

УДК 612.017.1:577.175.14

DOI: 10.37482/2687-1491-Z139

ЦИТОКИНОВЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИЯХ У ВЗРОСЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

Н.П. Гешавец*/** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5822-7281>

К.О. Пашинская* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6774-4598>

Л.К. Добродеева* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3211-7716>

*Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаврова
Уральского отделения Российской академии наук
(г. Архангельск)

**Северный государственный медицинский университет
(г. Архангельск)

Повышение содержания провоспалительных цитокинов в крови является стереотипной реакцией воспаления вне зависимости от этиологии и характера течения. Цитокины, обладая плеiotропностью, обеспечивают межклеточные взаимодействия, стимулируют функциональную активность клеток, их пролиферацию и дифференцировку. **Цель** работы – сравнение частоты повышенных уровней цитокинов при дислипотеинемиях у взрослых жителей Европейского Севера РФ с разной массой тела. **Материалы и методы.** Обследованы 313 жителей Архангельской области в возрасте 45–60 лет: с нормальной массой тела (211 человек; индекс массы тела до 30 кг/м²) и ожирением (102 человека; индекс массы тела 31–40 кг/м²). Показатели липидного профиля определяли ферментативным и турбидиметрическим методами на биохимическом автоматическом анализаторе, уровень цитокинов – методом твердофазного иммуноферментного анализа. **Результаты.** Повышенные концентрации в крови изучаемых цитокинов, совпадающие с дислипотеинемией, у лиц с нормальной массой тела выявлены в 2–12 % случаев. При ожирении частота увеличенных концентраций цитокинов была выше в 2–7 раз; наиболее резкие различия получены относительно интерлейкина-6 (частота повышенных концентраций доходила до 44 %). Значительное увеличение концентрации интерлейкина-1β в крови северян ассоциировано с ростом уровней липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов. Частота повышенного уровня TNF-α была наиболее значимой (36,28 % случаев) при аномально высоких концентрациях триглицеридов. Увеличенные концентрации интерлейкина-6 наиболее часто ассоциировались с ростом содержания в крови нескольких транспортных форм: ЛПНП, ЛПОНП, окисленных ЛПНП, а также триглицеридов. Содержание интерлейкина-10 более чем в 40 % случаев было повышенным в крови у се-

Ответственный за переписку: Гешавец Наталья Павловна, адрес: 163000, г. Архангельск, просп. Ломоносова, д. 249; e-mail: geshavetsnp@mail.ru

Для цитирования: Гешавец Н.П., Пашинская К.О., Добродеева Л.К. Цитокиновые реакции при дислипотеинемиях у взрослых жителей Европейского Севера России в зависимости от индекса массы тела // Журн. мед.-биол. исследований. 2023. Т. 11, № 2. С. 174–183. DOI: 10.37482/2687-1491-Z139

рян с аномально большими уровнями ЛПНП и ЛПОНП. Итак, цитокиновая реакция у северян с ожирением более выражена, при этом она, независимо от массы тела, ассоциирована преимущественно с повышением содержания в крови транспортных форм ЛПНП, ЛПОНП и окисленных ЛПНП.

Ключевые слова: цитокины, цитокиновые реакции, воспаление, липидный профиль, дислипопroteinемии, ожирение, Европейский Север России.

Физиологическая цитокиновая регуляция обеспечивает клеточное сообщество, систему и весь организм необходимым в конкретных условиях уровнем активности в связи с изменением состава внеклеточной среды [1, 2]. Локальное увеличение концентрации цитокинов требуется, чтобы справиться с возникшими местными проблемами; содержание цитокинов в крови выше физиологических пределов свидетельствует о необходимости системной регуляции. Цитокины секретируются всеми клетками, поэтому разделение их по происхождению теряет смысл. Однако происхождение может придавать цитокинам некоторые специфические для клетки-источника особенности, формируя их изоформы. Плейотропность цитокинов определяется свойственными им рецепторами [3]. Одновременно с индукцией секреции цитокинов воспалительные сигналы обеспечивают экспрессию генов мембранных рецепторов цитокинов, увеличивая количество клеток, чувствительных к ним. Однотипная реакция клетки на любое угрожающее ей действие может быть объяснена одним (или однотипным) моментом, запускающим синтез цитокинов. Вероятнее всего, это дефицит энергетических ресурсов клетки, потребность в которых резко возросла по какой-то причине; секрецию цитокинов также связывают со снижением содержания гликогена [4], накоплением свободных радикалов кислорода и гипоксией [5].

Превентивные механизмы регуляции гомеостаза включают реакции изменения проницаемости мембран, гемодинамики, активизацию плазменных ферментативных систем, миграцию лейкоцитов в область неблагополучия, активизацию их функциональной активности.

Повышение содержания провоспалительных цитокинов в крови является стереотипной реакцией воспаления вне зависимости от его этиологии [6]. Цитокины, обладая плейотропностью, стимулируют функциональную активность клеток, обеспечивают клеточные взаимодействия, они продуцируются клетками различных тканей и способны оказывать локальное, паракринное или отдаленное действие. Эффект зависит от уровня активизации цитокиновой реакции: физиологические концентрации цитокинов в организме обычно стимулируют активность клеток, обеспечивают адекватное клеточное взаимодействие и регуляцию гомеостаза. Клетки активизируются в течение первых секунд после изменения реактивности клеточных мембран на серотонин и гистамин, а также катехоламины. Цитокиновая реакция происходит гораздо позже (30–120 мин) с усилением через 1,3–6,0 ч после стимуляции [3] и даже через 2 сут. [7].

При активации любой из биологических функций клетки происходит адаптивное усиление липолиза, а в межклеточной среде нарастает содержание насыщенных и ненасыщенных жирных кислот (ЖК) в форме незатерифицированных ЖК (НЭЖК). Стимулируют синтез цитокинов насыщенные ЖК [8]. Повышение содержания в плазме НЭЖК обуславливает синтез провоспалительных цитокинов; ЖК липопротеинов низкой плотности (ЖК ЛПНП) наиболее подвержены окислению активными формами кислорода, а окисленные ЛПНП (оЛПНП) цитотоксичны [9]. Рост содержания в крови ЛПНП и особенно липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), являясь результатом нарушения соотношения содержания этерифицированных холестерином эссенци-

альных поли-ЖК и триглицеридов (ТГ) в комплексе аполипопротеинов В-100 (апоВ-100), приводит к изменению конформации лиганда апоВ-100, блокаде возможности его взаимодействия с рецептором клетки и дальнейшему накоплению ЛПНП в крови. Избыток насыщенных и ненасыщенных ЖК в клетках активирует рецепторы пролиферации пероксисом и окисление НЭЖК вне митохондрий, что обуславливает повышение активности некроза и апоптоза [9].

Усиление пассивного поглощения ЖК в форме полярных НЭЖК снижает проницаемость клеточной мембраны и повышает ее микровязкость. Одновременное усиление образования активных форм кислорода способно окислить эссенциальные полиненасыщенные ЖК в составе аминофосфолипидов и нарушить структуру аннулярных фосфолипидов (ФЛ), их жидкостность, конформацию и активность интегральных протеинов мембраны, блокируя общение клеток с межклеточной средой [10]. Пропионат (C_3), бутират (C_4) и валериат (C_5) нарушают хемотаксис и генерацию активных форм кислорода, подавляют экспрессию молекул межклеточной адгезии, угнетают костимуляторную функцию антигенпредставляющих клеток, ингибируют выработку оксида азота и цитокинов $INF\gamma$, $TNF\alpha$, $IL-1$, $IL-6$, $IL-8$, $IL-12$, блокируют пролиферацию и инициируют апоптоз иммунокомпетентных клеток [11, 12]. Связанная с липопротеинами фосфолипаза А2 является кальцийнезависимой сериновой липазой, которая гидролизует окисленные фосфолипиды для высвобождения провоспалительного лизофосфатидилхолина и окисленных ЖК [13]. Фосфолипаза А2 образуется и в активированных макрофагах, обеспечивая липолиз ЛПНП [14].

Нарушения метаболических регуляторных механизмов становятся для современного человека серьезнейшими проблемами. Растет число «наеденных» синдромов, возрастает угроза несовместимости пищевых продуктов и утраты толерантности организма к пищевым антигенам. Метаболические

проблемы человека становятся главной причиной развития социально значимых болезней сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а также заболеваний органов пищеварения.

Цель данной работы – выяснить частоту цитокиновых реакций у взрослых лиц с физиологически нормальной массой тела и с ожирением, проживающих на Европейском Севере РФ.

Материалы и методы. В июне 2018–2019 годов обследовали 313 человек, в т. ч. 145 женщин и 168 мужчин, в возрасте 45–60 лет, проживающих в Архангельской области. Участников разделили на две группы по индексу массы тела (ИМТ): в 1-ю группу вошли лица с $ИМТ \leq 30 \text{ кг/м}^2$ ($n = 211$), во 2-ю – с $ИМТ = 31–40 \text{ кг/м}^2$ ($n = 102$). Критериями включения являлись отсутствие острых и инфекционных заболеваний и частота ОРЗ – не более двух раз в год. Исследование проводили с соблюдением норм биомедицинской этики, утвержденных Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований на человеке (в редакции 2013 года).

Биохимическое исследование включало определение в плазме крови концентраций: ТГ, ФЛ, общего холестерина (ХС), аполипопротеинов А1 (апоА-1) и В (апоВ) – с помощью реактивов «БиоХимМак» (Россия) на фотометре Multiskan MS (Labsystems, Финляндия); липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ЛПНП, оЛПНП – методом иммуноферментного анализа. Иммунологическое исследование включало изучение содержания в крови цитокинов: фактора некроза опухоли альфа ($TNF-\alpha$), интерлейкина-1-бета ($IL-1\beta$), интерлейкина-6 ($IL-6$), интерлейкина-10 ($IL-10$) – методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов Bender MedSystems (Австрия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе Evolis (Bio-Rad, Германия).

Результаты исследования обрабатывали с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS 22.0. Статистическую

значимость различий определяли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости p в работе принимался равным 0,05. Проводили корреляционный анализ двух независимых выборок с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты. Как видно из *таблицы*, частота регистрации дислиппротеинемии у северян с нормальной массой тела колебалась в пределах 5–20 %. Наиболее часто встречались повышенные концентрации общего ХС и ЛПНП, что отражает фактическое преобладание холестерина в липопротеинах промежуточной и низкой плотности. Увеличенные концентрации основного поставщика триглицеридов – ЛПОНП – и ФЛ регистрировались одинаково часто и практически у одних и тех же лиц (13 из 15). Повышенные уровни оЛПНП выявлены почти в половине случаев чрезмерных концентраций ЛПНП. Известно, что ЛПНП становятся атерогенными после перекисного окисления, захвата их макрофагами и превращения последних

в ксантомные клетки, заполненные эфирами холестерина. Признаки недостаточности содержания апопротеинов, поддерживающих структуру липопротеинных частиц и обеспечивающих их взаимодействие с рецепторами липопротеинов, отмечены в 5,21 и 8,53 % случаев (апоА-1 и апоВ соответственно).

Частота регистрации дислиппротеинемии у северян с увеличением ИМТ до 31–40 кг/м² оказалась в 2,8–3,9 раз выше, чем в группе лиц с нормальной массой тела, и колебалась в пределах 19–58 %. Наиболее часто встречались повышенные концентрации ЛПНП и ТГ; доли увеличенных уровней ЛПОНП и оЛПНП незначимо отличались от таковых в группе сравнения, составляя соответственно 1/2 и 1/3 случаев повышенных концентраций ЛПНП. Большая частота выявления повышенных концентраций ЛПНП и ТГ у лиц с увеличением ИМТ и ее взаимосвязь с частотой регистрации повышенных концентраций ЛПОНП понятна, поскольку ЛПОНП являются транспортной формой триацилглицеринов, синтезированных

**ЧАСТОТА СОВПАДЕНИЯ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИЙ И ЦИТОКИНОВЫХ РЕАКЦИЙ
У ВЗРОСЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ С РАЗНОЙ МАССОЙ ТЕЛА
(лица с нормальной массой тела ($n = 211$) / лица с ожирением ($n = 102$))**

**COINCIDENCE FREQUENCY OF DYSLIPOPROTEINEMIA AND CYTOKINE RESPONSE
IN ADULTS LIVING IN THE ARKHANGELSK REGION WITH DIFFERENT BODY WEIGHT
(normal weight individuals ($n = 211$) / obese individuals ($n = 102$))**

Вид дислиппротеинемии	Частота дислиппротеинемии, % (чел.)	Частота повышенных концентраций цитокинов в крови при дислиппротеинемии, %			
		IL-1В > 5 пг/мл	TNF-α > 20 пг/мл	IL-6 > 10 пг/мл	IL-10 > 10 пг/мл
ХС > 6,7 ммоль/л	19,91 (42) / 32,35 (33)	5,21 / 12,75	6,61 / 18,63	12,79 / 24,51	2,37 / 8,82
ЛПВП < 1,94 ммоль/л	10,90 (23) / 21,57 (22)	1,89 / 5,88	1,42 / 4,90	3,79 / 16,67	2,37 / 7,84
ЛПНП > 4,45 ммоль/л	15,11 (32) / 57,84 (59)	7,58 / 40,19	8,53 / 28,43	13,27 / 44,12*	10,42 / 48,03
ЛПОНП > 0,38 ммоль/л	7,11 (15) / 32,36 (33)	6,16 / 27,45	3,79 / 21,57	4,27 / 28,43*	5,21 / 42,16
оЛПНП > 0,46 ммоль/л	6,16 (13) / 20,59 (22)	6,16 / 15,89	4,27 / 16,67	6,16 / 25,49*	9,01 / 21,57
ТГ > 2,5 ммоль/л	12,79 (27) / 44,12 (45)	9,01 / 35,29	10,43 / 36,28	11,85 / 35,29*	10,43 / 40,20
ФЛ > 3 ммоль/л	7,11 (15) / 24,51 (25)	4,27 / 15,69	3,32 / 16,67	5,69 / 18,63	3,79 / 14,71
АпоА-1 < 115 мг/дл	5,21 (11) / 18,63 (19)	3,32 / 10,78	2,37 / 8,82	3,32 / 14,71	3,78 / 14,71
АпоВ > 129 мг/дл	8,53 (18) / 22,55 (23)	7,56 / 21,57	6,64 / 18,63	8,06 / 20,55	7,58 / 17,65

Примечание: * – установлены статистически значимые корреляционные зависимости между повышенным содержанием цитокинов и дислиппротеинемиями ($p < 0,05$).

в печени. Признаки недостаточности лигандного обеспечения транспортных форм липидов возросли соизмеримо с увеличением частоты дислипотеинемий у лиц с ожирением (соответственно в 3,5 раза чаще выявлялся дефицит апоА-1 и в 2,5 раза чаще наблюдалось повышение уровня апоВ).

Анализ концентраций цитокинов в крови проводили персонализированно, с выявлением параллельного увеличения уровней транспортной формы липида, лиганда и цитокина. Случаи расхождения (несоответствия) были исключены из анализа.

Повышенные концентрации изучаемых в работе цитокинов в крови, совпадающие с дислипотеинемией, у лиц с нормальной массой тела выявлены в пределах 1–13 % случаев. При ожирении частота повышенных концентраций цитокинов возрастала в 2–7 раз; наиболее резкие различия получены относительно ИЛ-6, частота регистрации повышенных концентраций которого в группе с ожирением доходила до 44 %.

Согласно корреляционному анализу, значительное повышение концентрации ИЛ-1β в крови северян ассоциировано с ростом уровней ЛПНП, ЛПОНП и ТГ ($r = 0,72; 0,68$ и $0,77$). Частота увеличения уровня TNF-α была наиболее значимой (36,28 % случаев) при аномально высоких концентрациях ТГ ($r = 0,75$). Повышенные концентрации ИЛ-6 наиболее часто ассоциировались с ростом содержания в крови нескольких транспортных форм: ЛПНП, ЛПОНП, оЛПНП и ТГ ($r = 0,69; 0,76; 0,81$ и $0,77$). Содержание ИЛ-10 более чем в 40 % случаев было повышено в крови у лиц с аномально высокими уровнями ЛПНП и ЛПОНП ($r = 0,64$ и $0,66$).

Обсуждение. Исследование показало, что содержание цитокинов в крови выше физиологического уровня у жителей Европейского Севера России ассоциировано с ростом уровней в крови транспортных форм: ЛПНП, ЛПОНП и оЛПНП.

Известно, что увеличение содержания ИЛ-1β в крови человека совпадает с повышением уровней острофазовых белков [15], двух-

цепочечной ДНК [16], простагландинов, олеиновой и пальмитиновой кислот [17, 18]. ИЛ-1β запускает продукцию TNF-α, отличительной особенностью которого является способность угнетения ключевого фермента липолиза – триацилглицероллипазы, активации синтазы жирных кислот и митогенактивируемых протеинкиназ [19]. Поэтому рост концентраций в крови TNF-α наиболее тесно связан с повышением уровня ТГ. Секреция ИЛ-6 инициируется влиянием ИЛ-1β, TNF-α, триптазы, гистамина или прямой стимуляцией тучными клетками [20]. ИЛ-6 регулирует синтез острофазовых белков и апоА, является маркером тканевого повреждения [7, 21], усиливает продукцию кортизола и регулирует экспрессию гипоталамических нейропептидов [22], рост его уровня ассоциирован с повышением концентрации мембранных рецепторов к трансферрину [23]. ИЛ-6 стимулирует липолиз и окисление жиров, что обеспечивает пополнение энергетического ресурса организма человека [24]. ИЛ-10 играет основную роль в формировании иммунной толерантности [25]. Механизм его влияния связан с сокращением количества мембранных рецепторов (не совсем ясно, путем шеддинга или ингибиции экспрессии). ИЛ-10, активируя натуральные киллеры, ингибирует уровень воспалительной реакции в эндотелии и даже жировой ткани путем экспрессии множества митогенных и антиапоптотических молекул. Выработка ИЛ-10 требует более сильной стимуляции Toll-подобных рецепторов, чем стимуляция синтеза TNF-α и других провоспалительных цитокинов [26]. Формирование толерантности к аномальным концентрациям в крови липидов и других биологически активных веществ является закономерным механизмом регуляции по типу обратной связи и может быть использовано в качестве критерия неблагоприятного прогноза развития дислипотеинемии.

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Частота регистрации дислипотеинемий у взрослых северян с физиологически

нормальной массой тела колеблется в пределах 5–20 %; при увеличении ИМТ до 31–40 кг/м² частота дислиппротеинемий выше в 2,8–3,9 раза и колеблется в пределах 19–58 %.

2. Частота реакций с повышенными концентрациями цитокинов, ассоциированных с дислиппротеинемией, у северян с ожирением возрастает в 2–7 раз.

3. Наиболее часто усиленная активность цитокиновых реакций преимущественно ассоциирована с повышенными концентрациями ЛПНП.

4. Рост концентраций IL-6 в крови на фоне дислиппротеинемии у северян с ожирением можно считать критерием риска формирования недостаточности эндотоза липопротеинов промежуточной плотности гепатоцитами.

5. Установлена взаимосвязь недостаточности лигандного обеспечения апоА-1 и апоВ с частотой регистрации повышенных концентраций ЛПОНП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Le G., Novotny S.A., Mader T.L., Greising S.M., Chan S.S.K., Kyba M., Lowe D.A., Warren G.L. A Moderate Oestradiol Level Enhances Neutrophil Number and Activity in Muscle After Traumatic Injury but Strength Recovery Is Accelerated // *J. Physiol.* 2018. Vol. 596, № 19. P. 4665–4680. DOI: [10.1113/JP276432](https://doi.org/10.1113/JP276432)
2. Князева Л.И., Шишова А.С., Степченко М.А. Динамика показателей иммунного статуса и ригидности сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией с ожирением // *Фундам. исследования.* 2012. № 7-2. С. 338–343.
3. Giannakopoulou C.E., Sotiriou A., Dettoraki M., Yang M., Perlikos F., Toumpanakis D., Prezerakos G., Koutsourelakis I., Kastis G.A., Vassilakopoulou V., Mizi E., Papalois A., Greer J.J., Vassilakopoulos T. Regulation of Breathing Pattern by IL-10 // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2019. Vol. 317, № 1. P. R190–R202. DOI: [10.1152/ajpregu.00065.2019](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00065.2019)
4. Steensberg A., Febbraio M.A., Osada T., Schjerling P., Hall G., Saltin B., Pedersen B.K. Interleukin-6 Production in Contracting Human Skeletal Muscle Is Influenced by Pre-Exercise Glycogen Content // *J. Physiol.* 2001. Vol. 537, № 2. P. 633–639. DOI: [10.1111/j.1469-7793.2001.00633.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.00633.x)
5. Snodgrass R.G., Boß M., Zezina E., Weigert A., Dehne N., Fleming I., Brüne B., Namgaladze D. Hypoxia Potentiates Palmitate-Induced Pro-Inflammatory Activation of Primary Human Macrophages // *J. Biol. Chem.* 2016. Vol. 291, № 1. P. 413–424. DOI: [10.1074/jbc.M115.686709](https://doi.org/10.1074/jbc.M115.686709)
6. Катинас Е.Б., Рябова М.А., Карпищенко С.А. Цитокиновый состав ларингеального секрета у больных рецидивирующим папилломатозом гортани при местной терапии интерфероном альфа-2 // *Рос. иммунол. журн.* 2008. Т. 2(11), № 2. С. 186–196.
7. Van Snick J. Interleukin-6: An Overview // *Annu. Rev. Immunol.* 1990. Vol. 8. P. 253–278. DOI: [10.1146/annurev.iy.08.040190.001345](https://doi.org/10.1146/annurev.iy.08.040190.001345)
8. Schwartz E.A., Zhang W.-Y., Karnik S.K., Borwege S., Anand V.R., Laine P.S., Su Y., Reaven P.D. Nutrient Modification of the Innate Immune Response: A Novel Mechanism by Which Saturated Fatty Acids Greatly Amplify Monocyte Inflammation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. Vol. 30, № 4. P. 802–808. DOI: [10.1161/ATVBAHA.109.201681](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.201681)
9. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Каминная В.И. Роль избыточного количества мясной пищи в патогенезе атеросклероза и атероматоза у животных и человека (обзор) // *Журн. мед.-биол. исследований.* 2018. Т. 6, № 2. С. 174–187. DOI: [10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.174](https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.174)
10. Титов В.Н., Крылин В.В., Ширяева Ю.К. Профилактика атеросклероза. Избыток в пище пальмитиновой кислоты – причина гиперхолестеринемии, синдрома воспаления, резистентности миоцитов к инсулину и апоптоза // *Клин. лаб. диагностика.* 2011. № 2. С. 4–15.

11. Cury-Boaventura M.F., Gorjão R., Martins de Lima T., Fiamoncini J., Godoy A.B.P., Deschamps F.C., Soriano F.G., Curi R. Effect of Medium/ ω -6 Long Chain Triglyceride-Based Emulsion on Leucocyte Death and Inflammatory Gene Expression // *Clin. Exp. Immunol.* 2011. Vol. 165, № 3. P. 383–392. DOI: [10.1111/j.1365-2249.2011.04432.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04432.x)
12. Ставинская О.А., Балашова С.Н. Участие лептина в регуляции программируемой клеточной гибели у лиц с дислипидемией // *Экология человека.* 2015. № 12. С. 34–37.
13. Diaconu A., Coculescu B.I., Manole G., Vultur H., Coculescu E.C., Stocheci C.M., Tudorache I.S., Dincă A.L., Dincă V.G. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) – Possible Diagnostic and Risk Biomarker in Chronic Ischaemic Heart Disease // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2021. Vol. 36, № 1. P. 68–73. DOI: [10.1080/14756366.2020.1839447](https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1839447)
14. Nezos A., Skarlis C., Psarrou A., Markakis K., Garantziotis P., Papanikolaou A., Gravani F., Voulgarelis M., Tzioufas A.G., Koutsilieris M., Moutsopoulos H.M., Kotsifaki E., Mavragani C.P. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A Novel Contributor in Sjögren's Syndrome-Related Lymphoma? // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. Art. № 683623. DOI: [10.3389/fimmu.2021.683623](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.683623)
15. Yazdi A.S., Ghoreschi K. The Interleukin-1 Family // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016. Vol. 941. P. 21–29. DOI: [10.1007/978-94-024-0921-5_2](https://doi.org/10.1007/978-94-024-0921-5_2)
16. Shin M.S., Kang Y., Lee N., Wahl E.R., Kim S.H., Kang K.S., Lazova R., Kang I. Self Double-Stranded (ds)DNA Induces IL-1 β Production from Human Monocytes by Activating NLRP3 Inflammasome in the Presence of Anti-dsDNA Antibodies // *J. Immunol.* 2013. Vol. 190, № 4. P. 1407–1415. DOI: [10.4049/jimmunol.1201195](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201195)
17. Snodgrass R.G., Huang S., Namgaladze D., Jandali O., Shao T., Sama S., Brüne B., Hwang D.H. Docosahexaenoic Acid and Palmitic Acid Reciprocally Modulate Monocyte Activation in Part Through Endoplasmic Reticulum Stress // *J. Nutr. Biochem.* 2016. Vol. 32. P. 39–45. DOI: [10.1016/j.jnutbio.2016.01.010](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.01.010)
18. Данилова Г.А. Механизмы действия интерлейкина-1 β на центральную хеморецепцию // XXII съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова: тез. докл. Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2013. С. 142–143.
19. Liu J., Cao L., Feng Y., Li Y., Li T. MiR-338-3p Inhibits TNF- α -Induced Lipogenesis in Human Sebocytes // *Biotechnol. Lett.* 2017. Vol. 39, № 9. P. 1343–1349. DOI: [10.1007/s10529-017-2369-3](https://doi.org/10.1007/s10529-017-2369-3)
20. Montier Y., Lorentz A., Krämer S., Sellge G., Schock M., Bauer M., Schuppan D., Bischoff S.C. Central Role of IL-6 and MMP-1 for Cross Talk Between Human Intestinal Mast Cells and Human Intestinal Fibroblasts // *Immunobiology.* 2012. Vol. 217, № 9. P. 912–919. DOI: [10.1016/j.imbio.2012.01.003](https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.01.003)
21. Ridker P.M., MacFadyen J.G., Glynn R.J., Bradwin G., Hasan A.A., Rifai N. Comparison of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Low-Density Lipoprotein Cholesterol as Biomarkers of Residual Risk in Contemporary Practice: Secondary Analyses from the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial // *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41, № 31. P. 2952–2961. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaa160](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa160)
22. Señaris R.M., Trujillo M.L., Navia B., Comes G., Ferrer B., Giralt M., Hidalgo J. Interleukin-6 Regulates the Expression of Hypothalamic Neuropeptides Involved in Body Weight in a Gender-Dependent Way // *J. Neuroendocrinol.* 2011. Vol. 23, № 8. P. 675–686. DOI: [10.1111/j.1365-2826.2011.02158.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02158.x)
23. Самодова А.В., Добродеева Л.К., Штаборов В.А., Пашинская К.О. Влияние реакций мозгового натрийуретического пептида, присина, эндотелина 1 на состояние иммунной системы, работающих на архипелаге Шпицберген, в зависимости от срока проживания // *Вестн. Кольск. науч. центра РАН.* 2018. Т. 10, № 3. С. 87–92.
24. Wedell-Neergaard A.S., Lang Lehrskov L., Christensen R.H., Legaard G.E., Dorph E., Larsen M.K., Launbo N., Fagerlind S.R., Seide S.K., Nymand S., Ball M., Vinum N., Dahl C.N., Henneberg M., Ried-Larsen M., Nybing J.D., Christensen R., Rosenmeier J.B., Karstoft K., Pedersen B.K., Ellingsgaard H., Krogh-Madsen R. Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass Are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial // *Cell Metab.* 2019. Vol. 29, № 4. P. 844–855. DOI: [10.1016/j.cmet.2018.12.007](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.007)
25. Wang X., Wong K., Ouyang W., Rutz S. Targeting IL-10 Family Cytokines for the Treatment of Human Diseases // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2019. Vol. 11, № 2. Art. № a028548. DOI: [10.1101/cshperspect.a028548](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028548)
26. Dhus O., Bunk S., von Aulock S., Hermann C. IL-10 Release Requires Stronger Toll-Like Receptor 4-Trigging Than TNF: A Possible Explanation for the Selective Effects of Heterozygous TLR4 Polymorphism Asp(299)Gly on IL-10 Release // *Immunobiology.* 2008. Vol. 213, № 8. P. 621–627. DOI: [10.1016/j.imbio.2008.03.001](https://doi.org/10.1016/j.imbio.2008.03.001)

References

1. Le G., Novotny S.A., Mader T.L., Greising S.M., Chan S.S.K., Kyba M., Lowe D.A., Warren G.L. A Moderate Oestradiol Level Enhances Neutrophil Number and Activity in Muscle After Traumatic Injury but Strength Recovery Is Accelerated. *J. Physiol.*, 2018, vol. 596, no. 19, pp. 4665–4680. DOI: [10.1113/JP276432](https://doi.org/10.1113/JP276432)
2. Knyazeva L.I., Shishova A.S., Stepchenko M.A. Dinamika pokazateley immunnogo statusa i rigidnosti sosudistoy stenki u bol'nykh arterial'noy gipertenziey s ozhireniem [Dynamics of Indicators of the Immune Status and Rigidity of the Vascular Wall in Patients Suffering from Arterial Hypertension with Obesity]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2012, no. 7-2, pp. 338–343.
3. Giannakopoulou C.E., Sotiriou A., Dettoraki M., Yang M., Perlikos F., Toumpanakis D., Prezerakos G., Koutsourelakis I., Kastis G.A., Vassilakopoulou V., Mizi E., Papalois A., Greer J.J., Vassilakopoulos T. Regulation of Breathing Pattern by IL-10. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2019, vol. 317, no. 1, pp. R190–R202. DOI: [10.1152/ajpregu.00065.2019](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00065.2019)
4. Steensberg A., Febbraio M.A., Osada T., Schjerling P., Hall G., Saltin B., Pedersen B.K. Interleukin-6 Production in Contracting Human Skeletal Muscle Is Influenced by Pre-Exercise Glycogen Content. *J. Physiol.*, 2001, vol. 537, no. 2, pp. 633–639. DOI: [10.1111/j.1469-7793.2001.00633.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.00633.x)
5. Snodgrass R.G., Boß M., Zezina E., Weigert A., Dehne N., Fleming I., Brüne B., Namgaladze D. Hypoxia Potentiates Palmitate-Induced Pro-Inflammatory Activation of Primary Human Macrophages. *J. Biol. Chem.*, 2016, vol. 291, no. 1, pp. 413–424. DOI: [10.1074/jbc.M115.686709](https://doi.org/10.1074/jbc.M115.686709)
6. Katinas E.B., Ryabova M.A., Karpishchenko S.A. Tsitokinovyy sostav laringeal'nogo sekreta u bol'nykh retsidiviruyushchim papillomatozom gortani pri mestnoy terapii interferonom al'fa-2 [Cytokine Composition of Laryngeal Secretion in Patients with Recurrent Laryngeal Papillomatosis at Local Therapy with Interferon Alfa-2]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*, 2008, vol. 2, no. 2, pp. 186–196.
7. Van Snick J. Interleukin-6: An Overview. *Annu. Rev. Immunol.*, 1990, vol. 8, pp. 253–278. DOI: [10.1146/annurev.ij.08.040190.001345](https://doi.org/10.1146/annurev.ij.08.040190.001345)
8. Schwartz E.A., Zhang W.-Y., Karnik S.K., Borwege S., Anand V.R., Laine P.S., Su Y., Reaven P.D. Nutrient Modification of the Innate Immune Response: A Novel Mechanism by Which Saturated Fatty Acids Greatly Amplify Monocyte Inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2010, vol. 30, no. 4, pp. 802–808. DOI: [10.1161/ATVBAHA.109.201681](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.201681)
9. Titov V.N., Rozhkova T.A., Kaminnaya V.I. The Role of Excessive Meat Intake in the Pathogenesis of Atherosclerosis and Atheromatosis in Humans and Animals (Review). *J. Med. Biol. Res.*, 2018, vol. 6, no. 2, pp. 174–187. DOI: [10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.174](https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.174)
10. Titov V.N., Krylin V.V., Shiryayeva Yu.K. Profilaktika ateroskleroza. Izbytok v pishche pal'mitinovoy kisloty – prichina giperkholesterinemii, sindroma vospaleniya, rezistentnosti miotsitov k insulinu i apoptoza [Prevention of Atherosclerosis. Excess Palmitic Acid in Food Is a Cause of Hypercholesterolemia, Inflammatory Syndrome, Insulin Resistance in Myocytes, and Apoptosis]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2011, no. 2, pp. 4–15.
11. Cury-Boaventura M.F., Gorjão R., Martins de Lima T., Fiamoncini J., Godoy A.B.P., Deschamps F.C., Soriano F.G., Curi R. Effect of Medium/ω-6 Long Chain Triglyceride-Based Emulsion on Leucocyte Death and Inflammatory Gene Expression. *Clin. Exp. Immunol.*, 2011, vol. 165, no. 3, pp. 383–392. DOI: [10.1111/j.1365-2249.2011.04432.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04432.x)
12. Stavinskaya O.A., Balashova S.N. Uchastie leptina v regulyatsii programmiruemykh kletochnoy gibeli u lits s dislipidemiyei [The Involvement of Leptin in the Regulation of Programmed Cell Death in Persons with Dyslipidemia]. *Ekologiya cheloveka*, 2015, no. 12, pp. 34–37.
13. Diaconu A., Coculescu B.I., Manole G., Vultur H., Coculescu E.C., Stocheci C.M., Tudorache I.S., Dincă A.L., Dincă V.G. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) – Possible Diagnostic and Risk Biomarker in Chronic Ischaemic Heart Disease. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2021, vol. 36, no. 1, pp. 68–73. DOI: [10.1080/14756366.2020.1839447](https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1839447)
14. Nezos A., Skarlis C., Psarrou A., Markakis K., Garantziotis P., Papanikolaou A., Gravani F., Voulgarelis M., Tzioufas A.G., Koutsilieris M., Moutsopoulos H.M., Kotsifaki E., Mavragani C.P. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A Novel Contributor in Sjögren's Syndrome-Related Lymphoma? *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12. Art. no. 683623. DOI: [10.3389/fimmu.2021.683623](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.683623)

15. Yazdi A.S., Ghoreschi K. The Interleukin-1 Family. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2016, vol. 941, pp. 21–29. DOI: [10.1007/978-94-024-0921-5_2](https://doi.org/10.1007/978-94-024-0921-5_2)
16. Shin M.S., Kang Y., Lee N., Wahl E.R., Kim S.H., Kang K.S., Lazova R., Kang I. Self Double-Stranded (ds) DNA Induces IL-1 β Production from Human Monocytes by Activating NLRP3 Inflammasome in the Presence of Anti-dsDNA Antibodies. *J. Immunol.*, 2013, vol. 190, no. 4, pp. 1407–1415. DOI: [10.4049/jimmunol.1201195](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201195)
17. Snodgrass R.G., Huang S., Namgaladze D., Jandali O., Shao T., Sama S., Brüne B., Hwang D.H. Docosahexaenoic Acid and Palmitic Acid Reciprocally Modulate Monocyte Activation in Part Through Endoplasmic Reticulum Stress. *J. Nutr. Biochem.*, 2016, vol. 32, pp. 39–45. DOI: [10.1016/j.jnutbio.2016.01.010](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.01.010)
18. Danilova G.A. Mekhanizmy deystviya interleykina-1 β na tsentral'nyuyu khemoretseptsiyu [Mechanisms of Interleukin-1 β Action on Central Chemoreception]. *XXII s'ezd Fiziologicheskogo obshchestva im. I.P. Pavlova* [The 22nd Congress of I.P. Pavlov Physiological Society]. Volgograd, 2013, pp. 142–143.
19. Liu J., Cao L., Feng Y., Li Y., Li T. MiR-338-3p Inhibits TNF- α -Induced Lipogenesis in Human Sebocytes. *Biotechnol. Lett.*, 2017, vol. 39, no. 9, pp. 1343–1349. DOI: [10.1007/s10529-017-2369-3](https://doi.org/10.1007/s10529-017-2369-3)
20. Montier Y., Lorentz A., Krämer S., Sellge G., Schock M., Bauer M., Schuppan D., Bischoff S.C. Central Role of IL-6 and MMP-1 for Cross Talk Between Human Intestinal Mast Cells and Human Intestinal Fibroblasts. *Immunobiology*, 2012, vol. 217, no. 9, pp. 912–919. DOI: [10.1016/j.imbio.2012.01.003](https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.01.003)
21. Ridker P.M., MacFadyen J.G., Glynn R.J., Bradwin G., Hasan A.A., Rifai N. Comparison of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Low-Density Lipoprotein Cholesterol as Biomarkers of Residual Risk in Contemporary Practice: Secondary Analyses from the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial. *Eur. Heart J.*, 2020, vol. 41, no. 31, pp. 2952–2961. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaa160](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa160)
22. Señaris R.M., Trujillo M.L., Navia B., Comes G., Ferrer B., Giralt M., Hidalgo J. Interleukin-6 Regulates the Expression of Hypothalamic Neuropeptides Involved in Body Weight in a Gender-Dependent Way. *J. Neuroendocrinol.*, 2011, vol. 23, no. 8, pp. 675–686. DOI: [10.1111/j.1365-2826.2011.02158.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02158.x)
23. Samodova A.V., Dobrodeeva L.K., Shtaborov V.A., Pashinskaya K.O. Vliyanie reaktsiy mozgovogo natriureticheskogo peptida, irisina, endotelina 1 na sostoyanie immunnoy sistemy, rabotayushchikh na arhipelage Shpitsbergen, v zavisimosti ot sroka prozhivaniya [Influence of Brain Natriuretic Peptide, Irisin and Endothelin-1 Reactions on the Immune System in Persons Working in the Svalbard Archipelago Depending on Duration of Stay]. *Vestnik Kol'skogo nauchogo tsentra RAN*, 2018, vol. 10, no. 3, pp. 87–92.
24. Wedell-Neergaard A.S., Lang Lehrskov L., Christensen R.H., Legaard G.E., Dorph E., Larsen M.K., Launbo N., Fagerlind S.R., Seide S.K., Nymand S., Ball M., Vinum N., Dahl C.N., Henneberg M., Ried-Larsen M., Nybing J.D., Christensen R., Rosenmeier J.B., Karstoft K., Pedersen B.K., Ellingsgaard H., Krogh-Madsen R. Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass Are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial. *Cell Metab.*, 2019, vol. 29, no. 4, pp. 844–855. DOI: [10.1016/j.cmet.2018.12.007](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.007)
25. Wang X., Wong K., Ouyang W., Rutz S. Targeting IL-10 Family Cytokines for the Treatment of Human Diseases. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2019, vol. 11, no. 2. Art. no. a028548. DOI: [10.1101/cshperspect.a028548](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028548)
26. Dhus O., Bunk S., von Aulock S., Hermann C. IL-10 Release Requires Stronger Toll-Like Receptor 4-Triggering Than TNF: A Possible Explanation for the Selective Effects of Heterozygous TLR4 Polymorphism Asp(299)Gly on IL-10 Release. *Immunobiology*, 2008, vol. 213, no. 8, pp. 621–627. DOI: [10.1016/j.imbio.2008.03.001](https://doi.org/10.1016/j.imbio.2008.03.001)

Corresponding author: Natal'ya Geshavets, address: prosp. Lomonosova 249, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation; e-mail: geshavetsnp@mail.ru

For citation: Geshavets N.P., Pashinskaya K.O., Dobrodeeva L.K. Cytokine Response in Dyslipoproteinemia in Adults Living in the European North of Russia Depending on Their Body Mass Index. *Journal of Medical and Biological Research*, 2023, vol. 11, no. 2, pp. 174–183. DOI: 10.37482/2687-1491-Z139

DOI: 10.37482/2687-1491-Z139

*Natal'ya P. Geshavets**/** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5822-7281>
*Kseniya O. Pashinskaya** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6774-4598>
*Liliya K. Dobrodeeva** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3211-7716>

*N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research
of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
(Arkhangelsk, Russian Federation)

**Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov
(Arkhangelsk, Russian Federation)

CYTOKINE RESPONSE IN DYSLIPOPROTEINEMIA IN ADULTS LIVING IN THE EUROPEAN NORTH OF RUSSIA DEPENDING ON THEIR BODY MASS INDEX

An increase in proinflammatory cytokine content in the blood is a stereotypical inflammatory response, regardless of the etiology or type of inflammation. Since cytokines exhibit pleiotropy, they serve as signalling molecules in intercellular interactions and stimulate the functional activity of cells, their proliferation and differentiation. The **purpose** of this study was to identify the frequency of elevated cytokine levels in dyslipoproteinemia in adults with different body weight living in the European North of Russia. **Materials and methods.** The study involved 313 residents of Arkhangelsk aged 45–60 years: with normal body weight (211 subjects; body mass index up to 30 kg/m²) and obesity (102 subjects; body mass index 31–40 kg/m²). The enzymatic and turbidimetric methods were applied to evaluate lipid profile parameters using an automatic biochemical analyser; cytokine levels were determined using solid-phase enzyme immunoassay. **Results.** In subjects with normal body weight, elevated blood concentrations of the cytokines under study coinciding with dyslipoproteinemia were detected in 2–11 % of cases. In obesity, elevated cytokine levels were 2–7 times more frequent; the sharpest differences were observed regarding IL-6, whose elevated concentrations reached 44 % of cases. A significant increase in IL-1 β concentrations in the blood of the subjects is associated with an increase in the levels of low-density lipoproteins (LDL) and very-low-density lipoproteins (VLDL) as well as triglycerides (TG). The frequency of increased TNF- α levels was the most significant (36.28 %) at abnormally high TG concentrations. Elevated IL-6 levels were most often associated with an increase in the blood concentration of several transport forms: LDL, VLDL, oxidized LDL, and TG. In over 40 % of cases, increased IL-10 was observed in the blood of individuals with abnormally high levels of LDL and VLDL. Thus, obese residents of the European North of Russia are characterized by a more pronounced cytokine response. At the same time, cytokine response (irrespective of the body mass) is primarily associated with an increase in the blood levels of LDL, VLDL and oxidized LDL.

Keywords: cytokines, cytokine response, inflammation, lipid profile, dyslipoproteinemia, obesity, European North of Russia.

Received 25 November 2022
Accepted 28 December 2022
Published 27 April 2023

Поступила 25.11.2022
Принята 28.12.2022
Опубликована 27.04.2023