

Імунофенотип лімфоцитів крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу з нормальною масою тіла та ожирінням

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(2):108-115. doi: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230564

Резюме. Актуальність. Визначення імунофенотипу лімфоцитів крові є одним із ключових показників функції імунітету у хворої людини. Однак дослідження імунофенотипу лімфоцитів у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) із найчастішим ускладненням при цьому захворюванні — надмірною масою тіла/ожирінням рідкісні та неоднозначні. **Мета дослідження:** визначення імунофенотипу лімфоцитів (CD3+ T-, CD4+ T-, CD8+ T-, CD20+ і CD56+-клітин) крові у хворих з уперше виявленим ЦД2 із різним індексом маси тіла (ІМТ). **Матеріали та методи.** Обстежені 78 хворих з уперше виявленим ЦД2 і 40 нормоглікемічних осіб, які залежно від ІМТ були розділені на 4 підгрупи. Визначення імунофенотипу лімфоцитів крові було виконане проточно-цитометричним методом із використанням лазерного цитофлюориметра FACStar plus і панелі моноклональних антитіл до мембранних антигенів лімфоцитів. **Результати.** Для всієї групи хворих на ЦД2 характерне невелике, але вірогідне ($p < 0,05$) підвищення абсолютної кількості CD4+ T-клітин порівняно з групою нормоглікемічних людей. При поділі обстежуваних хворих залежно від ІМТ на 4 підгрупи: 1) $\leq 25,5$ кг/м²; 2) 25,9–29,9 кг/м²; 3) 30,0–34,9 кг/м²; 4) $> 35,0$ кг/м² — виявлено, що у хворих першої підгрупи абсолютна кількість CD3+ T-, CD4+ T-, CD8+ T-, CD20+ і CD56+-клітин була близькою до такої в нормоглікемічних осіб. У хворих другої підгрупи відзначалося вірогідне підвищення абсолютного числа CD4+ T-клітин на 12,5 % ($p < 0,05$). У хворих третьої підгрупи спостерігали підвищення абсолютного числа CD4+ T-клітин на 29,2 % ($p < 0,001$). У хворих четвертої підгрупи з морбідним ожирінням, особливо в жінок, було підвищення абсолютних чисел CD3+ T- на 12,4 % ($p < 0,01$), CD4+ T- — на 47,7 % ($p < 0,001$) і CD8+ T-клітин — на 26,2 % ($p < 0,001$). Подібне підвищення абсолютного числа CD4+ T-клітин залежно від ІМТ відзначалося також і в нормоглікемічних осіб, але було менш вираженим. **Висновки.** Для хворих з уперше виявленим ЦД2 характерне підвищення вмісту в периферичній крові субпопуляції T-лімфоцитів, особливо CD3+ T- та CD4+ T-клітин, найбільш виражене при супутньому ожирінні.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; ожиріння; імунітет; імунофенотип лімфоцитів

Вступ

Згідно із сучасними уявленнями, цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) належить до системних низькоградієнтних хронічних запальних імунозалежних захворювань [1–3], що підтверджується наявністю характерних для хворих на ЦД2 біомаркерів запалення (лейкоцитозу, моноцитозу, нейтрофіліозу, підвищеного індексу запалення ВНЛ (відношення абсолютного числа нейтрофілів до абсолютного числа лімфоцитів у периферичній крові), збільшення рівнів С-реактивного протеїну та прозапальних цитокінів) [1, 4–7].

Однак роль імунної системи в патогенезі ЦД2 в людини залишається ще не зовсім зрозумілою. Як відомо, імунна система розглядається як сукупність лімфоцитів і меншою мірою макрофагів, нейтрофілів, дендритних та інших подібних імунних клітин [8]. Одним із невід’ємних методів оцінки функції імунної системи є визначення вмісту численних видів імунологічних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів [9].

Значним досягненням останніх десятиліть у вивченні різних популяцій лімфоцитів у периферичній крові (ПК) хворих став метод високоспецифічного визначен-

 © 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Зак Костянтин Петрович, доктор медичних наук, професор, завідувач лабораторії гормональної регуляції кровотоку, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: kpzak2017@gmail.com

For correspondence: Kostiantyn Zak, MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Hormonal Regulation of Hematopoiesis, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: kpzak2017@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

ня їх кількості за кластером диференціації (CD) маркованими моноклональними антитілами за допомогою проточної цитометрії на автоматичному аналізаторі з високою роздільною здатністю (FACS-методом).

Лімфоцити за специфічністю своїх рецепторів і функцією поділяються на два основні класи: Т-лімфоцити та В-лімфоцити.

Т-лімфоцити, тобто тимусзалежні, походять із тимуса та за своєю функцією різноманітні, мають імунорегуляторні властивості, також беруть участь у прямій цитотоксичності. За кластером диференціації розрізняють два субкласи Т-клітин: CD4+ Т- і CD8+ Т-клітини.

CD4+ Т-клітини (хелпери/індуктори) займають центральне місце в регуляції імунітету, зумовлюючи експансію й потенціювання цитотоксичності CD8+ Т-клітин, а також сприяють продукції антитіл В-клітинами. CD4+ Т-клітини мають численні субпопуляції, які через трансформацію під впливом транскрипційних чинників STAT-1-6 походять із наївних CD4+ Т-клітин, із них утворюються численні субпопуляції регуляторних Th1-, Th2-, Th9-, Th17-клітин, серед яких найбільш вивчені: CD4+ CD25+ FOXP3-клітини, фолікулярні хелперні клітини (Tfh) та ін. [10, 11].

CD8+ Т-клітини (кілери/супресори) виконують в імунній відповіді важливі ефекторні функції, розпізнаючи та елімінуючи генетично трансформовані вірусінфіковані пухлинні та інші види клітин, які вважаються чужими для організму [8, 9, 12, 13]. Вони також беруть участь у деструкції бета-клітин, виділяючи ферменти перфорин і гранзим, що відіграють роль у деструкції бета-клітин [13]. Описана також субпопуляція CD8+-, CD57+-клітин, що відіграє певну роль у розвитку ЦД2 [13, 14].

В-лімфоцити (CD19+-, CD20+-клітини) походять з *Bursi fabricius* у птахів та кісткового мозку у ссавців, будучи попередниками антитілоутворюючих клітин, які секретують широкий спектр імуноглобулінів [9].

Існує і третій головний клас лімфоцитів — природні клітини-кілери (ПК-клітини), які морфологічно мають вигляд великих грануловмісних лімфоцитів, що експресують CD16- і CD56-антигени. Ця популяція клітин-ефекторів здійснює початкову неспецифічну імунну реакцію, вбиваючи вірусінфіковані, патогенні, злоякісні та інші види трансформованих клітин, поки не вступають у дію специфічні клітини Т-системи [4, 15].

Інформація про вміст різних популяцій лімфоцитів в ПК хворих на ЦД2, отримана за допомогою FACS-методу, дуже обмежена й неоднозначна. В основному вона отримана при дослідженні пацієнтів, які вже тривалий час хворіють на ЦД2 і знаходяться на різних стадіях компенсації із застосуванням терапії цукрознижувальними препаратами, включаючи інсулін. Так, при дослідженні відносної та абсолютної кількості Т-лімфоцитів (CD3+ Т-клітин) у хворих на ЦД2 порівняно зі здоровими більшість авторів [16, 17] не виявили суттєвих змін у кількості цих клітин у ПК, водночас інші [18] описали певне їх збільшення.

Неоднозначні також дані про відносну та абсолютну кількість основних субкласів CD3+ Т-клітин (CD4+ Т-клітин і CD8+ Т-клітин) у більшості хворих на ЦД2, що цілком зрозуміло, оскільки вони складаються з численних субпопуляцій, кількість і функції яких можуть змінюватися в протилежному напрямку залежно від тривалості та тяжкості захворювання, ефективності лікування, супутніх ускладнень та інших ендогенних й екзогенних чинників. Особливо це стосується субпопуляції CD4+ Т-клітин, що включає численні їх регуляторні підвиди, які експресують різні класи диференціації (CD) і мають неоднакове функціональне призначення: CD4+ CD25+ FOXP3-клітини, Tfh-клітини та інші [10, 19–21].

Як уже зазначалося, одні автори [16, 17] не виявили суттєвих змін загальної кількості CD4+ Т-клітин у ПК хворих на ЦД2, тоді як інші [18, 22, 23] повідомляють про підвищення кількості цих клітин у ПК при цьому захворюванні. За даними К.Р. Bouter та співавторів (1992), у хворих на ЦД2 із дисрегуляцією метаболізму відзначається підвищення абсолютної кількості CD4+ Т-клітин [22].

Однак є також повідомлення про підвищення кількості субпопуляції CD8+-, CD56+-клітин у хворих на ЦД2 [13, 14].

Поки немає вірогідних відомостей і чітких уявлень про кількість В-лімфоцитів (CD19+-, CD20+-клітин) [4] і NK-клітин у хворих на ЦД [24].

Водночас є декілька робіт, у яких повідомляється, що у хворих на ЦД2 із супутнім вісцеральним ожирінням спостерігається більш виражене підвищення вмісту як CD4+ Т-клітин [25, 26], так і CD8+ Т-клітин [27] у ПК, ніж у хворих на ЦД2 без ожиріння.

Ожиріння, тобто запалення жирової тканини (ЖТ), згідно з сучасними уявленнями, так само як і ЦД2, належить до хронічних низькоградієнтних запальних захворювань. ЖТ є в основному регулятором як метаболізму глюкози, так і ліпідів, і водночас потужним ендокринним органом, що продукує найважливіші цитокіни й адипокіни, відіграє центральну роль у гомеостазі організму [28–30]. Жирова тканина також є головним чинником ризику розвитку інсулінорезистентності (ІР), тобто предіабету [31]. Показано, що між підвищенням CD8+ Т-клітин в ЖТ й ІР у пацієнтів з ожирінням існує асоціація [32]. Вважають, що комплекс ЖТ — ІР один із провідних патофізіологічних компонентів ЦД2 [33]. Важливо також відзначити, що зараз кожна одинадцята людина на нашій планеті хворіє на ЦД2 [34], у 80 % із них спостерігається ожиріння [35, 36].

При цьому крива щорічного глобального збільшення кількості хворих на ЦД2 і крива щорічного збільшення людей, які страждають від вісцерального ожиріння, йдуть паралельно як у більшості країн світу [37], так і в Україні [28]. Наявність при ЦД2 супутнього ожиріння посилює тяжкість клінічного перебігу захворювання та підвищує відсоток смертності. Так, при кожному збільшенні ІМТ на 5 кг/м² у хворих на ЦД смертність збільшується на 30 % [38].

Однак аналогічне підвищення вмісту CD4+ T-клітин у ПК виявлене і в здорових нормоглікемічних осіб із надлишковою масою тіла, особливо огрядних жінок [27, 32, 39–41].

Таким чином, як видно з вищевикладеного, наявна інформація про імунотип лімфоцитів у ПК хворих на ЦД2, особливо з уперше виявленим захворюванням до призначення терапії, незначна й неоднозначна. Одиначні також і суперечливі публікації про імунотип лімфоцитів у хворих на ЦД2 з надлишком маси тіла/ожирінням, яке спостерігається в більшості пацієнтів з цим захворюванням. Отже, питання щодо важливої медичної проблеми, якою мірою порушення, що спостерігаються у складі різних популяцій лімфоцитів у ПК, специфічні для ЦД2, тобто зумовлені його патогенезом, а якою мірою — супутнім захворюванням (ожирінням), залишається відкритим.

У зв'язку з цим мета цієї роботи полягає в проточно-цитометричному (FACS-метод) дослідженні імунотипу лімфоцитів (CD3+ T-, CD4+ T-, CD8+ T-, CD20+/- і CD56+/- клітин) у ПК хворих з уперше виявленим ЦД2 залежно від супутньої величини надлишкової маси тіла/ожиріння.

Матеріали та методи

Дослідження імунотипу лімфоцитів ПК були виконані в тій же групі хворих обох статей з уперше виявленим ЦД2 віком 40–70 років ($n = 78$), які не мають в анамнезі інфаркту міокарда, інсульту, злоякісних пухлин, гострих і хронічних легеневих захворювань, деякі з яких перехворіли на COVID-19, не вживали жодних антидіабетичних гіпоглікемічних препаратів, у яких одночасно досліджували лейкоцитарний склад ПК [7]. Контрольну групу становили нормоглікемічні здорові особи ($n = 40$).

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували шляхом обчислення відношення маси тіла (у кілограмах) до квадрату зросту (m^2). Згідно з міжнародною класифікацією,

при нормальній масі тіла ІМТ становить 18–24,9 kg/m^2 , при надмірній — 25,9–29,9 kg/m^2 , а 30,0–34,9 kg/m^2 є показником ожиріння. При вищих показниках ІМТ (понад 35 kg/m^2) діагностують морбідне ожиріння, а при ІМТ 40 kg/m^2 і вище — патологічне ожиріння.

Обстежувані групи хворих і нормоглікемічних осіб залежно від ІМТ спочатку були розділені на дві підгрупи: із нормальним ІМТ ($< 25,5 kg/m^2$) і підвищеним ІМТ ($> 25,5 kg/m^2$), а потім на чотири підгрупи: 1) менше від 25,5 kg/m^2 , 2) 25,9–29,9 kg/m^2 , 3) 30,0–34,9 kg/m^2 , 4) $> 35,0 kg/m^2$.

ЦД2 діагностували відповідно до рекомендацій EASD та ADA [42].

Показник глікованого гемоглобіну (HbA1c), рівні холестерину, ліпопротеїнів низької щільності, ліпопротеїнів високої щільності і тригліцеридів визначали біохімічним методом за допомогою автоматичного аналізатора Chem Well (США).

Систолічний та діастолічний артеріальний тиск (САТ і ДАТ) вимірювали в пацієнтів у положенні сидячи тричі після п'ятихвилинного відпочинку, а потім другий і третій раз після 30-секундної перерви на автоматичному вимірювальному моніторі UA778 (Японія), згідно з рекомендаціями Американської кардіологічної асоціації [43].

Вміст лімфоцитів різних імунологічних фенотипів (CD3+ T-, CD4+ T-, CD8+ T-, CD20+/- і CD56+/- клітини) визначали методом проточної цитометрії з використанням лазерного цитофлюориметра FACStar plus «Becton Dickenson» (США) і панелі моноклональних антитіл до мембранних антигенів лімфоцитів фірм «Becton Dickinson» (США), «Дакорат» (Данія) і «Вектор-Бест» (Росія). Для цього мононуклеари з гепаринізованої ПК виділяли методом диференціального центрифугування в градієнті щільності фікол-уростата (Швеція) з подальшим їх інкубуванням у пластикових чашках протягом 1 год в CO_2 інкубаторі для усунення моноцитів. Очище-

Таблиця 1. Клініко-лабораторні показники в усіх обстежених хворих із вперше діагностованим ЦД2 і здорових осіб із нормоглікемією

Клініко-лабораторні показники	Хворі на ЦД2	Здорові особи	p
Вік, років	40–70	40–65	
ІМТ, kg/m^2	30,35 ± 0,47	23,31 ± 0,37	< 0,0001
HbA1c, %	7,80 ± 0,09	5,11 ± 0,08	< 0,0001
САТ, мм рт.ст.	145,33 ± 1,31	127,54 ± 1,67	< 0,01
Холестерин, ммоль/л	5,12 (4,89–5,72)	< 5,2	–
Ліпопротеїни низької щільності, ммоль/л	3,3 (1,25–4,20)	≤ 2,59	–
Ліпопротеїни високої щільності, ммоль/л	1,30 (1,25–1,46)	> 1,68	–
Тригліцериди, ммоль/л	2,46 (1,62–3,18)	< 2,26	–
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	5,79 ± 0,22	6,70 ± 0,16	< 0,002
Нейтрофіли, $\times 10^9/л$	3,37 ± 0,17	4,08 ± 0,12	< 0,001
Еозинофіли, $\times 10^9/л$	0,14 ± 0,02	0,15 ± 0,01	> 0,05
Базофіли, $\times 10^9/л$	0,01 ± 0,00	0,03 ± 0,01	< 0,05
Моноцити, $\times 10^9/л$	0,41 ± 0,03	0,58 ± 0,02	< 0,001
Лімфоцити, $\times 10^9/л$	1,86 ± 0,09	1,64 ± 0,06	< 0,05

ну фракцію лімфоцитів обробляли специфічними моноклональними антитілами, маркованими флуоресцентним ізотіоціанатом або фікоеритрином.

Робота виконана в рамках НДР «Розробити алгоритм діагностики судинних поразок у хворих з підвищеною масою тіла та ожирінням на тлі порушення вуглеводного обміну». Протягом дослідження дотримувалися принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), GCP (1996), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000. Всі обстежені особи власноруч і добровільно підписали інформовану згоду про участь у дослідженні.

Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол № 3 від 11.04.2019).

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали методом варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статичного розрахунку за програмою Libre Office Calc.

Результати

Результати традиційних клініко-лабораторних досліджень всіх обстежених хворих з уперше виявленим ЦД2 і контрольної групи здорових нормоглікемічних осіб подані в табл. 1. Як видно з табл. 1, у групі обстежених хворих на ЦД2 порівняно з групою здорових нормоглікемічних людей було вірогідне підвищення ІМТ, рівнів HbA1c і САТ, особливо у пацієнтів більш похилого віку. У деяких хворих на ЦД2 відзначалося невелике підвищення рівнів загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів. Для обстежуваних хворих на ЦД2, як видно з табл. 1, було характерним також невелике, але вірогідне збільшення загальної кількості лейкоцитів, обумовлене збільшенням абсолютної кількості нейтрофілів і моноцитів [7].

Виконане нами проточно-цитометричне визначення кількості лімфоцитів ПК різного імунологічного фенотипу (CD3+ T-, CD4+ T-, CD8+ T-, CD20+- і CD56+-клітини) виявило, що в усієї обстежуваної групи хворих з уперше виявленим ЦД2 досліджувані показники були близькі, як видно з табл. 2, до аналогічних даних у нормоглікемічних здорових осіб, за винятком тільки

Таблиця 2. Відносна (%) і абсолютна кількість ($10^9/\text{л}$) лімфоцитів різного імунофенотипу в ПК нормоглікемічних осіб і хворих на ЦД2 з ІМТ $\leq 25,5\text{--}35,0 \text{ кг/м}^2$

Імунофенотип лімфоцитів	Хворі на ЦД2	Нормоглікемічні особи	p
CD3+ T-клітини (%)	57,28 ± 1,16	56,93 ± 0,45	> 0,05
CD3+ T-клітини ($10^9/\text{л}$)	1,03 ± 0,06	1,08 ± 0,04	> 0,05
CD4+ T-клітини (%)	36,45 ± 0,54	36,56 ± 0,36	> 0,05
CD4+ T-клітини ($10^9/\text{л}$)	0,68 ± 0,03	0,72 ± 0,02	< 0,05
CD8+ T-клітини (%)	23,01 ± 0,53	22,05 ± 0,3	> 0,05
CD8+ T-клітини ($10^9/\text{л}$)	0,43 ± 0,02	0,42 ± 0,01	> 0,05
CD20+-клітини (%)	11,2 ± 0,52	10,55 ± 0,32	> 0,05
CD20+-клітини ($10^9/\text{л}$)	0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,01	> 0,05
CD56+-клітини (%)	11,27 ± 0,35	10,25 ± 0,3	> 0,05
CD56+-клітини ($10^9/\text{л}$)	0,21 ± 0,01	0,20 ± 0,01	> 0,05

Таблиця 3. Відносна (%) й абсолютна ($10^9/\text{л}$) кількість лімфоцитів різного імунофенотипу в ПК хворих з уперше виявленим ЦД2 залежно від ІМТ

Імунофенотип лімфоцитів	ІМТ у хворих з уперше виявленим ЦД2						
	$\leq 25,5 \text{ кг/м}^2$	25,9–29,9 кг/м^2	P ₁	30,0–34,9 кг/м^2	P ₂	Понад 35,0 кг/м^2	P ₃
CD3+ T-клітини (%)	56,82 ± 0,93	57,98 ± 1,02	> 0,05	58,80 ± 0,98	> 0,05	60,45 ± 0,60	< 0,001
CD3+ T-клітини ($10^9/\text{л}$)	1,05 ± 0,04	1,09 ± 0,06	> 0,05	1,11 ± 0,05	< 0,05	1,28 ± 0,06	< 0,001
CD4+ T-клітини (%)	36,45 ± 0,54	37,50 ± 0,595	> 0,05	42,53 ± 0,49	< 0,001	43,25 ± 0,46	< 0,001
CD4+ T-клітини ($10^9/\text{л}$)	0,72 ± 0,02	0,81 ± 0,03	< 0,05	0,93 ± 0,02	< 0,001	1,06 ± 0,03	< 0,001
CD8+ T-клітини (%)	23,08 ± 0,54	23,07 ± 0,30	> 0,05	24,06 ± 0,52	> 0,05	23,86 ± 0,56	< 0,05
CD8+ T-клітини ($10^9/\text{л}$)	0,42 ± 0,01	0,44 ± 0,01	> 0,05	0,45 ± 0,01	< 0,05	0,53 ± 0,01	< 0,001
CD20+-клітини (%)	10,58 ± 0,31	10,57 ± 0,32	> 0,05	10,58 ± 0,31	> 0,05	10,62 ± 0,83	> 0,05
CD20+-клітини ($10^9/\text{л}$)	0,22 ± 0,01	0,21 ± 0,03	> 0,05	0,20 ± 0,02	> 0,05	0,26 ± 0,04	> 0,05
CD56+-клітини (%)	10,31 ± 0,30	10,32 ± 0,30	> 0,05	11,41 ± 0,32	> 0,05	10,64 ± 0,57	> 0,05
CD56+-клітини ($10^9/\text{л}$)	0,21 ± 0,01	0,22 ± 0,01	> 0,05	0,24 ± 0,01	< 0,05	0,32 ± 0,04	< 0,01

Примітки: P₁ – порівняння підгрупи з ІМТ 25,9–29,9 кг/м^2 із підгрупою з ІМТ $\leq 25,5 \text{ кг/м}^2$; P₂ – порівняння підгрупи з ІМТ 30,0–34,9 кг/м^2 з підгрупою з ІМТ $\leq 25,5 \text{ кг/м}^2$; P₃ – порівняння підгрупи з ІМТ понад 35,0 кг/м^2 із підгрупою з ІМТ $\leq 25,5 \text{ кг/м}^2$.

невеликого, але статистично вірогідного ($p < 0,05$) підвищення абсолютної кількості CD4+ Т-клітин.

Отримані нами дані певною мірою узгоджуються з наявними аналогічними дослідженнями інших авторів [16, 17], хоча вони були виконані у хворих з уже тривалим перебігом захворювання, які перебувають на замісній терапії.

Більш чіткі й вірогідні дані про зміну кількості субпопуляцій CD3+ Т-, CD4+ Т-, CD8+ Т-лімфоцитів у ПК хворих на ЦД2 були виявлені при розподілі всієї обстежуваної групи хворих на чотири підгрупи залежно від ІМТ: $\leq 25,5$ кг/м², 25,9–29,9 кг/м², 30–39,5 кг/м², 35 кг/м² і вище.

Виконані дослідження, як видно із табл. 3 і рис. 1, показали, що у хворих на ЦД2 із нормальною масою тіла (ІМТ $\leq 25,5$ кг/м²) показники вмісту всіх досліджуваних імунофенотипів Т-лімфоцитів у ПК майже не відрізняються від таких у нормоглікемічних осіб із нормальним ІМТ ($\leq 25,5$ кг/м²), за винятком абсолютної кількості CD4+ Т-клітин ($p < 0,05$). З табл. 3 і рис. 1 також видно, що у підгрупі хворих із дещо підвищеним ІМТ (25,9–29,9 кг/м²) було невелике (на 3,8 %) і невірогідне збільшення абсолютної кількості CD3+ Т-клітин (зважаючи на значні коливання в межах ряду), при одночасному вірогідному підвищенні відносної (на 3,9 %, $p < 0,05$) і, особливо, абсолютної кількості (на 12,5 %, $p < 0,05$) CD4+ Т-клітин у ПК. У хворих з уже вираженим ожирінням (ІМТ 30,0–34,9 кг/м²) спостерігалось ще більш значуще підвищення абсолютної кількості CD3+ Т-клітин (на 5,7 %, $p < 0,05$), відносної (16,7 %, $p < 0,001$) і абсолютної кількості CD4+ Т-клітин (на 29,2 %, $p < 0,001$) у ПК. При ще більш значущому морбідному ожирінні (ІМТ $> 35,0$ кг/м²) абсолютна кількість CD3+ Т-клітин була збільшена на 12,4 % ($p < 0,05$), кількість CD4+ Т-клітин збільшилася на 18,6 % ($p < 0,0001$) і абсолютна їх кількість — на 47,7 % ($p < 0,0001$). Найбільш значуще підвищення абсолютної кількості CD4+ Т-клітин — на 52–55 % у ПК було у декількох хворих на ЦД2 з патологічним ожирінням (ІМТ > 40 кг/м²), особливо в жінок, що узгоджується з попередніми результатами наших досліджень [26].

Обговорення

У попередніх наших електронно-мікроскопічних дослідженнях концентратів збагаченої суспензії CD4+ Т-клітин FACS-методом за допомогою проточної цитометрії у ПК хворих на ЦД2 і ожиріння були виявлені значні зміни ультраструктури цих клітин. У хворих на ЦД2, особливо з супутнім ожирінням, відзначалися виражені зміни в субмікроскопічній будові тільця Голла — морфологічного маркера CD4+ Т-клітин у вигляді появи кластера дуже дрібних їх оточуючих гранул, а також зниження кількості мітохондрій та каналців ГЕР у цитоплазмі. Особливо характерним було значуще збільшення кількості вакуолей і транспортних бульбашок, що вказують, як відомо, на підвищення секреторної активності клітини [44, 45].

Виконані дослідження показують, що при ЦД2 й ожирінні спостерігається підвищення не тільки числа CD4+ Т-клітин і CD14+ -клітин (моноцитів/макрофагів), але і їх функції. На підтвердження цього є публікації, у яких показано, що у хворих на ЦД2, а саме ускладнений ожирінням, посилюється секреція CD4+ Т-клітинами і моноцитами прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- α) [46], особливо ІЛ-17 [32], відбувається комплексування двох запальних процесів [47–49].

Виконані дослідження узгоджуються з попередніми нашими даними [7], які виявили підвищені показники й інші біомаркери запалення в цієї ж когорти хворих на ЦД2 (лейкоцитоз, нейтрофілоз, моноцитоз і збільшення індексу запалення ВНЛ). Це дає нам право висловити думку, що нормоглікемічних осіб із невеликим підвищенням ІМТ в межах 25,9–29,9 кг/м² і підвищеним вмістом CD4+ Т-клітин у ПК не можна вважати повністю здоровими. На нашу думку, їх слід відносити до групи осіб, які знаходяться на стадії передожиріння (за аналогією з предіабетом), бо в багатьох із них у подальшому часто розвивається виражене ожиріння з ІМТ, що перевищує 30 кг/м². Причому в нормоглікемічних осіб із передожирінням нерідко одночасно діагностуються ІР, підвищення ар-

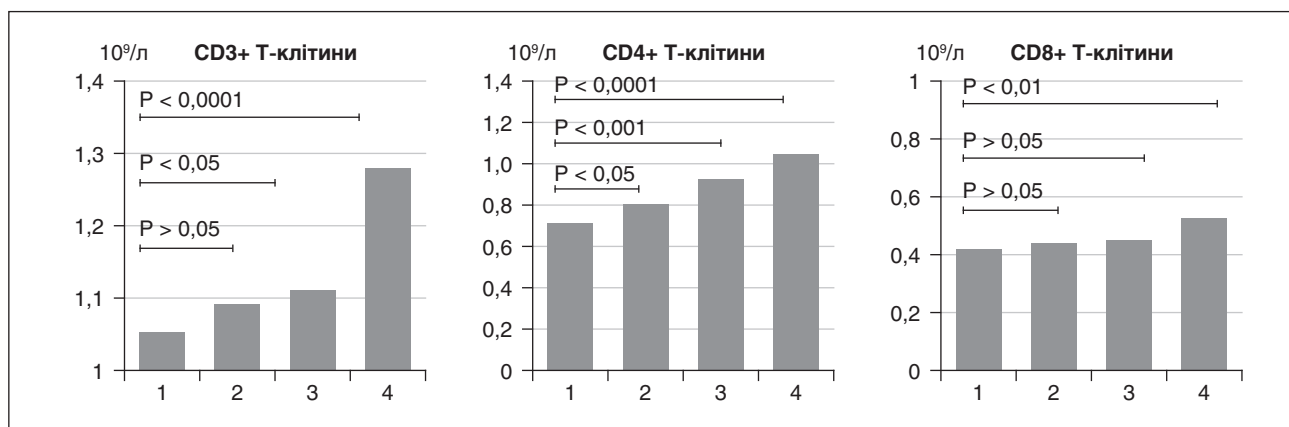


Рисунок 1. Абсолютна (10⁹/л) кількість CD3+ Т-, CD4+ Т-, CD8+ Т-лімфоцитів у ПК хворих з уперше виявленим ЦД2 залежно від ІМТ: 1) $\leq 25,5$ кг/м², 2) 25,9–29,9 кг/м², 3) 30,0–34,9 кг/м², 4) $> 35,0$ кг/м²

теріального тиску та дисліпідемія, тобто три з п'яти важливих критеріїв метаболічного синдрому [50, 51], що узгоджуються з думкою G.S. Hotamisligil (2006), що імунітет і метаболізм є двома сторонами однієї і тієї ж медалі [52].

Отримані нами результати можуть також слугувати одним із пояснень того, чому в пацієнтів, які захворіли на коронавірус SARS-CoV-2, спостерігається дуже високий рівень запалення, що супроводжується «штормом цитокінів» [53–55]. Це відбувається внаслідок того, що в таких хворих (ЦД2 + ожиріння + COVID-19) ще до захворювання на COVID-19, як показують наші дані [4, 7] та дані інших авторів [1, 2], вже мається виражене запалення та підвищення рівня цитокінів. У результаті зараження COVID-19 відбувається подальше додаткове нашарування факторів запалення, що призводить до гіперзапалення та виникнення «шторму цитокінів», що підвищує показники смертності [56–58]. Крім того, нещодавно у хворих на ЦД2 було виявлено значне зниження активності субпопуляції Tfh CD4-клітин, які регулюють вироблення антитіл В-лімфоцитами, що призводить до зменшення їх продукції. Це може бути також однією з причин ослаблення імунного захисту та більш тяжкого перебігу COVID-19 у діабетиків [59].

У популярній літературі часто зустрічається вираз, що вірус COVID-19 «боїться» худих людей. Однак правильніше було б стверджувати, що до вірусу COVID-19 чутливіші товсті люди. Отримані нами дані пояснюють механізм цього. У хворих із надмірною масою тіла, особливо з вісцеральним ожирінням, уже є виражене запалення, і при зараженні коронавірусом відбувається його резонування та посилення.

Усе вищевикладене підтверджує існуючу на даний час концепцію про те, що ЦД2 і ожиріння — це захворювання, в основі яких лежить низькоградієнтне запалення. При цьому у хворих на ЦД2 і ожиріння відбувається нашарування запальних процесів і збільшення дисбалансу між прозапальними та антизапальними популяціями Т-лімфоцитів, що призводить до подальшого посилення патологічно порушеного імунного статусу, особливо CD4+ Т-клітин, що обумовлює більш тяжкий клінічний перебіг захворювання й підвищує відсоток смертності.

Висновки

Узагальнюючи дані літератури і результати власних досліджень, можна дійти висновку, що виражені зміни клітинних показників Т-системи, які спостерігаються при ЦД2, зумовлені значною мірою супутнім ожирінням, отже, найефективнішими антидіабетичними препаратами для лікування ЦД2 слід вважати ті, які поряд з цукрознижуючою дією одночасно мають і нормалізуючий вплив на надлишкову масу тіла.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Donath MY. Multiple benefits of targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016 Apr;59(4):679-82. doi:10.1007/s00125-016-3873-z.
2. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol*. 2017 Jul 19;18(8):826-831. doi:10.1038/ni.3790.
3. Pearson ER. Type 2 diabetes: a multifaceted disease. *Diabetologia*. 2019 Jul;62(7):1107-1112. doi:10.1007/s00125-019-4909-y.
4. Zak KP, Tron'ko ND, Popova VV, Butenko AK. *Sakharnyi diabet. Immunitet. Tsitokiny [Diabetes mellitus. Immunity. Cytokines]*. Kyiv: Kniga plyus; 2015. 488 p. (in Ukrainian).
5. Shitole SG, Biggs ML, Reiner AP, et al. Soluble CD14 and CD14 Variants, Other Inflammatory Markers, and Glucose Dysregulation in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care*. 2019 Nov;42(11):2075-2082. doi:10.2337/dc19-0723.
6. Tron'ko MD, Zak KP. Current advances in clinical pathophysiology in the study of the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus in humans. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2019;15(6):422-434. doi:10.22141/2224-0721.15.6.2019.185403. (in Russian).
7. Furmanova OV, Zak KP, Popova VV, Tronko MD. Blood leukocyte composition and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus depending on the degree of overweight/obesity. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2020;16(7): 526-533. doi:10.22141/2224-0721.16.7.2020.219006. (in Russian).
8. Paul UYe. *Immunologija. Tom 1 [Immunology. Tom 1]*. Moskva: Mir; 1987-1988. 472 p. (in Russian).
9. Meyl D, Brostoff Dzh, Rot DB, Roytt A. *Immunologija [Immunology]*. Moskva: Logosfers; 2007. 555 p. (in Russian).
10. O'Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science*. 2010 Feb 26;327(5969):1098-102. doi:10.1126/science.1178334.
11. Zak KP, Popova VV. The role of IL-17 in the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus in humans. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2018;14(5):514-521. doi:10.22141/2224-0721.14.5.2018.142690. (in Russian).
12. Abdel-Moneim A, Bakery HH, Allam G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2018 May;101:287-292. doi:10.1016/j.biopha.2018.02.103.
13. Lee YH, Kim SR, Han DH, et al. Senescent T Cells Predict the Development of Hyperglycemia in Humans. *Diabetes*. 2019 Jan;68(1):156-162. doi:10.2337/db17-1218.
14. Yi H-S, Lee Y, Ku B. Metabolic reprogramming of CD8+ T cells regulates systemic glucose metabolism. *Diabetologia*. 2018;61(Suppl 1):S3. doi:10.1007/s00125-018-4693-0.
15. Zak KP, Kindzel'skiy LP, Butenko AK. *Large granular lymphocytes in pathology*. Kyiv: Naukova Dumka, 1992. 164 p. (in Ukrainian).
16. Spooren PF, Vermes I, Soons JW. Similar alterations of lymphocyte subpopulations in type I and type II diabetes. *Neth J Med*. 1993 Jun;42(5-6):163-7.
17. Chang FY, Shaio MF. Decreased cell-mediated immunity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995 May;28(2):137-46. doi:10.1016/0168-8227(95)00168-8.

18. Dworacka M, Winiarska H, Borowska M, Abramczyk M, Bobkiewicz-Kozłowska T, Dworacki G. Pro-atherogenic alterations in T-lymphocyte subpopulations related to acute hyperglycaemia in type 2 diabetic patients. *Circ J*. 2007 Jun;71(6):962-7. doi:10.1253/circj.71.962.
19. Viisanen T, Ihanola EL, Näntö-Salonen K, et al. Circulating CXCR5+PD-1+ICOS+ Follicular T Helper Cells Are Increased Close to the Diagnosis of Type 1 Diabetes in Children With Multiple Autoantibodies. *Diabetes*. 2017 Feb;66(2):437-447. doi:10.2337/db16-0714.
20. Heninger AK, Eugster A, Kuehn D, et al. A divergent population of autoantigen-responsive CD4+ T cells in infants prior to β cell autoimmunity. *Sci Transl Med*. 2017 Feb 22;9(378):eaaf8848. doi:10.1126/scitranslmed.aaf8848.
21. Endesfelder D, zu Castell W, Ardisson A, et al. Compromised gut microbiota networks in children with anti-islet cell autoimmunity. *Diabetes*. 2014 Jun;63(6):2006-14. doi:10.2337/db13-1676.
22. Bouter KP, Meyling FH, Hoekstra JB, Masurel N, Erkelens DW, Diepersloot RJ. Influence of blood glucose levels on peripheral lymphocytes in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res*. 1992 Feb;19(2):77-80.
23. Tsujimura T, Matsuo Y, Keyaki T, Sakurada K, Imanishi J. Correlations of sleep disturbance with the immune system in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009 Sep;85(3):286-92. doi:10.1016/j.diabres.2009.07.001.
24. Czech A, Piatkiewicz P, Nowaczyk M, Marek J. Increased levels of proinflammatory cytokines are associated with impaired immune activity of Natural Killer (NK) cells of prediabetic subjects (PS). *Diabetologia*. 2009;52(Suppl 1):S248. doi:10.1007/s00125-009-1445-1.
25. Che TT, Ren Y, Liu SF. Expression of circulating CD4+CD25+ FOXP3+ regulatory T cells in obese patients. *Diabetologia*. 2013;56(Suppl 1):S231. doi:10.1007/s00125-013-3012-z.
26. Sayenko YYaA, Zak KP, Popova VV, Semionova TA. Leukocyte Composition and Immunophenotype of the Blood Lymphocytes in Women with Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2016;5:13-19. doi:10.22141/2224-0721.5.77.2016.78748. (in Russian).
27. Womack J, Tien PC, Feldman J, et al. Obesity and immune cell counts in women. *Metabolism*. 2007 Jul;56(7):998-1004. doi:10.1016/j.metabol.2007.03.008.
28. Tron'ko ND, Zak KP. Obesity and diabetes mellitus. *Lik Sprava*. 2013 Dec;(8):3-21. (in Russian).
29. Harwood HJ Jr. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. *Neuropharmacology*. 2012 Jul;63(1):57-75. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.12.010.
30. Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Sep;15(9):507-524. doi:10.1038/s41574-019-0230-6.
31. Boutens L, Stienstra R. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity. *Diabetologia*. 2016 May;59(5):879-94. doi:10.1007/s00125-016-3904-9.
32. Fabbrini E, Cella M, McCartney SA, et al. Association between specific adipose tissue CD4+ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals. *Gastroenterology*. 2013 Aug;145(2):366-74.e1-3. doi:10.1053/j.gastro.2013.04.010.
33. Kim JY, Bacha F, Tfayli H, Michaliszyn SF, Yousuf S, Arslanian S. Adipose Tissue Insulin Resistance in Youth on the Spectrum From Normal Weight to Obese and From Normal Glucose Tolerance to Impaired Glucose Tolerance to Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Feb;42(2):265-272. doi:10.2337/dc18-1178.
34. Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20-79 years: a cost-of-illness study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Jun;5(6):423-430. doi:10.1016/S2213-8587(17)30097-9.
35. Lichiardopol R, Popescu LD, Ionescu I, Dovan D, Pencea C. Abdominal obesity in type 1 and type 2 diabetes patients. *Diabetologia*. 2008;51(Suppl 1):S335. doi:10.1007/s00125-008-1117-6.
36. Kumar S, Wilson B, Watson L, Alsop J. Obesity is associated with poorer clinical outcomes following insulin initiation for patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(Suppl 1):S132-S133. doi:10.1007/s00125-009-1445-1.
37. Nolan JJ, Færch K. Estimating insulin sensitivity and beta cell function: perspectives from the modern pandemics of obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012 Nov;55(11):2863-7. doi:10.1007/s00125-012-2684-0.
38. Global BMI Mortality Collaboration; Di Angelantonio E, Bhupathiraju ShN, Wormser D, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016 Aug 20;388(10046):776-86. doi:10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
39. O'Rourke RW, Kay T, Scholz MH, et al. Alterations in T-cell subset frequency in peripheral blood in obesity. *Obes Surg*. 2005 Nov-Dec;15(10):1463-8. doi:10.1381/096089205774859308.
40. Al-Sufyani AA, Mahassni SH. Obesity and immune cells in Saudi females. *Innate Immun*. 2011 Oct;17(5):439-50. doi:10.1177/1753425910372536.
41. van der Weerd K, Dik WA, Schrijver B, et al. Morbidly obese human subjects have increased peripheral blood CD4+ T cells with skewing toward a Treg- and Th2-dominated phenotype. *Diabetes*. 2012 Feb;61(2):401-8. doi:10.2337/db11-1065.
42. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas, 8th ed*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017. 150 p.
43. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, et al. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2019 May;73(5):e35-e66. doi:10.1161/HYP.0000000000000087.
44. Afanas'eva VV, Butenko AK, Zak KP. Electron microscopy and ultracytochemistry of lymphocytes containing Gall bodies in the blood of patients with diabetes mellitus, Hodgkin disease and clean-up workers of the Chernobyl Atomic Electric Plant accident. *Tsitol Genet*. 2004 May-Jun;38(3):66-71. (in Russian).
45. Zak KP, Popova VV. Immune intervention in the treatment of diabetes mellitus (analytical review). *Diabet Ozhyrinnja Metabolichnyj syndrom*. 2015;6(4):31-44.
46. Wang X, Bao W, Liu J, et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2013 Jan;36(1):166-75. doi:10.2337/dc12-0702.
47. Nikolajczyk BS, Jagannathan-Bogdan M, Shin H, Gyurko R. State of the union between metabolism and the immune system in type 2 diabetes. *Genes Immun*. 2011 Jun;12(4):239-50. doi:10.1038/gene.2011.14.
48. Zak KP, Mankovsky BM, Melnichenko SV, et al. Immunity in patients with type 2 diabetes mellitus in complex with concomitant metabolic syndrome/obesity. *Communication 2. Role of adipocytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, leptin and adiponec-*

tin). *Endokrynologia*. 2013;18(2):26-32. (in Russian).

49. Dalmás E, Vencleclé N, Caer C, et al. T cell-derived IL-22 amplifies IL-1 β -driven inflammation in human adipose tissue: relevance to obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014 Jun;63(6):1966-77. doi:10.2337/db13-1511.

50. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595-607. doi:10.2337/diab.37.12.1595.

51. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr*. 2006 Jun;83(6):1237-47. doi:10.1093/ajcn/83.6.1237.

52. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):860-7. doi:10.1038/nature05485.

53. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

54. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020 Jun;19(6):102537. doi:10.1016/j.autrev.2020.102537.

55. Gianchandani R, Esfandiari NH, Ang L, et al. Managing Hyperglycemia in the COVID-19 Inflammatory Storm. *Diabetes*. 2020 Oct;69(10):2048-2053. doi:10.2337/dbi20-0022.

56. Komissarenko SV. Scientists' pursuit for SARS-COV-2 coronavirus: strategies against pandemic. *Ukr Biochem J*. 2020;92(6):5-52. doi:10.15407/ubj92.06.005.

57. Ugwueze CV, Ezeokpo BC, Nnolim BI, Agim EA, Anikpo NC, Onyekachi KE. COVID-19 and Diabetes Mellitus: The link and clinical implications. *Dubai Diabetes Endocrinol J*. 2020;26(2):69-77. doi:10.1159/000511354.

58. Crouse A, Grimes T, Li P, Might M, O'valle F, Shalev A. Metformin Use Is Associated With Reduced Mortality In A Diverse Population With Covid-19 And Diabetes. *medRxiv*. 2020 Jul 31:2020.07.29.20164020. doi:10.1101/2020.07.29.20164020.

59. Xu X, Shen M, Zhao R, et al. Follicular regulatory T cells are associated with β -cell autoimmunity and the development of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May 16;jc.2019-00093. doi:10.1210/jc.2019-00093.

Отримано/Received 03.02.2021

Рецензовано/Revised 24.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.03.2021 ■

Information about authors

Olga Furmanova, Chief Physician of the Clinic, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; A. Kulikovskaya, MD, Researcher of the Laboratory of Hormonal Regulation of Hematopoiesis, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine;

Victoria Popova, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Department of Preventive Diabetology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4116-0671>

Kostiantyn Zak, MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Hormonal Regulation of Hematopoiesis, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: kpszak2017@gmail.com

Mykola Tronko, MD, PhD, DSc, Professor, Fellow of the NAMS of Ukraine, Director of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: endocrinology.kiev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7421-0981>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

O.V. Furmanova, A.V. Kulikovska, V.V. Popova, K.P. Zak, M.D. Tronko

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Immunophenotype of blood lymphocytes in patients with type 2 diabetes and normal body weight and obesity

Abstract. Background. Determination of the blood lymphocyte immunophenotype is one of the key indicators of the immune function in a diseased person. However, the studies of the lymphocyte immunophenotyping in patients with type 2 diabetes (T2D), with the most frequent complication of this disease — overweight/obesity, are rare and controversial. The purpose of study was to determine immunophenotype of blood lymphocytes (CD3+ T, CD4+ T, CD8+ T, CD20+ and CD56+ cells) in patients with newly diagnosed T2D and different body mass index (BMI). **Materials and methods.** There were examined 78 patients with newly diagnosed T2D and 40 normoglycemic individuals, who were divided into 4 subgroups, depending on the BMI. The blood lymphocyte immunophenotyping was carried out by the flow cytometry using a FACStar Plus laser cytofluorimeter and a panel of monoclonal antibodies to membrane antigens of lymphocytes. **Results.** The entire group of patients with T2D is characterized by a small but significant ($p < 0.05$) increase in the absolute number of CD4+ T cells compared to the group of normoglycemic individuals. When dividing the examined patients into 4 subgroups, depending on the

BMI: 1) ≤ 25.5 kg/m², 2) 25.9–29.9 kg/m², 3) 30.0–34.9 kg/m², 4) > 35.0 kg/m², it was found that in subgroup 1, the absolute number of CD3+ T, CD4+ T, CD8+ T, CD20+ and CD56+ cells was close to those in normoglycemic individuals. Patients of subgroup 2 showed a significant increase in the absolute number of CD4+ T cells by 12.5 % ($p < 0.05$). In subgroup 3, there was an increase in the absolute number of CD4+ T cells by 29.2 % ($p < 0.001$). Patients of subgroup 4 with morbid obesity, especially women, had an increase in the absolute numbers of CD3+ T cells by 12.4 % ($p < 0.01$), CD4+ T cells — by 47.7 % ($p < 0.001$) and CD8+ T cells — by 26.2 % ($p < 0.001$). A similar increase in the absolute number of CD4+ T cells, depending on BMI, was also noted in normoglycemic individuals, but was less pronounced. **Conclusions.** Patients with newly diagnosed T2D are characterized by an increased content of T-lymphocyte subpopulations in peripheral blood, especially CD3+T and CD4+T cells, which is most pronounced with a concomitant obesity.

Keywords: type 2 diabetes; obesity; immunity; lymphocyte immunophenotyping