

УДК 616-056.52-097

DOI: 10.14427/jipai.2016.4.12

Система клеточного иммунитета при висцеральном ожирении

Н.С. Асфандиярова, Н.С. Журавлева, А.С. Скопин, А.В. Бороздин, Т.П. Трунина,
А.И. Гиривенко

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России,
ГБУ РО ОКОД, Рязань, Россия

Cell-mediated immunity in visceral obesity

N.S. Asfandiyyarova, N.S. Zhuravleva, A.S. Skopin, A.V. Borozdin, T.P. Trunina,
A.I. Girivenko

Ryazan State Medical University, Ryazan Regional Oncology Center, Ryazan, Russi

Аннотация

Висцеральное ожирение ассоциируется с развитием ряда заболеваний, таких как остеоартроз (ОА), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД) 2 типа, рак молочной железы (РМЖ). Последние годы обсуждается значение системы иммунитета в генезе заболевания, однако ее роль остается неясной. Целью исследования явилось изучение реакций клеточного иммунитета при заболеваниях, коморбидных с висцеральным ожирением (ОА, ССЗ, СД 2 типа, рак молочной железы). В исследование включено 36 больных ОА, 61 – ССЗ, 60 – СД 2 типа, 98 – РМЖ у женщин в период менопаузы, 30 больных доброкачественными опухолями молочной железы. Контрольная группа включала 21 здорового человека. Больным проводились антропометрические, клинико-биохимические, иммунологические (реакция бласттрансформации лимфоцитов на ФГА, инсулин, антигены хряща, инсулино-подобный фактор роста-1) и морфологические методы исследования. При всех заболеваниях, ассоциированных с ожирением, отмечается снижение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на ФГА и увеличение частоты аутоиммунных реакций на инсулин, супрессированных простагландин синтезирующими клетками и/или клетками с рецепторами к гистамину (144/239 vs. 2/21, $p < 0,001$).

Выводы. Заболевания, ассоциированные с висцеральным ожирением, объединяет наличие метаболических нарушений, развитие аутоиммунной реакции на инсулин, супрессированной простагландин синтезирующими клетками и клетками с рецепторами к гистамину (более чем у 60%), что предполагает участие системы иммунитета в развитии этих нарушений. У больных заболеваниями, ассоциированными с висцеральным ожирением (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа), а также при заболеваниях, при которых ожирение усугубляет тяжесть течения (остеоартроз, рак молочной

Summary

Visceral obesity is associated with the development of several diseases, such as osteoarthritis (OA), cardiovascular disease (CVD), type 2 diabetes mellitus (DM), and breast cancer (BC). Recent years have discussed the value of the immune system in the pathogenesis of the disease, but its role remains unclear. The aim of the study was to investigate the cellular immune responses in diseases comorbid with visceral obesity (OA, CVD, type 2 DM, BC). The study included 36 patients with OA, 61 – CVD, 60 - type 2 DM, 98 - breast cancer in postmenopausal women, 30 patients with benign breast tumors. The control group involved 21 healthy people. Our study includes anthropometric, clinical, biochemical, immunological (the reaction of lymphocyte blast transformation to PHA, insulin, antigens cartilage, IGF-1) and morphological methods of investigation. Patients with obesity associated diseases have reduction of proliferative activity in response to PHA and increased frequency of autoimmune reactions to insulin suppressed by prostaglandin-synthesizing cells and/or cells with histamine receptors (144/239 vs. 2/21, $p < 0,001$). This type of cell-mediated immunity is correlated with the anthropometric data (BMI, waist circumference, WC/height) and disorders of carbohydrate metabolism.

Conclusions. Despite the differences of diseases associated with visceral obesity, the fact united them is the presence of metabolic disorders, the development of an autoimmune response to insulin, suppressed by prostaglandin synthesizing cells and/or cells with receptors to histamine (more than 60%), which suggests the involvement of the immune system in the genesis of these disorders.

железы) отмечается снижение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на неспецифический митоген, более выраженное при раке молочной железы.

Ключевые слова

Клеточный иммунитет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, рак молочной железы.

Keywords

Cell-mediated immunity, obesity, cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, breast cancer.

Введение

Ожирение является глобальной медико-социальной проблемой, не только снижающей качество жизни, но и обуславливающей увеличение частоты развития таких заболеваний, как остеоартроз (ОА), подагра, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД) 2 типа, онкологические заболевания и пр. [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Предполагается, что общим фактором риска развития этих заболеваний является инсулинорезистентность (ИР) и, ассоциированная с ней, гиперинсулинемия.

Открытия последних десятилетий позволили дополнить первоначальное представление об ожирении, как результате метаболических нарушений: получены данные об участии в генезе заболевания не только воспаления, но и факторов врожденного и адаптивного (приобретенного) иммунитета [7, 8].

Большинство работ, в которых представлены результаты исследования системы иммунитета при ожирении, касаются главным образом изучения врожденного иммунитета: роли макрофагов, провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-1, интерлейкин-6 и пр.), обуславливающих воспаление и развитие ИР, так как последние негативно влияют на инсулиновый сигнальный путь. Вместе с тем, установлено, что Т-лимфоциты также принимают участие в процессе воспаления при ожирении: увеличивается инфильтрация жировой ткани Т-лимфоцитами [9, 10, 11], увеличивается количество CD8+ Т-клеток, обладающих цитотоксической активностью, снижается количества клеток с супрессорной активностью (в частности, регуляторных Т-лимфоцитов – Treg), что способствует увеличению уровня провоспалительных цитокинов. Проведение экспериментальных исследований позволило предположить участие и В-лимфоцитов в генезе хронического воспаления и развития инсулинорезистентности при ожирении [12].

Последние годы появились исследования, в которых предполагается значение аутоиммунных

нарушений в генезе ожирения. Взаимосвязь воспаления и нарушения толерантности к собственным антигенам, возможно, обусловлены участием Toll-подобных рецепторов (распознающий аппарат клеток неспецифического иммунитета) [13], а также Т-хелперами третьего типа (Th17), связывающих воспаление и аутоиммунные реакции, уровень которых при ожирении повышен [14].

Обсуждается и роль вирусной инфекции в развитии ожирения [15]. Ранее проведенные исследования показали, что вирусы семейства Paramyxoviridae (корь, паротит, возможно, парагрипп) имеют перекрестно-реагирующие антигены с инсулином [16].

Несмотря на доказательства, свидетельствующие об участии аутоиммунных механизмов в генезе ожирения, остается открытым вопрос об антигене, индуцирующем их развитие. Практически не изучено состояние клеточного иммунитета при различных заболеваниях, ассоциированных с ожирением. Это и обусловило основную цель настоящего исследования: изучить реакции клеточного иммунитета при заболеваниях, ассоциированных с висцеральным ожирением (ССЗ, СД 2 типа), а также при заболеваниях, где ожирение является одним из факторов, усугубляющих течение заболевания (ОА, рак молочной железы у женщин в период менопаузы).

Материал и методы исследования

В соответствии с поставленной целью были сформулированы задачи:

- изучить пролиферативную активность лимфоцитов в ответ на неспецифический митоген (фитогемагглютинин – ФГА) при заболеваниях, ассоциированных с ожирением (ССЗ, СД 2 типа), а также при заболеваниях, где ожирение является одним из факторов, усугубляющих течение заболевания (ОА, рак молочной железы у женщин в период менопаузы - РМЖ);
- изучить сенсбилизацию лимфоцитов к инсулину, инсулиноподобному фактору роста-1, антигенам хряща при заболеваниях, ассоци-

ированных с ожирением (ССЗ, СД 2 типа), а также при заболеваниях, где ожирение является одним из факторов, усугубляющих течение заболевания (ОА, РМЖ);

- провести сравнительный анализ клинико-биохимических проявлений заболеваний, результатов исследования системы иммунитета и антропометрических показателей, ассоциированных с ожирением.

Для решения поставленных задач, методом случайной выборки в исследование были включены 36 больных ОА (все жен средний возраст 68 ± 2), 61 больной ССЗ с ишемической болезнью сердца и/или гипертонической болезнью (из них 18 муж, средний возраст 59 ± 1 год), 60 больных СД 2 типа (из них 15 муж, средний возраст 60 ± 1 год), 98 больных РМЖ в период менопаузы (средний возраст 62 ± 1 год), 30 больных доброкачественными опухолями молочной железы (ДО) (средний возраст 55 ± 2 года). Больные доброкачественными и злокачественными заболеваниями молочной железы (в период менопаузы) включены в исследование в связи с важной ролью метаболических и иммунных нарушений в канцерогенезе. Контрольную группу составили 21 человек без нарушений углеводного обмена, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний (3 муж, средний возраст 56 ± 3 года, ИМТ $28,2 \pm 4,4$ кг/м²).

Диагноз ОА устанавливался в соответствии с критериями Л. И. Беневоленской и соавт. (1993), R. D. Althman (1995), ССЗ – в соответствии с критериями ВНОК (2009), нарушение углеводного обмена включало нарушенную толерантность к глюкозе, гипергликемию натощак, сахарный диабет – согласно критериям ВОЗ (1999, 2006), морфологическое подтверждение диагноза у всех больных злокачественными и доброкачественными опухолями молочной железы.

Критериями включения пациентов в исследование было согласие пациента на проведение исследования системы иммунитета, наличие заболевания, ассоциированного с висцеральным ожирением (ССЗ, СД 2 типа) или заболевания, при котором ожирение является одним из факторов, усугубляющих течение заболевания (ОА, РМЖ).

Коморбидность: У больных ОА нарушение углеводного обмена выявлено у 22,2% пациентов, ССЗ – у всех обследованных больных. При ССЗ у четверти больных установлено нарушение углеводного обмена, у 44,4% – признаки остеоартроза. При СД 2 типа проявления

остеоартроза и ССЗ у 60% пациентов. У больных РМЖ нарушения углеводного обмена встречаются у 16,6%, а ССЗ (главным образом, гипертоническая болезнь) – у 88,2%.

Антропометрическое исследование включало определение окружности талии (ОТ); веса; роста; индекса массы тела (ИМТ); отношения окружности талии к росту (ОТ/рост); индекса, характеризующего форму тела (ABSI – a body shape index). ABSI, определялся по формуле $ОТ(м)/ИМТ^{2/3} \times \text{рост}(м)^{1/2}$ [17].

О состоянии системы клеточного иммунитета свидетельствовала функциональная пролиферативная активность лимфоцитов в ответ на ФГА, инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), антигены хряща. Сенсibilизацию лимфоцитов к митогену и антигенам определяли с помощью реакции бласттрансформации лимфоцитов периферической крови (морфологический метод оценки реакции). Определялась прямая реакция на инсулин, ИФР-1, антигены хряща и супрессированная простагландин синтезирующими клетками (ПГСК) и клетками с рецепторами к гистамину (КРГ). В качестве антигенов использовали человеческий инсулин (Humulin Regular, “Lilly”, Франция), диналан (Dynalan R3 IGF-1, Dynamic Development Laboratories Co., Ltd.) и алфлутоп (Биотехнос С.А., Румыния).

Для определения пролиферативной активности лимфоцитов к культуре клеток добавлялся ФГА (ФГА Р, “Difco” USA) в пороговой дозе 5 мкг на культуру клеток. Для выявления аутоиммунных клеточных реакций в культуру лимфоцитов добавляли инсулин в дозе 0,08 ЕД, диналан – 0,1 мкг, алфлутоп – 0,01 мг. Контролем служила культура, в которую был добавлен физиологический раствор. Значение индекса стимуляции более 1,5 свидетельствовало о наличии сенсibilизации лимфоцитов к антигену; при добавлении к клеткам одного инсулина, ИФР-1 или алфлутопа реакция расценивалась как прямая, явная. В тех случаях, когда сенсibilизацию лимфоцитов к ним выявляли после ингибирования функциональной активности ПГСК или КРГ, обладающих супрессорной активностью, реакция оценивалась как непрямая, косвенная. Для выявления такой реакции в культуру клеток, помимо антигена добавляли ингибитор циклооксигеназы – индометацин (SOPHARMA AD, Болгария, 0,0025 мг на культуру клеток), который снимал супрессивный эффект ПГСК или блокатор H₂-гистаминовых рецепторов – циметидин (Гедеон Рихтер, Венгрия, 0,02 мг на культуру клеток), который подавлял

супрессорную активность КРГ, в результате чего появлялась возможность выявить подавленную *in vivo* аутоиммунную реакцию. Чтобы исключить стимулирующее влияние индометацина и циметидина для контроля их также вносили в культуру клеток в тех же дозах и объеме, но без антигена. При наличии блокированной *in vivo* аутоиммунной реакции она не выявляется при добавлении соответствующего антигена. Если одновременно с антигеном (инсулин) в культуру клеток добавляется индометацин или циметидин, снимающих эффект блокирующих клеток (ПГСК или КРГ), аутоиммунная реакция *in vitro* выявляется, что позволяет предположить наличие аутоиммунной реакции в организме, заблокированной супрессорными клетками.

Клетки культивировались при температуре 37° в течение 72 час (с ФГА) и 96 час (с антигенами). После культивирования, из осадка готовили мазки и вели подсчет клеток, трансформированных в бластные формы.

Исследование было двойным, слепым, рандомизированным. Полученные результаты обработаны с помощью методов вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента и χ^2 . Результаты исследования представлены в виде их средних значений \pm среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$). Различия между группами считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Метаболический синдром по критериям ВНОК (2009) выявлен у 247/285 больных.

Антропометрические данные представлены в таблице 1. Различий ни по одному из исследуемых показателей (ни по уровню выраженности,

ни по частоте встречаемости) у больных различными заболеваниями не выявлено.

Дислипидемия той или иной степени выраженности отмечается во всех исследуемых группах. Различий по уровню общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой степени плотности, триглицеридов между исследуемыми группами не выявлено ($p > 0,05$).

Исследование показателей системы иммунитета выявило снижение пролиферативной активности лимфоцитов периферической крови в ответ на ФГА при всех заболеваниях, ассоциированных с ожирением по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). У больных РМЖ супрессия наиболее выражена: $32,6 \pm 3,2\%$ ($p < 0,001$ при сравнении с больными ДО, контрольной группой и $p < 0,05$ при сравнении с больными ССЗ, ОА, СД 2 типа) (рис.1).

Сенсибилизация лимфоцитов к инсулину и ИФР-1 представлена в табл. 2 и табл. 3. Значительных различий реакции системы на инсулин между исследуемыми группами не отмечено, за исключением увеличения частоты сенсибилизации лимфоцитов к инсулину при РМЖ (табл. 2). Вместе с тем, супрессированная ПГСК и КРГ *in vivo* аутоиммунная реакция на инсулин наблюдается во всех исследуемых группах в отличие от контрольной (табл. 2). Исключение составляют лишь больные доброкачественными опухолями молочной железы.

Выявлено преобладание реакции лимфоцитов на ИФР-1, супрессированной клетками с рецепторами к гистамину у больных РМЖ (табл. 3).

Отмечается прямая корреляция между частотой аутоиммунной реакции лимфоцитов на

Таблица 1. Антропометрические показатели больных остеоартрозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом 2 типа, злокачественными и доброкачественными заболеваниями молочной железы ($M \pm SD$)

Диагноз (N)	ОТ (см)	ИМТ (кг/м ²)	ОТ/рост	ABSI
Остеоартроз (36)	102,0 \pm 11,4	31,0 \pm 4,6	0,65 \pm 0,08	0,084 \pm 0,009
Сердечно-сосудистые заболевания (61)	107,5 \pm 14,1	32,6 \pm 6,2	0,64 \pm 0,08	0,080 \pm 0,005
Сахарный диабет 2 типа (60)	100,9 \pm 12,7	32,2 \pm 5,9	0,62 \pm 0,07	0,079 \pm 0,006
Рак молочной железы (98)	105,7 \pm 17,2	31,6 \pm 4,8	0,65 \pm 0,11	0,082 \pm 0,014
Доброкачественные опухоли молочной железы (30)	106,0 \pm 8,6	31,6 \pm 3,1	0,65 \pm 0,05	0,076 \pm 0,021

Примечание:

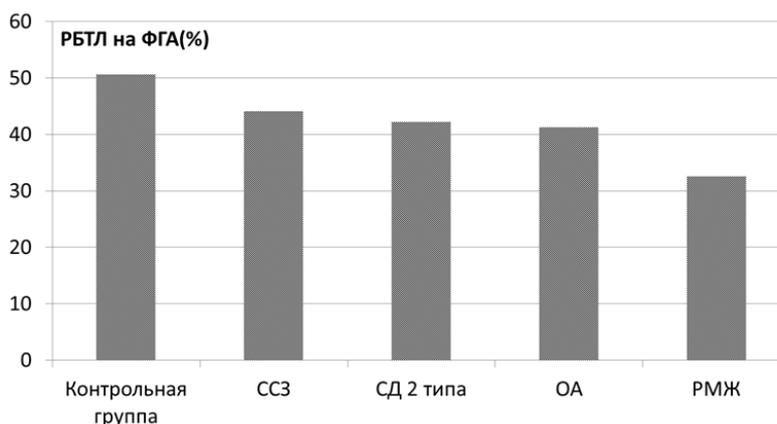
$p > 0,05$

ОТ – окружность талии

ИМТ – индекс массы тела

ОТ/рост – отношение окружности талии к росту

ABSI – индекс, характеризующий форму тела



РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов
 ФГА – фитогемагглютинин
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа
 ОА – остеоартроз
 РМЖ – рак молочной железы

Рис. 1. Проллиферативная активность лимфоцитов в ответ на ФГА при заболеваниях, ассоциированных с висцеральным ожирением

Таблица 2. Частота аутоиммунных реакций на инсулин при различных заболеваниях, ассоциированных с висцеральным ожирением

Диагноз	Сенсибилизация лимфоцитов к инсулину	Сенсибилизация лимфоцитов к инсулину, супрессированная	
		простагландин синтезирующими клетками	клетками с рецепторами к гистамину
Остеоартроз	7/25	9/25*	5/19*
Сердечно-сосудистые заболевания	8/61	20/61**	11/61*
Сахарный диабет 2 типа	8/60	30/60***	20/60**
Рак молочной железы	19/78**	25/75**	17/69***
Доброкачественные опухоли молочной железы	4/19	5/18	2/18
Контрольная группа	1/21	2/21	0/21

В числителе количество больных, имеющих сенсибилизацию к инсулину, в знаменателе – общее количество обследованных

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

*** $p < 0,001$ при сравнении с контрольной группой

инсулин, супрессированной ПГСК и КРГ с антропометрическими показателями, такими как ИМТ, ОТ и ОТ/рост ($r 0,711$). В целом, супрессированная аутоиммунная реакция на инсулин встречается более чем у половины больных заболеваниями, ассоциированными с центральным ожирением (144/239 vs. 2/21, $p < 0,001$ при сравнении с контрольной группой). Этот тип реакции также характерен для нарушения углеводного обмена: у больных остеоартрозом она встречается

у 9 из 18 с нарушениями углеводного обмена и лишь у одного из 10 без нарушений углеводного обмена ($p < 0,05$), аналогичные изменения наблюдаются и при других заболеваниях, ассоциированных с ожирением: ССЗ – 9/26 vs. 2/26 ($p < 0,05$), РМЖ – 11/29 vs. 4/27 ($p < 0,05$). Этот тип реакции наиболее часто встречается и при СД 2 типа – у 59 из 60 обследованных пациентов (рис. 2). Сенсибилизация лимфоцитов к антигенам хряща выявлена у 9/23 больных ОА, при этом,

Таблица 3. Частота аутоиммунных реакций на инсулиноподобный фактор роста-1 при различных заболеваниях, ассоциированных с висцеральным ожирением

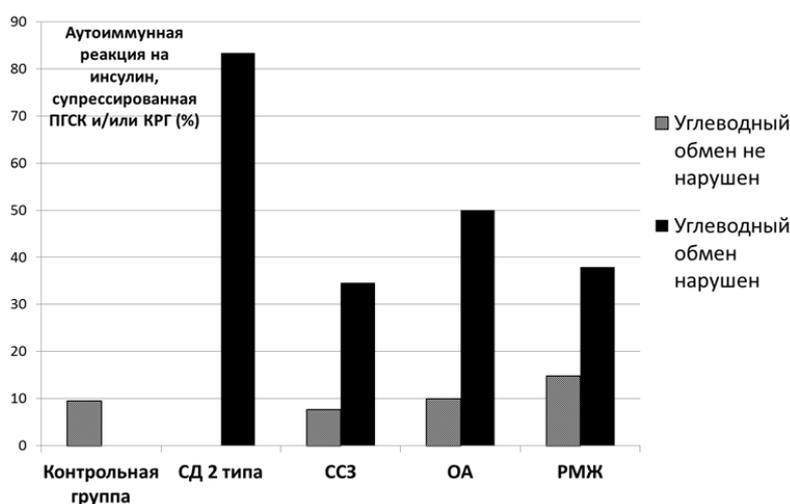
Диагноз	Сенсибилизация лимфоцитов к ИФР-1	Сенсибилизация лимфоцитов к ИФР-1, супрессированная	
		простагландин синтезирующими клетками	клетками с рецепторами к гистамину
Остеоартроз	1/13	3/12	3/12
Сердечно-сосудистые заболевания	6/19	4/17	2/16**
Сахарный диабет 2 типа	10/27	6/24	1/24***
Рак молочной железы	18/58	19/51	25/43
Доброкачественные опухоли молочной железы	0/10*	0/10*	0/10**

В числителе количество больных, имеющих сенсибилизацию к ИФР-1, в знаменателе – общее количество обследованных

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

*** $p < 0,001$ при сравнении с РМЖ



ПГСК – простагландин синтезирующие клетки

КРГ – клетки с рецепторами к гистамину

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

ОА – остеоартроз

РМЖ – рак молочной железы

Рис. 2. Аутоиммунная реакция на инсулин, супрессированная ПГСК и/или КРГ при заболеваниях, ассоциированных с висцеральным ожирением

аутоиммунная реакция чаще встречалась при синовите: 5/7 vs. 4/16 ($p < 0,05$).

Наличие висцерального ожирения при всех заболеваниях (за исключением доброкачественных опухолей молочной железы) сопровождалось более тяжелым течением патологического процесса: более выраженная гипергликемия при СД, больше размер опухоли при РМЖ, более тяжелая степень поражения суставов при ОА и пр.

Обсуждение

Проведенные нами исследования подтверждают данные других исследователей об изменениях системы клеточного иммунитета при ожирении [9, 10].

Снижение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на ФГА (рис. 1) свидетельствует о нарушении функции Т-лимфоцитов и, возможно, обуславливает развитие различных инфекций у этой категории пациентов. Наиболее выраженная

супрессия отмечается у больных РМЖ; являются ли эти изменения первичными, способствующими промоции и прогрессии иницированной злокачественной клетки или вторичными, как результат воздействия уже возникшей опухоли – остается неясным. Однако, несомненно, нарушение функции надзора, осуществляемой клетками иммунной системы, является важным фактором в канцерогенезе, что и подтверждается нашими результатами.

Ожирение не относится к классическим аутоиммунным заболеваниям, так как не соответствует постулатам Witebsky (1961), характерным для этого процесса, и робкие попытки поиска аутоантигена, к которому нарушена толерантность, имеющего патогенетическое значение при ожирении, вряд ли приведут к успеху [13,14]. Однако, с нашей точки, основанной на результатах настоящего исследования, аутоиммунный компонент все же принимает участие в патогенезе ожирения, хотя и косвенно.

Значительных различий по частоте аутоиммунных клеточных реакций на инсулин при ОА, ССЗ и СД 2 типа с контрольной группой обнаружено не было (табл.2 и табл.3). Ранее проведенные исследования свидетельствуют, что этот тип реакций характерен для СД 1 типа и латентного аутоиммунного диабета взрослых, такие пациенты в исследуемой группе отсутствовали. Вместе с тем, привлекает внимание, что у большинства больных ожирением выявляется аутоиммунная реакция на инсулин, супрессированная клетками с рецепторами к гистамину и простагландин синтезирующими клетками (144/239). Следует подчеркнуть, что эти клетки обладают супрессорной активностью и при их блокировке *in vitro*, аутоиммунная реакция на инсулин, которая в организме больного подавлена, проявляется. Следовательно, аутоиммунная клеточная реакция на инсулин в организме развивается, но их блокируют ПГСК и КРГ. И эта, по сути, защитная реакция организма от аутоагрессии является первым шагом в развитии инсулинорезистентности и последующей гиперинсулинемии. С нашей точки зрения это происходит следующим образом: инсулиновые рецепторы располагаются не только на иммунокомпетентных клетках (организм пытается защититься от них повышенной активностью супрессорных клеток), но и на клетках инсулин чувствительных тканей, а именно печени, мышцах и жировой ткани. При этом ПГСК и КРГ блокируют не только инсулиновые рецепторы на сенсibilизированных

иммунокомпетентных клетках, но и рецепторы инсулин чувствительных тканей, что и является первопричиной инсулинорезистентности. О таком развитии событий свидетельствуют профилактический эффект препаратов, влияющих на супрессорные клетки в развитии осложнений СД 2 типа, а также нарушение углеводного обмена, наблюдаемое у пациентов со всеми формами заболеваний, ассоциированных с ожирением (рис.2). Первопричина инсулинорезистентности до конца не выяснена, предполагаются нарушения на пострецепторном уровне инсулин чувствительных тканей, однако, не исключены и рецепторные изменения, возможно, система иммунитета играет роль в ее развитии.

Значение супрессированных аутоиммунных реакций в генезе метаболических нарушений подтверждает и их ассоциация с рядом антропометрических показателей, характеризующих ожирение (ИМТ, ОТ, ОТ/рост). Таким образом, не исключается их роль в развитии метаболических нарушений.

Анализ результатов исследования клеточного иммунитета при заболеваниях, где ожирение является одним из факторов, усугубляющих течение заболевания (ОА, РМЖ у женщин в период менопаузы), показал некоторые особенности. Так, аутоиммунная реакция на инсулин, супрессированная ПГСК и /или КРГ у лиц с ДО не отличается от показателей контрольной группы, что, возможно, связано с тем, что в этой группе пациентов абдоминальное ожирение не всегда сопровождается развитием метаболического синдрома.

Гиперинсулинемия способствует увеличению уровня ИФР-1, что обусловлено общими рецепторами для инсулина и ИФР-1, это ведет к увеличению уровня последнего, а как известно оба эти фактора играют роль в канцерогенезе [18]. Аутоиммунная реакция на ИФР-1 увеличена при ССЗ, СД 2 типа и РМЖ, для установления значения этого явления необходимо проведение проспективного когортного исследования, так как эти заболевания достаточно тесно взаимосвязаны. Заслуживающим внимания является факт протекции аутоиммунной реакции на ИФР-1, супрессированной КРГ при РМЖ: размеры опухоли у этой группы пациентов по классификации TNM были значительно меньше, чем у остальных пациентов, это явление также требует дальнейшего исследования.

Аутоиммунная реакция на антигены хряща при ОА ассоциируется с синовитом, при этом, следует подчеркнуть, что супрессированная

аутоиммунная реакция на инсулин, ассоциированная с метаболическими нарушениями, также преобладает в этой группе пациентов. Возможно, метаболические нарушения способствуют развитию ОА, а присоединение аутоиммунных реакций на антигены хряща приводят к развитию синовита.

Таким образом, при различных заболеваниях, ассоциированных с висцеральным ожирением отмечаются однотипные изменения клеточного иммунитета (снижение пролиферативной активности лимфоцитов периферической крови в ответ на ФГА, наличие аутоиммунной реакции на инсулин, супрессированной простагландин синтезирующими клетками и клетками с рецепторами к гистамину, что предполагает их значимость в развитии патологического процесса. Значимость сенсбилизации лимфоцитов к ИФР-1, антигенам хряща для организма требует дальнейших исследований.

Литература

1. Аметов А.С. Ожирение – эпидемия XXI века. Тер арх. 2002; 10: 5-7.
2. Куликов Е.П., Рязанцев М.Е., Зубарева Т.П. и др. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в Рязанской области в 2004-2014 годах. Росс мед-биол. вестн. Им. Акад. И.П. Павлова. 2015; 4: 109-115.
3. Якушин С.С., Филипов Е.В. Основные направления первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Наука молодых. 2014; 4: 55-68.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения. Ожирение и метаболизм. 2004; 1: 3-9.
5. Информационный бюллетень ВОЗ №31, август 2014. Ожирение и избыточный вес. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
6. Сахарный диабет: диагностика, лечение профилактика. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Москва, ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2011, 808 с.
7. Rocha VZ, Folco EJ. Inflammatory concepts of obesity. Review article 2011. Available from: <http://www.biomedsearch.com/nih/Inflammatory-concepts- obesity/21837268.html>.
8. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. J.Clin.Invest. 2006; 116: 1793-1801.
9. Kintscher U, Hartge M, Hess K, et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008; 28: 1304-1310.
10. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. Nat Med. 2009; 15: 914-920.
11. Patel P.S., Buras E.D., Balasubramanyam A. The Role of the immune system in obesity and insulin resistance. Journal of Obesity. 2013, Article ID 616193, 9 p. Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/616193>
12. Winer DA, Winer S, Shen L, et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. Nat Med. 2011;17: 610-617.
13. Itariu BK, Stulnig TM. Autoimmune aspects of type 2 diabetes mellitus - a mini-review. Gerontology. 2014; 60:189-96.
14. Winer S, Paltser G, Yin Chan, et al. Obesity predisposes to Th17 bias. Europ J Immunol. 2009; 39: 2629–2635.
15. Atkinson R.L. Viruses as an etiology of obesity. Mayo Clin. Proc., 2007, Vol. 82, pp.1192-1198.
16. Асфандиярова Н.С., Шатров В.В., Гарипов Г.К. Сенсбилизация лимфоцитов к антигенам вирусов семейства Paramyxoviridae при сахарном диабете. Пробл.эндокринолог. 2006;6:18-21.
17. Krakauer NY, Krakauer JC (2012) A New Body Shape Index Predicts Mortality Hazard Independently of Body Mass Index. PLoS ONE 7(7): e39504. doi:10.1371/journal.pone.0039504. Режим доступа: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0039504>
18. McTiernan A. Obesity and cancer: the risks, science, and potential management strategies. Oncology. 2005; 19: 871-881.

Сведения об авторе:

Асфандиярова Н.С. – д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии РязГМУ 390044, г. Рязань, ул. Костычева, дом 7, кв. 148, тел.: 8-910-624-82-14, E-mail: n.asfandiyarova2010@yandex.ru, Fax (РязГМУ): 7-4912-44-08-08

Поступила 28.11.2016 г.