

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616-008.9-005.1-08-097-053

Сумеркина В.А., Головнева Е.С., Телешева Л.Ф.

## Роль нарушений гемостаза и гуморального иммунитета в развитии метаболического синдрома у лиц молодого возраста

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, Челябинск, Россия, ул. Воровского, д. 64

**Введение.** Основными патогенетическими механизмами формирования метаболического синдрома (МС) являются инсулинорезистентность и дисфункция висцеральной жировой ткани. Роль изменений гемостаза, системного клеточного и гуморального иммунитета в прогрессии абдоминального ожирения (АО) и формировании МС не изучена. **Цель исследования** – изучение особенностей гемостаза и гуморального иммунитета при АО и МС у лиц молодого возраста.

**Методика.** Обследованы 244 пациента молодого возраста (18-45 лет) с АО и МС, распределённых в 4 группы: 1-я группа (группа сравнения) – условно здоровые лица без АО, избытка массы тела и дополнительных критериев МС ( $n=71$ ); 2-я группа (АО) – пациенты с изолированным АО ( $n=32$ ); 3-я ( $n=63$ ) – пациенты с АО и 1 из признаков МС (АО+1); 4-я ( $n=78$ ) – пациенты с МС. Определяли показатели тромбоцитарного, плазменного гемостаза, антикоагулянтной и фибринолитической систем, концентрацию цитокинов.

**Результаты.** При изолированном АО установлено повышение содержания фибриногена, снижение уровня антикоагулянта TFPI, повышение Д-димера. В группе пациентов АО+1 выявлено повышение фибриногена, РФМК, Д-димера, PAI-1 и удлинение эуглобулинового фибринолиза. При МС обнаружено повышение фибриногена и антикоагулянта TFPI, замедление эуглобулинового фибринолиза, угнетение активности плазминогена, рост концентрации PAI-1, РФМК, Д-димера. Содержание цитокинов IL-2, IL-4 и IFN- $\gamma$  в группах АО, АО+1 и МС было ниже, чем в группе сравнения. При МС установлено повышение концентрации IL-6, IL-10 и MCP-1.

**Заключение.** У лиц молодого возраста с изолированным АО зафиксирована активация коагуляционного гемостаза. Прогрессирование АО сочетается с угнетением активности фибринолитической системы. Охарактеризованы изменения антикоагулянтного потенциала у лиц молодого возраста с АО и МС – снижение уровня TFPI при изолированном АО и повышение – при МС. Нарушения гуморального иммунитета у лиц молодого возраста фиксируются уже при изолированном АО и проявляются снижением уровня цитокинов IL-2, IL-4 и IFN- $\gamma$ . Описанные изменения характерны в том числе для лиц с комбинацией АО с одним из компонентов МС, а при МС сочетаются с повышением уровня IL-6, IL-10 и MCP-1.

**Ключевые слова:** метаболический синдром; абдоминальное ожирение; гемостаза; цитокины

**Для цитирования:** Сумеркина В.А., Головнева Е.С., Телешева Л.Ф. Роль нарушений гемостаза и гуморального иммунитета в развитии метаболического синдрома у лиц молодого возраста. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67(4): 36-46.

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.04.36-46

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Сумеркина В.А., Головнева Е.С., Телешева Л.Ф.; сбор и обработка материала – Сумеркина В.А.; подготовка иллюстративного материала – Сумеркина В.А.; статистическая обработка материала – Сумеркина В.А.; написание текста – Сумеркина В.А., Головнева Е.С.; редактирование – Телешева Л.Ф. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

**Для корреспонденции:** Сумеркина Вероника Андреевна, e-mail: veronika.sumerkina@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.09.2023

Принята к печати 19.10.2023

Опубликована 27.12.2023

Sumerkina V.A., Golovneva E.S., Telesheva L.F.

## The role of disordered hemostasis and humoral immunity in the development of metabolic syndrome in young adults

South Ural State Medical University,  
Vorovskogo St. 64, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

The major pathogenetic mechanisms of metabolic syndrome (MetS) are insulin resistance and visceral adipose tissue dysfunction. The role of changes in hemostasis and systemic cellular and humoral immunity in the progression of abdominal obesity (AO) and the development of MetS has not been studied. **Aim:** To study the features of hemostasis and humoral immunity in AO and MetS in young adults.

**Methods.** 244 young adults (18-45 years old) with AO and MetS were studied. The patients were divided into 4 groups: group 1 (comparison group), healthy individuals without AO, excessive body weight or additional criteria for MetS ( $n=71$ ); group 2 (AO), patients with isolated AO ( $n=32$ ); group 3 (AO+1), patients with AO and one criterion for MetS ( $n=63$ ); and group 4 (MetS), patients with MetS ( $n=78$ ). Parameters of platelet hemostasis, coagulation, anticoagulant and fibrinolytic systems, and cytokines concentrations were determined. Statistical analyses were performed.

**Results.** Patients with isolated AO had increased concentrations of fibrinogen and D-dimer and decreased concentrations of the anticoagulant TFPI. Patients of group AO+1 had increased concentrations of fibrinogen, SFMC, D-dimer, and PAI-1 and a prolonged euglobulin clot lysis time. Patients with MetS had increased fibrinogen, PAI-1, SFMC, D-dimer and the anticoagulant TFPI, prolonged fibrinolysis, and inhibited plasminogen activity. Changes in cytokines in all groups were characterized by decreased levels of IL-2, IL-4 and IFN- $\gamma$  whereas in MetS, these changes were combined with increased levels of IL-6, IL-10, and MCP-1.

**Conclusions.** 1. The activation of coagulation hemostasis was observed in young adults with isolated AO. The progression of AO was associated with inhibition of the fibrinolytic system activity. In young people with AO and MetS, the changes in the anticoagulant potential were evident as decreased TFPI in isolated AO and increased TFPI in MetS. 2. Changes in humoral immunity in young adults were observed already in isolated AO and were manifested by decreased cytokines IL-2, IL-4, and IFN- $\gamma$ . These changes are also typical for individuals with a combination of AO with one of the MetS components, and in the MetS group they were associated with increased levels of IL-6, IL-10 and MCP-1.

**Keywords:** metabolic syndrome; abdominal obesity; hemostasis; cytokines

**For citation:** Sumerkina V.A., Golovneva E.S., Telesheva L.F. The role of disordered hemostasis and humoral immunity in the development of metabolic syndrome in young adults. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(4): 36-46. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.04.36-46

**Author's contribution:** concept and design of the study – Sumerkina V.A., Golovneva E.S., Telesheva L.F.; collection and processing of material – Sumerkina V.A.; preparation of illustrative material – Sumerkina V.A.; statistical processing – Sumerkina V.A.; text writing – Sumerkina V.A., Golovneva E.S.; editing – Telesheva L.F. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For correspondence:** **Veronika A. Sumerkina**, PhD, Leading Researcher of Central Research Laboratory, FSBEI HE «South-Ural State Medical University» MOH Russia, 64, Vorovskogo st., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation, e-mail: veronika.sumerkina@mail.ru

### Information about the authors:

Sumerkina V.A., <https://orcid.org/0000-0003-4842-0875>

Golovneva E.S., <https://orcid.org/0000-0002-6343-7563>

Telesheva L.F., <https://orcid.org/0000-0002-7884-9675>

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

Received 09.09.2023

Accepted 19.10.2023

Published 27.12.2023

### Список сокращений:

МС – метаболический синдром

ИР – инсулинорезистентность

ВЖТ – висцеральная жировая ткань

АО – абдоминальное ожирение

VAI – индекс висцерального ожирения

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

РАI – ингибитор активатора плазминогена I типа

TFPI – ингибитор пути тканевого фактора

MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1

TyG – индекс инсулинорезистентности

## Введение

Метаболический синдром (МС) – кластер ведущих факторов кардиометаболического риска [1]. В 1988 г. G. Reaven показал, что основным механизмом патогенеза МС является инсулинорезистентность (ИР) [2]. Вместе с тем существуют альтернативные научные гипотезы, свидетельствующие о центральной роли висцеральной жировой ткани (ВЖТ) в регуляции метаболизма [3]. Доказано, что избыток ВЖТ и сопутствующие структурно-функциональные нарушения вызывают повышение метаболической активности адипоцитов и изменение профиля синтезируемых жировыми клетками медиаторов. Указанные процессы относят к дисфункции ВЖТ [4, 5]. В качестве маркера нарушения функции и распределения жировой ткани используют индекс висцерального ожирения VAI (visceral adiposity index), учитывающий окружность талии, индекс массы тела, концентрацию глюкозы и триглицеридов [6, 7].

В настоящее время достигнуты успехи в понимании механизмов развития отдельных компонентов МС, в то же время этиология и патогенез МС полностью не изучены. Так, патогенетические закономерности возникновения и развития временных связей между АО и остальными компонентами МС до сих пор не раскрыты. Существуют дискуссионные вопросы о причинно-следственных отношениях различных компонентов МС и их патофизиологической интеграции. Кроме того, механизмы инициирования артериальной гипертензии, дислипидемии и ИР при АО и последующей их прогрессии изучены не достаточно.

Ранее нами было показано, что переход АО в МС развивается на фоне прогрессирования ИР, дисфункции ВЖТ и дисбаланса адипокинов (лептин и адипонектин) и сочетается с нарастанием количества жировой ткани (от избыточной массы тела при АО до ожирения I степени при МС) [8]. Известно, что каждый из компонентов МС (артериальная гипертензия, гипергликемия, дислипидемия) ассоциирован с повреждением эндотелия и гемостазиологическими нарушениями [9], а наличие у пациента ожирения и МС повышает риск тромботических событий. Вопрос о роли нарушений гемостаза в формировании МС в научном сообществе не рассматривался.

МС является хроническим воспалительным процессом, тем не менее большинство современных исследований в области иммунологии ожирения сосредоточено на особенностях развития локальных изменений в жировой ткани [10, 11]. В качестве ведущих триггеров воспаления при ожирении рассматривают тканевую гипоксию, механический стресс, накопление сво-

бодных жирных кислот [12]. Механизм формирования иммунной дисфункции при расстройствах метаболизма ассоциирован с нарушением процессов межклеточной кооперации и взаимодействия различных звеньев иммунной системы. Данные литературы об особенностях системного гуморального и клеточного иммунитета при МС неоднозначны [13, 14]. Наличие локальных иммунных изменений в жировой ткани при её избытке позволяет выдвинуть предположение о том, что системные нарушения клеточного и гуморального иммунитета могут быть зафиксированы уже при изолированном АО и приобретают более выраженный характер при длительном течении АО и его прогрессии в МС. Однако в литературе не обсуждается вопрос первичности иммунных нарушений при АО и МС.

**Цель исследования** – изучение особенностей гемостаза и гуморального иммунитета при АО и МС у лиц молодого возраста.

## Методика

Исследование выполнено на 244 лицах обоего пола 18–45 лет, обратившихся на амбулаторный приём к терапевту или кардиологу в МБУЗ ГKB №11 г. Челябинска в 2013–2017 гг. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ (протокол № 11 от 09.11.2013). Критерии включения: наличие АО в соответствии с Национальными рекомендациями «Диагностика и лечение метаболического синдрома» Российского кардиологического общества, 2009 [1] – окружность талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин, информированное согласие пациента. Критерии исключения: беременность, лактация; синдром поликистозных яичников; сахарный диабет и другие эндокринные заболевания на момент обследования или в анамнезе; симптоматические артериальные гипертензии, III стадия артериальной гипертензии, декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания; венозный тромбоз на момент обследования или в анамнезе; онкологические заболевания на момент обследования или в анамнезе; туберкулёз; ВИЧ-инфекция; парентеральные вирусные гепатиты; психические заболевания; острые и хронические воспалительные заболевания в период обострения; приём гормональных, антитромботических, антигипертензивных препаратов; отказ от участия в исследовании.

Пациенты были распределены в 4 группы: группа сравнения ( $n=71$ ) – пациенты без АО, избытка массы тела и дополнительных критериев МС (условно здоровые лица); группа АО ( $n=32$ ) – пациенты с АО без дополнительных критериев МС (изолированное АО); группа АО+1 ( $n=63$ ) – пациенты с сочетанием

АО и 1 из дополнительных критериев МС; группа МС ( $n=78$ ) – пациенты с МС. В соответствии с Национальными рекомендациями «Диагностика и лечение метаболического синдрома» Российского кардиологического общества, 2009 МС диагностировали при сочетании АО (окружность талии  $>80$  см у женщин и  $>94$  см у мужчин) с любыми 2 дополнительными критериями: артериальная гипертензия (артериальное давление  $>140/90$  мм рт. ст.); повышение концентрации триглицеридов ( $>1,7$  ммоль/л); снижение концентрации холестерина ЛПВП (ХсЛПВП) ( $<1,0$  ммоль/л у мужчин;  $<1,2$  ммоль/л у женщин); повышение концентрации холестерина ЛПНП (ХсЛПНП) ( $>3,0$  ммоль/л); повышение концентрации глюкозы натощак ( $> 6,1$  ммоль/л).

Лабораторные исследования выполнены по международным правилам работы с биоматериалом людей. Исследование системы гемостаза проводили в плазме крови, стабилизированной цитратом натрия 3,2%. Показатели агрегации тромбоцитов определяли в богатой тромбоцитами плазме на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов ЛА 230-2 (Биола, Россия): степень агрегации – турбидиметрическим оптическим методом по Борну, размер агрегатов – флукуационным методом З.А. Габбасова [15]. Изучали спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов. В качестве индукторов использовали раствор адреналина в конечной концентрации 60 мкМ, раствор АДФ в конечной концентрации 10 мкМ и раствор коллагена в конечной концентрации 2 мг/мл (Технология-Стандарт, Россия). Определение показателей гемостаза (активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время, фибриноген, активность антитромбина III, активность плазминогена, Хагеман-зависимый фибринолиз, эуглобулиновый фибринолиз, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК)) выполняли в соответствии с рекомендациями производителей наборов реактивов (Технология-Стандарт, Россия) на автоматическом коагулометре СА-560 (Sysmex, Япония). Уровень Д-димера (Technoclone, Австрия) определяли в сыворотке крови на микропланшетном ридере 680 (Bio-Rad, США). Содержание ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) (Bender MedSystems, Австрия) и ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) (AssayPro, Чехия) определяли в сыворотке крови на автоматическом биохимическом и иммуноферментном анализаторе Analette Biochem (НТИ, США).

Концентрацию цитокинов IL-1 $\beta$ , 2, 4, 6, 8, 10; IFN- $\alpha$ ,  $\gamma$ ; TNF- $\alpha$  определяли в сыворотке крови на автоматическом иммуноферментном анализаторе Personal Lab

(Adaltis, Италия). МСР-1 определяли на иммуноферментном анализаторе Вектор-Бест, Россия.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10 (StatSoft, Inc., 2011, США). Нормальность распределения данных определяли с помощью описательной статистики, графически и статистических критериев Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Количественные признаки выражали в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения  $M \pm \sigma$  (при нормальном распределении признака). При описании данных, распределение которых отличалось от нормального, использованы медиана (Me), первый и третий квартили [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]. Для определения различия сравниваемых независимых выборок использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, апостериорное сравнение групп выполнено с помощью критерия Манна-Уитни. Статистические взаимосвязи изучали при помощи непараметрических методов корреляции рангов по Спирмену и Кенделу. Для всех видов анализа критическим уровнем значимости считали значения  $p < 0,05$ .

## Результаты

При изучении особенностей гемостаза в группе пациентов с изолированным АО были установлены изменения плазменного (повышение уровня фибриногена) и антикоагулянтного (снижение TFPI) звеньев в сочетании с тромбинемией и активацией фибринолиза, о чём свидетельствует повышение Д-димера (табл. 1). В группе пациентов АО+1 наблюдались гиперкоагуляционные изменения: повышение фибриногена, РФМК и Д-димера, удлинение времени эуглобулинового фибринолиза, увеличение концентрации PAI-1.

У пациентов с МС обнаружено повышение концентрации фибриногена и антикоагулянта TFPI на фоне тромбинемии в сочетании с изменениями фибринолитической системы (замедление эуглобулинового фибринолиза, угнетение активности плазминогена, рост концентрации PAI-1, Д-димера).

В исследуемых группах у пациентов мы не выявили изменений в тромбоцитарном звене.

Для изучения взаимосвязи состояния гемостаза и компонентов МС, инсулинорезистентности, дисфункции ВЖТ и профиля адипокинов был выполнен корреляционный анализ (табл. 2).

У пациентов с изолированным АО статистически значимых корреляционных связей между вышеперечисленными параметрами установлено не было.

Таблица 1/ Table 1

Показатели гемостаза у пациентов с АО и МС, M±σ; Me (Q<sub>25%</sub> - Q<sub>75%</sub>)

Hemostasis indicators in patients with AO and MetS, M±σ; Me (Q<sub>25%</sub> - Q<sub>75%</sub>)

| Показатель<br>Indicator  | Группа<br>сравнения<br>(группа 1, n=71)<br>Comparison<br>group (group 1,<br>n=71) | АО<br>(группа 2,<br>n=32)<br>АО (group 2,<br>n=32) | АО+1<br>(группа 3,<br>n=63)<br>АО+1<br>(group 3,<br>n=63) | МС<br>(группа 4,<br>n=78)<br>MetS (group<br>4, n=78) | Статистическая зна-<br>чимость различий<br>Statistical significance<br>of differences<br>p / P            |
|--|---|--|---|--|---|
| Спонтанная агрегация, у.е.<br>Spontaneous aggregation, units                     | 0,24<br>(0,07-0,37)   | 0,32<br>(0,17-0,48)                                | 0,27<br>(0,14-0,54)                                       | 0,24<br>(0,12-0,41)                                  | n/з<br>n/s  |
| АДФ-индуцированная агрегация, %<br>ADP-induced aggregation, %                    | 66±10   | 64±10  | 66±13   | 64±10  | n/з<br>n/s  |
| АДФ-индуцированная агрегация, у.е.<br>ADP-induced aggregation, units             | 14,7<br>(11,0-19,4)   | 14,1<br>(10,1-16,9)                                | 15,1<br>(12,5-18,1)                                       | 14,1<br>(10,4-17,2)                                  | n/з<br>n/s  |
| Адреналин-индуцированная агрегация, %<br>Adrenalin-induced aggregation, %        | 59±13   | 57±11  | 56±14   | 56±13  | n/з<br>n/s  |
| Адреналин-индуцированная агрегация, у.е.<br>Adrenalin-induced aggregation, units | 12,9<br>(10,4-15,6)   | 11,4<br>(10,0-13,3)                                | 12,7<br>(10,4-16,5)                                       | 11,9<br>(9,7-15,5)                                   | n/з<br>n/s  |
| Коллаген-индуцированная агрегация, %<br>Collagen-induced aggregation, %          | 70±11   | 70±10  | 68±12   | 68±11  | n/з<br>n/s  |
| Коллаген-индуцированная агрегация, у.е.<br>Collagen-induced aggregation, units   | 15,4<br>(12,5-17,8)   | 12,9<br>(10,5-14,8)                                | 13,8<br>(12,1-17,0)                                       | 14,1<br>(10,4-17,0)                                  | n/з<br>n/s  |
| АПТВ, с<br>АРТТ, s   | 36,8±4,4  | 36,5±3,5   | 36,1±5,3  | 36,1±5,3   | n/з<br>n/s  |
| МНО<br>INR   | 1,0±0,1   | 1,1±0,1  | 1,1±0,1   | 1,1±0,1  | n/з<br>n/s  |
| Тромбиновое время, с<br>Thrombin time, s   | 16,7<br>(15,7-17,7)   | 16,4<br>(15,6-17,3)                                | 16,4<br>(15,6-17,2)                                       | 16,6<br>(16,0-17,7)                                  | n/з<br>n/s  |
| Фибриноген, г/л<br>Fibrinogen, g/l   | 3,2<br>(2,9-3,9)  | 3,8<br>(3,3-4,4)                                   | 3,8<br>(3,2-4,1)  | 4,0<br>(3,8-4,8)                                     | P <sub>1-2</sub> =0,006<br>P <sub>1-3</sub> =0,002<br>P <sub>1-4</sub> <0,0001                            |
| Активность антитромбина III, %<br>Antithrombin III activity, %                   | 104<br>(94-111)   | 108<br>(94-112)                                    | 105<br>(95-111)   | 104<br>(95-111)                                      | n/з<br>n/s  |
| ТФPI, нг/мл<br>TFPI, ng/ml   | 93<br>(45-137)  | 55<br>(38-89)                                      | 103<br>(44-133)   | 123<br>(93-163)                                      | P <sub>1-2</sub> =0,040<br>P <sub>1-4</sub> =0,041<br>P <sub>2-4</sub> =0,002                             |
| Хагеман-зависимый фибринолиз, мин<br>Hageman dependent fibrinolysis, min         | 8<br>(7-11)   | 9<br>(7-10)  | 10<br>(8-11)  | 10<br>(8-12)   | n/з<br>n/s  |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин<br>Euglobulin fibrinolysis, min                   | 200<br>(180-280)  | 240<br>(200-265)                                   | 250<br>(200-290)  | 280<br>(220-310)                                     | P <sub>1-3</sub> =0,010<br>P <sub>1-4</sub> =0,0001<br>P <sub>2-4</sub> =0,016                            |
| РФМК, мг/%<br>SFMC, mg/%   | 4,0<br>(3,0-5,0)  | 4,8<br>(3,0-7,0)                                   | 5,0<br>(3,0-7,0)  | 6,0<br>(4,5-8,0)                                     | P <sub>1-3</sub> =0,008<br>P <sub>1-4</sub> <0,0001<br>P <sub>2-4</sub> =0,025<br>P <sub>3-4</sub> =0,014 |
| Активность плазминогена, %<br>Plasminogen activity, %                            | 117<br>(100-130)  | 118<br>(101-132)                                   | 111<br>(98-126)   | 102<br>(92-117)                                      | P <sub>1-4</sub> =0,003<br>P <sub>2-4</sub> =0,021  |
| Д-димер, нг/мл<br>D-dimer, ng/ml   | 41<br>(25-56)   | 66<br>(29-111)                                     | 66<br>(38-155)  | 60<br>(40-105)                                       | P <sub>1-2</sub> =0,047<br>P <sub>1-3</sub> =0,032<br>P <sub>1-4</sub> =0,048                             |
| РАI-1, нг/мл<br>РАI-1, ng/ml   | 304,6<br>(223,6-413,0)  | 348,8<br>(227,9-478,2)                             | 433,9<br>(276,1-587,5)                                    | 467,6<br>(309,5-626,9)                               | P <sub>1-3</sub> =0,005<br>P <sub>1-4</sub> =0,001<br>P <sub>2-4</sub> =0,040                             |

Примечание: н/з – различия статистически не значимые (p>0,05).

Note: n/s – the differences are statistically no significant (p>0,05).



В группе АО+1 была определена взаимосвязь между наличием артериальной гипертензии и концентрацией Д-димера, между соотношением лептин / адипонектин и уровнем РФМК. Повышенный уровень фибриногена при МС был ассоциирован с триглицеридами, адипонектином, индексом инсулинорезистентности TuG. Установлена положительная корреляция между маркером тромбинемии РФМК, гликозилированным гемоглобином и наличием артериальной гипертензии. Д-димер коррелировал с соотношением лептин/адипонектин. Установлена прямая зависимость увеличения тромбинового времени с возрастанием концентрации ХсЛПВП.

Анализ уровня цитокинов показал снижение IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$  относительно группы сравнения у пациентов с изолированным АО, а также в группах АО+1 и МС (табл. 3). При МС установлено повышение концентрации IL-6 и IL-10 относительно всех других исследуемых групп. Уровень MCP-1 при МС был выше, чем в группе сравнения и при изолированном АО. Концентрация цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-8, IFN- $\alpha$  и TNF- $\alpha$  не имела статистически значимых межгрупповых различий.

Был выполнен корреляционный анализ между концентрацией цитокинов и компонентами МС, инсулинорезистентностью, дисфункцией ВЖТ, профилем адипокинов (табл. 4).

Таблица 2/ Table 2

**Корреляция гемостазиологических показателей, компонентов МС, ИР и адипокинов у пациентов с АО и МС, r<sub>s</sub>****Correlations of hemostasis indicators with MetS components, insulin resistance, profile of adipokines in patients with AO and MetS, r<sub>s</sub>**

| Показатель, группа<br>Indicator, group                             | Тромбиновое время, с /<br>Thrombin time, s | Фибриноген, г/л /<br>Fibrinogen, g/l  | РФМК, мг/% /<br>SFMC, mg/%            | Д-димер, нг/мл /<br>D-dimer, ng/ml    |                                       |
|--|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| HbA1C, %   | АО+1                                       | -0,06; <i>p</i> =0,669                | 0,02;<br><i>p</i> =0,901              | 0,11;<br><i>p</i> =0,406              | 0,03;<br><i>p</i> =0,843              |
|  | МС /<br>MetS                               | 0,16;<br><i>p</i> =0,173              | 0,47;<br><i>p</i> =0,054              | <b>0,29;</b><br><b><i>p</i>=0,011</b> | -0,02; <i>p</i> =0,867                |
| ХсЛПВП, ммоль/л<br>HDL, mmol/l                                     | АО+1                                       | 0,11;<br><i>p</i> =0,415              | 0,17;<br><i>p</i> =0,193              | 0,08;<br><i>p</i> =0,534              | 0,18;<br><i>p</i> =0,163              |
|  | МС /<br>MetS                               | <b>0,31;</b><br><b><i>p</i>=0,007</b> | 0,19;<br><i>p</i> =0,094              | 0,21;<br><i>p</i> =0,073              | -0,06; <i>p</i> =0,634                |
| Триглицериды, ммоль/л<br>Triglyceride, mmol /l                     | АО+1                                       | 0,06;<br><i>p</i> =0,651              | -0,05; <i>p</i> =0,713                | 0,05;<br><i>p</i> =0,726              | -0,12; <i>p</i> =0,346                |
|  | МС /<br>MetS                               | 0,14;<br><i>p</i> =0,230              | <b>0,25;</b><br><b><i>p</i>=0,031</b> | -0,16; <i>p</i> =0,180                | 0,04;<br><i>p</i> =0,752              |
| Наличие артериальной<br>гипертензии<br>Hypertension                | АО+1                                       | 0,15;<br><i>p</i> =0,248              | 0,02;<br><i>p</i> =0,853              | 0,09;<br><i>p</i> =0,474              | <b>0,29;</b><br><b><i>p</i>=0,026</b> |
|  | МС /<br>MetS                               | 0,42;<br><i>p</i> =0,054              | 0,12;<br><i>p</i> =0,284              | <b>0,23;</b><br><b><i>p</i>=0,048</b> | 0,15;<br><i>p</i> =0,890              |
| TuG – индекс<br>инсулинорезистентности<br>Insulin resistance index | АО+1                                       | 0,11;<br><i>p</i> =0,409              | -0,02; <i>p</i> =0,885                | 0,08;<br><i>p</i> =0,521              | -0,12; <i>p</i> =0,344                |
|  | МС /<br>MetS                               | 0,14;<br><i>p</i> =0,230              | <b>0,28;</b><br><b><i>p</i>=0,016</b> | -0,11; <i>p</i> =0,348                | 0,05;<br><i>p</i> =0,650              |
| Адипонектин, мкг/мл<br>Adiponectin, mcg/ml                         | АО+1                                       | -0,07; <i>p</i> =0,618                | 0,06;<br><i>p</i> =0,651              | -0,07; <i>p</i> =0,617                | 0,05;<br><i>p</i> =0,679              |
|  | МС /<br>MetS                               | -0,07; <i>p</i> =0,641                | <b>-0,39; <i>p</i>=0,005</b>          | -0,04; <i>p</i> =0,771                | -0,06; <i>p</i> =0,669                |
| Лептин / адипонектин, нг/мкг<br>Leptin / Adiponectin, ng/mcg       | АО+1                                       | 0,16;<br><i>p</i> =0,199              | 0,25;<br><i>p</i> =0,055              | <b>0,27;</b><br><b><i>p</i>=0,040</b> | -0,22; <i>p</i> =0,089                |
|  | МС /<br>MetS                               | 0,18;<br><i>p</i> =0,222              | 0,39;<br><i>p</i> =0,054              | 0,05;<br><i>p</i> =0,730              | <b>0,32;</b><br><b><i>p</i>=0,026</b> |

**Примечание.** Жирным шрифтом выделены статистически значимые корреляционные связи (*p*<0,05).

**Note.** Statistically significant correlations are highlighted (*p*<0,05).

У пациентов с изолированным АО не зафиксировано статистически значимых ассоциаций уровней цитокинов с другими исследуемыми параметрами.

В группе пациентов АО+1 определена положительная корреляционная связь уровня IL-4 и ХсЛПВП, отрицательная взаимосвязь между концентрацией IL-4 и наличием артериальной гипертензии.

У пациентов с МС концентрация цитокинов взаимосвязана с компонентами МС, маркерами ИР, дисфункции ВЖТ. Уровень IL-4 положительно коррелирует с антиатерогенной фракцией ХсЛПВП и отрицательно с концентрацией лептина и наличием артериальной гипертензии. Концентрация IL-6 положительно взаимосвязана с HbA1C. Содержание IFN-γ разнонаправленно взаимосвязано с атерогенной фракцией холестерина

ХсЛПНП (отрицательная корреляционная связь) и антиатерогенной фракцией холестерина ХсЛПВП (положительная корреляционная связь), а также с лептином. Определены взаимосвязи МСР-1 с концентрацией глюкозы, триглицеридов, маркерами инсулинорезистентности (Тг/ХсЛПВП и TuG) и дисфункции ВЖТ (VAI).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об ассоциации содержания цитокинов с гемостазиологическими изменениями в группе пациентов с МС. Уровни IL-2 и IL-4 были отрицательно взаимосвязаны с эуглобулиновым фибринолизом ( $r_s = -0,32$ ;  $p = 0,008$  и  $r_s = -0,24$ ;  $p = 0,046$ , соответственно). Повышенный уровень IL-6 у пациентов с МС был ассоциирован с маркером тромбинемии РФМК ( $r_s = 0,352$ ;  $p = 0,034$ ).

Таблица 3/Table 3

**Концентрация цитокинов у пациентов с АО и МС, Ме (Q<sub>25%</sub> – Q<sub>75%</sub>)**  
**Concentration of cytokines in patients with AO and MetS, Me (Q<sub>25%</sub> – Q<sub>75%</sub>)**

| Показатель, пг/мл<br>Indicator, pg/ml | Группа сравнения<br>(группа 1, n=71) /<br>Comparison group<br>(group 1, n=71) | АО (группа 2,<br>n=32) / АО (group<br>2, n=32) | АО+1<br>(группа 3, n=63) /<br>АО+1 (group 3,<br>n=63) | МС<br>(группа 4, n=78) /<br>MetS (group 4,<br>n=78) | Статистическая значимость различий /<br>Statistical significance<br>of differences<br>p / P |
|---------------------------------------|---|--|---|---|---|
| IL-1β                                 | 3,0<br>(2,2-4,3)  | 2,3<br>(1,8-2,9)                               | 4,6<br>(2,5-22,5)                                     | 3,2<br>(2,2-5,3)                                    | н/з<br>n/s  |
| IL-2                                  | 9,8<br>(8,6-10,2)   | 4,2<br>(3,3-7,3)                               | 4,0<br>(3,1-6,0)                                      | 4,2<br>(3,8-8,5)                                    | P <sub>1-2</sub> < 0,0001<br>P <sub>1-3</sub> < 0,0001<br>P <sub>1-4</sub> < 0,0001         |
| IL-4                                  | 2,9<br>(2,7-3,1)  | 1,1<br>(0,6-2,6)                               | 1,0<br>(0,7-1,3)                                      | 0,9<br>(0,7-2,8)                                    | P <sub>1-2</sub> < 0,0001<br>P <sub>1-3</sub> < 0,0001<br>P <sub>1-4</sub> < 0,0001         |
| IL-6                                  | 3,6<br>(2,8-4,6)  | 2,7<br>(1,5-4,5)                               | 2,3<br>(1,8-3,6)                                      | 5,1<br>(3,2-7,1)                                    | P <sub>1-4</sub> = 0,012<br>P <sub>2-4</sub> = 0,007<br>P <sub>3-4</sub> = 0,0001           |
| IL-8                                  | 44,3<br>(23,3-95,3)   | 58,3<br>(26,3-129,1)                           | 86,7<br>(25,9-95,6)                                   | 55,2<br>(18,4-142,0)                                | н/з<br>n/s  |
| IL-10                                 | 4,9<br>(4,1-5,6)  | 4,7<br>(3,3-5,0)                               | 4,5<br>(4,0-6,9)                                      | 5,7<br>(5,0-7,0)                                    | P <sub>1-4</sub> < 0,001<br>P <sub>2-4</sub> = 0,002<br>P <sub>3-4</sub> = 0,026            |
| IFN-α                                 | 12,5<br>(11,1-13,9)   | 11,1<br>(9,4-13,9)                             | 9,9<br>(7,5-15,4)                                     | 11,2<br>(7,5-14,8)                                  | н/з<br>n/s  |
| IFN-γ                                 | 21,9<br>(20,7-22,5)   | 7,1<br>(5,0-18,8)                              | 6,2<br>(5,2-7,1)                                      | 5,9<br>(5,0-21,0)                                   | P <sub>1-2</sub> < 0,0001<br>P <sub>1-3</sub> < 0,0001<br>P <sub>1-4</sub> < 0,0001         |
| МСР-1                                 | 139,2<br>(101,5-190,9)  | 142,9<br>(112,2-167,8)                         | 165,0<br>(127,4-180,2)                                | 164,3<br>(132,1-195,5)                              | P <sub>1-4</sub> = 0,030<br>P <sub>2-4</sub> = 0,013  |
| TNF-α                                 | 5,2<br>(4,1-6,4)  | 5,3<br>(3,0-6,4)                               | 5,6<br>(3,0-5,9)                                      | 5,4<br>(3,8-6,6)                                    | н/з<br>n/s  |

**Примечание.** н/з – различия статистически не значимые ( $p > 0,05$ ).  
**Note.** n/s - The differences are statistically no significant ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4/Table 4

Корреляция цитокинов с компонентами МС, инсулинорезистентностью, профилем адипокинов у пациентов с АО и МС, r<sub>s</sub>  
 Correlations of cytokines with MetS components, insulin resistance, profile of adipokines in patients with AO and MetS, r<sub>s</sub>

| Показатель, группа<br>Indicator, group                             |              | IL-4, pg/ml                               | IL-6, pg/ml                           | IFN- $\gamma$ , pg/ml                     | MCP-1, pg/ml                           |
|--|--------------|---|---------------------------------------|---|--|
| Глюкоза, ммоль/л<br>Glucose, mmol/l                                | АО+1         | 0,06;<br><i>p</i> =0,777                  | 0,19;<br><i>p</i> =0,265              | -0,19;<br><i>p</i> =0,375                 | -0,07;<br><i>p</i> =0,754              |
|  | МС /<br>MetS | -0,04;<br><i>p</i> =0,764                 | 0,14;<br><i>p</i> =0,420              | 0,01;<br><i>p</i> =0,902                  | <b>0,35;</b><br><b><i>p</i>=0,003</b>  |
| HbA1C, %   | АО+1         | 0,19;<br><i>p</i> =0,330                  | 0,01;<br><i>p</i> =0,940              | 0,40;<br><i>p</i> =0,059                  | -0,08;<br><i>p</i> =0,725              |
|  | МС /<br>MetS | 0,51;<br><i>p</i> =0,056                  | <b>0,42;</b><br><b><i>p</i>=0,010</b> | 0,42;<br><i>p</i> =0,052                  | 0,18;<br><i>p</i> =0,130               |
| ХсЛПВП, ммоль/л<br>HDL, mmol/l                                     | АО+1         | <b>0,62;</b><br><b><i>p</i>=0,001</b>     | 0,21;<br><i>p</i> =0,210              | 0,33;<br><i>p</i> =0,128                  | 0,27;<br><i>p</i> =0,234               |
|  | МС /<br>MetS | <b>0,67;</b><br><b><i>p</i>&lt;0,0001</b> | 0,42;<br><i>p</i> =0,051              | <b>0,67;</b><br><b><i>p</i>&lt;0,0001</b> | 0,01;<br><i>p</i> =0,907               |
| ХсЛПНП, ммоль/л<br>LDL, mmol/l                                     | АО+1         | -0,42;<br><i>p</i> =0,059                 | 0,12;<br><i>p</i> =0,472              | -0,19;<br><i>p</i> =0,388                 | 0,31;<br><i>p</i> =0,166               |
|  | МС /<br>MetS | -0,21;<br><i>p</i> =0,077                 | -0,09;<br><i>p</i> =0,601             | <b>-0,29;</b><br><b><i>p</i>=0,015</b>    | -0,04;<br><i>p</i> =0,742              |
| Триглицериды, ммоль/л<br>Triglyceride, mmol/l                      | АО+1         | 0,31;<br><i>p</i> =0,119                  | 0,19;<br><i>p</i> =0,254              | -0,08;<br><i>p</i> =0,720                 | 0,13;<br><i>p</i> =0,563               |
|  | МС /<br>MetS | 0,35;<br><i>p</i> =0,053                  | 0,21;<br><i>p</i> =0,212              | 0,39;<br><i>p</i> =0,056                  | <b>0,39;</b><br><b><i>p</i>=0,0007</b> |
| Тг/ХсЛПВП<br>Tg/HDL  | АО+1         | 0,01;<br><i>p</i> =0,951                  | 0,03;<br><i>p</i> =0,871              | -0,04;<br><i>p</i> =0,849                 | 0,04;<br><i>p</i> =0,870               |
|  | МС /<br>MetS | 0,02;<br><i>p</i> =0,843                  | 0,13;<br><i>p</i> =0,451              | 0,01;<br><i>p</i> =0,958                  | <b>0,28;</b><br><b><i>p</i>=0,023</b>  |
| ТyG – индекс<br>инсулинорезистентности<br>Insulin resistance index | АО+1         | 0,32;<br><i>p</i> =0,110                  | 0,25;<br><i>p</i> =0,123              | 0,07;<br><i>p</i> =0,754                  | 0,16;<br><i>p</i> =0,478               |
|  | МС /<br>MetS | 0,31;<br><i>p</i> =0,008                  | 0,27;<br><i>p</i> =0,124              | 0,34;<br><i>p</i> =0,054                  | <b>0,35;</b><br><b><i>p</i>=0,003</b>  |
| VAI – индекс висцерального<br>ожирения<br>Visceral heat index      | АО+1         | 0,07;<br><i>p</i> =0,722                  | 0,12;<br><i>p</i> =0,496              | -0,07;<br><i>p</i> =0,743                 | 0,07;<br><i>p</i> =0,777               |
|  | МС /<br>MetS | -0,04;<br><i>p</i> =0,755                 | 0,15;<br><i>p</i> =0,399              | -0,07;<br><i>p</i> =0,590                 | <b>0,27;</b><br><b><i>p</i>=0,026</b>  |
| Лептин, нг/мл<br>Leptin, ng/ml                                     | АО+1         | 0,29;<br><i>p</i> =0,146                  | 0,53;<br><i>p</i> =0,057              | 0,26;<br><i>p</i> =0,235                  | 0,47;<br><i>p</i> =0,052               |
|  | МС /<br>MetS | <b>-0,31;</b><br><b><i>p</i>=0,016</b>    | 0,091;<br><i>p</i> =0,640             | <b>-0,27;</b><br><b><i>p</i>=0,044</b>    | 0,05;<br><i>p</i> =0,710               |
| Наличие артериальной<br>гипертензии<br>Hypertension                | АО+1         | <b>-0,52;</b><br><b><i>p</i>=0,006</b>    | 0,05;<br><i>p</i> =0,745              | 0,09;<br><i>p</i> =0,571                  | -0,26;<br><i>p</i> =0,180              |
|  | МС /<br>MetS | <b>-0,41;</b><br><b><i>p</i>=0,0004</b>   | -0,28;<br><i>p</i> =0,010             | -0,25;<br><i>p</i> =0,054                 | -0,21;<br><i>p</i> =0,080              |

**Примечание.** Жирным шрифтом выделены статистически значимые корреляционные связи (*p*<0,05).

**Note.** Statistically significant correlations are highlighted (*p*<0,05).



### Обсуждение

Таким образом, у пациентов молодого возраста с АО и МС определены гиперкоагуляционные изменения. Нарушения гемостаза ассоциированы с компонентами МС и выявляются уже при изолированном АО. Корреляция ХсЛПВП и тромбинового времени может быть связана с ингибированием ЛПВП тканевого фактора и повышением антикоагулянтной активности активированных белков системы протеина С (белков С и S) [16]. Ассоциация фибриногена с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска: избыточной массой тела, артериальной гипертензией, частотой сердечных сокращений, триглицеридами, ХсЛПВП, гликозилированным гемоглобином, С-реактивным белком и другими хорошо известна и подтверждена в различных популяциях [17]. В нашем исследовании выявлена положительная взаимосвязь фибриногена с триглицеридами, индексом инсулинорезистентности TuG, соотношением лептин / адипонектин и отрицательная – с адипонектином. По мнению большинства исследователей, фибриноген является в большей степени маркером воспаления, чем прокоагулянтного состояния, в то же время связь его с висцеральным ожирением, ИР и другими компонентами МС очевидна [9]. Тромбинемия, установленная нами во всех группах пациентов, с одной стороны, усиливает образование фибриногена, а с другой – активирует систему фибринолиза. Уровень тромбинемии в нашей работе был ассоциирован с наличием артериальной гипертензии, гликемией и ИР. Аналогичные данные получены и другими авторами [18, 19]. При увеличении количества жировой ткани в адипоцитах повышается экспрессия VII фактора свёртывания, что приводит к активации тромбина. Тромбин, в свою очередь повышает экспрессию МСР-1 в адипоцитах с последующей макрофагальной инфильтрацией и продукцией провоспалительных цитокинов. В совокупности вышеописанные процессы вызывают ИР [20]. Повышение активности антикоагулянтной системы носит компенсаторно-приспособительный характер в условиях активации гемостаза, однако возрастание уровня TFPI, вероятно, недостаточно для ингибирования тромбинемии. Многие исследователи отмечают, что при развитии метаболического синдрома наиболее заметны нарушения фибринолитической системы, что и было показано в данной работе. В настоящее время известно, что недостаточность фибринолиза при МС обусловлена повышением уровня PAI-1. Данные настоящего исследования хорошо согласуются с этим утверждением, поскольку

прогрессирование МС сопровождалось повышением PAI-1 (в группе АО – на 14%, в группе АО+1 – уже на 43%, а в группе МС – на 54% по сравнению с первой группой).

Ранее нами были определены особенности системного клеточного иммунитета при АО и МС [8]. Изменения клеточного иммунитета при изолированном АО и при комбинации АО с одним из компонентов МС характеризуются повышением числа лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и снижением лимфоцитов в сочетании с экспрессией на поверхности Т-лимфоцитов маркеров активации HLADR+. При МС описанные изменения сопровождаются повышением числа активированных Т-лимфоцитов субпопуляции CD3+25+ и ростом количества В-лимфоцитов. Число лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов взаимосвязано с такими компонентами МС, как индекс массы тела, уровень гликемии, инсулина и ИР, концентрация различных липидных фракций, лептина, а также индексом VAI, отражающим дисфункцию ВЖТ. Появление при АО и МС активированных лимфоцитов в периферической крови взаимосвязано с факторами кардиометаболического риска (избытком жировой ткани, дислипидемией, гиперлептинемией, гиперинсулинемией и ИР).

Известно, что уровень провоспалительных цитокинов у пациентов с ожирением и МС повышен. Одним из источников IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  являются макрофаги с провоспалительным фенотипом M1, присутствующие в ВЖТ [21]. В нашем исследовании в группе пациентов с МС была повышена концентрация IL-6, определена её взаимосвязь с гликемией, тромбинемией и фибринолизом. Нами не было зафиксировано повышение концентрации TNF- $\alpha$  во всех исследуемых группах, однако в зарубежных работах при МС определено его повышение [22, 23].

Неожиданным оказалось снижение концентрации IFN- $\gamma$  во всех исследуемых группах пациентов, начиная с изолированного АО. Содержание указанного цитокина в периферической крови коррелировало с компонентами МС (ХсЛПНП, ХсЛПВП), медиатором жировой ткани лептином. Низкий уровень IFN- $\gamma$  может свидетельствовать об иммунодефицитном состоянии при АО и МС.

При ожирении и МС по данным литературы зафиксировано повышение хемокина МСР-1, что также показано и в нашей работе. Высокая концентрация МСР-1 в основном оказывает влияние на иммунные механизмы, однако доказана патогенетическая роль МСР-1 в развитии сердечно-сосудистых и эндокринных расстройств [24]. Участие МСР-1 в пато-

генезе воспаления при ожирении и метаболическом синдроме связано с повышением числа провоспалительных М1 макрофагов в жировой ткани. Во-первых, зрелые адипоциты секретируют МСР-1 и, таким образом, индуцируют хемотаксис макрофагов. Вторым механизмом является активация пролиферации резидентных макрофагов жировой ткани под действием МСР-1. Нами определена взаимосвязь МСР-1 с компонентами МС – уровнем глюкозы, триглицеридов, маркерами инсулинорезистентности Тг/ЛПВП и ТyG, а также маркером дисфункции висцеральной жировой ткани VAI. В исследованиях других авторов установлена корреляция гипергликемии и высокого уровня МСР-1 [25, 26].

Во всех исследуемых группах нами выявлено снижение концентрации противовоспалительного цитокина IL-4. Снижение IL-4 при ожирении показано в работе зарубежных авторов [27]. У пациентов в группе АО+1 и МС IL-4 был взаимосвязан с компонентами МС – ХсЛПВП и наличием артериальной гипертензии. Также в группе МС определена ассоциация концентрации IL-4 с уровнем лептина, активностью фибринолитической системы. Данные литературы по уровню IL-4 при артериальной гипертензии неоднозначны [28, 29]. При МС в периферической крови выявлено повышение уровня противовоспалительного цитокина IL-10, что может быть объяснено компенсаторной реакцией в условиях активации воспаления и высокого уровня провоспалительных цитокинов.

Нами установлено снижение уровня IL-2 во всех исследуемых группах пациентов относительно группы сравнения. В группе пациентов с МС уровень IL-2 имел отрицательную взаимосвязь с эулобулиновым фибринолизом, что может свидетельствовать об угнетении уровня IL-2 при поражении эндотелия. IL-2 является медиатором, который регулирует рост и дифференцировку различных субпопуляций Т-лимфоцитов. Снижение концентрации данного цитокина является одним из патогенетических механизмов аутоиммунного воспаления.

Выявленные особенности цитокинового спектра при АО и МС с одной стороны, отражают изменения числа иммунных клеток и их субпопуляций, а также нарушения их функциональной активности. Кроме того, наши результаты демонстрируют взаимосвязь гуморальных факторов иммунитета и компонентов МС, что также указывает на роль иммунной системы в прогрессии АО и формировании МС. Снижение уровня цитокинов IL-2, IL-4 и IFN- $\gamma$  может являться следствием дисфункции Т-клеточного звена и отражает нарушение иммунорегуляторной функции Т-лимфоцитов.

## Выводы

1. У лиц молодого возраста с изолированным АО зафиксирована активация коагуляционного гемостаза. Прогрессирование АО сочетается с угнетением активности фибринолитической системы. Выявлены изменения антикоагулянтного потенциала у лиц молодого возраста с АО и МС – снижение уровня TFPI при изолированном АО и повышение при МС.

2. Нарушения гуморального иммунитета у лиц молодого возраста фиксируются уже при изолированном АО и проявляются снижением уровня цитокинов IL-2, IL-4 и IFN- $\gamma$ . Описанные изменения характерны в том числе для лиц с комбинацией АО с одним из компонентов МС, а при МС сочетаются с повышением уровня IL-6, IL-10 и МСР-1.

## Литература

(п.п. 2; 4; 5; 9-11; 13; 14; 16; 17; 19-29 см. References)

1. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009; 6; Прил. 2: 1-29.
3. Бородкина Д.А., Груздева О.В., Квиткова Л.В., Барбараш О.Л. Распределение жировых отложений: разгадка кажущегося парадокса ожирения в кардиологии? *Ожирение и метаболизм*. 2017; 14(2): 3-8. <https://doi.org/10.14341/omet201723-8>
6. Либис Р.А., Исаева Е.Н. Возможность применения индекса висцерального ожирения в диагностике метаболического синдрома и прогнозировании риска его осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 9: 48–53. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-9-48-53>
7. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., Отт А.В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 3: 63-71. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-3-63-71>
8. Сумеркина В.А., Телешева Л.Ф., Головнева Е.С. Особенности клеточного иммунитета при абдоминальном ожирении и метаболическом синдроме и их взаимосвязь с факторами кардиометаболического риска, дисфункцией висцеральной жировой ткани и профилем адипокинов. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2022; 19(3): 173-83. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2022-19-3-173-183>
12. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2019; 16(4): 3–17. <https://doi.org/10.14341/omet12218>
15. Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов И.Ю. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов. *Лабораторное дело*. 1989; 10: 15-8.
18. Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Яровая Е.Б., Сторожилова А.Н., Трубаева И.А., Серебрякова В.Н., Кавешников В.С., Панченко Е.П. Д-димер, фибриноген и уровень артериального давления. Анализ популяции взрослого населения Томска (исследование ЭССЕ-РФ). *Атеротромбоз*. 2014; 2: 19-24. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2014-2-19-24>

## References

1. Recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. The second revision. *Kardiovaskularnaya terapiya I profilaktika*. 2009; 6; Pril. 2: 1-29.
2. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37(12): 1595-607. <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
4. Amato M.C., Giordano C., Galia M., Criscimanna A., Vitabile S., Massimo Midiri M., Galluzzo A. Visceral adiposity index a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010; 33(4): 920-2. <https://doi.org/10.2337/dc09-1825>
5. Vachharajani V., Granger D.N. Adipose tissue: a motor for the inflammation associated with obesity. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life*. 2009; 61(4): 424-30. <https://doi.org/10.1002/iub.169>
9. Li X., Weber N.C., Cohn D.M., Hollmann M.W., DeVries J.H., Hermanides J., Preckel B. Effects of hyperglycemia and diabetes mellitus on coagulation and hemostasis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10: 2419. <https://doi.org/10.3390/jcm10112419>
10. Braune J., Weyer U., Hobusch C., Mauer J., Brüning J.C., Bechmann I., et al. IL-6 regulates M2 polarization and local proliferation of adipose tissue macrophages in obesity. *Journal of Immunology*. 2017; 198: 2937-4. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600476>
11. Kiran S., Kumar V., Murphy E.A., Enos R.T., Singh U.P. High fat diet-induced CD8+ T cells in adipose tissue mediate macrophages to sustain low-grade chronic inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12: 680944. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.680944>
13. Zhuang Y., Zhang J., Li Y., Gu H., Zhao J., Sun Y., et al. B lymphocytes are predictors of insulin resistance in women with gestational diabetes mellitus. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets*. 2019; 19(3): 358-66. <https://doi.org/10.2174/1871530319666190101130300>
14. Fu S., Yao Y., Lv F., Zhang F., Zhao Y., Luan F. Associations of immunological factors with metabolic syndrome and its characteristic elements in Chinese centenarians. *Journal of Translational Medicine*. 2018; 16: 315. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1691-4>
16. Calabresi L., Gomaschi M., Franceschini G. Endothelial protection by high-density lipoproteins: from bench to bedside. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2003; 23: 1724-31. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000094961.74697.54>
17. Maple-Brown L.J., Cunningham J., Nandi N., Hodge A., O'Dea K. Fibrinogen and associated risk factors in a high-risk population: urban indigenous Australians, the DRUID Study. *Cardiovascular Diabetology*. 2010; 9: 69. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-69>
19. Ay L., Kopp H-P., Brix J-M., Ay C., Quehenberger P., Scherthner G-H., Pabinger I., Scherthner G. Thrombin generation in morbid obesity: significant reduction after weight loss. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010; 8: 759-65. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03766.x>
20. Mihara M., Aihara K.-I., Ikeda Y., Yoshida S., Kinouchi M., Kurahashi K., et al. Inhibition of thrombin action ameliorates insulin resistance in type 2 diabetic db/db mice. *Endocrinology*. 2010; 151(2): 513-9. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0661>
21. Hubler M.J., Kennedy A.J. Role of lipids in the metabolism and activation of immune cells. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2016; 34: 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.11.002>
22. Marques P., Collado A., Martinez-Hervás S., Domingo E., Benito E., Piqueras L., et al. Systemic inflammation in metabolic syndrome: increased platelet and leukocyte activation, and key role of CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 axes in arterial platelet-proinflammatory monocyte adhesion. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8(5): 708. <https://doi.org/10.3390/jcm8050708>
23. Monserrat-Mesquida M., Quetglas-Llabrés M., Capó X., Bouzas C., Mateos D., Pons A., et al. Metabolic syndrome is associated with oxidative stress and proinflammatory state. *Antioxidants*. 2020; 9: 236. <https://doi.org/10.3390/antiox9030236>
24. Hammarstedt A., Gogg S., Hedjazifar S., Nerstedt A., Smith U. Impaired adipogenesis and dysfunctional adipose tissue in human hypertrophic obesity. *Physiology Review*. 2018; 98: 1911-41. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2017>
25. Liu N., Sheng J., Wang Y. Effect of stress hyperglycaemia on monocyte chemoattractant protein-1 levels and the short-term prognosis of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019; 17: 3823-9. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7338>
26. Dommel S., Blüher M. Does C-C motif Chemokine Ligand 2 (CCL2) link obesity to a pro-inflammatory state? *International Journal of Molecular Science*. 2021; 22: 1500. <https://doi.org/10.3390/ijms22031500>
27. Lin S.-Y., Yang C.-P., Wang Y.-Y., Hsiao C.-W., Chen W.-Y., Liao S.-L., et al. Interleukin-4 improves metabolic abnormalities in leptin-deficient and high-fat diet mice. *International Journal of Molecular Science*. 2020; 21: 4451. <https://doi.org/10.3390/ijms21124451>
28. Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Johnson R.J. Role of the immune system in hypertension. *Physiology Review*. 2017; 97: 1127-64. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2016>
29. Kassem K.M., Ali M., Rhaleb N.-E. Interleukin 4: its role in hypertension, atherosclerosis, valvular, and nonvalvular cardiovascular diseases. *Journal of Cardiovascular and Pharmacology Therapy*. 2020; 25(1): 7-14. <https://doi.org/10.1177/1074248419868699>

## Сведения об авторах:

**Сумеркина Вероника Андреевна**, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ЦНИЛ, Южно-Уральский государственный медицинский университет;

**Головнева Елена Станиславовна**, доктор мед. наук, проф., каф. нормальной физиологии им. акад. Ю.М. Захарова, Южно-Уральский государственный медицинский университет;

**Телешева Лариса Федоровна**, доктор мед. наук, проф., каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет.