



Значення вроджених лімфоїдних клітин у розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2020;15(6):461-470. doi: 10.22141/2224-0551.15.6.2020.215533

Резюме. У літературному огляді подані сучасні уявлення стосовно ролі вроджених лімфоїдних клітин у розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні, яке останнім часом набуло епідемічного характеру, особливо в підлітковій віковій групі. У статті наведені дані стосовно організації популяції вроджених лімфоїдних клітин (ILC), що за спектром своїх субпопуляцій являють собою немов вроджений клітинний аналог CD4⁺ Т-хелперних клітин, але не експресують рецептори антигену і не здатні до клональної експансії. Подані основні типи ILC, а саме ILC1, які є аналогом Th₁-клітин, ILC2 — Th₂-клітин, а ILC3 — Th₁₇- і Th₂₂-клітин, а також їх основні функціональні властивості та структурні особливості. Розвиток ожиріння супроводжується збільшенням представництва NK-клітин, ILC1 і зниженням кількості ILC2 в епідидимальній жировій тканині. Наведені дані свідчать, що основною функцією групи ILC1 є високий рівень експресії IFN-γ і TNF-α, що відіграє визначальну роль захисту проти внутрішньоклітинних патогенів, а використання специфічних маркерів CD49a, CD127 (IL-7Rα) і Eomes дозволяє відрізнити ILC1 від NK-клітин. У той же час відносно високий вміст ILC2 у фізіологічній жировій тканині є необхідним клітинним механізмом, що підтримує протизапальний стан жирової тканини як органа з високим вмістом прозапальних молекулярних тригерів. Збільшення популяцій NK-клітин і ILC1 сприяє акумуляції та активації як M₁ Мф, так і Th₁-клітин. Зниження рівня ILC2 супроводжується зменшенням пулів M₂ Мф та еозинофілів. Як ключовий фактор транскрипції розвитку і функціонування ILC2 виступає GATA3. Популяція ILC3 представлена клітинами, що експресують фактор транскрипції RORγt і продукують IL-22. Популяція ILC3 відіграє дуальну роль: за рахунок продукції IL-22 перешкоджає процесу запалення, а за рахунок продукції IL-17 сприяє розвитку метазапалення. Таким чином, можна вважати, що популяція вроджених лімфоїдних клітин бере участь у тонкій регуляції функціонування ефекторних клітин імунної системи. При фізіологічному стані популяції ILC підтримує «стан спокою», а при розвитку ожиріння — механізми елімінації гіпертрофованих адипоцитів.

Ключові слова: ожиріння; діти; метазапалення; жирова тканина; вроджені лімфоїдні клітини; огляд

Скорочення

ВЖТ — вісцеральна біла жирова тканина; **ПЖТ** — підшкірна біла жирова тканина; **AP-1** — активатор протеїну 1 (activator protein 1); **ARG1** — аргіназа 1 (arginase 1); **CCL2** — ліганд 2 С-С мотиву (С-С motif ligand 2) або MCP-1 моноцитарний хемоатрактантний протеїн 1 (monocyte chemoattractant protein 1); **CLP** — загальний лімфоїдний попередник (common lymphoid precursor); **CSF-2** — колонієстимулюючий фактор 2 (colony stimulating factor 2); **CSFR1** — рецептор колонієстимулюючого фактора 1 (colony stimulating factor 1 receptor);

DC — дендритна клітина; **GATA** — GATA-зв'язуючий протеїн (GATA binding protein); **HFD** — дієта з високим вмістом жиру (high-fat diet); **ID2** — інгібітор ДНК-зв'язуючого протеїну 2 (inhibitor of DNA-binding 2); **IFN** — інтерферон (interferon); **IL** — інтерлейкін (interleukin); **ILC** — вроджені лімфоїдні клітини (innate lymphoid cells); **iNKT**-клітини — інваріантні натуральні Т-клітинні кілери (invariant natural killer T cells); **IRF** — інтерферон-регуляторний фактор (interferon regulatory factor); **Мф** — макрофаги; **NFIL3** — ядерний фактор, регульований інтерлейкіном 3 (nuclear factor,

© 2020. 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: Нікуліна Анна Олексіївна, кандидат медичних наук, асистент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; контактний телефон: + 38 (099) 978-16-59.

For correspondence: Hanna Nikulina, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; contact phone: + 38 (099) 978-16-59.

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

interleukin 3 regulated); **NF-κB** — ядерний фактор-кап-па-енхансер легкого ланцюга активованих В-клітин (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); **НК-клітини** — натуральні кілери; **PAMP** — патоген-асоційовані молекулярні структури (pathogen-associated molecular patterns); **RORγt** — транскрипційний фактор, пов'язаний з рецептором ретиноевої кислоти (retinoic acid receptor-related orphan receptor γt); **STAT** — сигнальний трансдуктор та активатор транскрипції (signal transducer and activator of transcription); **TCR** — Т-клітинний рецептор (T-cell receptor); **TLR** — toll-подібний рецептор (toll like receptor); **TNF** — фактор некрозу пухлини (tumor necrosis factor); **TSLP** — тимусний стромальний лімфопоетин (thymic stromal lymphopoietin).

Вступ

Останнім десятиліттям частота поширеності ожиріння у дітей і дорослих індивідуумів у розвинених і країнах, що розвиваються, значно збільшилась, досягнувши епідемічного рівня. Популяційні дослідження показують, що зі зростанням поширеності ожиріння збільшується й частка важкого перебігу. Особливо високий приріст поширеності ускладненого ожиріння відзначений у дітей віком 12–19 років [23, 36, 45]. Результати численних наукових досліджень свідчать про те, що чим вище рівень надлишкової маси тіла у індивідуума, тим вище ризик розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, дисліпідемії, інсуліно-резистентності та цукрового діабету 2-го типу [1, 2, 36].

Розвиток ожиріння та метаболічних розладів асоційований з хронічним метазапаленням жирової тканини, в розвитку якого беруть участь численні клітини вродженої та адаптивної імунної системи. Гіперплазія і гіпертрофія жирової тканини супроводжуються рекрутуванням й активацією ефektorних і регуляторних

імуніцитів [8, 10]. Серед широкого спектра резидентних і рекрутованих клітин вродженої імунної системи, що беруть участь в розвитку метазапалення жирової тканини, особливе місце займають вроджені лімфоїдні клітини. У даний час показано, що ILC відіграють ключову роль в розвитку запального процесу [44]. У даному огляді будуть розглянуті сучасні уявлення стосовно ролі і значення різних субпопуляцій вроджених лімфоїдних клітин жирової тканини в розвитку низькорівневого запалення, індукованого ожирінням.

1. Коротка характеристика популяції вроджених лімфоїдних клітин

Вроджені лімфоїдні клітини являють собою імуніцити вродженої імунної системи, які мають лімфоїдну морфологію і реагують на фактори клітинного походження: цитокіни, ейкозаноїди [22, 43].

Клітини ILC можуть локалізуватись в численних сайтах організму (крові, кістковому мозку, легенях, мигдалинах, тимусі, шкірі, печінці, кишечнику, матці, жировій тканині). Особливо високе представництво ILC відзначено в ділянці слизових оболонок. Клітини ILC є типом клітин, що відносно рідко зустрічаються, пул їх становить близько 0,1–13 % субпопуляції CD45⁺-лейкоцитів [50].

Клітини ILC розвиваються від загального лімфоїдного попередника CLP під впливом сигналів IL-2R-асоційованого молекулярного шляху та експресії гена ID2 (рис. 1) [53].

У даний час виділені 3 субтипи ILC: ILC1, які активуються IL-12, IL-15 і IL-18 та секретують IFN-γ і TNF-α; ILC2, які збуджуються IL-25, IL-33 та продукують IL-4, IL-5 і IL-13; ILC3, які індуюються IL-1β і IL-23 та вивільняють IL-17 і IL-22 [19, 48, 53].

Вроджені лімфоїдні клітини організують популяцію імуніцитів, які за спектром своїх субпопуляцій яв-

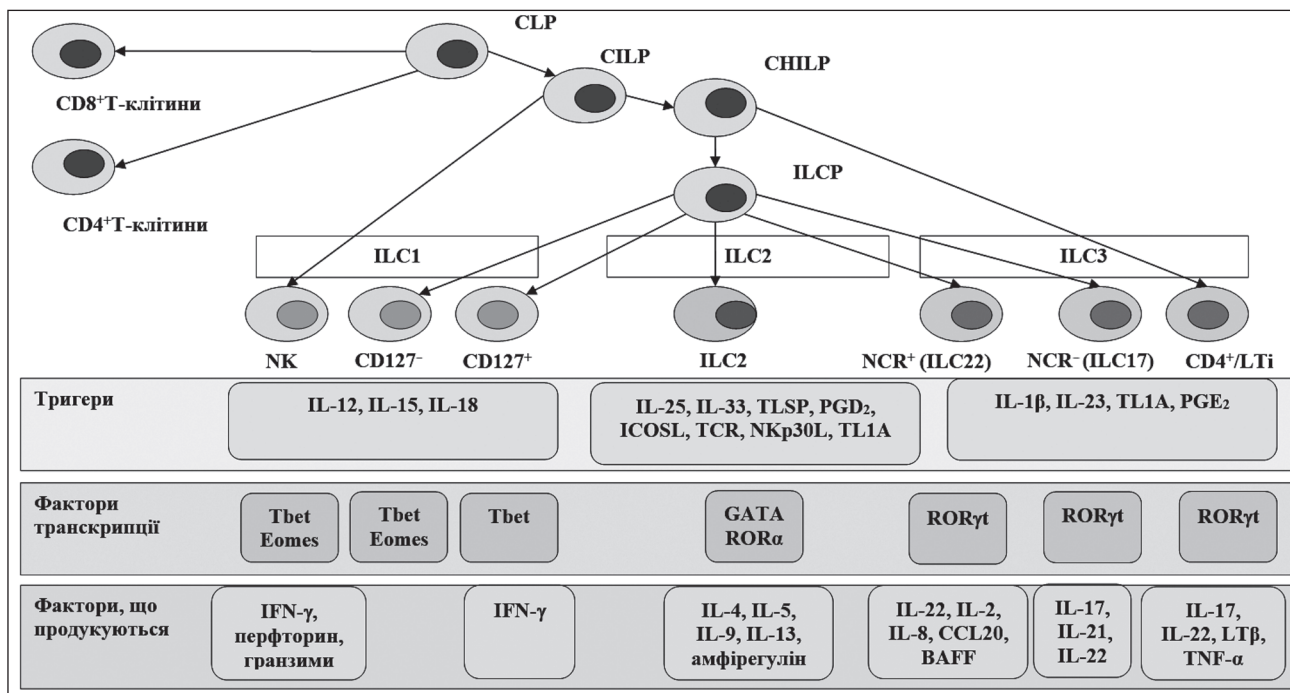


Рисунок 1. Диференціація вроджених лімфоїдних клітин

ляють собою немов вроджений клітинний аналог CD4⁺ Т-хелперних клітин; проте ILC не експресують рецептори антигену і не здатні до клональної експансії. Так, ILC1 представляють аналог Th₁-клітин, ILC2 — Th₂-клітин, а ILC3 — Th₁₇- і Th₂₂-клітин [22, 33, 49].

2. Роль ILC1 в розвитку метазапалення жирової тканини

Жирова тканина містить фенотипово та функціонально різні субпопуляції NFIL3-залежних резидентних ILC1-клітин. Встановлено, що NFIL3 є основним фактором транскрипції, що регулює розвиток усіх відомих субпопуляцій ILC-клітин [4].

Популяція ILC1, клітини якої продукують IFN- γ , поділяється на дві субпопуляції, що представлені: 1) конвенціональними натуральними кілерами — NK-клітинами; 2) власне ILC1-клітинами [15, 16].

Клітини NK рециркулюють між кровоносним руслом і тканинами, мають високу перфорин-опосередковану цитотоксичну здатність, у той час як ILC1 є резидентними NK-подібними лімфоцитами, що зазвичай локалізуються в нелімфоїдних органах, мають обмежену TRAIL-опосередковану цитотоксичність і продукують кілька типів запальних Th₁-асоційованих цитокінів [15, 21, 24].

Визначальною відмінністю конвенціональних NK-клітин від хелпероподібних ILC1 є експресія транскрипційних факторів T-box та еомесодерміну (Eomes): NK-клітини є Tbet⁺Eomes⁺-клітинами, а ILC1 — Tbet⁺Eomes⁻-клітинами [15, 20].

2.1. NK-клітини

Натуральні кілери є популяцією вродженої імунної системи, клітини якої виконують дві основні функції: цитолітичну і регуляторну. NK-клітини здійснюють за допомогою перфорин/гранзимного механізму цитолізінфікованих і пухлинних клітин, а за рахунок продукції про- чи протизапальних цитокінів (наприклад, TNF- α , IFN- γ і IL-10) беруть участь в регуляції активності інших імунних клітин [28].

На підставі рівня експресії CD56 і рецептора Fc γ CD16 NK-клітини поділяють на дві основні субпопуляції: CD56^{dim}CD16^{bright}NK-клітини та CD56^{bright}CD16^{dim/neg}NK-клітини. Субпопуляція CD56^{dim}CD16^{bright}NK-клітин становить близько 90 % усіх NK-клітин і переважно локалізується в периферичній крові. Ключовими функціями CD56^{dim}CD16^{bright}NK-клітин є цитоліз клітин-мішеней і продукція прозапальних цитокінів і хемокинів. CD56^{bright}CD16^{dim/neg}NK-клітини локалізуються в лімфатичних вузлах і переважно виконують імунорегуляторну функцію. У крові NK-клітини становлять 1–6 % усіх лейкоцитів і до 15 % мононуклеарних клітин периферичної крові людини, у ВЖТ — близько 13 % усіх лейкоцитів. Питома вага CD56^{bright}CD16^{dim/neg}NK-клітин у структурі субпопуляцій NK-клітин у жировій тканині в 3 рази більше, ніж у периферичній крові [5].

При розвитку ожиріння Мф збільшують продукцію хемокинів CCL3, CCL4 і CXCL10, які сприяють рекрутуванню NK-клітин у жирову тканину. Також Мф, продукуючи IL-15, сприяють локальній проліферації NK-

клітин [28]. Byung-Cheol Lee та співавт. вважають, що CCL3, CCL4, CXCL10 і IL-15 секретуються Мф жирової тканини, збільшують як кількість NK-клітин у жировій тканині, так і рівень їх регуляторної активності.

Продемонстровано, що в епідидимальній (перигонадальній) жировій тканині CD3-NK1.1⁺NKp46⁺-клітини високо експресують CD49b і CD11b. З огляду на те, що CD49b і CD11b є специфічними для NK-клітин маркерами, вважають, що більшість CD3-NK1.1⁺NKp46⁺-клітин у жировій тканині є NK-клітинами, а не ILC1 [56].

Розвиток ожиріння у мишей і людей супроводжується збільшенням кількості NK-клітин у жировій тканині, при відсутності змін вмісту NK-клітин у периферичному руслі крові, тканині печінки у мишей з ожирінням і мишей дикого типу [51]. Приріст пулу NK-клітин відбувається виключно в метаболічно активній жировій тканині. Felix M. Wensveen та співавт. [56] показали, що розвиток ожиріння супроводжується збільшенням субпопуляції CD11b⁺/CD27⁻-клітин і зменшенням субпопуляції CD11b/CD27⁺-клітин у ВЖТ. У ПЖТ загальне представництво NK-клітин практично не змінюється незалежно від ступеня ожиріння. Однак змінюється їх субпопуляційна структура. Так, у людей, які страждають від ожиріння, у ПЖТ спостерігається зменшення субпопуляції цитотоксичних CD56^{dim}CD16^{bright}NK-клітин і збільшення субпопуляції цитокін-секретуючих CD56^{bright}CD16^{dim/neg}NK-клітин [5].

Вважають, що підвищена кількість NK-клітин у жировій тканині більшою мірою обумовлена високим рівнем проліферації резидентних NK-клітин, що спостерігається при розвитку ожиріння [5].

Згідно з даними Byung-Cheol Lee та співавт., запальні ефекти, пов'язані з NK-клітинами, спостерігаються переважно в епідидимальній жировій тканині. Виснаження пулу NK-клітин супроводжується покращенням чутливості тканин печінки і м'язів до дії інсуліну. Автори вважають, що саме епідидимальні NK-клітини є ключовими регуляторами як імунологічного, так і метаболічного гомеостазу в даному депо жирової тканини.

Збільшення представництва NK-клітин, що спостерігається у експериментальних тварин при HFD-індукованому ожирінні, супроводжується зниженням експресії NK-клітинних активуючих рецепторів NKp46 і NKG2D у селезінковій тканині і NKp30 у тканині печінки. NK-клітини експериментальних тварин з HFD-індукованим ожирінням проявляють знижену цитотоксичність щодо пухлинних клітин. Цікаво, що дослідження з використанням адаптивного перенесення NK-клітин продемонструвало, що функціональність NK-клітин залежить від навколишнього метаболічного середовища, оскільки порушений фенотип NK-клітин у мишей з ожирінням може бути відновлений за рахунок трансферу NK-клітин мишей з фізіологічною масою тіла [5].

У жировій тканині під впливом макрофагальних IL-15 або IL-12 виконується IL-активація NK-клітин, і вони починають активно секретувати цитокіни (TNF- α , IFN- γ , GM-CSF) та хемокини (CCL2), сприяючи залученню в сайт запалення й активації інших імунних клітин [3, 40].

Ожиріння супроводжується збільшенням експресії маркерів активації, зокрема CD69, на NK-клітинах в поєднанні з низьким рівнем експресії NKp30 і NKp44 та продукції CCL3 і IFN- γ . Вважають, що дані зміни пов'язані з посиленням ефектів дії лептину, оскільки на NK-клітинах людей з ожирінням вірогідно збільшено представництво його рецепторів [38]. Lydia A. Lynch та співавт. [31] продемонстрували, що хворі з метаболічно нездоровим ожирінням характеризуються зниженою кількістю циркулюючих у периферичному руслі крові NK-клітин і зміненим фенотипом NK-клітин. Зокрема, NK-клітинам даних хворих був притаманний вищий рівень експресії як маркера активації CD69, так і маркерів інгібування NKb1 і CD158b.

Особливу роль у розвитку метазапалення відіграє специфічна субпопуляція NK-клітин, що експресують IL-6Ra і CSFR1, кількість яких значно збільшено як у мишей, так і людей з ожирінням. Абляція NK-клітин, що експресують *Csf1l*, запобігає розвитку ожиріння й інсулінорезистентності. Sebastian Theurich та співавт. [51] продемонстрували, що в умовах ожиріння у ВЖТ збільшується обсяг пулу NK-клітин, що експресують α -субодиницю рецептора IL-6 і рецептор колонієстимулюючого фактора 1 (IL6Ra⁺Csf1r⁺). Абляція IL6Ra⁺Csf1r⁺NK-клітин, або інактивація IL6Ra, або делеція гена *Stat3* в NK-клітинах супроводжується зменшенням ступеня ожиріння, розмірів адипоцитів, рівня інфільтрації ВЖТ Мф і кількості короноподібних структур у ВЖТ експериментальних тварин. У людей представництво IL-6Ra⁺NK-клітин корелює з активністю метазапалення, і профіль експресії їх генів подібний спектру експресії генів NK-клітин у ми-

шей з ожирінням. На думку авторів, ожиріння пов'язане з посиленням IL-6/Stat3-залежної експансії окремих *IL6Ra*- і *CSF1R*-експресуючих NK-клітин як у мишей, так і у людей.

NK-клітини беруть участь в регуляції функціонування Мф жирової тканини. Системна абляція NK-клітин призводить до зниження рівня акумуляції М₁ Мф в жировій тканині й підвищення чутливості тканин до дії інсуліну [37]. Також виснаження пулу NK-клітин супроводжується пригніченням експресії прозапальних генів (*Tnf* і *Igga*) і посиленням експресії протизапальних генів (*Il10* і *Arg1*) у Мф жировій тканині [28].

Ожиріння супроводжується незначним збільшенням представництва IFN- γ -продукуючих епідидимальних NK-клітин, але без посилення продукції IFN- γ окремими NK-клітинами. Цікавим є те, що HFD не індукувала експресію гена *Ifng* в NK-клітинах експериментальних тварин ні в епідидимальній жировій тканині, ні в інших тканинах. Однак ожиріння сприяє вираженому посиленню продукції TNF- α в цілому і значному кількісному приросту пулу TNF- α -продукуючих NK-клітин (60 % TNF- α -продукуючих проти 4 % IFN- γ -продукуючих NK-клітин) в епідидимальній жировій тканині [28]. Згідно з отриманими результатами, автори вважають, що саме TNF- α , а не IFN- γ , які продукуються NK-клітинами, є основним молекулярним активатором М₁ Мф жирової тканини.

Цікаво, що зниження маси тіла й маси жиру тіла шляхом обмеження калорійності асоційоване зі зменшенням кількості NK-клітин у паховій жировій тканині в мишей із HFD-індукованим ожирінням [55].

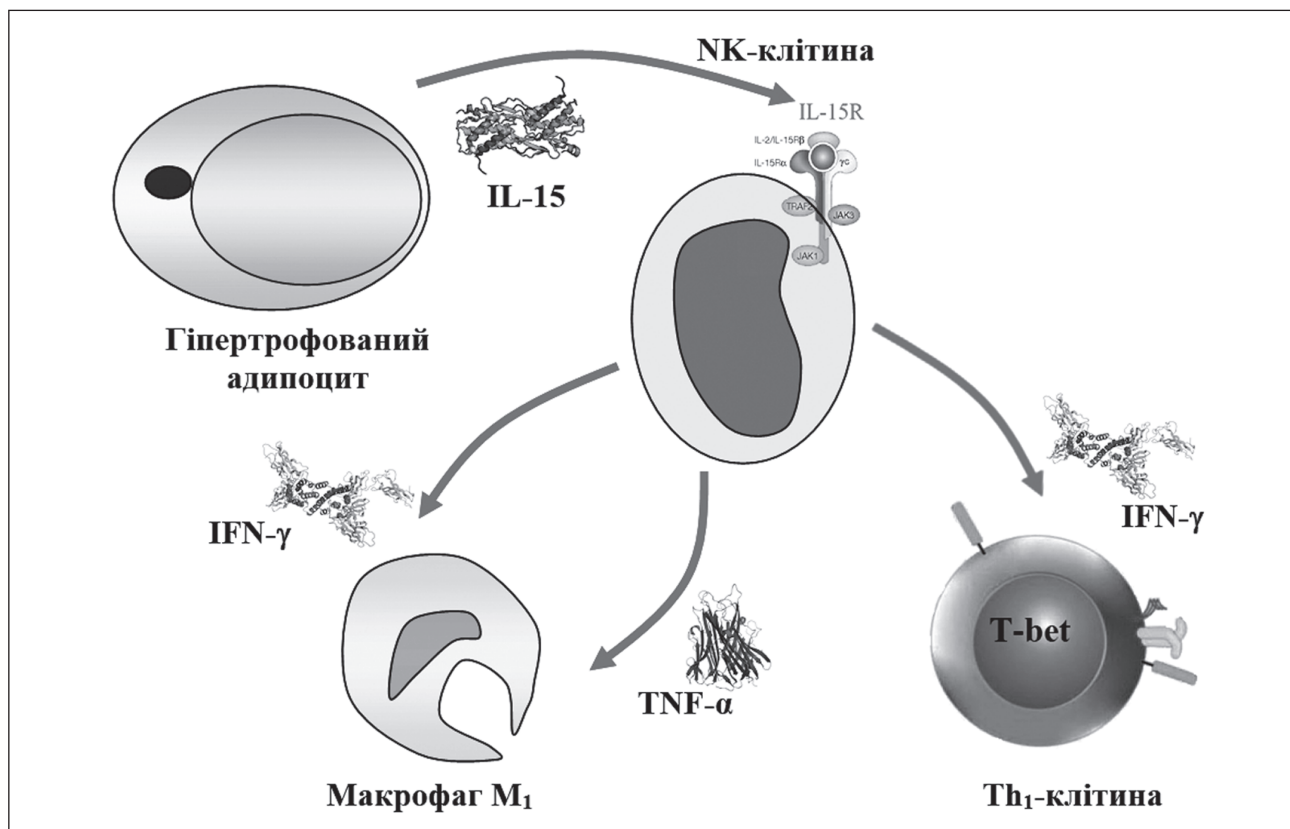


Рисунок 2. Роль NK-клітин у розвитку метазапалення жирової тканини

Таким чином, НК-клітини сприяють розвитку метазапалення жирової тканини. При ожирінні НК-клітини, секретуючи цитокіни TNF- α , IFN- γ , сприяють поляризації Мф і Т-клітин з набуттям прозапального фенотипу: M₁ і Th₁ відповідно. Збільшення жирової тканини супроводжується втратою цитотоксичного потенціалу НК-клітинами, в тому числі спрямованого і проти M₁ Мф. Збільшення кількості M₁ Мф та активація факторів транскрипції NF- κ B й AP-1 в M₁ Мф індукує експресію прозапальних генів, таких як TNF- α і IL-6, що сприяють розвитку інсулінорезистентності (рис. 2) [32].

2.2. Власне ILC1

Власне ILC1-клітини характеризуються експресією CD49a (інтегрину α 1 β 1) і відсутністю експресії генів *EOMES* і *CD49b*. Основною функцією групи ILC1 є високий рівень експресії IFN- γ , який відіграє визначальну роль захисту проти внутрішньоклітинних патогенів. У даний час передбачається, що ILC1 є основним джерелом IFN- γ і TNF- α . Використання специфічних маркерів CD49a, CD127 (IL-7R α) і *Eomes* дозволяє відрізнити ILC1 від НК-клітин [15]. За рівнем презентації рецептора IL-2 розрізняють дві субпопуляції ILC1-клітин: з низькою або відсутньою експресією CD127 (CD127^{lo}) і з високою експресією CD127 (CD127^{hi}). Клітини CD127^{lo}ILC1 характеризуються сигнатурами CD3-CD56⁺NKp44⁺CD103⁺ та CD3-CD56⁺NKp44-CD103⁻. Для CD127^{hi}ILC1 характерний фенотип Lin⁻CD127⁺CRTH2⁺CD117-NKp44⁻. Дані клітини експресують T-bet, але не експресують хемокінові рецептори CCR6, CD103 або CD25 [9, 15].

У мишей на тлі HFD відбувається рання продукція IL-12, яка призводить IL-12R і STAT4-залежним чином до швидкої і селективної проліферації ILC1 у жировій тканині. Розвиток HFD-індукованого ожиріння супроводжується вірогідним збільшенням популяції ILC1 у жировій тканині експериментальних тварин [39].

У найбільш ранній період годування HFD резидентні ILC1 жирової тканини реагують продукцією найбільших кількостей IFN- γ . За продукції IFN- γ ILC1 перевершують усі інші відомі лімфоцитарні IFN- γ -продуценти жирової тканини. Продукція IFN- γ клітинами ILC1 визначає поляризацію моноцитарних Мф в прозапальні M₁ Мф, особливо у ВЖТ, і сприяє розвитку інсулінорезистентності [39]. Основною реакцією активованих ILC1 є IL-12-індукована продукція IFN- γ [39], який пригнічує ILC2 [35]. Цілком імовірно, що дія IFN- γ , синтезованого ILC1, відповідальна за виснаження популяції ILC2 в жировій тканині під час розвитку ожиріння (рис. 3) [30].

3. Роль ILC2 в розвитку метазапалення жирової тканини

У білій жировій тканині при фізіологічних умовах з усієї сукупності вроджених лімфоїдних клітин переважають ILC2, які відрізняються протизапальною спрямованістю функціонування [6]. Клітини ILC2 експресують фактор транскрипції GATA3, рецептори до TSLP, продукують IL-25, IL-33, Th₂-асоційовані цитокіни (IL-4, IL-5 і IL-13) і тканинний репаративний фактор амфірегулін. Також клітини ILC2 жирової тканини, експресуючи на поверхні своєї мембрани

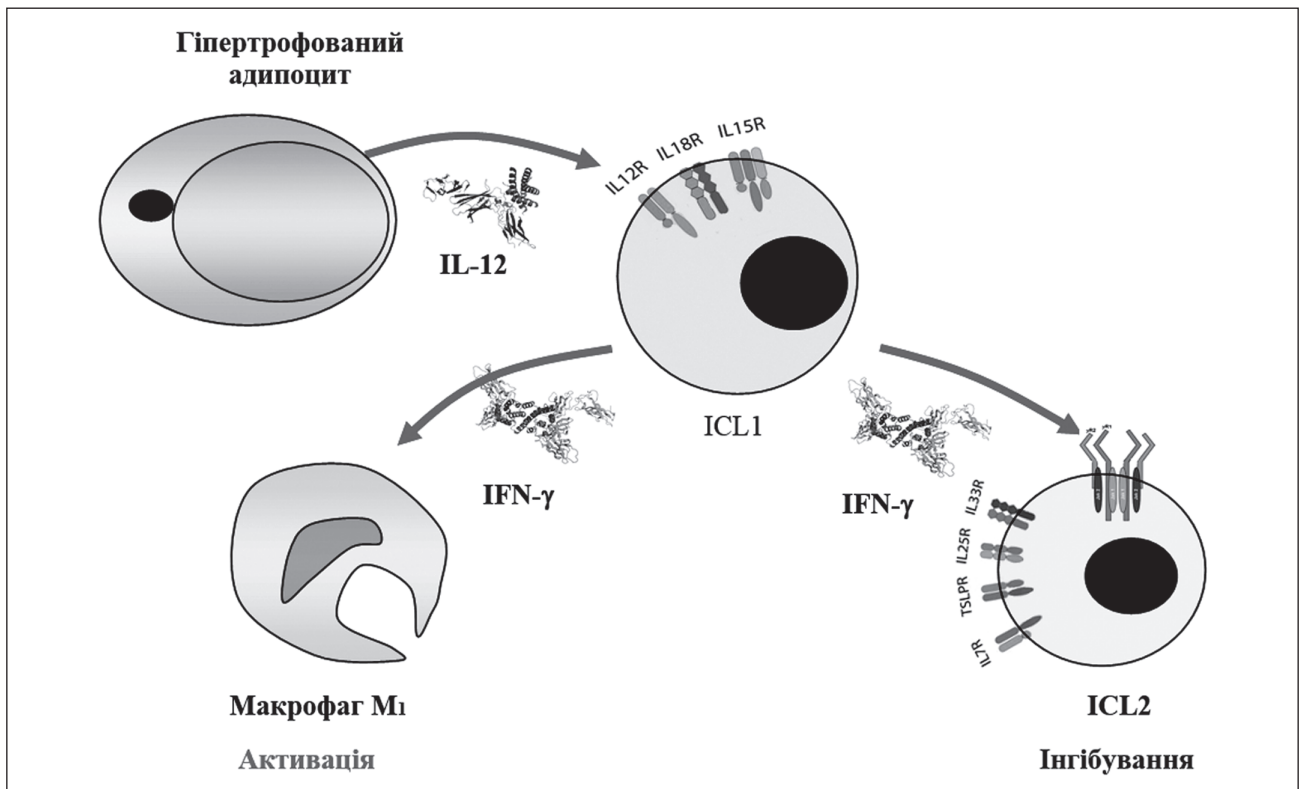


Рисунок 3. Роль ILC1 у розвитку метазапалення жирової тканини

костимулюючу молекулу X40L після дії IL-33, активують Трег-клітини в епідидимальній жировій тканині [19, 25].

Необхідно підкреслити, що ILC2 є основними ініціаторами адипогенеза бежевої жирової тканини, стимулюючи експансію і диференціювання PDGFR α ⁺-клітин-попередників у жировій тканині [19]. Клітини ILC2 активують бежевий адипогенез за рахунок продукції метіонін-енкефалінових пептидів, які безпосередньо стимулюють експресію UCP-1 в адипоцитах [19]. Необхідно підкреслити, що продукovanі IL-4 і IL-13 ILC2 також індукують і диференціювання преадипоцитів у бежеві адипоцити [12].

Як ключовий фактор транскрипції розвитку та функціонування ILC2 виступає GATA3. Переважно ILC2 локалізуються у ВЖТ, де вони є основними продуцентами IL-5 і IL-13, за рахунок яких рекрутуються в жирову тканину й активуються еозинофіли [34]. Викликане ожирінням зменшення пулу ILC2 в жировій тканині знижує рівень продукції IL-5, що, в свою чергу, реструктурує рекрутинг еозинофілів і сприяє накопиченню надлишкового жиру [11, 34].

Клітини ILC2 ВЖТ людини експресують рецептори (IL-33R) до IL-33 [12], в зв'язку з чим основним

індуктором резидентних ILC2 є IL-33 [13]. Джерело IL-33 в жировій тканині залежить від контексту. Встановлено, що високі рівні IL-33 експресують стромальні клітини Gr38⁺-лімфоїдних кластерів, асоційованих з жировою тканиною, Gr38⁺-фіброblastи, катгерин-11⁺-мезенхімальні клітини й ендотеліальні клітини стромальної судинної фракції жирової тканини [6]. Також ILC2 ВЖТ людини експресують рецептори до TSLP, IL-25 [12]. У відповідь на дію IL-33 ILC2 в білій жировій тканині продукують метіонін-енкефаліновий пептид (MetEnk), IL-13 та IL-5. Інтерлейкіни IL-13 та IL-5 індукують рекрутування, активацію еозинофілів і поляризацію M₁ Мф в M₂ Мф. Пептид MetEnk в поєднанні з M₂ Мф і еозинофілами забезпечує захист від розвитку запалення при ожирінні.

Лімфоцити ILC2 переважно продукують Th₂-асоційовані цитокіни (IL-4, IL-5 та IL-13) (рис. 4) [42] і IL-9, який підтримує накопичення тучних клітин [26].

Продемонстровано, що кількість та активність ILC2 у ВЖТ людини під час ожиріння вірогідно знижуються [12].

З огляду на те, що при фізіологічній масі тіла активність запалення пригнічується секретованими ILC2 IL-5 і IL-13, які сприяють активації M₂ Мф, еозинофілів і Th₂-клітин, зниження

представництва ILC2 сприяє розвитку метазапалення жирової тканини.

IL-33-стимульовані ILC2 в підшлунковій залозі можуть стимулювати DC до секреції ретиноевої кислоти, яка сприяє секреції інсуліну β -клітинами [18].

4. Роль ILC3 в розвитку метазапалення жирової тканини

Популяція ILC3 представлена клітинами, експресуючими фактор транскрипції ROR γ t і продукує цитокіни IL-22. Питома вага популяції ILC3 серед лімфоцитів власної пластинки становить менше 5 %, але даний тип клітин є основним джерелом IL-22, який відіграє ключову роль в імунному захисті слизових оболонок організму. У даний час виділено дві субпопуляції ILC3: індуктори лімфоїдної тканини (LTi) CCR6⁺ILC3 і CCR6-ILC3, які у людини, в свою чергу, діляться на дві групи — NKp44⁺ та NKp44⁻. CCR6⁺ILC3, окрім IL-22, продукують і IL-17 [14, 21].

Основними активаторами ILC3 є IL-1 β , IL-2, IL-23 [46, 47].

Продемонстровано, що IL-17 і IL-22, які продукують

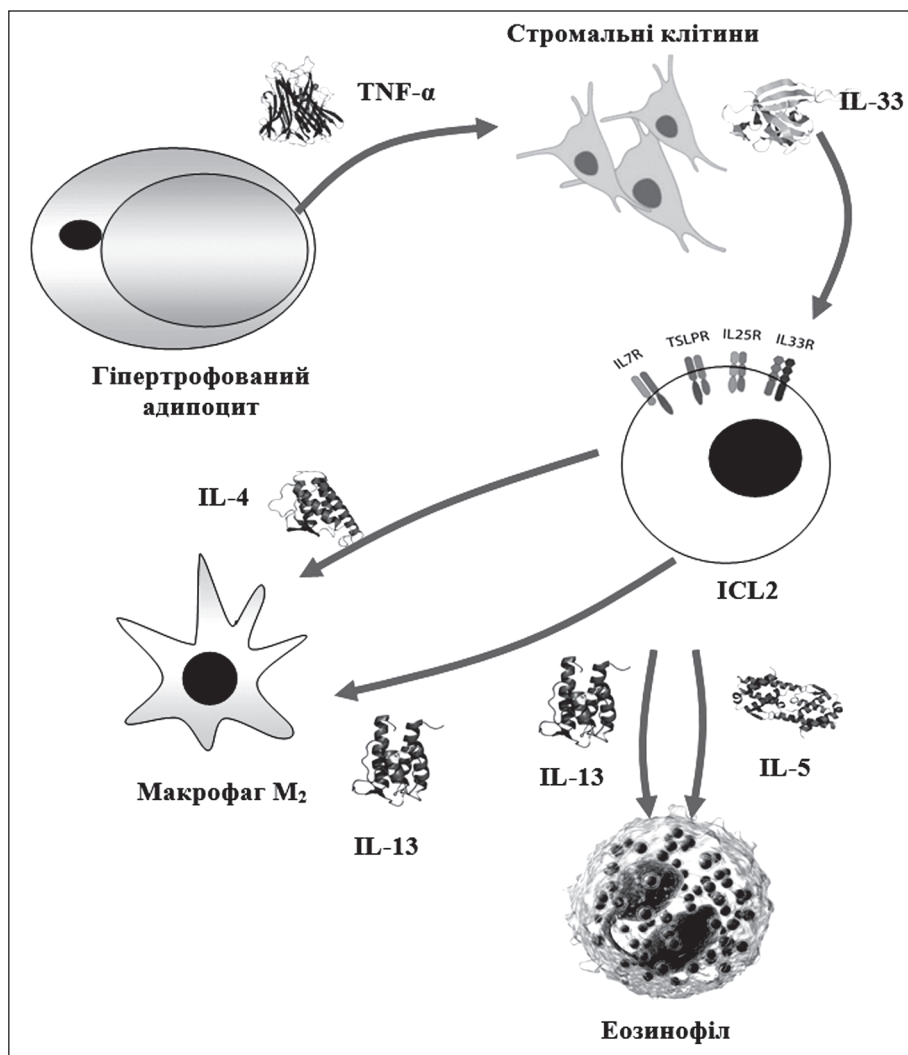


Рисунок 4. Протизапальна роль ICL2 в жировій тканині

Таблиця 1. Клітини імунної системи, які продукують IL-17 [7, 17, 41, 52]

Тип клітин	Індукуючий ліганд та його рецептор	Ефекторний цитокін	Локалізація клітин	Фактори транскрипції
CD3 ⁺ CD27 ⁻ γδT-клітини	IL-23–IL-23R; IL-1–IL-1R; RAE1 або MICA–KLRK1; β-глюкан–дектин 1; PAMP–TLR	IL-17	Слизові, шкіра	RORγt, RUNX1, AHR і IRF4?
CD1d ⁺ CD3 ⁺ KLRB1 ⁻ iNKT-клітини	IL-23–IL-23R; гліколіпід–CD1d	IL-17	Печінка, легені, шкіра	RORγt
CD3 ⁻ NKp46 ⁺ -клітини	IL-23–IL-23R; RAE1 або MICA– KLRK1; IL-15–IL-15R	IL-17	Слизові, шкіра	RORγt, AHR, IRF4 і ID2
CD3 ⁻ CD4 ⁺ KIT ⁺ THY1 ⁺ LTi- подібні клітини	IL-23–IL-23R; IL-7–IL-7R; PAMP–TLR	IL-17 та IL-23	Власна пластинка слизових оболонок, селезінка	RORγt, ID2, AHR і STAT3
THY1 ⁺ SCA1 ⁺ CD3 ⁻ CD4 ⁻ KIT ⁻ -клітини	IL-23–IL-23R; IL-7–IL-7R	IL-17, IL-23, IFN-γ	Власна пластинка слизових оболонок	RORγt і T-bet (AHR–)
GR1 ⁺ CD11b ⁺ -клітини	PAMP–TLR	IL-17	Легені та нирки	?

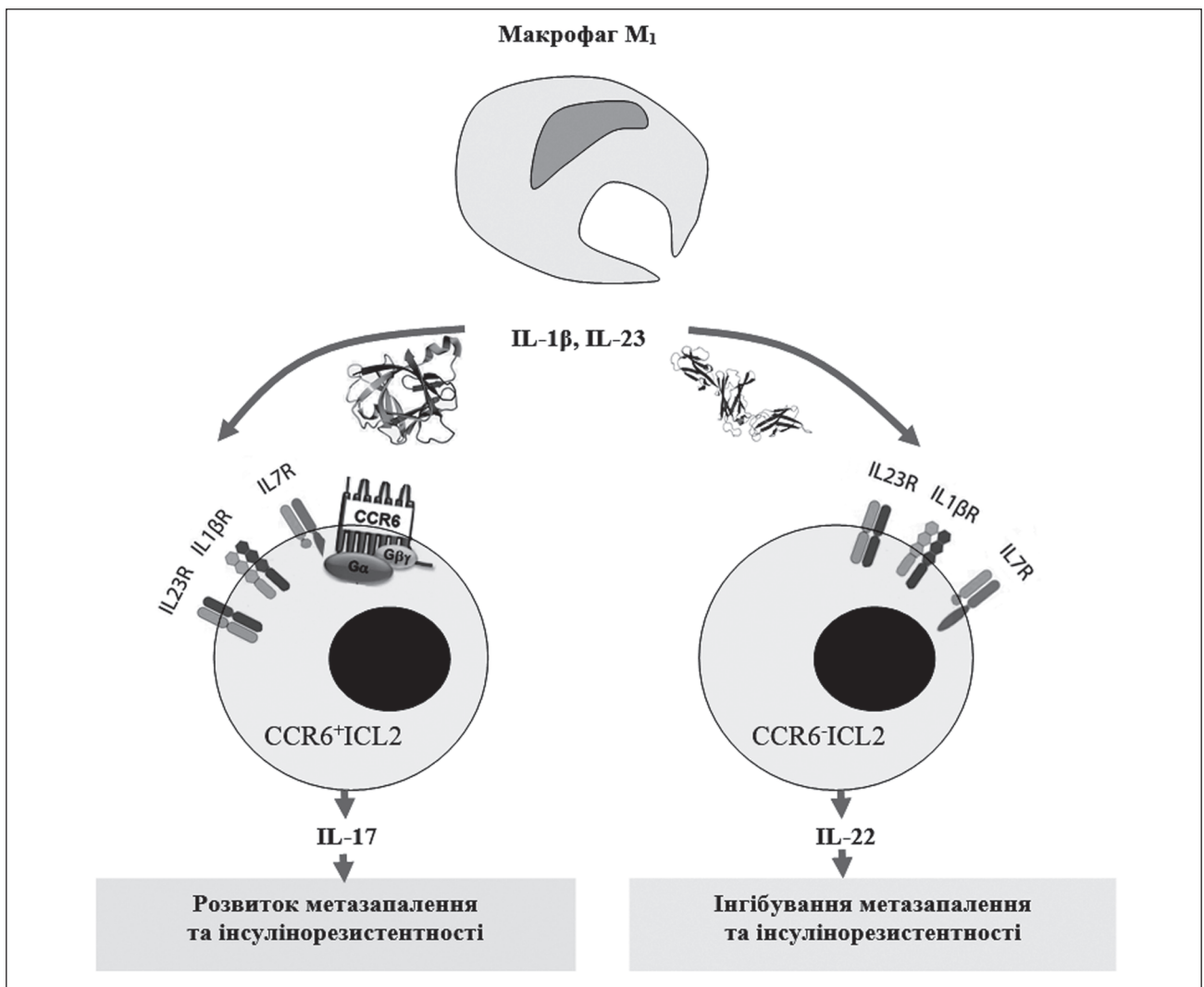


Рисунок 5. Дуальна роль ICL3 в розвитку метазапалення жирової тканини і метаболічних порушень

ILC3, надають різноспрямовану дію на розвиток метазапалення: IL-17 сприяє запальному процесу, а IL-22 пригнічує активність запалення і збільшує ступінь сенситивності до дії інсуліну (рис. 5).

Так, у мишей на тлі HFD, що проводилась протягом 12 тижнів, розвивалися ожиріння й гіперреактивність дихальних шляхів, залежні від продукції IL-17A і активності NLRP3-інфламасоми. В огрядних мишей з нокаутом гена *Il17a*^{-/-} або *Nlrp3*^{-/-} не виникало гіперреактивності дихальних шляхів і підвищення активності запального процесу. Показано, що запальний процес був пов'язаний з експансією CCR6⁺ILC3, кількість яких залежала від продукуемого Мф IL-1β й адипоцитами IL-2 [27, 46].

Інтерлейкін IL-17, крім ICL3, продукують й інші імуніцити (табл. 1).

Клітини CCR6⁺ILC3 є ключовими продуцентами IL-22, який знижує ступінь метаболічних порушень, у тому числі інсулінорезистентності та гіперглікемії. Продемонстровано, що миші з нокаутним геном *Il22r*^{-/-} характеризуються високим ризиком розвитку HFD-індукованого ожиріння й інсулінорезистентності [54].

Висновки

На даний час кількості дослідницьких робіт, присвячених вивченню ролі НК-клітин і ILC в розвитку запалення жирової тканини при ожирінні та інсулінорезистентності, вкрай недостатньо. Цілком імовірно, що відносно високий вміст ILC2 у фізіологічній жировій тканині є необхідним клітинним механізмом, який підтримує протизапальний стан жирової тканини як органу з високим вмістом прозапальних молекулярних тригерів. Розвиток ожиріння супроводжується збільшенням представництва НК-клітин, ILC1 і зниженням кількості ILC2 в епідидимальній жировій тканині. Збільшення популяцій НК-клітин і ILC1 сприяє акумуляції та активації як M₁ Мф, так і Th₁-клітин. Зниження рівня ILC2 супроводжується зменшенням пулів M₂ Мф та еозинофілів. Також відбуваються пов'язані з ожирінням зміни рівня активності рецепторів NKG2D, NKp46 НК-клітин і функціональної активності клітин усіх субпопуляцій вроджених лімфоїдних клітин. Популяція ILC3 відіграє дуальну роль: за рахунок продукції IL-22 перешкоджає процесу запалення, а за рахунок продукції IL-17 сприяє розвитку метазапалення. Можна вважати, що популяція вроджених лімфоїдних клітин бере участь у тонкій регуляції функціонування ефекторних клітин імунної системи. При фізіологічному стані популяції ILC підтримує «стан спокою», а при розвитку ожиріння — механізми елімінації гіпертрофованих адипоцитів.

Розробка медикаментозних підходів регуляції активності ILC може відкрити нові можливості лікування ожиріння й попередження розвитку метаболічних порушень.

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

References

1. Abaturov AE. *Metabolic syndrome in children (lecture)*. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2007;10:57-65. (in Russian).
2. Abaturov AE. *Features of the metabolic syndrome in children*. *Dytiachyi likar*. 2011;(11):54-61. (in Russian).
3. Al-Attar A, Presnell SR, Clasey JL, et al. *Human Body Composition and Immunity: Visceral Adipose Tissue Produces IL-15 and Muscle Strength Inversely Correlates with NK Cell Function in Elderly Humans*. *Front Immunol*. doi:10.3389/fimmu.2018.00440.
4. Artis D, Spits H. *The biology of innate lymphoid cells*. *Nature*. 2015 Jan 15;517(7534):293-301. doi:10.1038/nature14189.
5. Bähr I, Spielmann J, Quandt D, Kielstein H. *Obesity-Associated Alterations of Natural Killer Cells and Immunosurveillance of Cancer*. *Front Immunol*. 2020 Mar 13;11:245. doi:10.3389/fimmu.2020.00245.
6. Bénézech C, Jackson-Jones LH. *ILC2 Orchestration of Local Immune Function in Adipose Tissue*. *Front Immunol*. 2019 Feb 7;10:171. doi:10.3389/fimmu.2019.00171.
7. Beringer A, Miossec P. *IL-17 and IL-17-producing cells and liver diseases, with focus on autoimmune liver diseases*. *Autoimmun Rev*. 2018 Dec;17(12):1176-1185. doi:10.1016/j.autrev.2018.06.008.
8. Biobaku F, Ghanim H, Batra M, Dandona P. *Macronutrient-Mediated Inflammation and Oxidative Stress: Relevance to Insulin Resistance, Obesity, and Atherogenesis*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Dec 1;104(12):6118-6128. doi:10.1210/je.2018-01833.
9. Björklund ÅK, Forkel M, Picelli S, et al. *The heterogeneity of human CD127(+) innate lymphoid cells revealed by single-cell RNA sequencing*. *Nat Immunol*. 2016 Apr;17(4):451-60. doi:10.1038/ni.3368.
10. Bolus WR, Hasty AH. *Contributions of innate type 2 inflammation to adipose function*. *J Lipid Res*. 2019 Oct;60(10):1698-1709. doi:10.1194/jlr.R085993.
11. Bonamichi BDSF, Lee J. *Unusual Suspects in the Development of Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance: NK cells, iNKT cells, and ILCs*. *Diabetes Metab J*. 2017 Aug;41(4):229-250. doi:10.4093/dmj.2017.41.4.229.
12. Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, et al. *Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity*. *Nature*. 2015 Mar 12;519(7542):242-6. doi:10.1038/nature14115.
13. Cayrol C, Girard JP. *Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family*. *Immunol Rev*. 2018 Jan;281(1):154-168. doi:10.1111/immr.12619.
14. Cella M, Fuchs A, Vermi W, et al. *A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity*. *Nature*. 2009 Feb 5;457(7230):722-5. doi:10.1038/nature07537.
15. Cortez VS, Colonna M. *Diversity and function of group 1 innate lymphoid cells*. *Immunol Lett*. 2016 Nov;179:19-24. doi:10.1016/j.imlet.2016.07.005.
16. Cortez VS, Robinette ML, Colonna M. *Innate lymphoid cells: new insights into function and development*. *Curr Opin Immunol*. 2015 Feb;32:71-7. doi:10.1016/j.coi.2015.01.004.
17. Cua DJ, Tato CM. *Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system*. *Nat Rev Immunol*. 2010 Jul;10(7):479-89. doi:10.1038/nri2800.
18. Dalmas E, Lehmann FM, Dror E, et al. *Interleukin-33-Activated Islet-Resident Innate Lymphoid Cells Promote Insulin Secretion through Myeloid Cell Retinoic Acid Production*. *Immunity*. 2017 Nov 21;47(5):928-942.e7. doi:10.1016/j.immuni.2017.10.015.
19. Eberl G, Colonna M, Di Santo JP, McKenzie AN. *Innate lymphoid cells. Innate lymphoid cells: a new paradigm in immunology*. *Science*. 2015 May 22;348(6237):aaa6566. doi:10.1126/science.aaa6566.

20. Ebihara T, Taniuchi I. Transcription Factors in the Development and Function of Group 2 Innate Lymphoid Cells. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 19;20(6):1377. doi:10.3390/ijms20061377.
21. Ebihara T. Dichotomous Regulation of Acquired Immunity by Innate Lymphoid Cells. *Cells*. 2020 May 11;9(5):1193. doi:10.3390/cells9051193.
22. Elemam NM, Hannawi S, Maghazachi AA. Innate Lymphoid Cells (ILCs) as Mediators of Inflammation, Release of Cytokines and Lytic Molecules. *Toxins (Basel)*. 2017 Dec 10;9(12):398. doi:10.3390/toxins9120398.
23. Fox CK, Gross AC, Bomberg EM, et al. Severe Obesity in the Pediatric Population: Current Concepts in Clinical Care. *Curr Obes Rep*. 2019 Sep;8(3):201-209. doi:10.1007/s13679-019-00347-z.
24. Fuchs A. ILC1s in Tissue Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2016 Mar 22;7:104. doi:10.3389/fimmu.2016.00104.
25. Halim TYF, Rana BMJ, Walker JA, et al. Tissue-Restricted Adaptive Type 2 Immunity Is Orchestrated by Expression of the Costimulatory Molecule OX40L on Group 2 Innate Lymphoid Cells. *Immunity*. 2018 Jun 19;48(6):1195-1207.e6. doi:10.1016/j.immuni.2018.05.003.
26. Kabata H, Moro K, Koyasu S. The group 2 innate lymphoid cell (ILC2) regulatory network and its underlying mechanisms. *Immunol Rev*. 2018 Nov;286(1):37-52. doi:10.1111/imr.12706.
27. Kim HY, Lee HJ, Chang YJ, et al. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat Med*. 2014 Jan;20(1):54-61. doi:10.1038/nm.3423.
28. Lee BC, Kim MS, Pae M, et al. Adipose Natural Killer Cells Regulate Adipose Tissue Macrophages to Promote Insulin Resistance in Obesity. *Cell Metab*. 2016 Apr 12;23(4):685-98. doi:10.1016/j.cmet.2016.03.002.
29. Lee MW, Odegaard JI, Mukundan L, et al. Activated type 2 innate lymphoid cells regulate beige fat biogenesis. *Cell*. 2015 Jan 15;160(1-2):74-87. doi:10.1016/j.cell.2014.12.011.
30. Lim AI, Menegatti S, Bustamante J, et al. IL-12 drives functional plasticity of human group 2 innate lymphoid cells. *J Exp Med*. 2016 Apr 4;213(4):569-83. doi:10.1084/jem.20151750.
31. Lynch LA, O'Connell JM, Kwasnik AK, Cawood TJ, O'Farrelly C, O'Shea DB. Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient? *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Mar;17(3):601-5. doi:10.1038/oby.2008.565.
32. McNelis JC, Olefsky JM. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity*. 2014 Jul 17;41(1):36-48. doi:10.1016/j.immuni.2014.05.010.
33. Mjösberg J, Spits H. Human innate lymphoid cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Nov;138(5):1265-1276. doi:10.1016/j.jaci.2016.09.009.
34. Molofsky AB, Nussbaum JC, Liang HE, et al. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. *J Exp Med*. 2013 Mar 11;210(3):535-49. doi:10.1084/jem.20121964.
35. Molofsky AB, Van Gool F, Liang HE, et al. Interleukin-33 and Interferon- γ Counter-Regulate Group 2 Innate Lymphoid Cell Activation during Immune Perturbation. *Immunity*. 2015 Jul 21;43(1):161-74. doi:10.1016/j.immuni.2015.05.019.
36. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014 Feb 26;311(8):806-14. doi:10.1001/jama.2014.732.
37. O'Rourke RW, Meyer KA, Neeley CK, et al. Systemic NK cell ablation attenuates intra-abdominal adipose tissue macrophage infiltration in murine obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Oct;22(10):2109-14. doi:10.1002/oby.20823.
38. O'Shea D, Hogan AE. Dysregulation of Natural Killer Cells in Obesity. *Cancers (Basel)*. 2019 Apr 23;11(4):573. doi:10.3390/cancers11040573.
39. O'Sullivan TE, Rapp M, Fan X, et al. Adipose-Resident Group 1 Innate Lymphoid Cells Promote Obesity-Associated Insulin Resistance. *Immunity*. 2016 Aug 16;45(2):428-41. doi:10.1016/j.immuni.2016.06.016.
40. O'Sullivan TE, Sun JC, Lanier LL. Natural Killer Cell Memory. *Immunity*. 2015 Oct 20;43(4):634-45. doi:10.1016/j.immuni.2015.09.013.
41. Papotto PH, Ribot JC, Silva-Santos B. IL-17+ $\gamma\delta$ T cells as kick-starters of inflammation. *Nat Immunol*. 2017 May 18;18(6):604-611. doi:10.1038/ni.3726.
42. Price AE, Liang HE, Sullivan BM, et al. Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 22;107(25):11489-94. doi:10.1073/pnas.1003988107.
43. Rolot M, O'Sullivan TE. Living with Yourself: Innate Lymphoid Cell Immunometabolism. *Cells*. 2020 Feb 1;9(2):334. doi:10.3390/cells9020334.
44. Ruiz-Sánchez BP, Cruz-Zárate D, Estrada-García I, Wong-Baeza I. Innate lymphoid cells and their role in immune response regulation. *Rev Alerg Mex*. 2017 Jul-Sep;64(3):347-363. doi:10.29262/ram.v64i3.284. (in Spanish).
45. Ryder JR, Fox CK, Kelly AS. Treatment Options for Severe Obesity in the Pediatric Population: Current Limitations and Future Opportunities. *Obesity (Silver Spring)*. 2018 Jun;26(6):951-960. doi:10.1002/oby.22196.
46. Sasaki T, Moro K, Kubota T, et al. Innate Lymphoid Cells in the Induction of Obesity. *Cell Rep*. 2019 Jul 2;28(1):202-217.e7. doi:10.1016/j.celrep.2019.06.016.
47. Satoh-Takayama N. Heterogeneity and diversity of group 3 innate lymphoid cells: new cells on the block. *Int Immunol*. 2016 Jan;28(1):29-34. doi:10.1093/intimm/dxv054.
48. Sonnenberg GF, Hepworth MR. Functional interactions between innate lymphoid cells and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2019 Oct;19(10):599-613. doi:10.1038/s41577-019-0194-8.
49. Spits H, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol*. 2013 Feb;13(2):145-9. doi:10.1038/nri3365.
50. Tait Wojno ED, Artis D. Emerging concepts and future challenges in innate lymphoid cell biology. *J Exp Med*. 2016 Oct 17;213(11):2229-2248. doi:10.1084/jem.20160525.
51. Theurich S, Tsaousidou E, Hanssen R, et al. IL-6/Stat3-Dependent Induction of a Distinct, Obesity-Associated NK Cell Subpopulation Deteriorates Energy and Glucose Homeostasis. *Cell Metab*. 2017 Jul 5;26(1):171-184.e6. doi:10.1016/j.cmet.2017.05.018.
52. Valeri M, Raffatelli M. Cytokines IL-17 and IL-22 in the host response to infection. *Pathog Dis*. 2016 Dec;74(9):ftw111. doi:10.1093/femspd/ftw111.
53. Vivier E, Artis D, Colonna M, et al. Innate Lymphoid Cells: 10 Years On. *Cell*. 2018 Aug 23;174(5):1054-1066. doi:10.1016/j.cell.2018.07.017.
54. Wang X, Ota N, Manzanillo P, et al. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes. *Nature*. 2014 Oct 9;514(7521):237-41. doi:10.1038/nature13564.
55. Wasinski F, Bacurau RF, Moraes MR, et al. Exercise and caloric restriction alter the immune system of mice submitted to a high-fat diet. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:395672. doi:10.1155/2013/395672.
56. Wensveen FM, Jelenčić V, Valentić S, et al. NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance. *Nat Immunol*. 2015 Apr;16(4):376-85. doi:10.1038/ni.3120.

Отримано/Received 06.07.2020

Рецензовано/Revised 18.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 26.07.2020 ■

Information about authors

A.E. Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

H.O. Nikulina, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Абатуров А.Е., Никулина А.А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

Значение врожденных лимфоидных клеток в развитии метавоспаления жировой ткани при ожирении

Резюме. В литературном обзоре приведены современные представления о роли врожденных лимфоидных клеток в развитии метавоспаления жировой ткани при ожирении, которое в последнее время приобрело эпидемический характер, особенно в подростковой возрастной группе. В статье представлены данные по организации популяции врожденных лимфоидных клеток (ILC), которые по спектру своих субпопуляций представляют собой как бы врожденный клеточный аналог CD4⁺ Т-лимфоцитов клеток, но не экспрессируют рецепторы антигена и не способны к клональной экспансии. Приведены основные типы ILC, а именно ILC1, представляющие собой аналог Th₁-клеток, ILC2 — Th₂-клеток, а ILC3 — Th₁₇- и Th₂₂-клеток, а также их основные функциональные свойства и структурные особенности. Развитие ожирения сопровождается увеличением представительства NK-клеток, ILC1 и снижением количества ILC2 в эпидидимальной жировой ткани. Представленные данные свидетельствуют, что основной функцией группы ILC1 является высокий уровень экспрессии IFN- γ и TNF- α , что играет определяющую роль защиты против внутриклеточных патогенов, а использование специфических маркеров CD49a, CD127 (IL-7R α) и Eomes позволяет отличить ILC1 от NK-клеток. В то же время относительно высокое содер-

жание ILC2 в физиологической жировой ткани является необходимым клеточным механизмом, который поддерживает противовоспалительное состояние жировой ткани как органа с высоким содержанием провоспалительных молекулярных триггеров. Увеличение популяций NK-клеток и ILC1 способствует аккумуляции и активации как M₁ Мф, так и Th₁-клеток. Снижение уровня ILC2 сопровождается уменьшением пулов M₂ Мф и эозинофилов. В качестве ключевого фактора транскрипции развития и функционирования ILC2 выступает GATA3. Популяция ILC3 представлена клетками, экспрессирующими фактор транскрипции ROR γ t и продуцирующими IL-22. Популяция ILC3 играет дуальную роль: за счет продукции IL-22 препятствует процессу воспаления, а за счет продукции IL-17 способствует развитию метавоспаления. Таким образом, можно считать, что популяция врожденных лимфоидных клеток участвует в тонкой регуляции функционирования эффекторных клеток иммунной системы. При физиологическом состоянии популяция ILC поддерживает «состояние покоя», а при развитии ожирения — механизмы элиминации гипертрофированных адипоцитов.

Ключевые слова: ожирение; дети; метавоспаление; жировая ткань; врожденные лимфоидные клетки; обзор

A.E. Abaturov, A.A. Nikulina

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

The importance of innate lymphoid cells in the development of meta-inflammation of adipose tissue in obesity

Abstract. The literature review presents modern ideas about the role of innate lymphoid cells in the development of meta-inflammation of adipose tissue in obesity, which has recently become epidemic, especially in the adolescent group. The article presents the data on the organization of the population of innate lymphoid cells (ILC), which, according to the spectrum of their subpopulations, represent, as it were, an innate cellular analogue of CD4⁺ T-lymphocytes cells but do not express antigen receptors and are not capable of clonal expansion. The main types of ILCs are presented, namely ILC1, which are analogous to Th₁ cells, ILC2 — Th₂ cells, and ILC3 — Th₁₇ and Th₂₂ cells, as well as their main functional properties and structural features. The development of obesity is accompanied by an increase in the representation of NK cells, ILC1, and a decrease in the amount of ILC2 in the epididymal adipose tissue. The presented data indicate that the main function of the ILC1 group is a high level of expression of IFN- γ and TNF- α , which has a defining role of protection against intracellular pathogens, and the use of specific markers CD49a, CD127 (IL-7R α), and Eomes makes it possible to distinguish ILC1 from NK cells. At the same time, the relatively high content of ILC2

in physiological adipose tissue is a necessary cellular mechanism that maintains the anti-inflammatory state of adipose tissue as an organ with a high content of pro-inflammatory molecular triggers. An increase in the populations of NK cells and ILC1 promotes the accumulation and activation of both M₁ M ϕ and Th₁ cells. The decrease in the ILC2 level is accompanied by a decrease in the M₂ M ϕ and eosinophil pools. GATA3 acts as a key transcription factor for the development and functioning of ILC2. The ILC3 population is represented by cells expressing the transcription factor ROR γ t and producing IL-22. The ILC3 population plays a dual role: due to the production of IL-22, it prevents the process of inflammation, and due to the production of IL-17, it promotes the development of meta-inflammation. Thus, it can be assumed that the population of innate lymphoid cells is involved in the fine regulation of the functioning of the effector cells of the immune system. In the physiological state of the population, the ILC maintains a "state of rest", and in the development of obesity, the mechanisms of elimination of hypertrophied adipocytes.

Keywords: obesity; children; meta-inflammation; adipose tissue; innate lymphoid cells; review