

DOI: <https://doi.org/10.17816/Ci688937>

EDN: GTZMZX



Взаимосвязь FoxP3⁺ Т-регуляторных лимфоцитов и рентгенологических компьютерно-томографических характеристик жировой ткани у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с различной выраженностью коронарного атеросклероза: одномоментное исследование

А.А. Дмитриюков, И.В. Кологривова, К.В. Завадовский, Н.И. Рюмшина, Н.В. Нарыжная, О.А. Харитоновна, О.А. Кошельская, Т.Е. Сусллова

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Оценка хронического субклинического воспаления, вызванного коронарным атеросклерозом (КА), является более точной при использовании локальных биомаркёров, таких как Т-регуляторные (Treg) лимфоциты эпикардиальной (ЭЖТ) и тимусной жировой ткани (ТЖТ). Однако их применение ограничено высокой инвазивностью, что требует поиска альтернативных методик для оценки параметров Treg. Одной из таких методик выступает мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с оценкой параметров ЭЖТ.

Цель исследования. Изучить взаимосвязь свойств FoxP3⁺ Т-регуляторных лимфоцитов периферической крови, ЭЖТ, ТЖТ и подкожной жировой ткани (ПЖТ) с рентгенологическими КТ-характеристиками ЭЖТ у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с различной выраженностью коронарного атеросклероза.

Методы. В исследование вошли 20 пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, разделённые на группы по выраженности КА по Gensini Score (GS): группа с выраженным КА (GS >26,5; n=13) и умеренным КА (GS ≤26,5; n=7). Уровень ядерной транслокации FoxP3 и содержание CD4⁺CD25^{hi}FoxP3 и CD4⁺CD25^{lo}FoxP3 Treg-лимфоцитов измеряли методом проточной цитометрии с визуализацией в ЭЖТ, ТЖТ, ПЖТ и периферической крови. Объём и плотность ЭЖТ измеряли с помощью МСКТ.

Результаты. В группе с умеренным КА выявлено более низкое относительное содержание CD4⁺CD25^{hi}FoxP3 Treg-лимфоцитов в ТЖТ [6,12 (3,77; 12,00) против 13,5 (7,48; 17,4) %, p=0,046]. В группе с выраженным КА обнаружены корреляционные взаимосвязи между показателями плотности ЭЖТ и уровнями ядерной транслокации FoxP3 для CD4⁺CD25^{hi}FoxP3 Treg-лимфоцитов в ТЖТ (r_s=−0,63; p=0,021) и CD4⁺CD25^{lo}FoxP3 Treg-лимфоцитов в ПЖТ (r_s=−0,58; p=0,036). Примечательны разнонаправленные коэффициенты корреляции между уровнем ядерной транслокации FoxP3 CD4⁺CD25^{hi}FoxP3 Treg-лимфоцитов в ЭЖТ и плотностью ЭЖТ при различной выраженности атеросклероза (GS ≤26,5; r_s=0,79; p=0,035 против GS >26,5; r_s=−0,71; p=0,006). В периферической крови группы с выраженным КА выявлена корреляционная взаимосвязь между относительным содержанием CD4⁺CD25^{lo}FoxP3 Treg-лимфоцитов и объёмом ЭЖТ (r_s=−0,60; p=0,006).

Заключение. Пациенты группы с выраженным КА демонстрируют множественные обратные корреляции между плотными КТ-характеристиками ЭЖТ и уровнями ядерной транслокации FoxP3 для всех жировых депо, что свидетельствует о снижении иммуносупрессивного потенциала Treg-лимфоцитов на фоне прогрессии КА. Результаты также указывают на возможность применения МСКТ для косвенной оценки иммуносупрессивного потенциала данной клеточной популяции.

Ключевые слова: эпикардиальная жировая ткань; тимус; коронарный атеросклероз; Т-регуляторные лимфоциты; FoxP3; проточная цитометрия.

Как цитировать:

Дмитрюков А.А., Кологривова И.В., Завадовский К.В., Рюмшина Н.И., Нарыжная Н.В., Харитоновна О.А., Кошельская О.А., Сусллова Т.Е. Взаимосвязь FoxP3⁺ Т-регуляторных лимфоцитов и рентгенологических компьютерно-томографических характеристик жировой ткани у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с различной выраженностью коронарного атеросклероза: одномоментное исследование // Цитокины и воспаление. 2025. Т. 22, № 2. С. 79–86. DOI: 10.17816/Ci688937 EDN: GTZMZX

Рукопись получена: 10.08.2025

Рукопись одобрена: 22.11.2025

Опубликована online: 25.11.2025

DOI: <https://doi.org/10.17816/Ci688937>

EDN: GTZMZX

Correlations Between FoxP3⁺ Regulatory T Cells and Computed Tomography Characteristics of Adipose Tissue in High-Risk Cardiovascular Patients With Coronary Atherosclerosis of Varying Severity: A Cross-Sectional Study

Alexey A. Dmitriukov, Irina V. Kologrivova, Konstantin V. Zavadovsky, Nadezhda I. Ryumshina, Natalia V. Naryzhnaya, Olga A. Kharitonova, Olga A. Koshelskaya, Tatiana E. Suslova

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Chronic subclinical inflammation caused by coronary atherosclerosis (CA) can be assessed more accurately using local biomarkers, such as regulatory T cells (Tregs) of epicardial (EAT) and thymic adipose tissue (TAT). However, this approach is limited by the high invasiveness, which requires the development of alternative methods for evaluating Treg markers. Among the available diagnostic procedures, multi-slice computed tomography (MSCT) has emerged as a valuable tool, offering a comprehensive assessment of the EAT parameters.

AIM: This study aimed to examine the correlation of the characteristics of FoxP3⁺ regulatory T cells in peripheral blood, EAT, TAT, and subcutaneous adipose tissue (SAT) with MSCT findings of the EAT in high-risk patients with coronary atherosclerosis of varying severity.

METHODS: The study included 20 patients with high cardiovascular risk, who were divided into groups based on their Gensini Scores (GS): severe CA group (GS >26.5; $n = 13$) and moderate CA group (GS <26.5; $n = 7$). The FoxP3 nuclear translocation and levels of CD4⁺CD25^{hi}FoxP3 and CD4⁺CD25^{lo}FoxP3 Tregs were measured by flow cytometry and visualized in EAT, TAT, SAT, and peripheral blood. The volume and density of the EAT were assessed using MSCT.

RESULTS: In the moderate CA group, a lower proportion of CD4⁺CD25^{hi}FoxP3 Tregs was found in the TAT (6.12% [3.77%; 12.00%] vs. 13.5% [7.48%; 17.4%], $p = 0.046$). In the severe CA group, correlations were identified between the EAT density and the FoxP3 nuclear translocation for CD4⁺CD25^{hi}FoxP3 Tregs in the TAT ($r_s = -0.63$; $p = 0.021$) and CD4⁺CD25^{lo}FoxP3 Tregs in the SAT ($r_s = -0.58$; $p = 0.036$). The findings demonstrate a notable bidirectional correlation between the FoxP3 nuclear translocation for CD4⁺CD25^{hi}FoxP3 Tregs in the EAT and the EAT density in patients with varying severity of atherosclerosis (GS ≤26.5; $r_s = 0.79$; $p = 0.035$ vs. GS >26.5; $r_s = -0.71$; $p = 0.006$). In the peripheral blood of the severe CA group, a correlation was identified between the proportion of CD4⁺CD25^{lo}FoxP3 Tregs and the EAT volume ($r_s = -0.60$; $p = 0.006$).

CONCLUSIONS: The severe CA group demonstrated a series of inverse correlations between the EAT density and the FoxP3 nuclear translocation for all fat depots. These findings suggest a reduction in the immunosuppressive potential of Tregs in the context of CA progression. The results also indicate the viability of MSCT for the indirect assessment of the immunosuppressive potential of this cell population.

Keywords: epicardial adipose tissue; thymus; coronary atherosclerosis; regulatory T cells; FoxP3; flow cytometry.

To cite this article:

Dmitriukov AA, Kologrivova IV, Zavadovsky KV, Ryumshina NI, Naryzhnaya NV, Kharitonova OA, Koshelskaya OA, Suslova TE. Correlations Between FoxP3⁺ Regulatory T Cells and Computed Tomography Characteristics of Adipose Tissue in High-Risk Cardiovascular Patients With Coronary Atherosclerosis of Varying Severity: A Cross-Sectional Study. *Cytokines and Inflammation*. 2025;22(2):79–86. DOI: 10.17816/Ci688937 EDN: GTZMZX

ОБОСНОВАНИЕ

Коронарный атеросклероз (КА) на всех этапах его прогрессии неразрывно связан с хроническим субклиническим воспалением. Исходя из этого, рациональнее давать оценку выраженности воспаления не на системном уровне, а отталкиваясь от локальных маркёров и обособленных депо, непосредственно вовлечённых в патологический процесс. Особый интерес в контексте воспаления и уникальной локализации КА несут два эктопических жировых депо. Первое представлено эпикардальной жировой тканью (ЭЖТ), непосредственно прилегающей к поражённым коронарным сосудам и имеющей с ними обоюдную микроциркуляцию [1, 2]. Также ЭЖТ является источником энергии для миокарда в форме жирных кислот, что при патологических состояниях способствует манифестации и прогрессированию атеросклероза. Второе депо — тимусная жировая ткань (ТЖТ), которая, несмотря на зачастую тотальную инволюцию тимуса, способна участвовать в иммунорегуляции и, возможно, сдерживании прогрессии коронарного атеросклероза [3].

В роли единого деноминатора, актуального на всех этапах прогрессии КА, способного ограничивать хроническое воспаление, а также ёмко отражающего текущее состояние иммунорегуляторного потенциала, выступают Т-регуляторные (Treg) лимфоциты. На сегодняшний день известно, что данная клеточная субпопуляция имеет высокий аффинитет к жировым депо, порой составляя до 50% от фракции всех Т-лимфоцитов. Ей свойственно не только мигрировать в сайты воспаления, но и рециркулировать обратно в тимус. Данная особенность характерна для функционально истощённых Treg-лимфоцитов и предположительно негативно сказывается на дальнейшей инволюции тимуса [4].

Помимо относительного содержания Treg-лимфоцитов, особый интерес несёт такой малоизученный параметр, как уровень ядерной транслокации транскрипционного фактора FoxP3 [5]. В зависимости от субклеточной локализации FoxP3 можно судить о выраженности иммуносупрессивного ответа со стороны Treg-лимфоцитов и косвенно оценить степень их функционального истощения, что важно для коронарного атеросклероза в контексте взаимодействия жировых депо.

Несмотря на ценность данного параметра, его оценка непосредственно в жировой ткани затруднена из-за высокой инвазивности методик получения биоптатов, что, в свою очередь, ограничивает возможность изучения локальных иммунорегуляторных параметров жировых депо в широкой популяции. Однако имеется ряд

неинвазивных методов, направленных на изучение структуры жировой ткани, таких как рентгеновская мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), результаты которой могут быть взаимосвязаны и с клеточным составом ткани. На сегодняшний день отсутствуют данные о связи параметров Treg-лимфоцитов с КТ-характеристиками ЭЖТ (объём и плотность) в выборке пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (ВССР).

ЦЕЛЬ

Изучить взаимосвязь свойств FoxP3⁺ Treg-лимфоцитов периферической крови, ЭЖТ, ТЖТ и подкожной жировой ткани (ПЖТ) и рентгенологических КТ-характеристик ЭЖТ у пациентов ВССР с различной выраженностью КА.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое одномоментное исследование.

Дизайн был разработан в соответствии с принципами Хельсинкской декларации¹ и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266².

Условия проведения

Работа выполнена на базе Научно-исследовательского института кардиологии — филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Критерии соответствия

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте 40–75 лет;
- показания для проведения операции на открытом сердце (операция аортокоронарного шунтирования или протезирование аортального клапана);
- наличие данных селективной коронарографии.

Критерии исключения:

- любое острое сердечно-сосудистое заболевание или аортокоронарное шунтирование, перенесённые менее 6 мес назад;
- любое острое воспалительное заболевание, перенесённое менее 1 мес назад;
- тяжёлая сопутствующая патология или онкологическое заболевание;
- отказ от участия в исследовании.

¹ WMA Declaration of Helsinki—Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants; [около 5 страниц]. В: World Medical Association [Internet]. Ferney-Voltaire: World Medical Association, 2024–2025. Режим доступа: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/> Дата обращения: 25.11.2025.

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 июня 2003 г. № 266 «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации». Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=61950> Дата обращения: 25.11.2025.

Продолжительность исследования с 18.02.2021 по 01.06.2025.

В исследование вошли 20 пациентов ВССР, разделённые на группы по выраженности КА с помощью Gensini Score (GS): группа с выраженным КА ($GS > 26,5$; $n=13$) и группа с умеренным КА ($GS \leq 26,5$; $n=7$).

Образцы ЭЖТ, ТЖТ и ПЖТ получены в ходе хирургической операции квалифицированным персоналом. Далее образцы жировой ткани были обработаны раствором коллагеназы I («Панэко», Россия) 1 мг/мл при 37 °C в течение 30 мин. К образцам добавлен буфер Кребса–Рингера (2 mM D-глюкозы, 135 mM NaCl, 2,2 mM $CaCl_2 \cdot 2H_2O$, 1,25 mM $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, 0,45 mM KH_2PO_4 , 2,17 mM Na_2HPO_4 , 25 mM HEPES, 3,5% BSA, 0,2 mM аденозина) для нейтрализации фермента с последующей фильтрацией (диаметр пор 100 мкм) и центрифугированием (400 g, 5 мин). Стромально-сосудистую фракцию жировой ткани ресуспендировали в 5 мл буфера Кребса–Рингера, профильтровали через фильтр с диаметром пор 70 мкм и подвергли повторному центрифугированию (400 g, 5 мин). Мононуклеарную фракцию лейкоцитов получали на градиенте плотности из периферической крови, забранной не менее чем за сутки до оперативного вмешательства. Для окраски поверхностных маркёров Treg-лимфоцитов использовали FITC-меченные анти-CD4, PE-меченные анти-CD25 и APC-Cy7-меченные анти-CD45 моноклональные антитела (BD eBioscience, США). Далее клетки прошли фиксацию и пермеабиллизацию буферными растворами для детекции FoxP3 (eBioscience, США). После этого клетки окрасили AF647-мечеными анти-FoxP3 антителами (BD eBioscience, США), повторно зафиксировали и окрасили 7-аминоактиномицином D (7-AAD). Клетки стромально-сосудистой и мононуклеарной фракции были посчитаны на приборе Amnis FlowSight (Luminex, США) с лазерами 488 и 642 нм. Относительное содержание $CD4^+CD25^{hi}FoxP3$ и $CD4^+CD25^{lo}FoxP3^+$ Т-лимфоцитов, а также уровень ядерной локализации FoxP3 в них были оценены в программе IDEAS 2.0 (Amnis Corp., США) при помощи мастера для анализа изображения Nuclear Localization Wizard. С помощью алгоритма, заложенного в мастере, выделили субпопуляцию клеток, позитивных по 7AAD и FoxP3, и оценили степень кросс-корреляции сигналов 7AAD и FoxP3. Далее провели расчёт доли клеток с внутриядерной и цитоплазматической локализацией FoxP3 от всех FoxP3⁺ Т-лимфоцитов.

Всем пациентам выполнили МСКТ на рентгеновском компьютерном томографе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, США) по стандартному протоколу. Измерение объёма и плотности ЭЖТ произвели на рабочей станции Advantage Workstations VolumeShare 7. Для этого на КТ-срезах от области бифуркации лёгочного ствола до основания сердца сформировали зону интереса, соответствующую границе перикарда. Далее внутри этих границ сегментировали структуры, имеющие рентгеновскую плотность от –190 до –30 единиц Хаунсфилда (HU). Затем вычисляли объём (в см³) сегментированных структур и их среднюю рентгеновскую плотность (HU).

Статистическую обработку провели в программе Statistica 12.0. Для исследования взаимосвязей между количественными показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Количественные показатели представили в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей Me (Q1; Q3). Для сравнения количественных показателей в двух независимых группах применили непараметрический критерий Манна–Уитни. Категориальные показатели в этих группах сравнивали с помощью точного критерия Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез установлен на уровне $p=0,05$, при этом рассчитывали значения p_{obs} . Статистическую значимость интерпретировали согласно принятой в работе классификации: 0,05–0,01 — низкая; 0,005–0,001 — умеренная; 10^{-4} – 10^{-5} — высокая; 10^{-6} ... — очень высокая.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена в табл. 1. Полученные в результате стратификации по GS группы не имели статистически значимых различий по КТ-характеристикам, однако было выявлено различие по более высокой частоте приёма статинов в группе с более выраженным атеросклерозом.

При межгрупповом сравнении относительного содержания Treg-лимфоцитов в жировых депо обнаружена единственная взаимосвязь — группа с умеренным КА имела более низкое относительное содержание $CD4^+CD25^{hi}FoxP3$ Treg-лимфоцитов в ТЖТ по сравнению с группой с выраженным КА ($p=0,046$) (табл. 2). В то же время не было выявлено межгрупповых различий по уровням ядерной транслокации FoxP3 как для $CD4^+CD25^{hi}FoxP3$, так и для $CD4^+CD25^{lo}FoxP3$ Treg-лимфоцитов во всех представленных жировых депо.

Однако именно уровень ядерной транслокации FoxP3 для различных жировых депо имел множественные низкие и умеренные статистически значимые корреляции с плотностью ЭЖТ. При этом большая часть взаимосвязей обнаружена в группе с выраженным КА, в частности, между показателями плотности ЭЖТ и уровнями ядерной транслокации FoxP3 для $CD4^+CD25^{hi}FoxP3$ Treg-лимфоцитов в ТЖТ ($r_s=-0,63$; $p=0,021$) и $CD4^+CD25^{lo}FoxP3$ Treg-лимфоцитов в ПЖТ ($r_s=-0,58$; $p=0,036$). Особый интерес вызывает тот факт, что коэффициенты корреляции между плотностью ЭЖТ и уровнем ядерной транслокации FoxP3 $CD4^+CD25^{hi}FoxP3$ Treg-лимфоцитов в ЭЖТ для групп с различной выраженностью КА имели разнонаправленный характер ($GS \leq 26,5$; $r_s=0,79$; $p=0,035$ против $GS > 26,5$; $r_s=-0,71$; $p=0,006$). Для объёма ЭЖТ выявлена единичная взаимосвязь с относительным содержанием $CD4^+CD25^{lo}FoxP3$ Treg-лимфоцитов ($r_s=-0,60$; $p=0,006$) в периферической крови группы с выраженным КА.

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика пациентов, включённых в исследование, Me (Q1; Q3)**Table 1.** Clinical and instrumental characteristics of study patients, Me (Q1; Q3)

Параметры	1-я группа (GS >26,5; n=13)	2-я группа (GS ≤26,5; n=7)	p
Пол (мужчины/женщины)	10/3	6/1	0,639
Возраст, лет	64,0 (56,0; 66,0)	55,0 (48,0; 67,0)	0,435
Объём ЭЖТ, см ³	146,7 (102,0; 180,0)	165,0 (133,0; 178,0)	0,730
Плотность ЭЖТ, HU	-81,3 (-84,0; -76,8)	-80,3 (-83,4; -73,9)	0,320
Пациенты с ишемической болезнью сердца, n (%)	13 (100,0)	3 (42,8)	0,002
Пациенты с артериальной гипертонией, n (%)	13 (100,0)	6 (85,7)	0,162
Длительность артериальной гипертонии, лет	15,0 (5,0; 20,0)	7,0 (3,0; 12,5)	0,172
Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, n (%)	2 (15,45)	1 (14,3)	0,948
Длительность сахарного диабета 2-го типа, лет	0,0 (0,0; 4,5)	0,0 (0,0; 0,0)	0,494
Индекс массы тела, кг/м ²	29,3 (28,0; 31,9)	28,7 (27,8; 31,1)	0,438
Окружность талии, см	100,5 (96,0; 109,0)	104,5 (100,0; 107,0)	0,838
Приём статинов, n (%)	13 (100,0)	5 (71,4)	0,042

Примечание. ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань. Полужирным шрифтом обозначен уровень значимости различий ($p < 0,05$).

Таблица 2. Относительное содержание субпопуляций FoxP3⁺-лимфоцитов у пациентов, включённых в исследование, Me (Q1; Q3)**Table 2.** Proportions of FoxP3⁺ cell subpopulations in study patients, me (Q1; Q3)

Параметры	1-я группа (GS >26,5; n=13)	2-я группа (GS ≤26,5; n=7)	p
CD25 ^{hi} T-лимфоциты, % кровь	5,67 (4,28; 7,86)	7,12 (5,08; 8,21)	0,263
CD25 ^{lo} T-лимфоциты, % кровь	0,93 (0,68; 1,72)	1,38 (0,90; 1,70)	0,498
CD25 ^{hi} T-лимфоциты, % ЭЖТ	14,00 (7,64; 17,20)	7,30 (3,12; 11,90)	0,274
CD25 ^{lo} T-лимфоциты, % ЭЖТ	3,07 (2,53; 9,94)	4,01 (0,00; 12,70)	0,938
CD25 ^{hi} T-лимфоциты, % ПЖТ	15,80 (8,75; 20,00)	10,90 (7,79; 13,10)	0,183
CD25 ^{lo} T-лимфоциты, % ПЖТ	5,87 (2,50; 8,94)	3,46 (0,00; 6,37)	0,275
CD25 ^{hi} T-лимфоциты, % ТЖТ	13,5 (7,48; 17,4)	6,12 (3,77; 12,00)	0,046
CD25 ^{lo} T-лимфоциты, % ТЖТ	3,90 (2,42; 5,97)	1,79 (0,57; 8,14)	0,350

Примечание. ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань; ПЖТ — подкожная жировая ткань; ТЖТ — тимусная жировая ткань. Указана доля клеток от общей популяции CD4⁺ T-лимфоцитов. Полужирным шрифтом обозначен уровень значимости различий ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что функциональное состояние ЭЖТ тесно связано с риском возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний [6, 7]. В последнее 10-летие данные, основанные на прогрессе в применении КТ-технологий при измерении параметров ЭЖТ, указывают на возможные альтернативы инвазивным методикам при изучении коронарного атеросклероза и связанных с ним биомаркёров. В частности, известно, что плотностные характеристики ЭЖТ являются более показательными при оценке воспалительных маркёров, чем объём и толщина ЭЖТ, а следовательно, и течения хронического субклинического воспаления при коронарном атеросклерозе [8]. Таким образом, возникает вопрос о возможности применения КТ для оценки иммунных параметров ЭЖТ, в частности иммунорегуляторного статуса.

Полученные межгрупповые различия в относительном содержании CD4⁺CD25^{hi}FoxP3 Treg-лимфоцитов в ТЖТ можно интерпретировать, как истощение

иммуносупрессивного потенциала при коронарном атеросклерозе на уровне центрального иммунного органа: при большем содержании CD4⁺CD25^{hi}FoxP3 в тимусе при выраженном коронарном атеросклерозе выявлена обратная взаимосвязь с уровнем транслокации FoxP3 в ядро. Данное наблюдение подтверждается известной способностью Treg-лимфоцитов к обратной рециркуляции в тимус, что, в свою очередь, может приводить к подавлению продукции регуляторных клеточных популяций *de novo* [4, 9]. Можно предположить, что увеличение количества клеток в ТЖТ у пациентов с GS ≥26,5 баллов происходило именно за счёт рециркуляции Treg с периферии. В нашем случае одним из депо, из которого мог происходить возврат клеток в тимус, могла выступать ЭЖТ. С другой стороны, процесс рециркуляции является обязательным для всех Treg-лимфоцитов с позиции поддержания их иммуносупрессивного потенциала [10]. Взаимосвязь между Treg в ЭЖТ и ТЖТ требует дальнейшего изучения для подтверждения нашей гипотезы.

Кроме того, в данном исследовании показано, что группа с выраженным коронарным атеросклерозом имеет отрицательные коэффициенты корреляции между уровнями ядерной транслокации FoxP3 Treg-лимфоцитов во всех жировых депо и плотностью ЭЖТ. Как известно, увеличение плотности жировой ткани может быть следствием её инфильтрации клетками иммунной системы или развития фиброза [11]. В соответствии с нашими данными снижение уровня ядерной транслокации FoxP3, а следовательно, и иммуносупрессивного потенциала Treg-лимфоцитов, наблюдается по мере роста плотности ЭЖТ. При этом следует отметить, что группа с умеренным коронарным атеросклерозом характеризуется положительной корреляцией между содержанием Treg и плотностью ЭЖТ, что предположительно объясняется сохранной способностью Treg-лимфоцитов к сдерживанию воспаления и ремоделирования ЭЖТ до определённого порога выраженности и распространённости КА, косвенной оценкой которого в данном случае выступал Gensini Score (в качестве порогового уровня рассматривали GS=26,5). Результаты, основанные на стратификации по GS, указывают на перспективность дальнейшего изучения роли плотности ЭЖТ, не только как общего предиктора для ССЗ или воспалительных маркёров периферической крови [12], но и для оценки иммуносупрессивного потенциала эктопических жировых депо, вовлечённых в патогенез атеросклероза. Тот факт, что объём ЭЖТ не имел значимых взаимосвязей с распределением Treg-лимфоцитов во всех жировых депо у обеих групп, напротив, подчёркивает его более низкую ассоциацию с иммунными параметрами, что соответствует данным литературы для иных маркёров и ССЗ [13].

Ограничением исследования является относительно малый объём выборки, что обусловлено его пилотным форматом. Полученные результаты носят предварительный характер и требуют дальнейшей верификации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты группы с выраженным КА имеют множественные обратные корреляции между плотностными КТ-характеристиками ЭЖТ и уровнями ядерной транслокации FoxP3 для всех жировых депо, что свидетельствует об истощении иммуносупрессивного потенциала Treg-лимфоцитов на фоне прогрессии КА, а также возможности применения МСКТ для косвенной оценки иммуносупрессивного потенциала данной клеточной популяции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.А. Дмитриуков — определение концепции, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, визуализация; И.В. Кологривова — руководство исследованием, пересмотр и редактирование рукописи, работа с данными, анализ данных; К.В. Завадовский — пересмотр и редактирование рукописи, проведение исследования, работа с данными, валидация; Н.И. Рюмшина — работа с данными, проведение исследования; Н.В. Нарыжная — пересмотр и редактирование рукописи, проведение исследования; О.А. Харитоновна — работа с данными,

проведение исследования; О.А. Кошельская — пересмотр и редактирование рукописи; валидация; Т.Е. Суслова — пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (протокол № 210 от 18.02.2021). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Согласие на публикацию. Неприменимо.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования № 122020300043–1.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Авторы предоставляют ограниченный доступ к данным (по запросу, после завершения периода эмбарго). Данные, использованные в настоящем исследовании, могут быть предоставлены по обоснованному запросу. Запрос должен содержать описание цели использования данных. Контактное лицо для получения доступа: И.В. Кологривова — e-mail: kiv@cardio-tomsk.ru. Объём данных, доступных для предоставления: мультиспиральная компьютерная томография и проточная цитометрия.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два члена редакционной коллегии.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: A.A. Dmitriukov: conceptualization, data curation, formal analysis, writing—original draft, visualization; I.V. Kologrivova: supervision, writing—review & editing, data curation, formal analysis; K.V. Zavadovsky: writing—review & editing, investigation, data curation, validation; N.I. Rymshina: data curation, investigation; N.V. Naryzhnaya: writing—review & editing, investigation; O.A. Kharitonova: data curation, investigation; O.A. Koshelskaya: writing—review & editing, validation; T.E. Suslova: writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: The study was approved by the local Ethics Committee of the Scientific Research Institute of Cardiology, a branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Minutes No. 210 dated February 02, 2021). All participants provided written informed consent to participate in the study.

Consent for publication: Not applicable.

Funding Sources: The work was carried out as part of fundamental research No. 122020300043–1.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: The access to the data is to be granted upon request, and the protocol of the scheduled study, approval of the ethics committee, statistical analysis plan, and signed agreement on the terms of data use must be included.

Provenance and peer-review. This article was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer-review process involved two members of the Editorial Board.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Napoli G, Pergola V, Basile P, et al. Epicardial and pericoronary adipose tissue, coronary inflammation, and acute coronary syndromes. *J Clin Med*. 2023;12(23):7212. doi: 10.3390/jcm12237212 EDN: LBDDDO
2. Koshelskaya OA, Naryzhnaya NN, Kologrivova IV, et al. Correlation of epicardial adipocytes hypertrophy with adipokines, inflammation and glucose and lipid metabolism. *The Siberian journal of clinical and experimental medicine*. 2023;38(1):64–74. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-64-74 EDN: UXZQRK
3. Dai X, Zhang D, Wang C, et al. The pivotal role of thymus in atherosclerosis mediated by immune and inflammatory response. *Int J Med Sci*. 2018;15(13):1555–1563. doi: 10.7150/ijms.27238 EDN: WZNDJA
4. Thiault N, Darrigues J, Adoue V, et al. Peripheral regulatory T lymphocytes recirculating to the thymus suppress the development of their precursors. *Nat Immunol*. 2015;16(6):628–634. doi: 10.1038/ni.3150
5. Magg T, Mannert J, Ellwart JW, et al. Subcellular localization of FOXP3 in human regulatory and nonregulatory T cells. *Eur J Immunol*. 2012;42(6):1627–1638. doi: 10.1002/eji.201141838
6. Song Y, Tan Y, Deng M, et al. Epicardial adipose tissue, metabolic disorders, and cardiovascular diseases: recent advances classified by research methodologies. *MedComm*. 2023;4(6):e413. doi: 10.1002/mco.2413 EDN: QSZEKU
7. Kologrivova IV, Dmitriukov AA, Naryzhnaya NV, et al. Lymphocyte subsets in epicardial, thymic and subcutaneous adipose tissue during advanced coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Russian journal of immunology*. 2024;27(2):243–252. doi: 10.46235/1028-7221-16594-LSI EDN: VLLLZH
8. Goeller M, Achenbach S, Marwan M, et al. Epicardial adipose tissue density and volume are related to subclinical atherosclerosis, inflammation and major adverse cardiac events in asymptomatic subjects. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018;12(1):67–73. doi: 10.1016/j.jcct.2017.11.007
9. Palatella M, Guillaume SM, Linterman MA, Huehn J. The dark side of Tregs during aging. *Front Immunol*. 2022;13:940705. doi: 10.3389/fimmu.2022.940705 EDN: QXOUSJ
10. Charaix J, Borelli A, Santamaria JC, et al. Recirculating Foxp3⁺ regulatory T cells are restimulated in the thymus under aire control. *Cell Mol Life Sci*. 2022;79(7):355. doi: 10.1007/s00018-022-04328-9 EDN: QKZZJG
11. Lake JE, Moser C, Johnston L, et al. CT fat density accurately reflects histologic fat quality in adults with HIV on and off antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4857–4864. doi: 10.1210/jc.2018-02785
12. Guglielmo M, Lin A, Dey D, et al. Epicardial fat and coronary artery disease: role of cardiac imaging. *Atherosclerosis*. 2021;321:30–38. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.008 EDN: ONDFKJ
13. Nogajski Ł, Mazuruk M, Kacperska M, et al. Epicardial fat density obtained with computed tomography imaging—more important than volume? *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):389. doi: 10.1186/s12933-024-02474-x EDN: UVRAEK

ОБ АВТОРАХ

* **Дмитрюков Алексей Александрович;**

адрес: Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111А;

ORCID: 0000-0002-6924-966X;

eLibrary SPIN: 3698-9862;

e-mail: aldmn9k@mail.ru

Кологривова Ирина Вячеславовна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0003-4537-0008;

eLibrary SPIN: 6987-2021;

e-mail: kiv@cardio-tomsk.ru

Завадовский Константин Валерьевич, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-1513-8614;

eLibrary SPIN: 5081-3495;

e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru

Рюмшина Надежда Игоревна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-6158-026X;

eLibrary SPIN: 6555-8937;

e-mail: n.rumshina@list.ru

Нарыжная Наталья Владимировна, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0003-2264-1928;

eLibrary SPIN: 9391-4214;

e-mail: natalynar@yandex.ru

Харитоновна Ольга Анатольевна;

ORCID: 0000-0002-2818-5882;

eLibrary SPIN: 7925-8145;

e-mail: hoa@cardio-tomsk.ru

Кошельская Ольга Анатольевна, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-6679-1269;

eLibrary SPIN: 3093-4903;

e-mail: koshel@cardio-tomsk.ru

AUTHORS' INFO

* **Alexey A. Dmitriukov;**

address: 111A Kievskaya st, Tomsk, Russia, 634012;

ORCID: 0000-0002-6924-966X;

eLibrary SPIN: 3698-9862;

e-mail: aldmn9k@mail.ru

Irina V. Kologrivova, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0003-4537-0008;

eLibrary SPIN: 6987-2021;

e-mail: kiv@cardio-tomsk.ru

Konstantin V. Zavadovsky, MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-1513-8614;

eLibrary SPIN: 5081-3495;

e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru

Nadezhda I. Ryumshina, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-6158-026X;

eLibrary SPIN: 6555-8937;

e-mail: n.rumshina@list.ru

Natalia V. Naryzhnaya, MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0003-2264-1928;

eLibrary SPIN: 9391-4214;

e-mail: natalynar@yandex.ru

Olga A. Kharitonova, MD;

ORCID: 0000-0002-2818-5882;

eLibrary SPIN: 7925-8145;

e-mail: hoa@cardio-tomsk.ru

Olga A. Koshelskaya, MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-6679-1269;

eLibrary SPIN: 3093-4903;

e-mail: koshel@cardio-tomsk.ru

Сулова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-9645-6720;
eLibrary SPIN: 9588-9414;
e-mail: tes@cardio-tomsk.ru

Tatiana E. Suslova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-9645-6720;
eLibrary SPIN: 9588-9414;
e-mail: tes@cardio-tomsk.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author