FoxP3 в CD4+CD25^{lo}FoxP3+ лимфоцитах с содержанием холестерина не-ЛВП ($r = 0,900$; $p = 0,037$). Также наблюдалась прямая корреляция между концентрацией глюкозы и количеством CD4+CD25^{lo}FoxP3+ лимфоцитов ($r = 0,900$; $p = 0,037$), рисунок 1. По нашему мнению, различия в выявленных взаимосвязях свидетельствуют о нарушении процессов активации Т-регуляторных клеток при СД. Повышение проатерогенной фракции липопротеинов отрицательно влияет на процесс дифференцировки и функционирование Т-регуляторных лимфоцитов. Насколько нам известно, мы впервые описали взаимосвязи между транслокацией транскрипционного фактора FoxP3 в различных субпопуляциях Т-лимфоцитов и показали, что характер данных взаимосвязей различается в зависимости от принадлежности Т-клеток к регуляторной или конвенционной субпопуляции и от наличия/отсутствия СД 2.

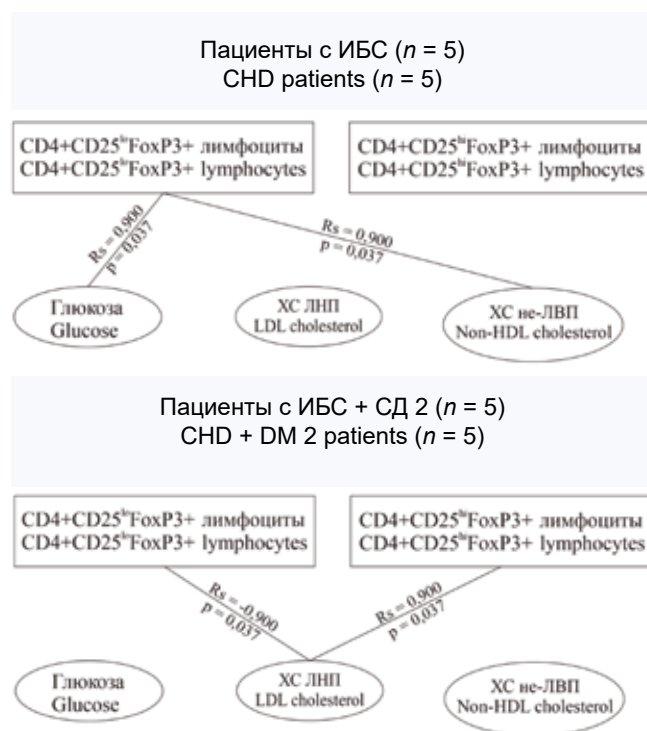


Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи между субпопуляциями FoxP3+ лимфоцитов и метаболическими параметрами

Примечание: CD4+CD25^{hi}FoxP3+ лимфоциты – уровень ядерной транслокации FoxP3 в CD4+CD25^{hi}FoxP3+ лимфоцитах; CD4+CD25^{lo}FoxP3+ лимфоциты – уровень ядерной транслокации FoxP3 в CD4+CD25^{lo}FoxP3+ лимфоцитах; ХС ЛНП – холестерол липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП – общий холестерол без ХС ЛВП; n – количество человек в группе; Rs – коэффициент ранговой корреляции Спирмена; p – уровень значимости коэффициента корреляции.

Fig. 1. Correlation between subpopulations of FoxP3 + lymphocytes and metabolic parameters

Note: CD4+CD25^{hi}FoxP3+ lymphocytes – level of FoxP3 nuclear translocation in CD4+CD25^{hi}FoxP3+ lymphocytes; CD4+CD25^{lo}FoxP3+ lymphocytes – level of FoxP3 nuclear translocation in CD4+CD25^{lo}FoxP3+ lymphocytes; LDL cholesterol – low density lipoprotein cholesterol; Non-HDL cholesterol – (total cholesterol without HDL cholesterol); n is the number of people in the group; Rs is the Spearman rank correlation coefficient; p is the significance level of the correlation coefficient.

В то же время ранее был получен ряд доказательств непосредственной связи активности транскрипционного фактора FoxP3 с состоянием внутриклеточного метаболизма. Так, было показано, что FoxP3 подавляет фактор Мус и процессы гликолиза в Т-клетках, таким образом, способствуя активации окислительного фосфорилирования и окисления никотинамидадениндинуклеотида. В норме это позволяет Treg активно функционировать в условиях с низкой концентрацией глюкозы (слизистая кишечника, опухолевое микроокружение) [12]. В то же время ряд этапов развития Treg требуют активации гликолиза: тимическим tTregs гликолиз необходим для увеличения экспрессии иммуносупрессорных молекул CTLA4 (cytolytic T lymphocyte-associated antigen- 4) и ICOS (inducible T cell costimulator), в то время как индуцибельным iTregs необходимо нормальное протекание гликолиза для оптимальной экспрессии FoxP3 [13]. В нашем исследовании мы показали, что ядерная транслокация FoxP3 напрямую связана с содержанием глюкозы при сохранении ее концентрации в нормальных пределах и исключительно в конвенционных CD4+CD25^{lo}FoxP3+ лимфоцитах. При увеличении концентрации глюкозы у диабетических пациентов и в случае субпопуляции клеток CD4+CD25^{hi}FoxP3+ данная взаимосвязь утрачивается (см. рис. 1). Это подчеркивает наличие разных механизмов метаболической регуляции в различных субпопуляциях FoxP3+ лимфоцитов и свидетельствует об их нарушении при СД 2.

Было показано, что транскрипционная активность FoxP3 непосредственно взаимосвязана с внутриклеточным содержанием липидных тел. Образование липидных тел в регуляторных FoxP3+ лимфоцитах повышено за счет активации фермента диацилглицерол ацилтрансферазы-1 (ДГАТ-1) по сравнению с конвенционными Т-клетками [14]. Известно, что ингибирование ДГАТ-1 при СД 2 ведет к увеличению чувствительности к инсулину и лептину [15]. В то же время было продемонстрировано и наличие обратной взаимосвязи: деплеция FoxP3+ Tregs у мышей приводила к увеличению содержания общего холестерина и ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), которые также входят в состав фракции ХС не-ЛВП [16]. В соответствии с нашими данными, характер взаимосвязи между системным обменом липидов и функциональной активностью фактора FoxP3 различается в конвенционных и регуляторных Т-клетках: прямая взаимосвязь с липидными фракциями в конвенционных и обратная – в регуляторных лимфоцитах (см. рис. 1). Причем при СД 2 отсутствует взаимосвязь с ХС не-ЛВП, предположительно в связи с изменением содержания общего холестерина и ТГ у диабетических пациентов. Следует отметить, что функционирование FoxP3+ Tregs и Tconv при ИБС даже в отсутствии диабета может являться компрометированным, поскольку показано нарушение метилирования экзон 3 FoxP3 у пациентов с острым коронарным синдромом и увеличение транскрипции FoxP3 у пациентов со стабильной ИБС [17, 18].

К ограничениям проведенного исследования можно отнести небольшой объем выборки пациентов. Однако уже на данном этапе полученные результаты могут служить основой для разработки новых перспективных подходов для лабораторной диагностики иммунологических нарушений у пациентов высокого кардиометаболического риска и указывают на необходимость дальнейших исследований в данной области.

Выводы

В ходе нашего исследования мы показали, что при наличии СД 2 у пациентов с ИБС присутствуют взаимосвязи между уровнем ядерной транслокации транскрипционного фактора ФохР3 и содержанием ХС ЛНП,

причем направленность связей различна для конвенциональной и регуляторной субпопуляций Т-лимфоцитов. В отсутствие СД 2 у пациентов с ИБС метаболические параметры взаимосвязаны с уровнем транслокации транскрипционного фактора ФохР3 исключительно в конвенциональных Т-клетках.

Литература

1. Ткачук В.А., Воронников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. *Сахарный диабет*. 2014;(2):29–40. DOI: 10.14341/DM2014229-40.
2. Бардымова Т.П., Протасов К.В., Цыреторова С.С., Донирова О.С. Сахарный диабет 2-го типа и ишемическая болезнь сердца. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(1):100–106. DOI: 10.12737/article_5955e6b60d5bf2.66416553.
3. Matheus A.S., Tannus L.R., Cobas R.A., Palma C.C., Negrato C.A., Gomes M.B. Impact of diabetes on cardiovascular disease: An update. *Int. J. Hypertens*. 2013;2013:653789. DOI: 10.1155/2013/653789.
4. Pothineni N.V.K., Subramany S., Kuriakose K., Shirazi L.F., Romeo F., Shah P.K. et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Eur. Heart J*. 2017;38(43):3195–3201. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx362.
5. Foks A.C., Lichtman A.H., Kuiper J. Treating atherosclerosis with regulatory T cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2015;35(2):280–287. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303568.
6. Xia C., Rao X., Zhong J. Role of T-lymphocytes in type 2 diabetes and diabetes-associated inflammation. *J. Diabetes Res*. 2017;2017:6494795. DOI: 10.1155/2017/6494795.
7. Baratelli F., Lin Y., Zhu L., Yang S.-C., Heuzé-Vourc'h N., Zeng G., Reckamp K. et al. Prostaglandin E2 induces FOXP3 gene expression and T-regulatory cell function in human CD4+ T-cells. *J. Immunol*. 2005;175(3):1483–1490. DOI: 10.4049/jimmunol.175.3.1483.
8. Смирнов Д.С., Курбачева О.М., Польнер С.А., Павлова К.С. Перспективы изучения экспрессии молекулы FOXP3 и ее изоформ при аллергических заболеваниях. *Российский аллергологический журнал*. 2017;14(2):22–29.
9. Митин А.Н., Литвина М.С., Митина Т.А., Голеньков А.К., Ярилин А.А. Анализ экспрессии молекулы FOXP3 и ее изоформ CD4+ Т-клетками периферической крови при различных формах течения множественной миеломы методом проточной цитометрии. *Иммунология*. 2014;35(4):215–219.
10. Jagannathan-Bogdan M., McDonnell M.E., Shin H., Rehman Q., Has-turk H., Apovian C.M. et al. Elevated proinflammatory cytokine production by a skewed T cell compartment requires monocytes and promotes inflammation in type 2 diabetes. *J. Immunol*. 2011;186(2):1162–1172. DOI: 10.4049/jimmunol.1002615.
11. Zheng Y., Rudensky A.Y. Foxp3 in control of the regulatory T cell lineage. *Nat. Immunol*. 2007;8(5):457–462. DOI:10.1038/ni1455.
12. Angelin A., Gil-de-Gómez L., Dahiya S., Jiao J., Guo L., Levine M.H. et al. Foxp3 reprograms T-cell metabolism to function in low-glucose, high-lactate environments. *Cell Metab*. 2017;25(6):1282–1293. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.12.018.
13. Tanimine N., Germana S.K., Fan M., Hippen K., Blazar B.R., Markmann J.F. et al. Differential effects of 2-deoxy-D-glucose on in vitro expanded human regulatory T-cell subsets. *PLoS One*. 2019;14(6):e0217761. DOI: 10.1371/journal.pone.0217761.
14. Howie D., Ten Bokum A., Cobbold S.P., Yu Z., Kessler B.M., Waldmann H. A novel role for triglyceride metabolism in Foxp3 expression. *Front. Immunol*. 2019;10:1860. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01860.
15. Tomimoto D., Okuma C., Ishii Y., Kobayashi A., Ohta T., Kakutani M. et al. JTT-553, a novel Acyl CoA: Diacylglycerol acyltransferase (DGAT) 1 inhibitor, improves glucose metabolism in diet-induced obesity and genetic T2DM mice. *J. Pharmacol. Sci*. 2015;129(1):51–58. DOI: 10.1016/j.jphs.2015.08.005.
16. Klingenberg R., Gerdes N., Badeau R.M., Gisterà A., Strodtzoff D., Ketel-huth D.F.J. et al. Depletion of FOXP3+ regulatory T cells promotes hypercholesterolemia and atherosclerosis. *J. Clin. Invest*. 2013;123(3):132–134. DOI: 10.1172/JCI63891.
17. Lundberg A.K., Jonasson L., Hansson G.K., Mailer R.K.W. Activation-induced FOXP3 isoform profile in peripheral CD4+ T cells is associated with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2017;267:27–33. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.026.
18. Zhu L., Jia L., Liu Z., Zhang Y., Wang J., Yuan Z. et al. Elevated methylation of FOXP3 (Forkhead Box P3)-TSDR (Regulatory T-Cell-Specific Demethylated Region) is associated with increased risk for adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Hypertension*. 2019;74(3):581–589. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12852.
9. Mitin A.N., Litvina M.S., Mitina T.A., Golenkov A.K., Yarinin A.A. Flowcytometry analysis of FOXP3 and its isoforms expression by CD4+ T-cells of from peripheral blood in various forms of multiple myeloma. *Immunology*. 2014;35(4):215–219 (In Russ.).
10. Jagannathan-Bogdan M., McDonnell M.E., Shin H., Rehman Q., Has-turk H., Apovian C.M. et al. Elevated proinflammatory cytokine production by a skewed T-cell compartment requires monocytes and promotes inflammation in type 2 diabetes. *J. Immunol*. 2011;186(2):1162–1172. DOI: 10.4049/jimmunol.1002615.
11. Zheng Y., Rudensky A.Y. Foxp3 in control of the regulatory T-cell lineage. *Nat. Immunol*. 2007;8(5):457–462. DOI:10.1038/ni1455.
12. Angelin A., Gil-de-Gómez L., Dahiya S., Jiao J., Guo L., Levine M.H. et al. Foxp3 reprograms T-cell metabolism to function in low-glucose, high-lactate environments. *Cell Metab*. 2017;25(6):1282–1293. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.12.018.
13. Tanimine N., Germana S.K., Fan M., Hippen K., Blazar B.R., Markmann J.F. et al. Differential effects of 2-deoxy-D-glucose on in vitro expanded human regulatory T-cell subsets. *PLoS One*. 2019;14(6):e0217761. DOI: 10.1371/journal.pone.0217761.
14. Howie D., Ten Bokum A., Cobbold S.P., Yu Z., Kessler B.M., Waldmann H. A novel role for triglyceride metabolism in Foxp3 expression. *Front. Immunol*. 2019;10:1860. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01860.
15. Tomimoto D., Okuma C., Ishii Y., Kobayashi A., Ohta T., Kakutani M. et al. JTT-553, a novel Acyl CoA: Diacylglycerol acyltransferase (DGAT) 1 inhibitor, improves glucose metabolism in diet-induced obesity and genetic T2DM mice. *J. Pharmacol. Sci*. 2015;129(1):51–58. DOI: 10.1016/j.jphs.2015.08.005.
16. Klingenberg R., Gerdes N., Badeau R.M., Gisterà A., Strodtzoff D., Ketel-huth D.F.J. et al. Depletion of FOXP3+ regulatory T cells promotes

- hypercholesterolemia and atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 2013;123(3): 132–134. DOI: 10.1172/JCI63891.
17. Lundberg A.K., Jonasson L., Hansson G.K., Mailer R.K.W. Activation-induced FOXP3 isoform profile in peripheral CD4⁺ T cells is associated with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2017;267:27–33. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.026.
18. Zhu L., Jia L., Liu Z., Zhang Y., Wang J., Yuan Z. et al. Elevated methylation of FOXP3 (Forkhead Box P3)-TSDR (Regulatory T-Cell-Specific Demethylated Region) is associated with increased risk for adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Hypertension*. 2019;74(3):581–589. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12852.

Информация о вкладе авторов

Сиротина М.А. – участие в проведении исследования, статистическая обработка результатов, написание рукописи, подготовка рукописи в печать.

Кологривова И.В. – разработка дизайна исследования, организация сбора данных, участие в проведении исследования, утверждение окончательного варианта рукописи.

Information on author contributions

Sirotnina M.A. – contribution to conducting research; statistical processing of data; writing the manuscript; and preparing the manuscript for submission.

Kologrivova I.V. – design of the study; organization of data collection; contribution to conducting research; and final approval of manuscript for publication.

Сведения об авторах

Сиротина Мария Александровна, студент 5-го курса медико-биологического факультета, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4502-0836.

E-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Кологривова Ирина Вячеславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4537-0008.

E-mail: ikologrivova@gmail.com.

 **Сиротина Мария Александровна**, e-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Information about the authors

Maria A. Sirotnina, Fifth-Year Student, Medico-Biological Faculty (Biochemistry), Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-4502-0836.

E-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Irina V. Kologrivova, Cand. Sci. (Med.), Research Fellow, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4537-0008.

E-mail: ikologrivova@gmail.com.

 **Maria A. Sirotnina**, e-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Received April 15, 2020

Поступила 15.04.2020